

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ
ՆԱԽԱԼՄԱՐԱՆ

Խաչիկ Նակոբյան

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱ

Ուսումնական ձեռնարկ

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
ՖԱՐՄԱՅԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ**

ԽԱՉԻԿ ՀԱԿՈՔՅԱՆ

**ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱ**

**ԵՐԵՎԱՆ
ԵՊՀ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
2023**

ՀՏԴ 615.03(075.8)

ԳՄԴ 52.815ց73

Հ 177

*Հրատարակության և երաշխավորել
ԵՊՀ գիտական խորհուրդը:*

Հակոբյան Խ. Ս.

Հ 177 Կլինիկական դեղակինետիկա / Խ. Ս. Հակոբյան: -Եր., ԵՊՀ
հրատ., 2023, 216 էջ:

Ուսումնական ձեռնարկը նվիրված է դեղերի կլինիկական դեղաբանության գործնական ասպեկտներին և ռացիոնալ դեղաբուժության ժամանակակից սկզբունքներին: Մեծ քանակությամբ փաստական նյութի հիման վրա ամփոփված են դեղերի ռացիոնալ ընտրության, կիրառման և դեղաչափավորման, կողմնակի ազդեցությունների վերլուծության հիմնական սկզբունքները: Առանձնահատուկ ուշադրություն է դարձվել դեղային փոխազդեցություններին, որոնք դեղային բուժման ընթացքում առաջացած խնդիրների ամենատարածված պատճառն են: Դիտարկվում են մաս իրավիճակներ, երբ անհրաժեշտ է ճշգրտել դեղերի նշանակումը կամ իրականացնել թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում:

Ձեռնարկը նախատեսված է բարձրագույն բժշկական ուսումնական հաստատությունների, դեղագործական ինստիտուտների և ֆակուլտետների ուսանողների համար: Այն կարող է օգտակար լինել մաս կլինիկական դեղաբանների և գործնական առողջապահության մասնագետների համար:

ՀՏԴ 615.03(075.8)

ԳՄԴ 52.815ց73

ISBN 978-5-8084-2629-0

<https://doi.org/10.46991/YSUPH/9785808426290>

© ԵՊՀ հրատ., 2023

© Հակոբյան Խ. Ս., 2023

Նախաբան

Ժամանակակից բժշկությունը չի կարող հիմնվել դեղային բուժման էմպիրիկ սխեմաների վրա: Նույնիսկ այն դեպքում, երբ հիվանդությունը ճշգրիտ ախտորոշված է, և բուժման սկզբունքները մշակված են ապացուցողական բժշկության տեսանկյունից, բուժող բժշկին անհրաժեշտ է լուծել հետևյալ խնդիրները.

- առկա անալոգներից ընտրել կոնկրետ դեղ,
- ընտրել բուժման ռեժիմ՝ հաշվի առնելով հիվանդի տարիքը, սեռը, ազգությունը և հիվանդի այլ առանձնահատկությունները, հղիությունը կամ հիվանդությունները, որոնք կարող են ազդել բուժման արդյունավետության կամ դրա կողմնակի ազդեցությունների զարգացման վրա,
- հաշվի առնել հիվանդի ընդունած այլ դեղերի, ավանդական բժշկության միջոցների, ինչպես նաև սննդի բաղադրիչների հետ փոխազդեցության հնարավորությունը,
- զգուշացնել հիվանդին դեղային բուժման կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հնարավորության մասին, և եթե դրանք դրսևորվեն, որոշում կայացնել բուժումը շարունակել, չեղարկել կամ հարմարեցնել,
- բացատրել հիվանդին, թե ինչու է ընտրվել բուժման տվյալ, այլ ոչ թե այլընտրանքային մեթոդը, դեղային բուժմանը ուշադիր հետևելու կարևորությունը, դեղը նմանատիպով փոխարինելու հնարավորության կամ անհնարինության մասին:

Երբ հիվանդության բուժման համար դեղն արդեն ընտրված է, ապա ***նվազագույն կողմնակի երևույթներով առավելագույն բուժական արդյունքի*** հասնելու համար անհրաժեշտ է արյան և հյուսվածքների մեջ իրականացնել դեղանյութի կոնցենտրացիայի մշտադիտարկում (որոշակի ժամանակահատվածում կոնցենտրացիայի չափում):

Հենց կոնցենտրացիան է, որ որոշում է դեղանյութի համակարգային ազդեցությունը, նրա փոխազդեցությունը թիրախ օրգանների

հետ, դրական և բացասական ազդեցությունները բջիջների, հյուսվածքների և օրգան համակարգերի վրա:

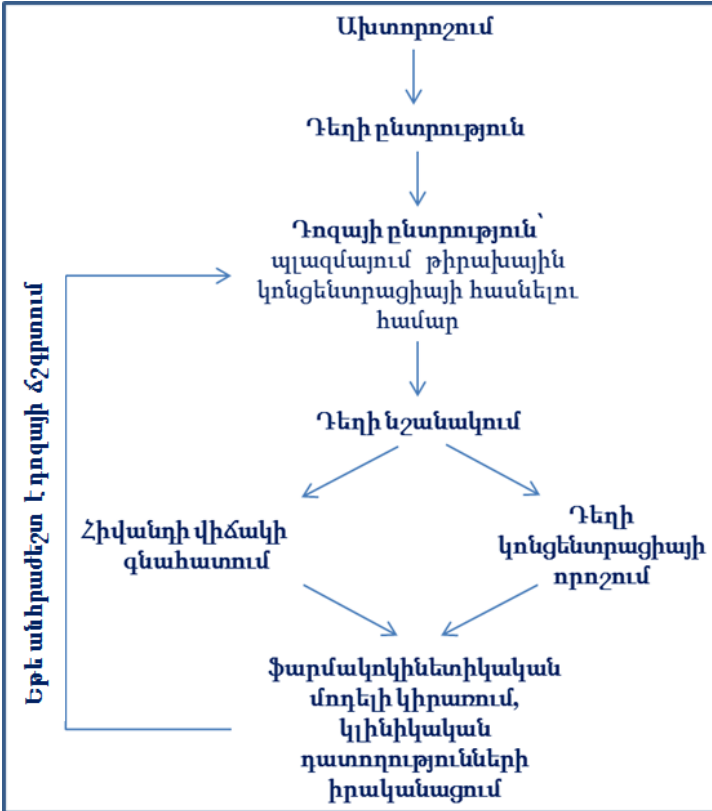
Օրգանիզմում դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխության օրինաչափություններն ուսումնասիրվում են **դեղակլինետիկայի** կողմից:

Այն դեղաբանության մի բաժինն է, որն ուսումնասիրում է օրգանիզմում դեղերի ներծծման, տեղաբաշխման, կուտակման, նյութափոխանակության և արտազատման պրոցեսները:

Ըստ դեղակլինետիկական տվյալների՝ որոշվում է այս կամ այն դեղի դեղաչափը, ներմուծման առավել նպատակահարմար ուղին, դեղաչափավորման կարգը և դեղաբուժման տևողությունը:

Դեղակլինետիկայի տեսական մասը հիմնված է օրգանիզմում դեղանյութերի կոնցենտրացիայի փոփոխման գործընթացների վերլուծության մաթեմատիկական մեթոդների վրա, իսկ կլինիկական մասը դեղակլինետիկական սկզբունքների կիրառումն է առանձին հիվանդների վրա՝ բուժման ընթացքում դեղերի անվտանգ և արդյունավետ կիրառման և կառավարման համար: Այն հիմնված է **թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման (ԹԴՄ)**՝ կենսաբանական հյուսվածքներում և հեղուկներում դեղանյութի կոնցենտրացիայի որոշման վրա:

Սա թույլ է տալիս օպտիմալացնել և ընտրել հիվանդին բուժում նշանակելու անհատական ռեժիմ՝ ապահովելով առավելագույն թերապևտիկ ազդեցություն և անվտանգություն (Մխենյան 1):



Սխեմա 1. Թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման միջոցով դեղաչափի վերաբերյալ որոշումներ կայացնելու գործընթացը

Դեղակինետիկայի քանակական և որակական մեթոդներն ամենօրյա օգտագործման համար բարդ են, թանկարժեք և շատ դեպքերում արդարացված չեն, քանի որ կան դեղերի դեղաչափման և դրանց շտկման հաստատված լավ սխեմաներ՝ հաշվի առնելով հիվանդների անհատական առանձնահատկությունները:

Երբեմն ԹԴՄ-ն պարտադիր է: Այն առաջին հերթին ներառում է մի շարք դեպքեր.

1. *Երբ առկա են դեղերի դեղակինետիկական բնութագրիչների գզայի անհատական փոփոխություններ (տարարեսակություն):*

Օրինակ, հայտնի են դեպքեր, երբ արյան պլազմայում դեղանյութի բուժական ազդեցությունը սկսվում է նվազագույն թերապևտիկ կոնցենտրացիայի դեպքում:

2. Երեխաների և տարեցների դեպքում՝ հաշվի առնելով նրանց դեղակիրենտիկայի առանձնահատկությունները:

Երեխաների մոտ զգալի տատանումներ կան դեղանյութերը նյութափոխանակության և արտազատման ենթարկող համակարգերի զարգացման մեջ:

Գրեթե բոլոր տարեցներն ունեն հիվանդություններ, որոնք փոխում են հայտնի դեղերի դեղակիրենտիկական պարամետրերը կամ պահանջում են բարդ բուժում, որոնց դեպքում կարող են առաջանալ դեղերի անկանխատեսելի փոխազդեցություններ:

Բացի այդ, տարիքի հետ կապված՝ նույնիսկ երիկամների հիվանդություն չունեցող անհատների մոտ նկատվում է երիկամային կրեատինինի կլիրենսի նվազում, որը մատնանշում է դեղանյութերն էլիմինացնող համակարգերի արդյունավետության նվազման մասին:

3. Նեղ թերապևտիկ միջակայք ունեցող դեղերի դեպքում, երբ կա կողմնակի ազդեցությունների դրսևորման մեծ հավանականություն՝ նույնիսկ դեղի նվազագույն թերապևտիկ կոնցենտրացիաների օգտագործման դեպքում (Աղյուսակ 1):

4. Հղիություն, լակտացիայի և այլ վիճակների դեպքում, երբ անհրաժեշտ է ամբողջությամբ բացառել դեղային բուժման դեպքում կողմնակի ազդեցությունների առաջացման վտանգը, կամ իրավիճակներ, երբ դեղերի դեղակիրենտիկական պարամետրերը զգալիորեն փոփոխվում են:

5. Ոչ գծային դեղակիրենտիկայով դեղերի դեպքում, երբ արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիայի և դեղաբանական ազդեցության միջև հստակ կապ գոյություն չունի: Այս դեպքում սովորաբար ենթադրվում է, որ կողմնակի ազդեցությունների զարգացումը կապված է արյան պլազմայում կամ էֆեկտոր հյուսվածքում դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխության հետ (Աղյուսակ 1):

Նեղ թերապևտիկ միջակայքով դեղեր	
Ամինոգլիկոզիդային հակաբիոտիկներ	Լիթիումի աղեր
Հակաատիքմիկ դեղեր	Թեոֆիլին
Հակակոագուլանտներ	Լ-Թիրոքսին
Ասպիրին	Տրիցիկլիկ հակադեպրեսանտներ
Վալպրոյաթթու	Ֆենիտոին
Վանկոմիցին	Ֆենոբարբիտալ
Դիգոքսին	Քինիդին
Կարբամազեպին	Քլորամֆենիկոլ
Կոնյուգացված էստրոգեններ	Ցիկլոսպորիններ
Սետտրեքսատ	Էսթերացված էստրոգեններ
Պրոկաինամիլ	
Ոչ գծային դեղակինետիկայով դեղեր	
Հիդրալազին	Սալիցիլաթթու
Վալպրոյաթթու	Թեոֆիլին
Վերապամիլ	Ֆենիտոին
Կարբամազեպին	Էթանոլ
Պրոպրանոլոլ	

Աղյուսակ 1. Դեղեր, որոնք պետք է օգտագործվեն զգուշությամբ:

6. Տարբեր օրգանների և օրգան համակարգերի հիվանդությունների դեպքում, որոնք փոխում են դեղերի դեղակինետիկական պարամետրերը (լյարդի, երիկամների, սիրտ-անոթային, ստամոքս-աղիքային համակարգի հիվանդություններ) (Աղյուսակ 2):

7. Կոնյուգեքս բուժում անցկացնելու անհրաժեշտության և դրա հետևանքների անկանխարեսելիության դեպքում:

Հիվանդություններ, որոնց դեպքում բարձր ռիսկը կապված է հենց հիվանդության կամ դրա բարդությունների հետ	Հիվանդություններ, որոնց դեպքում բարձր ռիսկը կապված է անցկացվող դեղային կամ ուղեկցող բուժման հետ
Ալլաատիկ ամեմիա	Աուտոիմուն հիվանդություններ
Բրոնխիալ ասթմա	Բրոնխաթոքային հիվանդություններ
Հիպոթիրեոզ	Ստամոքս-աղիքային համակարգի հիվանդություններ
Լյարդի հիվանդություն	
Երիկամային հիվանդություն	Հոգեկան հիվանդություն
Սրտի ռիթմի խանգարումներ	Սիրտ-անոթային հիվանդություններ
Շաքարային դիաբետ	Ծանր, երկարատև վարակներ
Էպիլեպսիա	Էպիլեպսիա
Շտապ իրավիճակներ	

Աղյուսակ 2. Հիվանդություններ, որոնց ժամանակ դեղային փոխազդեցությունների ռիսկը բարձր է:

Սովորաբար, թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկումն անհրաժեշտ է, երբ *միաժամանակ նշանակվում են հինգ կամ ավելի պրեպարատներ*՝ ներառյալ տեղային օգտագործման դեղաձևերը, վիտամինային պատրաստուկները, հորմոնալ հակաբեղմնավորիչները, հոմեոպատիկ միջոցները և այլն:

Այնուամենայնիվ, ուժեղ ազդող, նյութափոխանակության մույն համակարգերն ունեցող դեղեր նշանակելիս կամ վերոհիշյալ 1-6 դեպքերում թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում կարող է պահանջվել արդեն *երկու կամ ավելի* պրեպարատ նշանակելիս:

Գոյություն ունեն որոշ թվային ցուցանիշներ, որոնք հնարավորություն են տալիս գնահատել դեղի դեղակինետիկան.

- **Նվազագույն թերապևտիկ կոնցենտրացիա արյան շիճուկում** – Այն կոնցենտրացիան է, որը անհրաժեշտ է դեղի դեղաբանական ազդեցության դրսևորման համար: Այն կախված է ոչ միայն դեղանյութի բնույթից, այլ նաև հիվանդի անհատա-

կան առանձնահատկություններից, հիվանդության տեսակից և բնույթից (օրինակ՝ ացետիլսալիցիլաթթուն տարբեր դեղաչափերով կիրառելիս դրսևորում է տարբեր դեղաբանական ազդեցություն):

- **Առավելագույն անվտանգ կոնցենտրացիա** – Այն կոնցենտրացիան է, որի դեպքում չեն դրսևորվում դեղի թունավոր ազդեցությունները:
- **«Թերապևտիկ պատուհան»** – Կոնցենտրացիաների այն տիրույթն է, որը ընկած է առավելագույն անվտանգ և նվազագույն թերապևտիկ դեղաչափերի միջև:
- **Ազդեցության սկիզբ** – Այն ժամանակն է, որի ընթացքում դեղի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում հասնում է նվազագույն թերապևտիկ կոնցենտրացիայի:
- **Ազդեցության տևողություն** – Դեղի թերապևտիկ ազդեցության դրսևորման այն ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում նրա կոնցենտրացիան արյան մեջ գերազանցում է նվազագույն թերապևտիկ կոնցենտրացիային:
- **Կոնցենտրացիայի գագաթնակետ (պիկ) (Cmax)** – Դեղանյութի առավելագույն կոնցենտրացիան է արյան պլազմայում՝ որոշակի դեղաչափի և ներմուծման ուղու դեպքում:
- **Կոնցենտրացիայի գագաթնակետին հասնելու ժամանակահատված** – Այն ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում հասնում է առավելագույնի՝ դեղը միանվագ ընդունումից հետո:
- **Կոնցենտրացիա-ժամանակ կորի տակ ընկած մակերես (AUC)** – Դեղանյութի այն քանակությունն է, որը անցել է համակարգային արյան շրջանառություն՝ դեղի միանվագ ներմուծումից հետո:
- **«Գագաթնակետ (Cmax)-գոգավորություն (Cmin) տատանումներ» (Peak–trough fluctuation)** – Տվյալ դեղի համար մեկ դրոգավորման միջակայքում առավելագույն և նվազագույն կոնցենտրացիաների հարաբերակցությունն է:

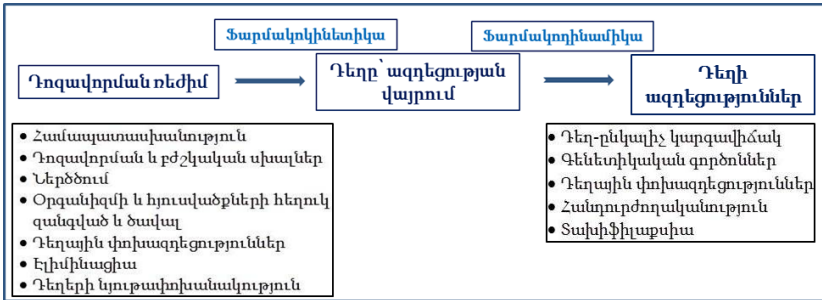
- **Քաշխման ծավալ (V_d)** – Ակնհայտ ծավալն է, որում դեղը բաշխվում է:
- Տեսական մեծություն է, այն ծավալն է, որում պետք է լուծել դեղը, որպեսզի հասնի նախապես պլազմայում չափված իր կոնցենտրացիային:
- **Կիսատրոհման (կիսադուրսբերման) ժամանակ** – Այն ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում կրկնակի անգամ նվազում է:
- **Էլիմինացիայի արագության հաստատուն** – Արագություն, որով դեղանյութը դուրս է գալիս օրգանիզմից:
- **Կլիրենս (Cl)** – Դեղանյութի այն քանակն է, որը հիպոթետիկ դուրս է բերվում օրգանիզմից միավոր ժամանակում (մլ/ր կամ մլր⁻¹): Այն օրգանիզմից դեղի էլիմինացիայի ինդեքսն է:
- **Կենսամատչելիություն** – Համակարգային արյան շրջանառությունում դեղի հասանելի մասնաբաժինն է:

Այն բանից հետո, երբ դեղերը մտնում են օրգանիզմ, միաժամանակ սկսվում են երկու գործընթացներ.

- Ժամանակի ընթացքում դեղանյութերի կոնցենտրացիաների փոփոխություն: Այս գործընթացները քանակապես նկատարարվում են դեղակինետիկայի բաժնում:
- Դեղանյութերի փոխազդեցությունն օրգաններում և հյուսվածքներում գործող մոլեկուլային թիրախների հետ, որով էլ պայմանավորված է նրանց դեղաբանական և կողմնակի ազդեցությունները: Այս գործընթացներն ուսումնասիրվում են դեղադինամիկայի բաժնում (Սխեմա 2):

Այս երկու պրոցեսներն էլ կարևոր դեր են խաղում դեղանյութերի ազդեցության մեխանիզմներում, առանց դրանց անհնար է բուժական ազդեցության զարգացումը: Իրական պայմաններում դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի գործընթացների միջև հստակ սահմաններ չկա: Ցանկացած բաղադրիչի խախտումը հանգեցնում է ազդեցության տեղում դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխության և, համապատասխանաբար, բուժման արդյունավետության նվազմանը

կամ կողմնակի ազդեցությունների դրսևորման հավանականության բարձրացմանը:



Սխեմա 2. Դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի միջև կապը

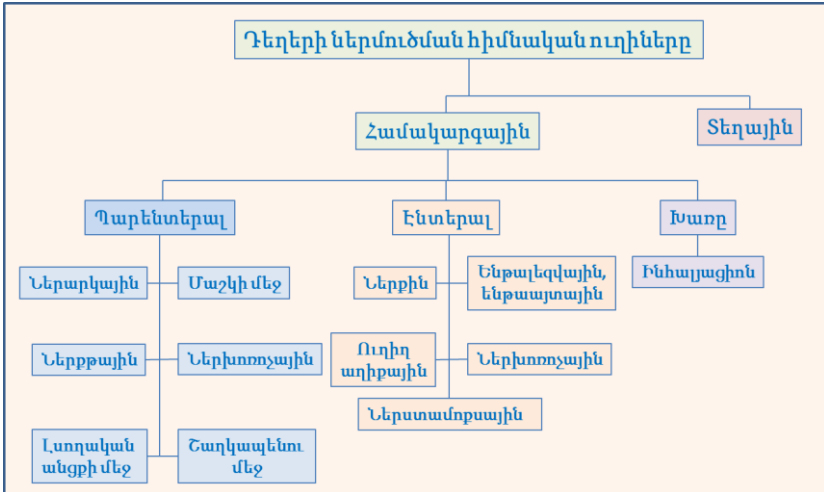
Գլուխ 1. Դեղերի ներմուծումն օրգանիզմ

Դեղերի ներմուծումն իրենից ներկայացնում է գործընթաց, որի միջոցով դեղը մուտք է գործում օրգանիզմ:

Դեղերի ներմուծման ուղին պայմանավորում է նրանց ազդեցության հասունացման արագությունը, արտահայտվածությունը և տևողությունը: Առանձին դեպքերում ներմուծման ուղին որոշում է նաև դեղի ազդեցության բնույթը:

Գոյություն ունեն դեղերի ներմուծման ուղիների երկու հիմնական ուղիներ՝

- **մարսողական** (էնտերալ)՝ ստամոքս-աղիքային համակարգի միջոցով, որի տարատեսակներն են՝ ներքին ընդունման (per os), ենթալեզվային (sublingual), ենթայտային (transbuccal), 12-մատնյա աղիով (per duodenum) և ուղիղ աղիքային (per rectum) ներմուծման ուղիները
- **հարմարսողական** (պարենտերալ)՝ շրջանցելով մարսողական համակարգը: Այս ուղուն են պատկանում ներարկումները (ենթամաշկային, միջմկանային, ներերակային, ներզարկերակային, ներոսկրային, դեպի տարբեր խոռոչներ՝ ներսրտային, ներհոդային, ներորովայնային, ներթոքամզային, սուբարախնդիդալ, էպիդուրալ), շնչառման (ինհալյացիոն) (երբեմն այս ուղին առանձնացվում է որպես առանձին խառը ուղի) ուղին և տեղային՝ մաշկի և տարբեր տեղակայման լորձաթաղանթների միջոցով (բերանի, քթի, աչքի, հեշտոցի և այլն) (Նկար 1):



Նկար 1. Գեղերի ներմուծման հիմնական ուղիները

Ընդհանրապես, համակարգային արյան շրջանառությունում դեղանյութի կոնցենտրացիան կախված է դրզավորման ռեժիմից, թողարկման ձևից և ներմուծման ուղուց: Արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի որոշումն անհրաժեշտ է դեղային բուժումն օպտիմալացնելու համար: Եթե դեղանյութի կոնցենտրացիան գտնվում է թերապևտիկ միջակայքում, ապա դրսևորվում է բուժական ազդեցություն, իսկ կողմնակի երևույթների զարգացման հավանականությունը հասնում է նվազագույնի:

1.1. Գեղերի ներմուծման հարմարսողական (պարենտերալ) ուղիներ

Ամենատարածված եղանակը **ներարկումներն** են՝ ներմաշկային, ենթամաշկային, միջմկանային և ներերակային: Գեղի ազդեցությունն արագ է զարգանում ներերակային, ավելի դանդաղ՝ միջմկանային և ենթամաշկային ներարկումների ժամանակ: Ներարկման համար նախատեսված դեղերը պետք է լինեն մանրէազերծ,

իզոտոնիկ, ֆիզիոլոգիական pH-ով, տեղային գրգռիչ ազդեցությունից զուրկ:

- **Ենթամաշկային:** Չեն ներարկում անոթների արտահայտված կծկում առաջացնող դեղեր՝ հյուսվածքների մեռուկացումից խուսափելու նպատակով: Ենթամաշկային ներարկվող դեղի ծավալը չպետք է գերազանցի 2 մլ-ը, իսկ միջմկանայինը՝ 5 մլ-ը:
- **Ներերակային:** Կարելի է ներմուծել ավելի մեծ ծավալով հեղուկներ, ընդ որում՝ ներմուծումը կարող է կատարվել դանդաղ՝ կաթիլային կամ արագ՝ շիթային կամ կոտորակային ճանապարհներով: Ներերակային ներմուծում են միայն ջրային լուծույթներ, իսկ ենթամաշկային և միջմկանային՝ նաև յուղային: Ներերակային չի կարելի ներմուծել կախույթներ և յուղային լուծույթներ (էմբոլիայի վտանգ), արյան համակարգային մակարդում կամ հեմոլիզ առաջացնող դեղեր:
- **Միջմկանային:** Կարելի է ներարկել նաև կախույթներ, որոնք յուղային լուծույթների նման ստեղծում են դեպոներ, ինչն ապահովում է դեղի դանդաղ ներծծում ներմուծման տեղից և երկարաձգված ազդեցություն:
- **Ներմաշկային:** Ներարկումները հիմնականում կատարվում են ախտորոշիչ, կոսմետիկ, ինչպես նաև տեղային անզգայացման նպատակներով:
- **Ներզարկերակային:** Ներմուծումը թույլ է տալիս տվյալ զարկերակի անոթավորման շրջանում ստեղծել դեղի բարձր կոնցենտրացիա: Այս ճանապարհով երբեմն ներմուծում են հակաուռուցքային դեղերը, որոնց համակարգային թունայնությունը նվազեցնելու նպատակով սեղմում են երակները՝ դժվարացնելով արյան արտահոսքը տվյալ շրջանից: Ներզարկերակային ներարկում են նաև ռենտգեն-կոնտրաստային միացություններ, ինչը հնարավորություն է ընձեռում որոշել ուռուցքի, թրոմբոզի, անոթի նեղացման կամ անկրիզմայի ճշգրիտ տեղակայումը:

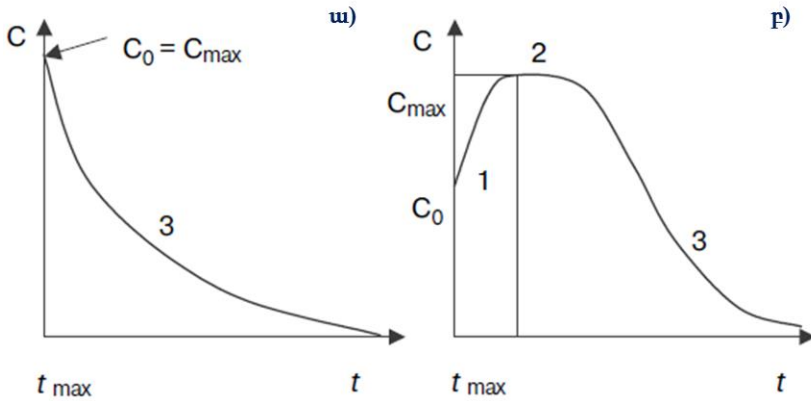
- **Ներխոռոչային:** Ներարկումների ամենալայն կիրառվող տարատեսակներն են ներհողային, ներթոքամզային, ներսրտապարկային, ինչպես նաև ներսրտային ներարկումները, որոնք գերազանցապես կիրառվում են ինչպես ախտորոշիչ, այնպես էլ բուժիչ նպատակներով: Ներսրտային ներմուծման դեպքում համապատասխան դեղն անմիջականորեն ներարկվում է ձախ փորոքի խոռոչ միայն սրտի հանկարծակի կանգի դեպքում:
- **Ենթակարծրենային, էպիդուրալ, սուբօրցիպիտալ** 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 (դրա համար, եթե ներմուծվում է 1 մլ-ից ավելի դեղ, նույն քանակությամբ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ պետք է հեռացվի):

Հարկ է նշել, որ փորձարկվող հյուսվածքում դեղանյութի կոնցենտրացիան, ի վերջո, կախված է հետևյալ գործոններից.

- ընդունման եղանակից,
- դեղաչափման ռեժիմից,
- դեղի քիմիական բնույթից,
- հիվանդի անհատական առանձնահատկություններից,
- դեղային և այլ փոխազդեցություններից:

Ներմուծման ուղիներից յուրաքանչյուրն ունի իր առանձնահատկությունները:

Ներերակային (ն/ե) ներմուծման դեպքում դեղանյութերն անմիջապես անցնում են արյան մեջ (Նկար 2), ընդ որում՝ նրա կոնցենտրացիան անմիջապես հասնում է առավելագույնի, և զարգանում է առավելագույն ազդեցություն: Դրա համար վտանգավոր է ուժեղ ազդող դեղերի միաժամանակյա ն/ե ներմուծումը:



Նկար 2. Արյան պլազմայում դեղանյութի հիպոթետիկ կոնցենտրացիայի փոփոխության սխեմա՝ ներերակային ներմուծումից հետո

ա) շիթային (միանվագ) ներմուծում

բ) կաթիլային ներմուծում

1 - դեղանյութի կուտակում

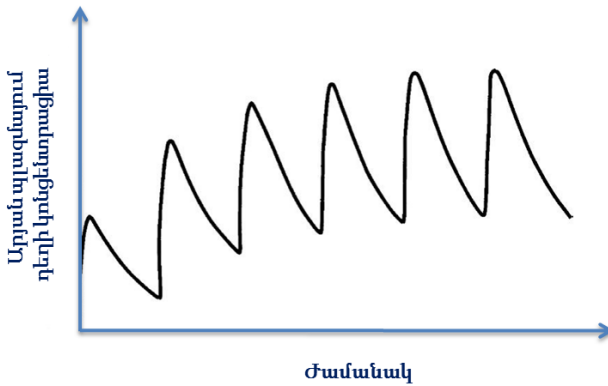
2 - հաստատված կոնցենտրացիա

3 - կոնցենտրացիայի նվազում

Դեղը հաջորդական չափաբաժիններով նշանակելիս այն սկսում է կուտակվել օրգանիզմում: Առաջին կարգի էլիմինացիայի դեպքում միավոր ժամանակում հեռացված դեղանյութի քանակն ուղիղ համեմատական է արյան պլազմայում նրա կոնցենտրացիային: Դեղի կուտակումն օրգանիզմում շարունակվում է այնքան ժամանակ մինչև էլիմինացիայի արագությունը հավասարվում է ընդունման արագությանը:

Քանի որ դեղանյութի էլիմինացիայի արագությունը մեծանում է, իսկ հետո մոտենում է նրա ներմուծման արագությանը, առավելագույն և նվազագույն կոնցենտրացիաներն աճում են մինչև հավասարակշռության հաստատվելը:

Այդ կետից հետո լրացուցիչ կուտակումներ չեն լինում՝ և՛ առավելագույն, և՛ նվազագույն կոնցենտրացիաները մնում են հաստատուն դեղի յուրաքանչյուր հաջորդ դրզան ներմուծելիս (Նկար 3):



Նկար 3. Դեղի բազմակի դոզաների ներմուծում

Եթե հայտնի է դեղի կիսատրոհման պարբերությունը (Աղյուսակ 3), ապա կարելի է որոշել կայուն կոնցենտրացիային հասնելու ժամանակը (Աղյուսակ 5): Եթե դեղի չափաբաժինները տրվում են ֆիքսված ընդմիջումներով, ապա առաջին կիսատրոհման ժամանակից հետո պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիան կկազմի կայուն կոնցենտրացիայի 50%-ը: Երկրորդ կիսատրոհման ժամանակի վերջում այն կկազմի կայուն կոնցենտրացիայի 75%-ը և այլն, ինչպես ցույց է տրված Աղյուսակ 4-ում: Դեղի կոնցենտրացիան պլազմայում աստիճանաբար կավելանա ավելի փոքր աճերով:

Դեղ	$T_{1/2}$ (ժամ)
Ամլոդիպին	39
Ամոքսիցիլին	1,7
Մորֆին	1,9
Մոքսիֆլոքսացին	15,4
Սերտրալին	23
Սիմվաստատին	2–3
Վալսարտան	9,4
Վանկոմիցին	5,6

Աղյուսակ 3. Հանախ օգրագործվող որոշ դեղերի կիսատրոհման պարբերությունը

Գեղի նշանակման տևողությունը (կիսատրոհման պարբերությունը $T_{1/2}$)	Կայուն (հաստատուն) կոնցենտրացիա (%)
1	50
2	75
3	87,5
4	93,75
5	96,875
6	98,4375
7	99,25

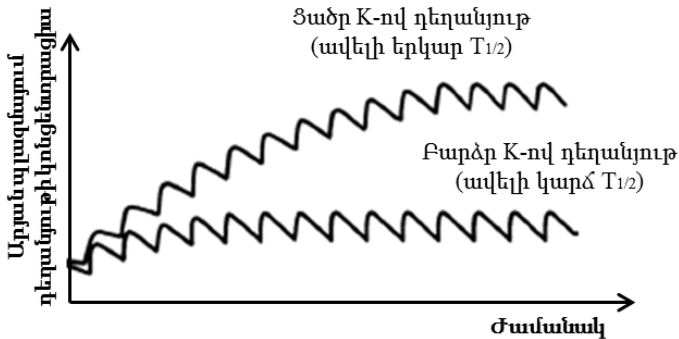
Աղյուսակ 4. Կայուն (հաստատուն) կոնցենտրացիայի հասնելու րոկոսը

Գործնականում կայուն կոնցենտրացիայի հասցվում է մոտավորապես չորս կամ հինգ կիսատրոհման պարբերություններից հետո:

Գեղ	Ժամանակ (ժամ)
Ամլոդիպին	195
Անոբսիցիլին	8,5
Մորֆին	9,5
Մոքսիֆլոքսացին	77
Սերտրալին	115
Սիմվաստատին	10–15
Վալսարտան	47

Աղյուսակ 5. Համախօս օգտագործվող դեղերի կայուն կոնցենտրացիայի հասնելու ժամանակը

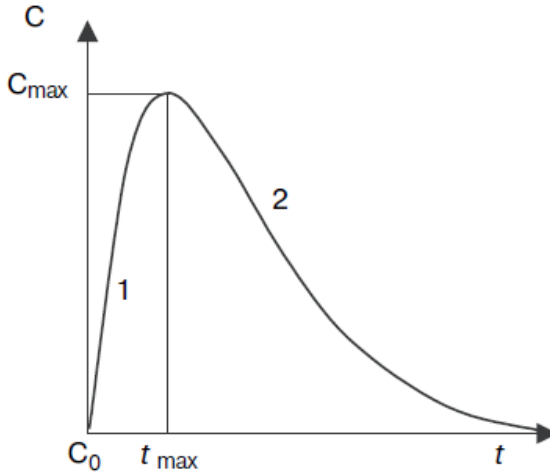
Կայուն (հաստատուն) կոնցենտրացիան ավելի շուտ է ձեռք բերվում ավելի կարճ կիսատրոհման պարբերություն ունեցող դեղերի դեպքում (Նկար 4):



Նկար 4. Կայուն (հաստատուն) կոնցենտրացիայի հասնելու ժամանակը կարճ և երկար կիսապրոտիան պարբերություն ունեցող դեղերի դեպքում

Ներերակային ներմուծման դեպքում դեղանյութի կենսամալաքչելիությունը կազմում է 100%:

Դեղանյութը ներմկանային (ն/ն) ներմուծելիս սկզբում այն մտնում է մկանի մեջ և կուտակվում այնտեղ, իսկ հետո ներծծվում արյան մեջ: Այս դեպքում դեղանյութի համար մկանը հանդես է գալիս որպես «դեպո»: Հետագայում արյան պլազմայում նրա կոնցենտրացիան նախ մեծանում է, որը համապատասխանում է մկանից դեպի մազանոթային ցանց դեղանյութի ներծծման գործընթացին, իսկ հետո նվազում է, որը պայմանավորված է նյութափոխանակության և արտազատման գործընթացներով (Նկար 5):



Նկար 5. Արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխության սինտետիկ միջնկանային ներմուծման ժամանակ

1 – կոնցենտրացիայի աճ

2 - կոնցենտրացիայի նվազում

Պետք հաշվի առնել, որ նույնիսկ ինտենսիվ արյան հոսքի դեպքում n/m ներմուծումը թույլ է տալիս դեղանյութի միայն մի մասի ներծծումը դեպի համակարգային արյան շրջանառության:

Ներծծման աստիճանը կարելի է հաշվել հետևյալ բանաձևով.

$$W = \frac{m_{\text{արյուն}}}{m_{\text{ներմուծված}}} \times 100\% \quad (1)$$

որտեղ՝

W - ներծծման աստիճանն է,

m արյուն - արյան մեջ մտնող դեղանյութի զանգվածն է,

m ներմուծված - դեղանյութի ներարկված զանգվածն է (դոզան):

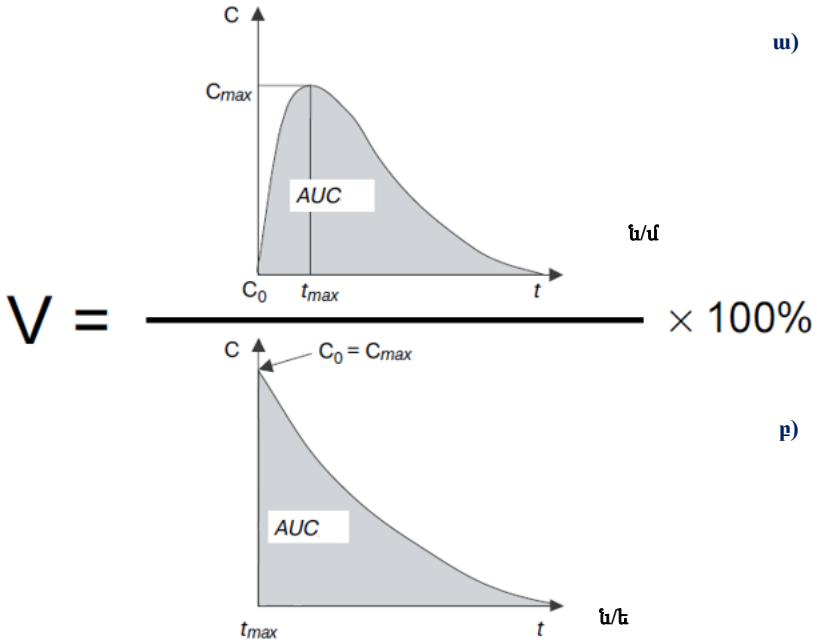
Այսպիսով, ներծծման աստիճանը բնութագրում է դեղանյութի այն մասնաբաժինը, որը ներարկման վայրից անցնում է արյան հոսք: Որքան մեծ է ներծծումը, այնքան ավելի մեծ քանակությամբ դեղանյութ է մտնում համակարգային արյան շրջանառություն: Եվ ընդհակառակը, ներծծման նվազմամբ նկատվում է դեպի արյան հուն դեղանյութի հոսքի նվազում:

- 100% ներծծման աստիճանի դեպքում ներարկված դեղանյութն ամբողջությամբ անցնում է արյան հոսք:
- 0% ներծծման դեպքում դեղանյութը մկաններից չի մտնում արյան շրջանառություն և գուրկ է համակարգային ազդեցությունից:

Բանաձև (1)-ը արտացոլում է միայն ներարկման վայրից դեպի արյան հոսք դեղանյութի ներթափանցման գործընթացները և ոչ թե թերապևտիկ ազդեցության զարգացումը: Ենթադրվում է, որ նույն դեղի թերապևտիկ ազդեցություններն ընդունման տարբեր ուղիներով ներմուծելիս կարելի է համեմատել՝ որոշելով ֆարմակոկինետիկ կորերի տակ գտնվող մակերեսների հարաբերակցությունը: Այս հարաբերակցությունը կոչվում է **կենսամատչելիության աստիճան** (V) (Նկար 6): Օրինակ՝ n/m և n/t ներմուծման դեպքում՝

$$V = \frac{AUC_{n/m} \times 100\%}{AUC_{n/t}}, \quad (2)$$

որտեղ՝
AUC ("Area Under Curve") n/m - դեղակինետիկական կորի տակ գտնվող մակերեսն է ներմկանային ներարկման ժամանակ,
AUC n/t - դեղակինետիկական կորի տակ գտնվող մակերեսն է ներարկային ներարկման դեպքում:



Նկար 6. Կենսամատչելիության որոշում ա) ներմկանային, բ) նույն դեղի ներերակային ներմուծման դեպքում

Ներարկումից հետո դեղերի կենսամատչելիությունը կախված է՝

- ✓ ներմուծման տեղից,
- ✓ փոխյալ հիվանդի մոտ ռեգիոնալ արյան հոսքի արագությունից,
- ✓ դեղանյութերի նյութափոխանակությունն իրականացնող ֆերմենտների ակտիվությունից,
- ✓ ելային միացության քիմիական կառուցվածքից:

Գոյություն ունեն կենսամատչելիության հետևյալ տեսակները.

- **Քացարչակ կենսամատչելիություն** - Դեղի դոզայի այն մասն է (%-ով), որը հասել է համակարգային արյան շրջանառության արտասանոթային ուղով ներմուծումից հետո:

Հավասար է ուսումնասիրվող մեթոդով (ներքին, 6/մ ...) և ներե-
րակային ներմուծումներից հետո AUC-ների հարաբերությանը:

- **Հարաբերական կենսամատչելիություն** - Նպատակն է համեմատել միևնույն դեղի երկու տարբեր դեղաձևերի կենսամատչելիությունները:
- **Ընդհանուր կենսամատչելիություն** – Ներքին (per os) ընդունված դեղի այն դոզան է, որը համակարգային շրջանառության է հասել անփոփոխ վիճակում և այսպես կոչված առաջին անցման նյութափոխանակության արդյունքում ձևավորված մետաբոլիտների տեսքով:

Ընդհանրապես, ըստ ներմուծման վայրի՝ տարբերում են **ներանոթային** (6/ե, 6/գե) և **արտասանոթային** (մ/մ ներարկում, պերօրալ ընդունում, ենթալեզվային, մաշկային և այլն) ներմուծման ուղիներ: Եթե ներանոթային ներմուծման դեպքում դեղը ամբողջությամբ հայտնվում է համակարգային արյան շրջանառությունում, ապա մնացած բոլոր դեպքերում ներմուծված դեղանյութի միայն որոշ քանակությունն է անփոփոխ վիճակում հասնում արյան շրջանառություն, և այդ քանակը անվանում են **կենսամատչելիության դեղաչափ**:

Կենսամատչելիությունն արտացոլում է ներմուծման վայրից դեղանյութի ներծծման չափը և ուժգնությունը: Այն մեծ նշանակություն ունի դեղանյութի՝ իր ազդեցություն վայրում էֆեկտիվ բուժական կոնցենտրացիա ստեղծելու, հետևաբար նաև վերջինիս արդյունավետության և անվտանգության համար:

Տեսականորեն, որպեսզի դեղն արտասանոթային ուղիներով (բացի ներանոթային ներարկումներից) ներմուծելիս ունենա 100% կենսամատչելիություն, այն պետք է ամբողջությամբ անցնի իր դոզավորված դեղաձևից դեպի ընդհանուր արյան շրջանառություն: Դրա համար դեղանյութը պետք է՝

- ամբողջությամբ ձերբագատվի դեղաձևից,
- ամբողջությամբ լուծվի ստամոքս-աղիքային ուղում (կամ ներմուծման այլ վայրում),
- կայուն լինի ստամոքս-աղիքային ուղու միջավայրերում (կամ ներմուծման այլ վայրում),

- ամբողջությամբ ներծծվի ստամոքս-աղիքային ուղուց (կամ ներմուծման այլ վայրում),
- անցնելով լյարդով՝ չենթարկվի փոխարկումների, այսինքն՝ չենթարկվի առաջին անցման մետաբոլիզմի (բացառությամբ նախադեղերը):

Ներծծումից և առաջին անցման մետաբոլիզմից հետո դեղանյութի վերջնական կոնցենտրացիան արյան շիճուկում կախված է նրա՝

- ներծծված քանակից,
- արյան սպիտակուցների հետ կապման աստիճանից,
- արյան պլազմայում և այլ հյուսվածքներում նրա տեղաբաշխումից,
- օրգանիզմից նրա էլիմինացիայի արագությունից,
- մետաբոլիզմի արագությունից:

Այսինքն՝ դեղի կենսամատչելիությունն առաջին հերթին կախված է դեղի դեղաբանական ակտիվ բաղադրիչի (դեղանյութի) ֆիզիկա-քիմիական հատկություններից (լուծելիություն, բաշխման գործակից, թթվահիմնային հատկություններ, քիմիական և մետաբոլիկ կայունություն):

Հարկ է նշել, որ կան մի շարք այլ գործոններ ևս, որոնք ազդում են վերը նշված պրոցեսների և, հետևաբար, նաև դեղի կենսամատչելիության վրա, որոնցից են.

- դեղաձևը,
- դեղի որակը,
- դեղաչափը,
- սնունդը,
- դեղի ներծծման վայրը,
- ցիրկադային առանձնահատկությունները,
- հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները՝ տարիքը, քաշը, ուղեկցող հիվանդությունները և այլն:

Մի շարք դեպքերում նույն դեղը կարող է ունենալ տարբեր կենսամատչելիություններ, եթե այն ընդունվում է՝

- **նույն դեղաձևով, սակայն տարբեր ներմուծման ուղիներով**, օրինակ՝ ջրային լուծույթները կարելի է ընդունել պերօրալ կամ մ/մ,
- **նույն ներմուծման ուղիով, բայց տարբեր դեղաձևերով**, օրինակ՝ թաղանթապատ և ոչ թաղանթապատ դեղահատեր, ժելատինե պատիճներ կամ ջրային սուսպենզիաներ՝ պերօրալ ընդունման համար,
- **նույն ներմուծման ուղիով և նույն դեղաձևով, սակայն տարբեր ճանապարհով ստացված**, օրինակ՝ ջրային սուսպենզիաներ, որոնք ստացվել են տարբեր պատրաստման տեխնոլոգիաներով:

Կենսամատչելիության փոփոխությունը կարող է հանգեցնել արյան պլազմայում դեղի արդյունավետ կոնցենտրացիայի նվազմանը (դեղաբանական ազդեցության նվազում) կամ մեծացմանը (կողմնակի կամ թունավոր ազդեցության դրսևորում):

1.2. Գեղերի ներմուծման մարտողական ուղիներ

○ Ներքին ընդունում (*per os*)

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

Գեղերի ազդեցությունը հասունանում է աստիճանաբար՝ առանց արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիայի կտրուկ փոփոխությունների: Այն օգտագործվում է ինչպես մարտողական համակարգի հիվանդությունների տեղային բուժման (որոշ հակամանրէային, հակասնկային, հակաճիճվային դեղեր), այնպես էլ դեղերի համակարգային ազդեցության համար:

Ներքին ընդունման համար դեղերը կիրառվում են լուծույթների, դեղափոշիների, տարբեր տեխնոլոգիաներով պատրաստված դեղահատերի, դեղապատիճների և այլնի տեսքով:

Ստամոքս-աղիքային ուղում դեղերը կարող են քայքայվել կամ ինակտիվացվել՝ կախված

- pH-ից,

- ստամոքս-աղիքային ուղու ֆերմենտների ազդեցությունից,
- լյարդի ֆերմենտների ազդեցությունից,
- լեղաթթուների և պիզմենտների ազդեցությունից,
- լորձի ազդեցությունից,
- նորմալ միկրոֆլորայի և դրա նյութափոխանակության արգասիքների ազդեցությունից,
- խիմուսի բաղադրիչների ազդեցությունից:

Լիպոֆիլ (ջրում վատ լուծվող) դեղերի մեծամասնության համար արտորբցիայի արագությունը ուղիղ համեմատական է տարալուծված դեղերի մասնիկների լուծելիության արագությանը, այլ կերպ ասած՝ նման դեղերի համար աղիքային արտորբցիան սահմանափակող գործոնը լուծելիությունն է: Կարծր դեղաձևի մասնիկների լուծելիության արագության վրա ազդում են այնպիսի կարևոր գործոններ ինչպիսիք են՝

- տարալուծվող մասնիկների մակերեսը,
- դեղանյութի հիդրոֆիլությունը,
- ստամոքս-աղիքային ուղու հեղուկ միջավայրի pH-ը,
- ստամոքս-աղիքային ուղում խառնվելու աստիճանը և այլն:

Դեղի կարծր մասնիկներից մինչև մոլեկուլներ լուծելիության արագությունը շրջակա ջրային միջավայրում կախված է դեղի ջրում լուծելիությունից, մասնիկների մակերեսից և լուծելիության արագության հաստատունից, որն արտահայտվում է Նոյս-Վիթնիի հավասարման միջոցով (3).

$$\frac{dC}{dt} = k S (C_s - C_t), \quad (3)$$

որտեղ՝

dC/dt - դեղի կարծր մասնիկների լուծելիության արագությունն է,

k - լուծելիության արագության հաստատունն է,

S - դեղի կարծր փարսալուծվող մասնիկների մակերեսն է,

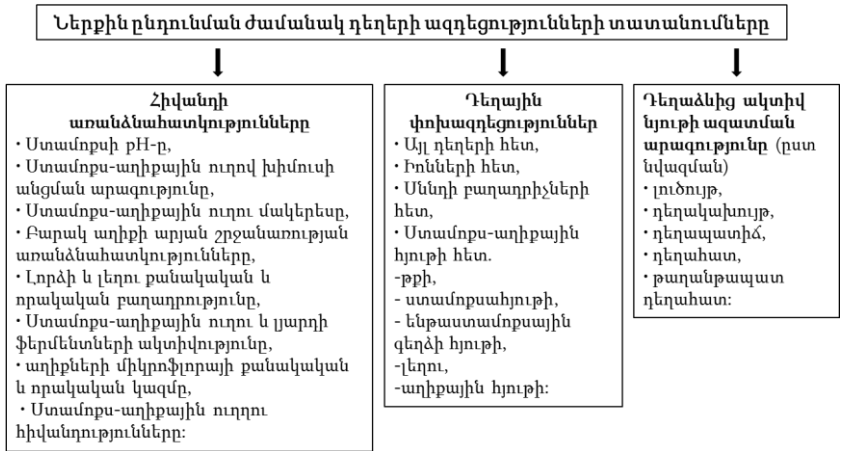
C_s - դիֆուզիոն շերտում դեղի հազեցման կոնցենտրացիան է, որը մաքսիմալ մոտ է դեղի լուծելիությանը, երբ դիֆուզիոն շերտը համարվում է դեղով հագեցած,

C_t - դեղի կոնցենտրացիան է շրջապարող լուծելիության միջավայրում որոշակի t ժամանակում:

Երբ դեղի կարծր մասնիկները սկսում են լուծվել, դրանց մակերեսին գտնվող մոլեկուլներն առաջինն են դիֆուզիայի ենթարկվում մասնիկի մակերեսին հարող հեղուկ միջավայր՝ առաջացնելով դեղով հագեցած լուծույթի շերտ, որը պատում է մասնիկի մակերեսը: Այս՝ դեղի մոլեկուլներով հագեցած շերտից, որն անվանում են դիֆուզիոն շերտ, դեղի մոլեկուլները տարածվում են շրջակա միջավայրում, իսկ շերտը շարունակում է համալրվել կարծր մասնիկի մակերեսից անջատվող նոր մոլեկուլներով:

Դեղի լուծելիության արագությունը կարել է բարձրացնել՝

- մեծացնելով մասնիկների մակերեսը՝ փոքրացնելով մասնիկների չափսերը (մանրեցում),
- մեծացնելով դեղի ջրալույծ հատկությունը (իոնիզացվող դեղերի դեպքում փոխելով միջավայրի pH-ը),
- մեծացնելով լուծելիության արագության հաստատունը (խառնելով միջավայրը, բարձրացնելով ջերմաստիճանը, իջեցնելով միջավայրի մածուցիկությունը և այլն):



Նկար 7. Ներքին ընդունման ժամանակ դեղերի դեղակիներհիկական պարամետրերի և ազդեցությունների վրա ազդող հիմնական գործոնները

Ներքին ընդունման ժամանակ դեղերը ենթարկվում են մի շարք հաջորդական վերափոխումների, ինչը հանգեցնում է դրանց դեղակինետիկական պարամետրերի և, հետևաբար, թերապևտիկ ազդեցությունների զգալի փոփոխության: Դեղակինետիկական պարամետրերի փոփոխականությունը կապված է դեղանյութի՝ դեղածկից ձերբագատման արագությունից, ստամոքսահյութերի pH-ի ազդեցությունից, սննդի բաղադրիչների հետ փոխազդեցությունից, աղիքային արյունահոսքի առանձնահատկություններից, լյարդում դեղանյութերի կենսաձևափոխությունից և այլ գործոններից (Նկար 7, Աղյուսակ 6):

Շատ դեղեր ուղղակի կամ անուղղակի գրգռիչ ազդեցություն ունեն ստամոքս-աղիքային ուղու լորձաթաղանթի վրա: Այսպես, առաջին սերնդի ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերն արգելակում են պրոստագլանդին-H-սինթազային (ցիկլօքսիգենազա) և նվազեցնում ստամոքսում պրոստագլանդինների կենսասինթեզը: Ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի օգտագործմամբ պայմանավորված՝ ծանր դեպքերում նկատվում է ստամոքսի լորձաթաղանթի խոցոտում:

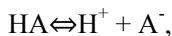
Դեղեր	Գործընթացներ ստամոքս-աղիքային համակարգում, որոնք խախտում են դեղերի ներծծումը	Դեղանյութի ներծծման վրա ազդեցություն
Տետրացիկլին	Կոմպլեքսի ձևավորում	Ca ²⁺ , Al ³⁺ , Fe ³⁺ լոննեթով չլուծվող կոմպլեքսների առաջացում: Ակտիվության կորուստ
Իգոպրոտերենոլ	Կոնյուգացիա սուլֆո խմբի հետ	Ակտիվության կորուստ
Սալիցիլամիդ	Կոնյուգացիա գլյուկուրոնաթթվի հետ	Ակտիվության կորուստ
Լևոդոպա	Դեկարբոքսիլացում	Ակտիվության կորուստ
Բենզիլպենիցիլինե-	Թթվային հիդրոլիզ	Ակտիվության կորուստ

ընթացման Դիպոլիզացիան		բուսատ
Ացետիլսալիցիլաբբու	Թթվային հիդրոլիզ	Ակտիվ մետաբոլիտի ձևավորում՝ սալիցիլաբբու
Պիվամալիցիլին	Ֆերմենտային հիդրոլիզ	Նախադեղ, Ամալիցիլինի ձևավորում
Ինտուլին	Ֆերմենտային հիդրոլիզ	Ակտիվության կո- բուսատ
Ցիկլոսպորին	Օքսիդացում	Ակտիվության կո- բուսատ
Սուլֆասալազին	Միկրոֆլորայի ազդեցություն	Նախադեղ, առաջա- նում է 5-Ամինոսալիցիլաբբու
Դիպոլիզացիան	Ադորբոցիա	Կապում (ադորբոցիա) խուլեստիրամինի հետ, ստացված կոմպլեքսը չի ներծծվում

Աղյուսակ 6. Գործընթացներ ստամոքս-աղիքային համակարգում, որոնք խախտում են դեղերի ներծծումը:

Պետք է նշել, որ ստամոքսի pH-ը ևս ազդում է դեղերի ներծծման վրա:

Ստամոքսի pH-ի ազդեցությունը մեծ թվով դեղերի ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի վրա հիմնված է այն փաստի վրա, որ դրանցից շատերը կա՛ն թույլ հիմքեր են, կա՛ն թույլ թթուներ, և առկա է մոլեկուլների դարձելի դիսոցում, որը նկարագրվում է հետևյալ սխեմայով.



որտեղ HA -ն չդիսոցացված դեղի մոլեկուլ է, H^+ -ը՝ թթու, իսկ A^- -ը հիմք է:

Թույլ թթվային դեղերի համար, երբ pH-ը նվազում է, դիսոցված մոլեկուլների թիվը նվազում է, ինչը հանգեցնում է դեղանյութի լիպո-

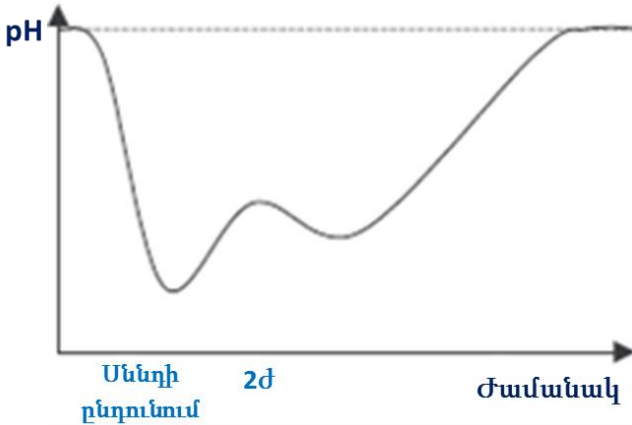
ֆիլտրի քարձրացմանը և դրա ներծծման բարելավմանը: Իսկ հիմնային միացությունների կենսամատչելիությունը բարձրանում է pH-ի աճի դեպքում (Աղյուսակ 7):

Պրեպարատներ	Թույլ թթուներ	Թույլ հիմքեր
Պայման	<p>↓ pH (թթվային միջավայր)</p> <p>↓</p> <p>↓ դիսոցման աստիճան</p> <p>↓</p> <p>↑ լիպոֆիլություն</p> <p>↓</p> <p>↑ ներծծում</p>	<p>↑ pH (ալկալային)</p> <p>↓</p> <p>↓ դիսոցման աստիճան</p> <p>↓</p> <p>↑ լիպոֆիլություն</p> <p>↓</p> <p>↑ ներծծում</p>
Հետևանք		
Օրինակներ	<p><i>Բարբիտուրաթուրներ</i></p> <p><i>Սալիցիլաթթու</i></p> <p><i>Սուլֆոնամիդներ</i></p> <p><i>Ֆուրոսևմիդ</i></p>	<p><i>Կոդեին</i></p> <p><i>Կոկաին</i></p> <p><i>Խինիդին</i></p> <p><i>Ցիկլիզին</i></p>

Աղյուսակ 7. pH-ի ազդեցությունը դեղանյութերի ներծծման վրա

Ստամոքսային հյութը պարունակում է պեպսին, որը հանգեցնում է սպիտակուցների, պեպտիդների և որոշ դեղերի, օրինակ՝ պենիցիլինների քայքայմանը: Այն նաև պարունակում է աղաթթու, որը ստամոքսի լուսանցքում իջեցնում է pH-ը: Սովաժ ժամանակ աղաթթվի արտադրությունն աննշան է, և ստամոքսի pH-ը մի փոքր թթվային է: Սնվելը հանգեցնում է աղաթթվի արտադրության խթանման, և եթե մարդը կանոնավոր սնվում է, ապա ուտելուց որոշ ժամանակ (10-20 րոպե) առաջ նկատվում է աղաթթվի արտադրության ավելացում: Սննդի բաղադրիչները (հատկապես՝ կաթը, միսը, ձուն) աստիճանաբար չեզոքացնում են աղաթթուն, սակայն ստամոքսի լուսանցքից տասներկումատնյա աղիի խիմուսի աստիճանական տարահանմամբ պայմանավորված՝ ստամոքսահյութի թթվայնությունը մեծանում է՝ հասնելով առավելագույն արժեքի ուտելուց մոտավորապես 2 ժամ հետո: Սնունդը ընդունելուց միայն 3-4 ժամ հետո է ստա-

մոքսի pH-ը հասնում սոված ժամանակի մակարդակին (Նկար 8): Դրա համար սնունդը տարբեր ձևով է ազդում դեղերի կենսամատչելիության վրա (Աղյուսակ 8):



Նկար 8. Սպանոքսախյութի pH-ի փոփոխության սխեման՝ կախված սննդի ընդունումից

Գեղեր, որոնց միաժամանակյա ընդունումը սննդի հետ հանգեցնում է		
Կենսամատչելիության նվազման	Կենսամատչելիության աճի	Ներծծման դանդաղեցման
Ամոքսիցիլին	Ալաֆոսֆին	Ամոքսիցիլին
Ամպիցիլին	Հիդրալազին	Ացետիլսալիցիլաքթու
Ացետիլսալիցիլաքթու	Հիդրոքլորոթիազիդ	Պարացետամոլ
Դիմեթիլքլորոտետրացիկլին	Գրիզեոֆուլվին	Դիֆոքսին
Դոքսիցիլին	Դիկլոմարոլ	Մետրոնիդազոլ
Իզոնիազիդ	Մետոպրոլոլ	Նիտրոֆուրանտոլին
Կապտոպրիլ	Պրոպոքսիֆեն	Կալիումի պրեպարատներ
Լևոդոպա	Պրոպրանոլոլ	Սուլֆալեն
Նաֆցիլին	Ֆենիտոին	Սուլֆամետոպրիդազին
Օքսիտետրացիկլին		Սուլֆադիմեզին
Պիվամպիցիլին		Խինիդին

Ռիֆամպիցին		Ցեֆալոքր
Սուլֆադիմետոքսին		Ցեֆալեքսին
Սուլֆալեն		Ցեֆրադին
Տետրացիկլին		Էրիթրոմիցին
Ֆենացետին		
Ֆենոքսիմեթիլպենիցիլին		
Ֆուրոսեմիդ		
Ցեֆալեքսին		
Էրիթրոմիցին		

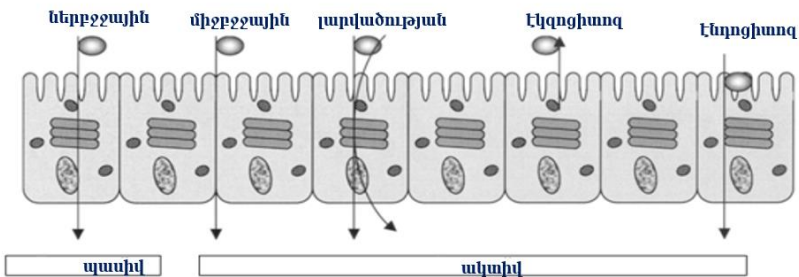
Աղյուսակ 8. Սննդի ընդունման ազդեցությունը դեղերի ներծծման և կենսամարչելիության վրա

○ *Դեղերի ներծծումը բարակ աղիքներում*

Ներմուծումից հետո դեղերի ներծծումը կենսաբանական թաղանթների հաղթահարումն է, որի արդյունքում դեղերը անցնում են համակարգային արյան շրջանառության:

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

Բջջաթաղանթներով դեղերի անցումը իրականանում է **պասիվ** և **ակտիվ** տեղափոխման մեխանիզմներով (Նկար 9):



Նկար 9. Բարակ աղիքում դեղերի տեղափոխման սխեմա

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

- *Պասիվ դիֆուզիան* դեղերի անցումն է բջջաթաղանթներով՝ շնորհիվ լիպիդային երկշերտում վերջիններիս լուծման: Այս մեխանիզմով ներծծվում են լիպոֆիլ, չլիցքավորված դեղերը: Դիֆուզիայի շարժիչ ուժը կոնցենտրացիայի գրադիենտն է՝ բարձր խտությունից ցածր խտության ուղղությամբ, մինչև թաղանթի երկու կողմերում կոնցենտրացիաների հավասարվելը: Այս գործընթացն իրականանում է առանց էներգիայի ծախսի: Դիֆուզիայի արագությունն ուղիղ համեմատական է դեղի լիպոֆիլությանը:
- *Հեշտացված դիֆուզիան* դեղերի ներծծումն է հատուկ սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ, որոնք, կապվելով դեղի հետ, տեղափոխում են վերջինիս բջջաթաղանթով՝ խտության գրադիենտի ուղղությամբ և առանց ԱԵՖ-ի էներգիայի ծախսի:
- *Ֆիլտրացիան* բջջաթաղանթի ծակոտիներով և միջբջջային ճեղքերով դեղերի թափանցումն է լուծված վիճակում: Այս գործընթացը ևս իրականանում է առանց էներգիայի ծախսի: Ֆիլտրացիայի շարժիչ ուժերն են միջավայրի հիդրոստատիկ և օսմոտիկ ճնշումները: Այս մեխանիզմով ներծծվում են ցածր մոլեկուլային զանգվածով հիդրոֆիլ միացությունները (օրինակ՝ միզանյութը, որոշ իոններ): Ֆիլտրացիան կախված է ծակոտիների և միջբջջային ճեղքերի չափերից, որոնք տարբեր հյուսվածքներում տարբեր են, որով էլ պայմանավորված տարբեր հյուսվածքներից դեղերի ներծծման աստիճանը տարբեր է լինում: Օրինակ, 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 տեղափոխման** մեխանիզմներին են պատկանում *ակտիվ փոխադրումը* և *պիևնցիպոզը*, որոնք ընթանում են էներգիայի ծախսով:

✓ *Ակտիվ փոխադրումը* դեղերի ներծծումն է հատուկ սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ, որոնք, կապվելով դեղանյութերի հետ, վերջիններիս 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 նոր մոլեկուլներ:

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 գուգահեռ), կոնցենտրացիայի գրադիենտի ուղղությամբ հակառակ ընթանալու հնարավորությամբ և էներգիայի ծախսով (ակտիվ փոխադրման արագությունը իջնում է նաև այն դեպքում, երբ էներգետիկ պաշարները հյուծվում են):

✓ *Պիևնցիպոզի* ժամանակ տեղի է ունենում բջջաթաղանթի ներփքում՝ բշտիկի գոյացմամբ: Վերջինս լցված է հեղուկով, որը կարող է պարունակել կլանված բարձրամոլեկուլային միացություններ: Այնուհետև բշտիկը տեղափոխվում է բջջի հակառակ մակերես, որին հաջորդում է վերջինիս արտազատումը բջջից դուրս (էկզոցիտոզ): Այս գործընթացը ևս պահանջում է էներգիա:

Դեղերի փոխադրումը բջջաթաղանթներով կարգավորվում է նաև հատուկ սպիտակուցների միջոցով, որոնք սահմանափակում են դեղերի ներծծումը և նպաստում օրգանիզմից դրանց դուրս բերմանը: Այս սպիտակուցներից է P-գլիկոպրոտեինը: Այն տեղակայված է ուղեղի մազանոթների էնդոթելային բջիջներում, աղիների լորձաթա-

ղանթում, երիկամային խողովակներում, հեպատոցիտներում, ընկեր-
քային և տեստիկուլյար բջիջներում և նշված բջիջներին պաշտպա-
նում է օտարածին նյութերի ազդեցությունից:

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

Այսպիսով, բարակ աղիքներում տեղի են ունենում տարբեր ֆի-
զիկաքիմիական պրոցեսներ`

- Դեղերի տեղաբաշխումը աղիքային լուսանցքի և խիմուսի
միջև:

Յուրոտ մթերքների ընդունումը մեծացնում է լիպոֆիլ նյութերի
հոսքը դեպի խիմուս:

- Դեղերի փոխազդեցությունը բարակ աղիքի, ենթաստամոք-
սային գեղձի հյութի և լեղու հետ: Այս ստամոքս-աղիքային
հյութերն ունեն հիմնային pH, կարող են ազդել դեղերի կեն-
սամատչելիության վրա կամ քիմիապես փոխազդել դրանց
հետ:
- Միջբջջային տրանսպորտը, որը ընթանում է էնդոթելային
բջիջների ծակոտիների միջով: Այդպես են հիմնականում
ներծծվում ջուրը և անօրգանական իոնները կոնցենտրա-
ցիայի գրադիենտի ուղղությամբ` առանց էներգիայի ծախսե-
րի:
- Ներբջջային տրանսպորտ:

1.3. Դեղերի կենսահամարժեքության որոշումը

Դեղերի ընդունման ուղիների բազմազանությունը թույլ են տա-
լիս հանգել այնպիսի հասկացության, ինչպիսին **կենսահամարժեքու-
թյունն է:**

Այն իմաստ ունի կիրառել միայն համակարգային ազդեցություն
ունեցող դեղերի համար:

Կենսահամարժեքության խնդիրը սերտորեն կապված է ջեներիկ
դեղերի առաջացման հետ: Ինչպես ցույց է տվել շատ երկրներում դե-

դազործական շուկայի վերլուծությունը, ապրանքաշրջանառության գգալի մասը կազմում է ոչ թե օրիգինալ արտադրանքը, այլ դրանց վերարտադրված անալոգները (այսպես կոչված՝ ջեներիկ ձևերը կամ ջեներիկները):

Նոր դեղի (օրիգինալ) պատենտի ժամանակը լրանալուց հետո բոլոր մյուս արտադրող ընկերություններին թույլատրվում է արտադրել և ազատորեն վաճառել այդ դեղի կրկնօրինակ տարբերակը, որը կոչվում է **վերարտադրված (ջեներիկ) դեղ:**

ԱՄՆ-ում ջեներիկներին բաժին է ընկնում դեղերի վաճառքի ավելի քան 12%-ը, Արևմտյան Եվրոպայում այդ ցուցանիշը տարածվում է 30-60%-ի սահմաններում, Ռուսաստանում՝ մինչև 90%:

Ջեներիկ դեղերի արտադրությունը կարգավորող առաջին օրենքներից կարելի է համարել 1938 թվականին ԱՄՆ-ում ընդունված օրենքը:

Այս տերմինի առաջին ժամանակակից սահմանումն առաջարկվել է Ֆրանսիայում 1986 թվականին: Ջեներիկները հասկացվում էին որպես *«բնօրինակ դեղի պատճեններ, որոնց արտադրությունն ու վաճառքը հնարավոր է նորարարական դեղը պաշտպանող արտոնագրի ժամկետի ավարտից հետո»:*

Ավելի ուշ ներկայացվեց պարզաբանում. *«Կոնկրետ արտադրողի դեղ, որն էսպես նման է օրիգինալ արտադրանքին, ներկայացված է նույն դեղաչափով և ունի ակտիվ բաղադրիչների նույն որակական և քանակական կազմն ու կենսասիամարժեքությունը»:*

Վերարտադրված (ջեներիկ) դեղը նոր դեղին իր ազդեցությամբ համարժեք, նույն ակտիվ բաղադրատարր(եր)ով, նույն դեղաչափով, նույն դեղաձևով արտադրված դեղն է, որի կենսասիամարժեքությունը օրիգինալի հետ ապացուցված է:

Հարկ է նշել, որ շատ խոշոր արտադրող կազմակերպություններ արտադրում են և՛ օրիգինալ, և՛ վերարտադրված դեղեր:

Վերարտադրված դեղերը մոտավորապես 5-ից մինչև 10 անգամ էժան են օրիգինալից, քանի որ արտադրողի կատարած ծախսերը բարձր չեն: Դրանք, լինելով տնտեսապես ավելի մատչելի, ընդգրկվում են հիմնական դեղերի ցանկում, ստանդարտ բուժման սխե-

մաներում և ապահովագրական ընկերությունների կողմից փոխհատուցման ենթակա դեղերի ցանկում:

Ձեներիկ դեղերի արդյունավետության հարցի լուծման ժամանակ առանձնահատուկ նշանակություն է տրվում դրանց և համապատասխան օրիգինալ դեղի միջև համարժեքության որոշմանը:

Այն գնահատվում է երեք ուղղություններով՝ **բուժական, դեղագործական համարժեքություն և կենսահամարժեքություն:**

Այնուամենայնիվ, ակնհայտ է, որ այս պահանջները որոշ դեպքերում կարող են բավարար չլինել երկու դեղերի թերապևտիկ համարժեքությունը որոշելու համար: «Ձեներիկ» տերմինի ամենատարածված սահմանումներից մեկն այն է, որ այն թերի դոսիժի (գրանցման փաստաթղթերի փաթեթ) հիման վրա գրանցված դեղ է: Այսինքն՝ *համաշխարհային պրակտիկայում ջեներիկները դեպքերի ճնշող մեծամասնությունում չեն փորձարկվում կլինիկաներում:*

Ոչ վաղ անցյալում դրանց օգտագործման թույլտվությունն իրականացվում էր այն ենթադրության հիման վրա, որ «**Եթե վերարտադրված դեղի բաղադրությունը և դեղաչափի ձևը շատ մոտ է բնօրինակին, ապա բուժիչ հատկությունները նույնպես պետք է նման լինեն**»:

Ժամանակի ընթացքում պահանջները, որոնք կապված են ջեներիկ և օրիգինալ դեղերի բուժական համարժեքության հաստատման հետ, դարձել են ավելի խիստ, և ներկայումս ջեներիկները ևս կլինիկորեն գնահատվում են:

○ *Ձեներիկների բուժական համարժեքության տեսակները*

Կան համարժեքության հետևյալ տեսակները.

- **Գեղագործական** - Ձեներիկ դեղի կողմից օրիգինալի բաղադրության, դեղաչափի, ներմուծման ուղու և այլնի ամբողջական վերարտադրումն է:

Միևնույն ժամանակ, դեղերը, որոնք ունեն դեղագործական համարժեքություն, կարող են ունենալ տարբեր կենսամատչելիություն, հետևաբար նաև բուժական ազդեցություն:

- **Դեղակինետիկական** (կենսասահամարժեքություն) - Դեղակինետիկական պարամետրերի նմանություն է:
- **Քուժական (թերապևտիկ)** – Ֆարմակոթերապիայի ժամանակ ջեներիկ դեղի արդյունավետության ու անվտանգության նմանությունն է օրիգինալ դեղին:

Օրիգինալ (նորարար) դեղն աշխարհում առաջին անգամ գրանցված դեղն է՝ իր որակի, անվտանգության և արդյունավետության վերաբերյալ ամբողջական տեղեկատվության հիման վրա (գրանցման ամբողջական դոսյե):

Ջեներիկ դեղը (վերարտադրված) ունի ակտիվ բաղադրիչների նույն որակական և քանակական բաղադրությունը և դեղաչափը, ինչ օրիգինալը, և որի համարժեքությունն օրիգինալ դեղի հետ ապացուցված է համապատասխան ուսումնասիրություններով:

«Կենսասահամարժեքություն» տերմինը առավել լայնորեն օգտագործվում է ջեներիկ դեղի նմանությունն օրիգինալի հետ որոշելու համար:

Կենսասահամարժեքության որոշման կարևորությունը պայմանավորված է հետևյալ նկատառումներով.

- Հայտնի դեղագործական ընկերությունների կողմից արտադրված օրիգինալ դեղերն արտադրվում են Պատշաճ Արտադրական Գործունեության (ՊԱԳ) պահանջներին համապատասխան և, որպես կանոն, նրանք անցել են լայնածավալ կլինիկական փորձարկումներ:
- Ջեներիկների համար կարող է դժվար լինել ՊԱԳ պահանջներին համապատասխանության հաստատումը, և այդ դեղերի կլինիկական փորձարկումները հազվադեպ են կատարվում:
- Ջեներիկ դեղերի համար հումքի արժեքը կազմում է արտադրության արժեքի մոտ 50%-ը, ինչը կարող է խրախուսել անբարեխիղճ արտադրողներին փնտրել ավելի էժան (և ցածր որակի) հումք: Ջեներիկ դեղերի արտադրության հավելյալ նյութական ծախսերը կարող են կապված լինել նաև բարձր-

րակ հունք արտադրող ընկերություններից աշխարհագրական հեռավորության հետ:

- Ջեներիկ դեղեր ստեղծելիս պետք է պահանջվի պահպանել օժանդակ նյութերի սկզբնական բաղադրությունը, որը, սակայն, միշտ չէ, որ հայտնի է: Այդ իսկ պատճառով այդ դեղերում օժանդակ նյութերի օգտագործումը կարգավորվում է Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության առաջարկությունների հիման վրա:

Անկախ արտադրողից՝ ինչպես օրիգինալ պրեպարատները, այնպես էլ ջեներիկները, պետք է ենթարկվեն հետևյալ պահանջներին.

- **որակ,**
- **արդյունավետություն,**
- **անվտանգություն:**

Եթե ջեներիկների համար սրացվում են դրական կենսահամարժեքության արդյունքներ, սպա համարվում է, որ լայնածավալ կլինիկական փորձարկումների անցկացման անհրաժեշտություն չկա, քանի որ այդ դեղի ակտիվ բաղադրիչի թերապևտիկ ազդեցությունը հայտնի է և համապատասխանում է օրիգինալ դեղի ազդեցությանը: Այսինքն՝ կենսահամարժեքության ուսումնասիրությունը թույլ է տալիս օրիգինալ՝ թանկարժեք, և էժան՝ ջեներիկ դեղերի «իրավունքները հավասարեցնել»:

Հարկ է նշել, որ ներկայումս դեղերի կենսահամարժեքության որոշման տարբեր մեթոդներ կան, որոնք մշակվել են Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության, ԱՄՆ FDA-ի, Դեղերի գնահատման եվրոպական գործակալության, Ռուսաստանի Դաշնության առողջապահության նախարարության դեղաբանական կոմիտեի կողմից, ինչպես նաև այլ միջազգային և ազգային փաստաթղթեր:

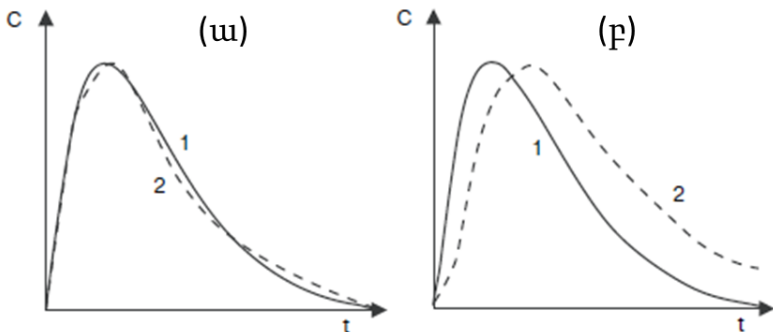
- Ըստ ՌԴ ԱՆ դեղաբանական կոմիտեի և Սկանդինավյան բժշկական խորհուրդի կողմից ներկայացված պահանջների՝ *«Երկու դեղեր կենսահամարժեք են, եթե դրանք սպահովում են դեղանյութի նույն կենսամատչելիությունը»:*

Ակնհայտ է, որ նման ձևակերպումը բավարար չէ, քանի որ այն հաշվի չի առնում առավելագույն կոնցենտրացիայի հասնելու ժամանակը, դեղանյութի արտազատման արագությունը:

- ԱՀԿ-ի կողմից տրված է ավելի խիստ սահմանում. «*Երկու դեղագործական արտադրանք կենսահամարժեք են, եթե դրանք համարժեք են դեղագործական տեսանկյունից, և դրանց կենսամարչելիության պարամետրերը (կենսամարչելիության արագությունը և աստիճանը) նույն մոլային դոզայով ներմուծումից հետո այնքանով են նման, որ թույլ է տրախ ենթադրել, որ դեղաբանական ազդեցությունները ևս կլինեն նույնը*»:

Նմանատիպ պահանջներ են ներկայացվում նաև FDA-ի կողմից, իսկ կենսահամարժեքությունը ստուգվում է՝ օգտագործելով ոչ մոդելային մեթոդը. անմիջապես դեղակինետիկական կորերից (Նկար 10) հաշվի են առնվում հետևյալ պարամետրերը.

- AUC_{0-t} - ն ֆարմակոկինետիկ կորի տակ գտնվող մակերեսն է՝ դեղի ընդունումից մինչև t պահը,
- $AUC_{0-\infty}$ - ը ֆարմակոկինետիկ կորի տակ գտնվող մակերեսն է՝ դեղի ընդունման պահից մինչև ∞ (անսահմանություն),
- առավելագույն կոնցենտրացիայի C_{max} արժեքը և դրա հասնելու ժամանակը՝ T_{max} ,
- կենսամատչելիություն, որը հաշվարկվում է որպես դեղակինետիկական կորերի տակ գտնվող մակերեսների հարաբերակցություն:



Նկար 10. Կենսասահամարժեք (*a*) և ոչ կենսասահամարժեք (*b*) դեղակինետիկական կորերի օրինակներ օրիգինալ (1) և ջեներիկ (2) դեղերի համար

ԱՀԿ ուղեցույցներում տարբեր աղբյուրներից հասանելի (այսպես կոչված՝ բազմաղբյուր դեղեր) անալոգ դեղերի փոխադարձ փոխարինելիության որոշման համար նշվում է, որ կենսասահամարժեքությունն է, որ առավել հաճախ օգտագործվում է թերապևտիկ համարժեքությունը հաստատելու համար:

Այնուամենայնիվ, հնարավոր են նաև այլ մոտեցումներ:

- Մասնավորապես, կարելի է խոսել նաև *դեղադինամիկական* բնութագրերի համեմատական որոշման մասին (այսինքն՝ դեղաբանական հատկություններ, ինչպիսիք են, օրինակ, բբի լայնացումը, սրտի կծկման հաճախության կամ զարկերակային ճնշման փոփոխությունները և այլն): Համեմատական դեղադինամիկական թեստերն իրականացվում են այն դեպքում, երբ անհնար է որոշել ակտիվ նյութի կոնցենտրացիան կենսաբանական հեղուկներում, սակայն հնարավոր է գնահատել դեղի ազդեցությամբ պայմանավորված նշանակալի դեղադինամիկական ցուցանիշները:
- Կենսադեղագործական դասակարգման համակարգի (ԿԴՀ) համաձայն՝ *in vitro* հետազոտություններ (BCS, Biowaiver պրոցեդուրա): *Կենսավալիդացիան կամ «բիոփելիք» («Biowaiver»)* մոտեցումն ընթացակարգ է, որով ջեներիկ դեղի պետական գրանցումն իրականացվում է կենսադեղագոր-

ծական դասակարգման համակարգի և *in vitro* համեմատական ուսումնասիրությունների արդյունքների հիման վրա՝ օգտագործելով դեղերի լուծելիության (*dissolution*) թեստը:

ԿԳՀ-ի վրա հիմնված կենսավալենտային մոտեցումը նախատեսված է նվազեցնելու *in vivo* կենսասահմարժեքության ուսումնասիրությունների անհրաժեշտությունը և որոշ դեպքերում կարող է փոխարինել դրանց: Այն գիտական մոտեցում է, որը հիմնված է դեղանյութերի ջրում լուծելիության և աղիքի լուսանցքից թափանցելիության բնութագրերի վրա: Ըստ այդ համակարգի՝ դեղանյութերը դասակարգվում են չորս խմբերի.

- **I խումբ** - բարձր լուծելիությամբ/բարձր թափանցելիությամբ դեղեր,
- **II խումբ** - ցածր լուծելիությամբ/բարձր թափանցելիությամբ դեղեր,
- **III խումբ** - բարձր լուծելիությամբ/ցածր թափանցելիությամբ դեղեր,
- **IV խումբ** - ցածր լուծելիությամբ/ցածր թափանցելիությամբ դեղեր:

Դեղը համարվում է լավ լուծվող, եթե այն լուծվում է ≤ 250 մլ ծավալով ջրային միջավայրում, որի pH-ը գտնվում է 1-8 միջակայքում, իր առավելագույն դեղաչափով (37°C -ում): Ծավալը հաշվարկված է՝ հաշվի առնելով, որ դեղը ընդունվում է քաղցած վիճակում՝ մեկ բաժակ ջրով (դատարկ ստամոքսով):

Եթե դեղը լուծվում է ավելի քան 250 մլ ծավալով հեղուկ միջավայրում, որի pH-1-8 է, այն համարվում է վատ լուծելի:

Հատկանշական է, որ այս դասակարգման մեջ, բացի լուծելիությունից, հաշվի է առնվում նաև դեղի դոզան: Դեղանյութը համարվում է բարձր թափանցելիություն ունեցող, եթե նրա ընդունված դեղաչափի 90%-ից ավելին ներծծվում է:

Թափանցելիությունը կարելի է որոշել՝ կիրառելով տարբեր ֆարմակոկինետիկական ուսումնասիրության մեթոդներ (հիմնականում *in vitro*):

I խումբ - Այս խմբի դեղերը, չնայած որ կարող են քայքայվել ստամոքսում կամ ենթարկվել առաջին անցման մետաբոլիզմին, ունեն բարձր կենսամատչելիություն (օրինակ՝ β-պաշարիչները՝ մետոպրոլոլը և պրոպրանոլոլը):

II խումբ - Այս դեղերի համար լուծելիությունը համարվում է ներծծման արագությունը սահմանափակող փուլ: II խմբի համար հնարավոր է ստանալ հստակ կոռելացիա in vitro լուծելիության և in vivo արտաբջջային միջև: Այս խմբի դեղերին են պատկանում, օրինակ, կետոպրոֆենը, կարբամազեպինը: II խմբի համար կարելի է մշակել մոտեցումներ՝ նրանց լուծելիությունը և կենսամատչելիությունը բարելավելու նպատակով:

III խումբ - Ինչպես նշվեց, այս դեղերը լավ են լուծվում, սակայն դանդաղ են թափանցում ՍԱՀ-ի լորձաթաղանթով, ուստի այս դեղերի համար շատ կարևոր է, որ նրանք անմիջապես ձերբազատվեն իրենց դեղաձևից և մաքսիմալ կոնցենտրացիա ստեղծեն ՍԱՀ-ի լորձաթաղանթի հետ շփման տեղում: Այսպիսի դեղերից են, օրինակ, ռանիտիդինը կամ ատենոլոլը:

IV խումբ - Այս խմբի դեղերը ունեն ամենացածր կենսամատչելիություն (հիդրոփոլորթիազիդ, ֆուրոսեմիդ), նույնիսկ որոշ դեղեր չեն կարող ընդունվել էնտերալ ճանապարհով, այս խմբի դեղերի կենսամատչելիության բարելավման ճանապարհներից է նախադեղերի ստեղծումը:

○ *Կենսահամարժեքության որոշման ժամանակ էրալոնի ընկերություն*

Դեղերի թերապևտիկ համարժեքության հատուկ ապացույցներ չեն պահանջվում, եթե քիմիական (օրինակ՝ խառնուրդների առկայություն), դեղագործական (օրինակ՝ կայունություն) և արտադրական բոլոր պարամետրերը համապատասխանում են ընտրված էտալոնի պարամետրերին: Այսինքն՝ համարվում է, որ տեխնիկական պարամետրերի համապատասխանությունն ինքնին երաշխավորում է թերապևտիկ համարժեքությունը:

Ընդհանրապես ընդունված է, որ գեներիկ դեղի կենսասահմարժեքության համեմատությունը պետք է կատարվի բրենդային արտադրանքի հետ: Սակայն խնդիրն այն է, որ՝

- վաղուց ներդրված դեղերի համար կարող է դժվար լինել որոշել, թե որ «բրենդն» է առաջինը հայտնվել համաշխարհային շուկայում,
- որոշ դեպքերում, նորարարական դեղը հայտնի է, բայց դադարել է արտադրվել, և, հետևաբար, դրա նմուշներն իրականում հասանելի չեն համեմատական փորձարկումներում օգտագործելու համար: Պատճառները կարող են լինել տարբեր՝ արտոնագրերի վաճառք կամ փոխանակում, դեղագործական ընկերությունների միաձուլում, ֆիրմաների միջև ոչ պաշտոնական համաձայնագրեր՝ շուկայի սեզմենտների բաժանման վերաբերյալ և այլն:

Սա հաշվի առնելով՝ լայնորեն կիրառվում են նաև էտալոնի ընտրության այլընտրանքային մոտեցումները: Հաճախ մասնագետներն առաջնորդվում են տվյալ շարքի այն դեղով, որն առաջինն է գրանցվել որևէ երկրում (և ոչ աշխարհում), կամ բժիշկների և հիվանդների շրջանում ամենալայն ճանաչում ստացած անալոգով (այսպես կոչված՝ շուկայի առաջատար դեղով): Հասկանալի է, որ այս մոտեցմամբ տարբեր երկրներում էտալոնների ընտրությունը կարող է տարբեր լինել: Բացի այդ, և՛ առաջին գրանցված դեղը, և՛ տվյալ երկրի շուկայի առաջատարը կարող են ինքնին լինել գեներիկներ: Այս իրավիճակը հատկապես բնորոշ է նախկին սոցիալիստական երկրներին: *Այս դեպքերում նոր գեներիկների գրանցումը նմանեցնում է պարճենասհանմանը, ինչը, ինչպես գիրքներ, հանգեցնում է բնօրինակին ավելի ու ավելի քիչ նմանվող տեքստերի կամ գծագրերի սրացմանը:*

Ելնելով այս նկատառումներից՝ ԱՀԿ-ում մեծ աշխատանք է կատարվել՝ բացահայտելու բրենդային արտադրանքները, որոնք կարող են օգտագործվել որպես «**ոսկե ստանդարտ**»՝ կենսասահմարժեքությունը որոշելու համար:

○ *Էտալոնների բացահայտում ԱՀԿ-ում*

1999 թվականին էտալոնային ցուցակի առաջին տարբերակը, որը պարունակում է գրեթե 300 անվանում, քննարկվել է ԱՀԿ փորձագիտական կոմիտեի նիստում, հաստատվել նրա կողմից և անհրաժեշտ բացատրություններով ներառվել վերջնական փաստաթղթի տեքստում: Ցուցակը բաժանված է երկու գրեթե հավասար մասերի՝ առաջինը (ցանկ Ա) պարունակում է փաստացի առաջարկվող էտալոններ (համեմատիչներ): Երկրորդ մասը (ցանկ Բ) ներառում է դեղեր, որոնց համար չեն գտնվել էտալոն «բրենդներ», օրինակ՝ դիգոքսին, ռեզերպին, ֆեմոբարբիտալ, ինչպես նաև դեղեր, որոնց համար կենսահամարժեքության հատուկ ապացույցներ չեն կարող պահանջվել (պարացետամոլ, քլորոֆին և այլն):

Էտալոնների ցուցակը (այսինքն՝ Ա ցուցակը) հրապարակվել է ԱՀԿ տեղեկագրում, իսկ երկրորդ մասը (B ցուցակը)՝ որպես փորձագիտական հանձնաժողովի զեկույցի հավելված:

Պետք է ընդգծել, որ այս ոլորտում ԱՀԿ-ի առաջարկությունների օգտագործման ընթացքում ցուցակի երկրորդ մասը (ցանկ Բ) ոչ պակաս կարևոր դեր է խաղում, քան առաջինը, ինչը երևում է ընտրության վերաբերյալ որոշումներ կայացնելու սխեմաներից:

Այսպիսով, երկու (կամ ավելի) դեղաբանորեն համարժեք կամ դեղաբանական այլընտրանքային դեղերը կոչվում են կենսահամարժեք, եթե միևնույն պայմաններում ընդունման դեպքում նրանց կենսամատչելիությունների միջև չկա նկատելի տարբերություն: Այդ դեպքում նրանց կենսամատչելիությունը գնահատող պարամետրերը՝ C_{pmax} , T_{max} , AUC, միմյանցից չեն տարբերվում:

Կենսահամարժեքության որոշման համար որպես ստանդարտ օգտագործում են այն դեղը, որի կլինիկական էֆեկտիվությունը պատշաճ կերպով ապացուցվել է, և այն ծառայում է որպես էտալոն՝ մնացած դեղերի համար: Հիմնականում դրանք օրիգինալ դեղերն են: Եթե հետազոտվող դեղը կենսահամարժեք է էտալոնին, դա նշանակում է, որ այն կոդակտի մույն բուժական ազդեցությունը, այսինքն՝ փորձարկվող և ստանդարտ դեղերը թերապևտիկ համարժեք են:

Համաձայն ընդունված կարգի՝ երկու դեղեր համարվում են կենսասահամարժեք, եթե նրանց ֆարմակոկինետիկական ցուցանիշների տարբերությունը չի գերազանցում

20%-ը: Եթե ցուցանիշներից գոնե մեկը կամ մի քանիսը տարբերվում են ավելին, քան 20%-ով, ապա այդ դեղերը չեն համարվում կենսասահամարժեք: Մյուս կողմից, նույնիսկ թույլատրելի սահմաններում ցուցանիշների շեղումները ստանդարտից խոսում են դեղի որակի մասին. որքան այդ տարբերությունը քիչ է, այդքան ավելի որակյալ է դեղը:

- *Դեղերի կենսաֆարմացևտիկ մատչելիության դասակարգման համակարգ կամ BDDCS*

2005 թվականին երկու գիտնականներ՝ C.Y. Wu-ն և L. Benet-ը, առաջարկեցին նոր կենսաֆարմացևտիկ դասակարգման համակարգ՝ ըստ դեղամիջոցների լուծելիության և մետաբոլիզմի (biopharmaceutical drug disposition classification system - BDDCS): Նրանք դասակարգման մեջ ներմուծեցին ազդող նյութերի թափանցելիության լրացուցիչ չափանիշ՝ մետաբոլիզմի ինտենսիվությունը: Համաձայն այս դասակարգման՝ դեղերը, որոնք ենթարկվում են ինտենսիվ մետաբոլիզմի (70%-ից ավելի), պատկանում են բարձր թափանցելիությամբ նյութերի շարքին, իսկ դեղերը, որոնց մետաբոլիզմի աստիճանը 70%-ից պակաս է, այսինքն՝ էլիմինացվում են լյարդով և երիկամներով մասամբ չփոփոխված վիճակում, դասակարգվում են որպես ցածր թափանցելիությամբ նյութեր:

Այս դասակարգման տեսական հիմնավորումն այն է, որ մետաբոլիզմի հիմնական նշանակությունը օրգանիզմից դեղի դուրս բերումն է: Կան հետազոտություններ, որոնք վկայում են, որ եթե դեղի մետաբոլիզմը 70%-ից բարձր է, ապա դա հիմնականում խոսում է նրա բարձր ադիբային թափանցելիության մասին: Դեղի մետաբոլիզմի աստիճանի վրա հիմնված՝ ադիներում դրա թափանցելիության գնահատման համար վալիդացված չափանիշի մշակումը ժամանակակից մոլեկուլյար ֆարմացիայի կարևորագույն հիմնախնդիրներից մեկն է:

Այսպիսով, դեղերի կենսաֆարմացուցիչ դասակարգումը ըստ լուծելիության և մետաբոլիզմի (BDDCS) կարող է դառնալ էֆեկտիվ գործիք դեղանյութի աղիքային թափանցելիության գնահատման և համապատասխանաբար կենսավելյերի ընթացակարգի հետագա կարգավորման համար:

Այսպիսով, ազդող նյութերը, համաձայն BDDCS-ի, բաժանվում են 4 դասի՝

I դաս - Այն դեղերն են, որոնք ունեն բարձր լուծելիություն և ինտենսիվ մետաբոլիզմ, օրինակ՝ Պարացետամոլը (բարձր թափանցելիություն (>85%), ինտենսիվ մետաբոլիզմ (>70%)):

II դաս - Այն դեղերն են, որոնք ունեն ցածր լուծելիություն և ինտենսիվ մետաբոլիզմ, օրինակ՝ Իբուպրոֆենը (ցածր լուծելիություն, բարձր թափանցելիություն (>85%), ինտենսիվ մետաբոլիզմ (>70%)):

III դաս - Այն դեղերն են, որոնք ունեն բարձր լուծելիություն և թույլ մետաբոլիզմ, օրինակ՝ Յիմենտիդին (բարձր լուծելիություն, ցածր թափանցելիություն, թույլ մետաբոլիզմ):

IV դաս - Այն դեղերն են, որոնք ունեն ցածր լուծելիություն և թույլ մետաբոլիզմ օրինակ՝ Ֆուրոսեմիդ (ցածր լուծելիություն, ցածր թափանցելիություն, թույլ մետաբոլիզմ):

Սակայն կան դեպքեր, երբ նույն դեղը տարբեր դասակարգման համակարգերում պատկանում է տարբեր դասերի, օրինակ՝ հայտնի է, որ ամլոդիպինի Fa-ն (աբսորբցիայի գործակիցը) 60-65% է, որը ցույց է տալիս, որ դրա աղիքային թափանցելիությունը ցածր է: Այն ենթարկվում է նախահամակարգային մետաբոլիզմի (առաջին անցման մետաբոլիզմ), որի դեպքում մետաբոլիտների քանակը մեզում կազմում է 90-95%, այսինքն՝ նրա մետաբոլիզմը, համաձայն BDDCS-ի, բնութագրվում է որպես ինտենսիվ: Նաև հաշվի առնելով ամլոդիպինի բարձր լուծելիությունը՝ նրան կարելի է դասել BCS-ի III և BDDCS-ի I դասի մեջ:

Դասակարգման հեղինակների մտահոգացման համաձայն՝ BDDCS-ի գործնական կիրառման հիմնական ոլորտը պետք է հանդիսանա BCS-ի հետ համատեղ վերջինիս օգտագործումը «բիո-վելյեր» գործընթացն իրականացնելու համար: Հարկ է նշել, որ

BDDCS-ն ներկայումս «բիովեյվերների» վերաբերյալ գործող ոչ մի նորմատիվ փաստաթղթում կամ ուղեցույցում ընդգրկված չէ: Միևնույն ժամանակ անհրաժեշտ է հիշել, որ մնաց կարգավորիչ փաստաթղթերի հաստատումը ժամանակատար պրոցես է:

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

Դեղերի ներմուծման բոլոր եղանակները կարելի է բաժանել երկու մեծ խմբի.

- *Ինվլազիվ*, որը պահանջում է բժշկական անձնակազմի մասնակցություն և անհանգստություն է պատճառում հիվանդին: Բացի այդ, ընդունման այս ուղիները կարող են պարունակել ՄԻԱՎ-ի, հեպատիտի և այլ վարակների ներմուծման վտանգ: Այնուամենայնիվ, այս մեթոդները սովորաբար ապահովում են հիվանդի վիճակի արագ շտկում և բնութագրվում են դեղանյութերի ներծծման փուլում ոչ մեծ անհատական փոփոխականությամբ:
- *Ոչ ինվազիվ*, որը սովորաբար չի պահանջում բժշկական անձնակազմի մասնակցություն և առավել հարմարավետ և ընդունելի է հիվանդների մեծ մասի համար: Դեղերի մնաց նշանակումը, որպես կանոն, թույլ չի տալիս արագ շտկել հիվանդի վիճակը, բայց միևնույն ժամանակ հարմար է երկարատև բուժման համար: Դեղերի ոչ ինվազիվ, հատկապես ներքին ընդունման դեպքում, դրանց դեղակինետիկական պարամետրերի զգալի անհատական փոփոխականություններ են նկատվում արդեն ներծծման փուլում: Այս փոփոխականությունը կարող է կրճատվել՝ պահպանելով դեղերի և սննդի համադրման վերաբերյալ առաջարկությունները, ինչպես նաև դրանք ընդունելու ռեժիմները:

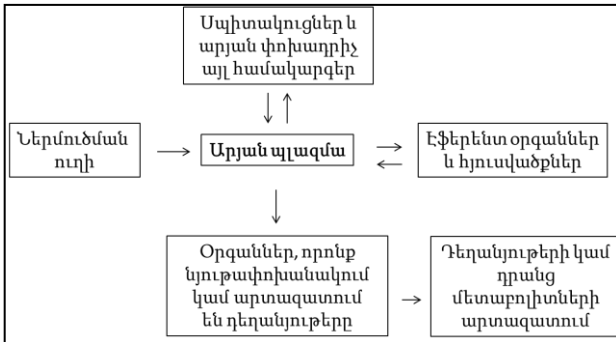
Անկախ այն բանից, թե ինչ ուղիով են դեղանյութերը ներմուծվում օրգանիզմ, հենց ակտիվ նյութի առնվազն մեկ մոլեկուլ մտնում է արյան մեջ, ամմիջապես սկսվում են տեղաբաշխման, նյութափոխանակության և հեռացման գործընթացները, որոնք դիտարկված են Գլուխներ 2-ում և 3-ում:

Գլուխ 2. Գեղանյութերի տեղաբաշխումն օրգանիզմում

Ի՞նչ է տեղի ունենում դեղանյութի հետ ներծծումից հետո:

Օրգանիզմ դեղանյութի ներթափանցումից անմիջապես հետո սկսվում է դրա տեղաբաշխումը (Սխեմա 3), որը ներառում է.

- արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ կապումը,
- ներթափանցում էֆերենտ օրգաններ և հյուսվածքներ և փոխազդեցություն թիրախային մոլեկուլների հետ,
- մուտք դեպի քիմիական մոդիֆիկացիա (նյութափոխանակություն) և արտազատում իրականացնող օրգաններ՝ լյարդ, երիկամներ, աղիքներ, թոքեր և այլն,
- ներքին ընդունման դեպքում դեղերը միշտ անցնում են լյարդով, հետևաբար, այն դեպքերում, երբ ակտիվ նյութի քիմիական ձևափոխումն անցանկալի է, օգտագործվում են ներմուծման այլ ուղիներ:



Սխեմա 3. Գեղանյութի տեղաբաշխման սխեմա

Գեղանյութերի տեղաբաշխումը հիմնականում անհատական է, ինչը տարբեր հիվանդների մոտ դեղերի նմանատիպ չափաբաժիններ օգտագործելիս առաջացնում է դեղակիներտիկական պարամետրերի և բուժական էֆեկտի զարգացման տատանումներ:

Բացի այդ, բավականին հաճախ այս փուլում նկատվում են դեղային փոխազդեցություններ, որոնք պահանջում են իրականացվող բուժման ճշգրտում և թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում:

Դեղերի մեծ մասի համար ամբողջ օրգանիզմով տեղաբաշխումը հիմնականում տեղի է ունենում օրգանների և հյուսվածքների արյան շրջանառության միջոցով: Այնուամենայնիվ, կան մի շարք գործոններ, որոնք կարող են ազդել դեղանյութերի տեղաբաշխման վրա և ներառում են նաև՝

- օրգանիզմի հյուսվածքների արյունամատակարարման ինտենսիվությունը և օրգանների տարբեր բնութագրերը,
- հիվանդությունները, որոնք փոփոխում են օրգանների և հյուսվածքների ֆունկցիաները,
- դեղերի ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը (օրինակ՝ լիպոֆիլությունը լուծելիությունը՝ լիպոֆիլությունը)
- ֆիզիոլոգիական pH-ի տարբերությունները (օրինակ՝ ստամոքսի և մեզի),
- արյան շիճուկային սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը և հյուսվածքային բաղադրամասերի հետ կապվելու ունակությունը:

2.1. Դեղանյութի դոզայի և կոնցենտրացիայի միջև կապը

Դեղանյութի այն քանակությունը, որը նախատեսված է մեկ ընդունման համար (դոզան), նշանակվում է գրամներով, միլիգրամներով, միլիլիտրներով, իսկ դեղակլինետիկական հետազոտություններում ուսումնասիրվում է դեղանյութի կոնցենտրացիան: Եթե դեղը ներմուծվում է անմիջապես արյան մեջ, ապա դեղանյութի կոնցենտրացիան հավասար է դոզայի (m) և բաշխման ծավալի (V_d) հարաբերությանը (4).

$$C = m / V_d \quad (4)$$

Ընդունելով, որ արյան ծավալը 5 լիտր է, հեշտ է հաշվարկել արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիան:

Այնուամենայնիվ, ամեն ինչ այնքան էլ պարզ չէ, որքան թվում է առաջին հայացքից: Նույնիսկ արյան մեջ դեղանյութի ներմուծումը

չի երաշխավորում, որ արյան ծավալը պետք է ընդունվի որպես V_d -ի արժեք: Դա պայմանավորված է նրանով, որ, ինչպես նշվեց վերևում, դեղանյութն օրգանիզմ ներթափանցելուց հետո նկատվում է արյան հոսքից վերջինիս տեղաբաշխումը: Այսինքն՝ V_d -ի արժեքն այդ դեպքում բաշխման իրական ծավալը չէ, այլ, այսպես կոչված, *բաշխման թվացյալ ծավալը*:

Դեղանյութի բաշխման ծավալը որոշվում է (5).

$$V_d = \mathbf{m}_{արյուն} / C_{արյուն} \quad , \quad (5)$$

որտեղ՝

V_d - դեղանյութի բաշխման ծավալն է,

$m_{արյուն}$ - արյուն մտնող դեղանյութի դոզան է (զանգվածն է),

$C_{արյուն}$ - նրա կոնցենտրացիան է արյան մեջ:

Գործնական տեսանկյունից, (5) բանաձևի փոխարեն ավելի հարմար է օգտագործել դրա ձևափոխված տարբերակը.

$$V_d = \mathbf{m}_{արյուն} / AUC \times K_{el} \quad , \quad (6)$$

որտեղ՝

AUC - ֆարմակոկինետիկական կորի տակ գրնվող մակերեսն է,

k_{el} - դեղի էլիմինացիայի արագության հաստատունն է:

Դեղանյութի բաշխման ծավալի հաշվարկը, ըստ (5) և (6) բանաձևերի, կարևոր տեղեկություններ է տալիս օրգանիզմում դեղի վարքագծի մասին.

- Եթե V_d -ն կազմում է մարմնի զանգվածի մինչև 5%-ը (0,05 լ/կգ), ապա, ամենայն հավանականությամբ, դեղանյութը բաշխվում է միայն արյան մեջ:
- Եթե V_d -ն 5-ից մինչև 100% միջակայքում է, ապա պետք է սպասել դեղանյութի բաշխում օրգաններում և հյուսվածքներում:

- Եթե V_d -ն գերազանցում է 100%-ը, ապա տեղի է ունենում դեհանյութի կուտակում (կումուլյացիա):

Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել բաշխման չափազանց փոքր ծավալ (մարմնի զանգվածի 0,2 լ/կգ-ից պակաս) ունեցող դեղերին, քանի որ դրանց կիրառման ժամանակ կարող է ի հայտ գալ գերդոզավորում:

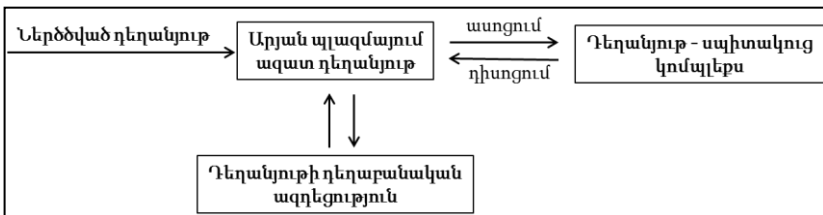
Ամինոգլիկոզիդներ	Ասպիրին	Դոբուտամին	Սալիցիլաթթու
Կարբապենեմներ	Բումետանիդ	Իբուպրոֆեն	Ֆենիլբրուտազոն
Պենիցիլիններ	Վալպրոաթթու	Կետոպրոֆեն	Ֆլուրբիպրոֆեն
Ցեֆալոսպորիններ	Վարֆարին	Կլոֆիբրատ	Ֆուրոսեմիդ
	Հիպոթիազիդ	Նապրոքսեն	Քլորպրոպամիդ
	Դիկլոֆենակ	Պիրոքսիկամ	Սալիցիլաթթու

Աղյուսակ 9. 0,2 լ/կգ-ից պակաս բաշխման ծավալ ունեցող դեղեր

2.2.Դեղանյութերը փոխադրող համակարգեր

- *Դեղանյութերի ազար և կապված ձևեր*

Արյան պլազմայում դեղերի մեծ մասը միայն մասամբ են գտնվում ազատ վիճակում, մնացած մասը կապված են փոխադրիչ-սպիտակուցների հետ: Այս կապը դարձելի է և նկարագրված է Սխեմա 4-ում.



Սխեմա 4. Դեղանյութի ազար և կապված ձևերն արյան պլազմայում

Համաձայն սխեմայի (4)՝ կարելի է որոշել դեղանյութի կապման աստիճանը (7).

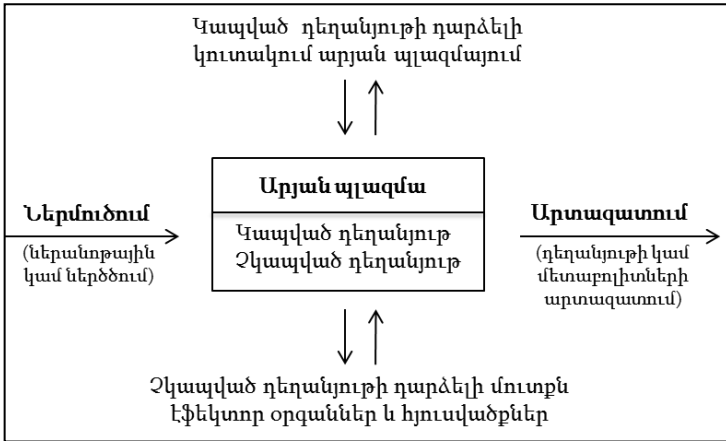
$$\text{Կապման աստիճան} = \frac{\text{դեղանյութի կապված մասնաբաժին}}{\text{դեղանյութի ընդհանուր քանակն արյան մեջ}} \times 100\%$$

- Որքան մեծ է կապման աստիճանը, այնքան քիչ է ազատ դեղանյութի քանակն արյան պլազմայում, և այնքան ցածր՝ բուժական ազդեցությունը, քանի որ փոխադրիչ սպիտակուցի հետ կապված դեղանյութը չի կարող փոխազդել էֆեկտոր համակարգերի (մասնավորապես՝ ընկալիչների) հետ, և այն հանդիսանում է որպես դեղանյութի դեպո:
- Դեղանյութի չկապված մասը, անցնելով էֆերենտ օրգաններով և հյուսվածքներով, հասնելով իր ազդեցության վայրեր, ցուցաբերում է բուժական ազդեցություն, իսկ մետաբոլիզմի ենթարկող և էքսկրեցիայի օրգաններ՝ ենթարկվում նյութափոխանակության և արտազատման:

Հարկ է նշել, որ դեղանյութի դեղաբանական ազդեցության տևողությունը հաճախ փոխկապակցված և կախված է արյան մեջ նրա առկայության ժամանակահատվածի հետ:

Արյան փոխադրող համակարգերի հետ դեղերի փոխազդեցության բնույթը որոշում է դրանց դեղաբանական ակտիվությունը և այս կամ այն օրգանում ընտրովի կուտակումը: Դեղերի դեղակինետիկայի վրա կրող սպիտակուցների ազդեցությունը ներկայացված է Սխեմա 5-ում:

Դեղանյութի ազատ և կապված ֆրակցիաները գտնվում են դի-նամիկ հավասարակշռության մեջ: Պլազմայի սպիտակուցների հետ կապման աստիճանն ազդում է դեղանյութի բաշխման ծավալի և բուժական ազդեցության զարգացման արագության վրա:



Սխեմա 5. Փոխադրող սպիրակուցների ազդեցությունը դեղերի դեղակիներին կախի վրա

○ *Ալբումինի յուրահատուկ դերը դեղերի փոխադրման մեջ*

Դեղանյութերի մեծ մասն արյան պլազմայում չունեն հատուկ փոխադրիչներ, նրանց մոլեկուլները տեղափոխվում են արյան պլազմայի ոչ սպեցիֆիկ տրանսպորտային սպիրակուցների (հիմնականում ալբումինի) հետ կապվելու միջոցով: Արյան բջիջները՝ էրիթրոցիտները և թրոմբոցիտները, կարող են հանդես գալ որպես ոչ սպեցիֆիկ փոխադրիչներ:

Շիճուկային ալբումինն ունի եզակի հատկություն՝ կապելու գրեթե բոլոր էկզոգեն և էնդոգեն ցածր մոլեկուլային զանգված ունեցող նյութերը, ինչը, հավանաբար, պայմանավորված է նրա մոլեկուլի կառուցվածքային առանձնահատկություններով:

Հետաքրքիր է նշել, որ դեղանյութերի հետ ալբումինի կոմպլեքսագոյացումը հանգեցնում է նրանց հիպոֆոբոբյան բարձրացմանը: Սա նույնպես կարելի է դիտարկել որպես օրգանիզմում դեղանյութերի կուտակմանը նպաստող գործոններից մեկը:

Դեղանյութերի ալբումինին կապելու ոչ սպեցիֆիկ բնույթը չպետք է հասկանալ այնպես, կարծես կոմպլեքսագոյացումը կախված չէ ակտիվ նյութի մոլեկուլի կառուցվածքից: Շատ հաճախ նման կախվածություն կա՝ երբեմն բևեռային խմբերի ներմուծումն ուժե-

դացնում է ալբումինի նկատմամբ դեղանյութերի խնամակցությունը և ապահովում նրա մոլեկուլի հետ ընդգծված կոմպլեքսագոյացումը, իսկ բենզոդիազեպինների և տրիպտոֆանի համար շիճուկային ալբումինի հետ փոխազդեցությունը ստերեոսպեցիֆիկ է:

Աղյուսակ 10-ում ներկայացված են այն դեղանյութերը, որոնք բուժական չափաբաժիններով ներմուծվելիս ավելի քան 80%-ով կապվում են շիճուկային ալբումինի հետ:

Գեղ	Գեղանյութի ազատ մասնաբաժին, %	Գեղ	Գեղանյութի ազատ մասնաբաժին, %
Ամիտրիպտիլին	4	Նատրիումի քիտայենտալ	13
Վարֆարին	3	Տոլբուտամիդ	1
Դեզիպրամին	8	Ֆենիլբրուտազոն	1
Դիազեպամ	1	Ֆենոպրոֆեն	1
Դիզիտոքսին	10	Ֆենիտոին	9
Դոքսիցիկլին	7	Ֆորոսեմիդ	3
Իմիպրամին	4	Խինիդին	11
Ինդոմետացին	3	Քլորդիազեպոքսիդ	5
Կլոֆիբրատ	10	Քլորպրոպամիդ	4
Սուֆադիմեքսին	10	Էթակրինաքթու	10
Սուլֆինապիրազոն	5		

Աղյուսակ 10. Որոշ դեղանյութերի կապումը շիճուկային ալբումինի հետ

Շիճուկային ալբումինն ունի յուրահատուկ ունակություն կապելու ցածրամոլեկուլային բազմաթիվ դեղանյութեր: Ալբումինի վրա հայտնաբերվել են դեղերը կապող առնվազն մի քանի տեղամասեր (Աղյուսակ 11):

Բիլիրուբին կապող տեղամաս	Վարֆարին կապող տեղամաս	Ինդոլ կապող տեղամաս
Ալոոստերոն	Բիլիզոնոտ	Դիազեպամ
Վարֆարին	Վարֆարին	Իբոպրոֆեն
Հիդրոկորտիզոն	Կորտիզոլ	Ինդոմետացին

Դեզօքսիկորտիկոստերոն	Քլորֆիբրատ	Օքսազեպամ
Յոդիպամիդ	Հոմոպիրիմիդազոլի ածանցյալներ	Պենիցիլինի ածանցյալներ
Կորտիկոստերոն	Տեստոստերոն	Լ-Թիրոքսին
Սուլֆոնամիդներ	Էնդոզրաֆին	Քլորոլիազեպօքսիդ
Էստրադիոլ		Ֆլուբիպրոֆեն

Աղյուսակ 11. *Դեղանյութեր, որոնք փոխազդում են շիճուկային ալբումինի տարբեր տեղամասերի հետ*

Նյութերը, որոնք կապվում են ալբումինի նույն տեղամասի հետ, կարող են դուրս մղել այլ միացությունների՝ հանգեցնելով արյան պլազմայում դրանց կոնցենտրացիայի փոփոխության:

Առանձնացվում են մարդու շիճուկային ալբումինի հետևյալ հիմնական կապող տեղամասերը.

1. Ճարպաթթուները կապող տեղամաս (օլեինաթթու, պալմիտինաթթու, ստեարինաթթու, լինոլենաթթու և այլ ճարպաթթուներ): Այս թթուներն արյան պլազմայի pH-ի ֆիզիոլոգիական արժեքների դեպքում անլուծելի են: Ծարպաթթուների կապումն ալբումինին կարևոր է ոչ միայն դրանց տեղափոխման, այլև ալբումինի կայունության համար. **ճարպազերծված ալբումինն անկայուն է:**

Ալբումինի վրա հայտնաբերվել են տարբեր աստիճանի սպեցիֆիկությամբ ճարպաթթուները կապող մի քանի տեղամասեր: Հավանաբար այս տեղամասերը չեն կարող կապել այլ միացություններ:

2. Բիլիռուբին կապող տեղամաս: Անուղղակի բիլիռուբինը, որը ձևավորվում է հեմոգլոբինի քայքայումից, ջրի մեջ անլուծելի է: Արյան մեջ դրա փոխադրումն իրականացվում է ալբումինի միջոցով, որն ունի տարբեր աստիճանի խնամակցությամբ այն կապող մի քանի մարզեր: Բիլիռուբինի կապումն ալբումինի հետ փոխում է վերջինիս կոնֆորմացիան, ինչը հանգեցնում է փոխադրվող այլ մոլեկուլների նկատմամբ նրա խնամակցության փոփոխությանը: Բազմաթիվ դեղեր (վարֆարին, սուլֆոնամիդներ, ստերոիդային հորմոններ, օրգանական ներկանյութեր, ճարպաթթուներ, ռենտգեն կոնտրաստային նյութեր և այլն) կարող են դուրս մղել բիլիռուբինին ալբումինի

հետ կոմպլեքսից, ինչը մեծացնում է նրա կոնցենտրացիան արյան պլազմայում:

Անուղղակի բիլիրուբինի կոնցենտրացիայի ավելացումը կարող է ուղեկցվել թունավորման և վերյարդային դեղնախտի ախտանիշներով:

3. Վարֆարին կապող տեղամաս: Այն ադապտում է շատ էնդոգեն փոքր մոլեկուլային զանգվածով միացություններ և դեղանյութեր:

Վարֆարին կապող տեղամասն ունի կապելու ընդգծված ստերեոսպեցիֆիկություն, օրինակ՝ L(-)- և R(+)- ֆենաքոկումոնը տարբեր խնամակցություն ունեն այս տեղամասի նկատմամբ:

Հիմնական դեղերը, որոնք կապվում են վարֆարին կապող տեղամասին, հետևյալն են՝ վարֆարին, տեստոստերոն, կորտիզոլ, կլորֆիբրատ, հոմոպրիմիդազոլի ածանցյալներ, բրոմսուլֆալեին, բիլիզնոստ, տրիյոդոտրաստ:

4. Ինդոլ կապող տեղամաս: Այն առաջացնում է կոմպլեքսներ տրիպտոֆանի, L-թիրոքսինի, բենզոդիազեպինային տազնապամարիչների, իբուպրոֆենի, պենիցիլինների հետ:

Բենզոդիազեպինները կարող են դուրս մղել այլ դեղերին, ինչպես նաև տրիպտոֆանին արբումինի հետ իրենց կոմպլեքսներից՝ դրանով իսկ բարձրացնելով դրանց կոնցենտրացիան արյան պլազմայում:

*Շատ հաճախ հանդիպում է **հիպոալբումինեմիա**, որը կարող է դեղերի դեղակիներիկակակն պարամետրերի փոփոխությունների պարունառ դառնալ և հանգեցնել դեղանյութերի տեղափոխման խանգարումների և, որպես հետևանք, կարող է ազդել դեղորայքի արդյունավետության և անվտանգության վրա:*

Առանձնացնում են հիպոալբումինեմիայի հետևյալ հիմնական պատճառները.

1. Ալբումինի սինթեզի նվազում
 - թերսնուցում (սով)
 - ներծծման խանգարումներ (մալաբսորբցիա)
 - լյարդի հիվանդություններ

2. Ալբումինի բաշխման ծավալի ավելացում

- ավելորդ հիդրատացիա (օրինակ՝ ինֆուզիոն բուժման ընթացքում)

- մազանոթների թափանցելիության բարձրացում

- հղիություն

3. Ալբումինի արտազատման կամ նյութափոխանակության ավելացում

- մեֆրոտիկ համախտանիշ

- էնտերոպաթիա, որը ուղեկցվում է սպիտակուցների կորստով

- այրվածքներ

- կատարողիկ վիճակներ (սեպսիս, ջերմություն, վնասվածք, քաղցկեղային կախեքսիա և այլն):

Այս պարագայում անհրաժեշտություն է լինում կատարել դեղանյութի դոզայի ճշտգրտում՝ հաշվի առնելով հիպոալբումինեմիայի ծանրության աստիճանը:

Հիմնական գործոնները, որոնք որոշում են արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ դեղային կոմպլեքսի ձևավորման աստիճանը, ներառում են՝ *դեղերի քիմիական կառուցվածքը և կոնցենտրացիան, այլ դեղանյութերի կամ էնդոգեն միացությունների առկայությունը*, որոնք կարող են մրցակցել ալբումինի միևնույն կապող տեղամասերի համար:

Հարկ է նշել, որ արյան սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը փոխվում է հիպոալբումինեմիայի ժամանակ: Սա կարող է կլինիկական նշանակություն ունենալ այն *դեղանյութերի համար, որոնք կապվում են արյան սպիտակուցների հետ ավելի քան 90%-ով*: Հիպոալբումինեմիայի դեպքում նման դեղերի չափաբաժինները պետք է կրճատվեն՝ արյան սպիտակուցների կոնցենտրացիայի նվազման աստիճանին համապատասխան:

2.3. Գործոններ, որոնք որոշում են դեղանյութերի տեղաբաշխումը

Դեղանյութերի ազատ ֆրակցիայի տեղաբաշխումն արյունից դեպի օրգաններ և հյուսվածքներ տեղի է ունենում տարբեր չափով և արագությամբ: Այն կախված է բազմաթիվ գործոններից.

- դեղի ներմուծման եղանակից,
- պլազմայի սպիտակուցների հետ կապման աստիճանից,
- օրգանի կամ հյուսվածքի արյան շրջանառության ինտենսիվությունից,
- դեղանյութի քիմիական բնույթից և թաղանթներով ներթափանցելու ընդունակությունից:

Դեղանյութի՝ թաղանթով ներթափանցման վրա ազդող հիմնական գործոններն են.

- *բաշխման գործակիցը,*
- *ջրածնական կապեր առաջացնելու ունակությունը,*
- *մոլեկուլների չափսերը,*
- ճարպային հյուսվածքներում և այլ պահեստարաններում կուտակվելու ունակությունից,
- դեղանյութի և այլ էկզոգեն կամ էնդոգեն մոլեկուլների հետ մրցակցային փոխազդեցությունից:

Այլ հավասար պայմանների դեպքում միայն երկու գործոն է սահմանափակում ակտիվ նյութի մուտքը դեպի օրգաններ և հյուսվածքներ.

- *արյան շրջանառության ինտենսիվությունը,*
- *դեղանյութի՝ կենսաբանական պարնեշներ անցնելու ունակությունը:*

- *Արյան շրջանառության ինտենսիվության ազդեցությունը դեղանյութերի օրգաններ և հյուսվածքներ ներթափանցման վրա*

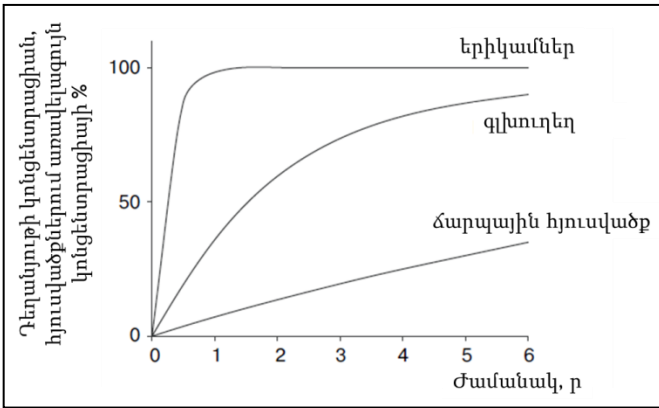
Քանի որ դեղանյութերն արյան հոսքով են ներթափանցում էֆերենտ օրգաններ և հյուսվածքներ, ապա օրգանների արյան ծավալային արագությունը և պերֆուզիան սահմանափակում են արյունից

հյուսվածքներ դեղանյութերի ներթափանցման արագությունը: Ինչպես հետևում է Աղյուսակ 12-ից, տարբեր օրգաններում արյան հոսքի արագությունը և պերֆուզիան մեծապես տարբերվում են միմյանցից, ինչը հանգեցնում է հյուսվածքներում դեղանյութերի անհավասարաչափ տեղաբաշխմանը (Նկար 11):

Օրգան կամ հյուսվածք	Ծավալ, մարմնի ծավալի %	Ծավալային արյունահոսք, մլ/ր	Սրտի արտամղում, %
Գլխուղեղ	2	700	14
Ճարպային հյուսվածք	20	200	4
Մաշկ (ցուրտ եղանակին)	11	300	6
Ոսկրածուծ	16	250	5
Արյուն	7	5000	100
Թոքեր	1,6	5000	100
Սկաններ (միջաձիգ-գոլավոր, հանգիստ վիճակում)	43	750	15
Մակերիկամներ	0,03	25	0,2
Լյարդ	2,3	1350	27
Երիկամներ	0,5	1100	22
Փայծաղ	0,3	77	1,5
Սիրտ	0,4	200	4
Վահանաձև գեղձ	0,03	50	1
Օրգանիզմն ամբողջությամբ	100	5000	100

Աղյուսակ 12. 70 կգ քաշ ունեցող մարդու տարբեր օրգաններում և հյուսվածքներում նորմալ պայմաններում արյան հոսքի ծավալը

Հարուստ արյունամատակարարմամբ օրգաններ (երիկամներ, գլխուղեղ) 6 բուպեի ընթացքում ներթափանցում է դեղանյութի մոտավորապես 100%-ը (այս հյուսվածքում դրա առավելագույն պարունակությունը), մինչդեռ վատ պերֆուզիայով օրգան (ճարպային հյուսվածք)՝ մոտ 20%-ը: Այսինքն՝ լավ արյան մատակարարում ունեցող օրգաններ դեղանյութերը կարող են արագ ներթափանցել, ինչը նպաստում է բուժական ազդեցության արագ զարգացմանը:



Նկար 11. Պերֆուզիայի միջոցով հիպոթերիկ դեղանյութի ներթափանցումը տարբեր հյուսվածքներ

Պերֆուզիայի ազդեցությունը դեղերի հյուսվածքներ մուտք գործելու արագության վրա հաշվվում է հետևյալ ձևով: Ենթադրենք V ծավալով հյուսվածքի մեջ զարկերակային արյան միջոցով ներթափանցում է C_A կոնցենտրացիայով դեղանյութ և C_V երակային կոնցենտրացիայով դուրս գալիս: Հյուսվածքում դեղանյութի կոնցենտրացիան նշանակենք C_T , իսկ արյան հոսքի ծավալային արագությունը՝ Q :

Դեղերի մուտքի արագությունը սահմանվում է որպես զարկերակային (C_A) և երակային (C_V) արյան մեջ նրանց կոնցենտրացիաների տարբերություն և արյան հոսքի ծավալային արագության (Q) արտադրյալ (Նկար 13):

$$\text{Մուտքի արագությունը} = Q \times (C_A - C_V) \quad (8)$$

Դեղանյութն արյունից հյուսվածք է մտնում այնքան ժամանակ, մինչև նրա կոնցենտրացիան հյուսվածքում հասնի առավելագույնի: Այս պայմաններում դեղանյութի կոնցենտրացիան հյուսվածքներում և երակային արյան մեջ որոշ ժամանակ մնում է հաստատուն մակարդակի վրա, և դեղանյութի հյուսվածք/արյուն բաշխումը կարող է

բնութագրվել հավասարակշռության հաստատունով, որը կոչվում է **բաշխման գործակից (K_p)**:

$$K_p = \frac{C_T}{C_V} = \frac{C_T}{C_A} \quad (9)$$

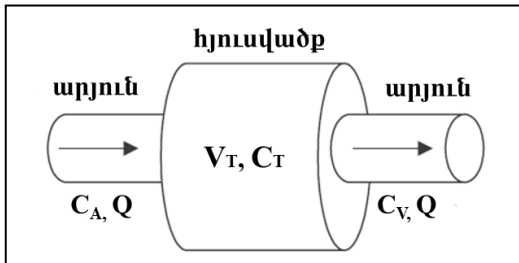
Որքան մեծ է բաշխման գործակիցը, այնքան ավելի շար դեղանյութ է արյունից մտնում հյուսվածք:

Դեղանյութի՝ դեպի հյուսվածք **մուտքի արագությունը** բնութագրվում է K_t գործակցով.

$$K_t = \frac{(Q/V_T)}{K_p} \quad (10)$$

որտեղ Q/V_T հարաբերակցությունը բնութագրում է հյուսվածքների պերֆուզիայի ծավալային արագությունը:

- Պերֆուզիայի ազդեցությունը դեղանյութերի՝ հյուսվածք մտնելու արագության վրա



Նկար 13. Պերֆուզիայի ազդեցությունը դեղանյութերի հյուսվածք մտնելու արագության վրա

C_A , C_V , C_T -ն դեղանյութի կոնցենտրացիան է զարկերակային, երակային արյան և հյուսվածքի մեջ: Q -ն արյան հոսքի ծավալային արագությունն է, V_T -ն՝ հյուսվածքի ծավալը:

Այսպիսով՝

1. Եթե դեղանյութի ներթափանցումը հյուսվածք սահմանափակվում է պերֆուզիայով, ապա հյուսվածք մտնելու արագությունը մեծանում է, երբ բարձրացնում են.

- ա) դեղանյութերի կոնցենտրացիան զարկերակային արյան մեջ,*
- բ) արյան ծավալային հոսքի արագությունը,*
- գ) բաշխման գործակիցը:*

2. Որքան մեծ է բաշխման գործակցի արժեքը, այնքան ավելի շատ դեղանյութ է արյունից մտնում հյուսվածք: *Բաշխման գործակիցը հիմնականում կախված է կենսաքիմիայի միջոցով դեղանյութերի քափանցելիությունից:*

- *Դեղանյութերի մուտքը հյուսվածքներ հյուսվածքաարյունային պարենչիմների միջոցով*

Դեղանյութերի բաշխման վերոհիշյալ օրինաչափությունները վերաբերում էին օրգաններ և հյուսվածքներ դրանց ազատ մուտքի դեպքերին:

Օրգանիզմում կան «արտոնյալ» օրգաններ, որոնք շրջապատված են հյուսվածքաարյունային (հիատոհեմատիկ) պատնեշներով, որոնք սահմանափակում են դեղերի հոսքը հյուսվածքներ:

Հիմնական պատնեշներն են.

- *արյուն-ուղեղային պարենշ (ԱՌԴ) (հեմատոէնցեֆալիկ),*
- *արյուն-ակնային (հեմատոֆթալմիկ),*
- *արյուն-սնորչային (հեմատոտեստիկուլյար),*
- *արյուն-ֆոլիկուլային (հեմատոֆոլիկուլյար),*
- *արյուն-ընկերքային (հեմատոպլացենտար),*
- *և այլն:*

Արյուն-ակնային պատնեշն առանձնացնում է մազանոթային արյունը ներակնային հեղուկից: Այս պատնեշով հեշտությամբ ներթափանցում են լիպոֆիլ դեղերը:

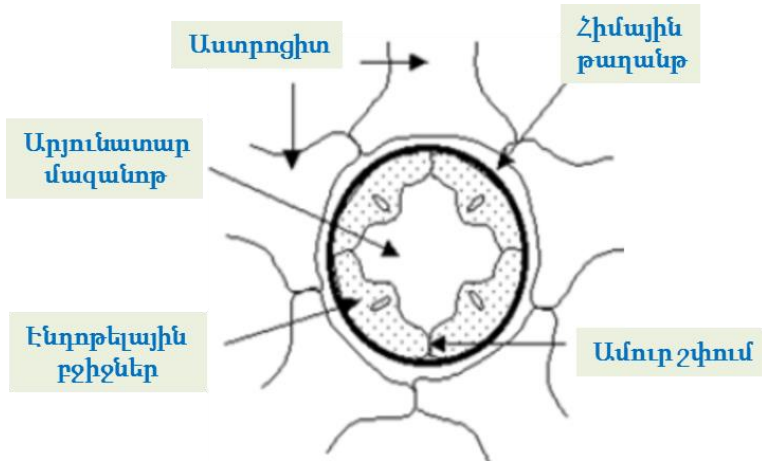
Հեմատոտեստիկուլյար պատնեշ է կոչվում այն կառուցվածքների ամբողջությունը, որոնք գտնվում են մազանոթների լուսանցքների և սերմնային խողովակների միջև: Պատնեշը կազմված է մազանոթի

էնդոթելից, մազանոթի բազալ թաղանթից, ոլորուն խողովակի պատից, որը ներառում է 3 շերտ և 3 բազալ թաղանթ, սուստենտոցիտներից՝ իրենց խիտ կոնտակտներով: Այս պատնեշն օժտված է ընտրողական թափանցելիությամբ և կանխում է հակածինների ներթափանցումը՝ ապահովելով պաշտպանիչ ֆունկցիա:

Հեմատոֆոլիկուլային պատնեշը բաղկացած է ձվաբջիջը շրջապատող ֆոլիկուլյար բջիջներից: Այս պատնեշի գործառույթը ձվաբջիջի գեոմի քիմիական պաշտպանությունն է մուտագեն նյութերից, որոնք կարող են մուտագիա առաջացնել և վնասել սերունդներին: Այս պատնեշն ավելի թույլ է, քան հեմատոտեստիկուլյարը:

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 արյուն-ակնային պատնեշներինը:

Ամենաշատ ուսումնասիրված պատնեշն արյուն-ուղեղային պատնեշն է, որը նաև գլխավորն է (դեղակինետիկայի առումով), քանի որ դեղանյութերի ներթափանցելու ունակությունը ԱՌԻՊ նշանակում է, որ դրանք կարող են ունենալ կենտրոնական ազդեցություն (Նկար 14):

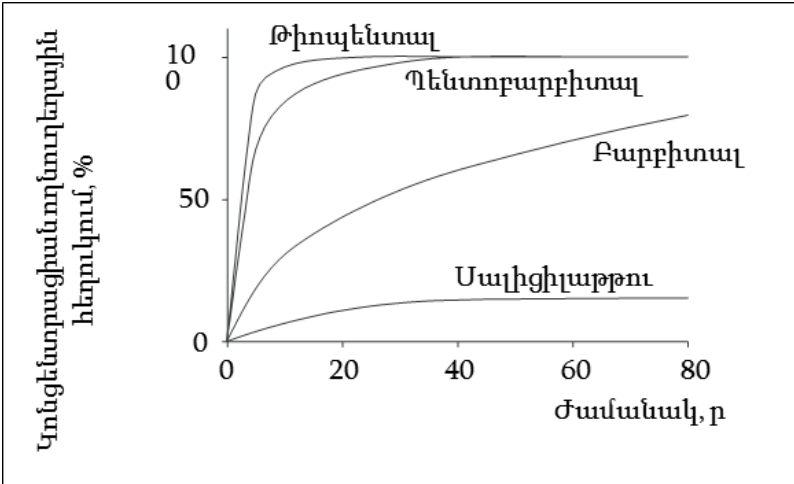


Նկար 14. Արյուն-ուղեղային պատրանշի սխեմա

Արյուն-ուղեղային պատրանշի շնորհիվ վերահսկվում է արյան հոսքից մոլեկուլների մուտքը ԿՆՀ և ողնուղեղային հեղուկ:

Դեղանյութերի թափանցելիությունը ԱՌԻՊ-ով առաջին հերթին որոշվում է դրանց լիպոֆիլությամբ, որն ուղղակիորեն կապված է դրանց քիմիական կառուցվածքի հետ:

Ինչպես երևում է Նկար15-ից, լիպոֆիլ դեղեր թիուպենտալի և պենտոբարբիտալի կոնցենտրացիան ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում արագորեն հասնում է առավելագույն արժեքների: Մալիցիլաթթուն, լինելով հիդրոֆիլ միացություն, գործնականում չի թափանցում ուղեղային հեղուկ: Բացի այդ, սալիցիլաթթուն հանդիսանում է մեծ մոլեկուլային զանգվածով բևեռային մոլեկուլ, որը ևս սահմանափակում է ուղեղանյութի հոսքը դեպի ողնուղեղային հեղուկ:



Նկար 15. Դեղերի մուտքն ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ՝ կախված դրանց լիպոֆիլությունից

Արյուն-ուղեղային պարսնեշը բաղկացած է.

- Գլխուղեղի անոթների **էնդոթելային բջիջներից**: Այս բջիջները կիպ միացված են միմյանց և սահմանափակում են միջբջջային տրանսպորտը: Նրանց բնորոշ առանձնահատկությունը **հիմային և կողային թաղանթների** հստակ մասնագիտացումն է, ինչը նրանց նմանեցնում է էպիթելային բջիջներին: Ուղեղի էնդոթելային բջիջները պարունակում են մոտ 4-5 անգամ ավելի շատ միտոքոնդրիումներ, քան այլ օրգանների էնդոթելային բջիջները, ինչը վկայում է դրանց բարձր էներգետիկ ակտիվության մասին.
- **Հիմային թաղանթից,**
- **Գլխալ բջիջներից,** հիմնականում՝ աստրոցիտներից, որոնք արտազատում են էնդոթելային բջիջների ակտիվությունը կարգավորող տրոֆիկ և կենսաբանորեն ակտիվ այլ գործոններ:

Այսպիսով, արյունից ԿՆՀ մտնելիս դեղանյութերի մոլեկուլները պետք է հաղթահարեն ոչ թե մեկ, այլ մի քանի արգելքներ, որոնցով կարող են թափանցել.

- լիպոֆիլ միացությունները,
- ցածր մոլեկուլային զանգվածով նյութերը (հիմնականում՝ անօրգանական իոններ),
- հատուկ փոխադրիչներ ունեցող դեղանյութերը (տրանսպորտային համակարգեր):

Հարկ է նշել, որ արյուն-ուղեղային (ինչպես մաս ցանկացած այլ հյուսվածք-արյունային) **պատնեշի թափանցելիությունը մեծանում է, երբ այն վնասվում է**, օրինակ, *վնասվածքների, բորբոքային պրոցեսների ժամանակ և այլն* (Արյուսակ 13): Բացի այդ, հարկ է նշել, որ կենտրոնական նյարդային համակարգում կան հատվածներ, որոնք գուրկ են արյուն-ուղեղային պատնեշից կամ ունեն պատնեշի բարձր թափանցելիության: Դրանք հոտառական նյարդերն են և ուղեղի փոքրների հատակը: Շնորհիվ այն բանի, որ հոտառական նյարդերը զրկված են արյուն-ուղեղային պատնեշից, քթի խոռոչից որոշ դեղեր կարող են անմիջապես ներթափանցել գլխուղեղ:

Այնուամենայնիվ, աստրոցիտները և միկրոգլիալ բջիջներն առաջնային նշանակություն ունեն ԿՆՀ դեղանյութերի տեղափոխման համար: Հավանաբար նրանք ներգրավված են ոչ միայն արյուն-ուղեղային պատնեշով դեղանյութերի հատուկ տեղափոխման մեջ, այլև նրա թափանցելիության կարգավորման մեջ, ինչը հնարավորություն է տալիս դիֆուզիայի եղանակով մեծացնել կամ նվազեցնել դեղերի մուտքը ԿՆՀ:

Լավ են թափանցում	Թափանցում են միայն բորբոքման ժամանակ	Վատ են թափանցում
Իզոնիազլոլ	Ամիկացին	Ազլոցիլին
Կո-տրիմօքսազոլ	Ամոքսիցիլին	Վանկոմիցին
Սետրոնիդազոլ	Ամպիցիլին	Գ-ենտամիցին
Ռիֆամպիցին	Բենզիլպենիցիլին	Կարբենիցիլին
Ֆլուկոնազոլ	Դոքսիցիլին	Կետոկոնազոլ

Քլորամֆենիկոլ	Իմիպենեմ	Մակրոլիդներ
	Կանամիցին	Նետիլմիցին
	Մեզլոցիլին	Նորֆլոքսացին
	Մերոպենեմ	Օֆլոքսաին
	Մեթիցիլինի	Ստրեպտոմիցին
	Օքսացիլին	Տոբրամիցին
	Պերֆլոքսացին	Ցիպրոֆլոքսացին
	Պիպերացիլին	
	Ցեֆալոսպորիններ	

Աղյուսակ 13. Որոշ հակաբիոտիկների թափանցելիությունն արյուն-ուղեղային պատնեշով

Այսպիսով՝

- Հիդրոֆոր ցածր մոլեկուլային զանգվածով դեղանյութերը հեշտությամբ թափանցում են արյուն-ուղեղային պատնեշով, հիմնականում պարզ դիֆուզիայի եղանակով: Որոշ հիդրոֆիլ դեղանյութեր ընտրողաբար թափանցում են ԱՌԻՊ- ով՝ հատուկ փոխադրող սպիտակուցների միջոցով:
- Արյուն-ուղեղային պատնեշով դեղերի թափանցելիությունը ենթադրում է նրանց կենտրոնական ազդեցության զարգացման հնարավորությունը: Դիֆուզիայի միջոցով ներթափանցում են միայն լիպոֆիլ նյութերը: Բացառություն են կազմում ԿՆՀ-ի այն հատվածները, որոնք գտրվ են ԱՌԻՊ-ից կամ ունեն բարձր թափանցելիություն (հոտառական նյարդերի թաղանթները, ուղեղի փորոքների հատակը): Դրանց միջոցով իրականացվում են դեղանյութերի սահմանափակ տեղափոխություն, որոնց համար անթափանցելի է արյուն-ուղեղային պատնեշը (Աղյուսակ 14):

Գեղ	Ակտիվ բաղադրիչ	Գեղաբանական խումբ
Ստադոլ	Բուտորֆանոլ	Թմրաբեր ցավազրկողներ
Իմիզբան	Սումատրիպտան	Սերոտոնինէրգիկ միջոցներ
Ալերգոլիլ	Ազելաստիլ	H ₁ հակահիստամինային միջոցներ
Հիստիմեդ	Լեոկաբաստին	H ₁ հակահիստամինային միջոցներ
Վիբրոցիլ	Բարոլ բաղադրություն	α ադրենոմիմետիկներ, H ₁ հակահիստամինային միջոցներ
Կրոմհեքսալ	Կրոմոգլիցիաքթու	Բազոֆիլների թաղանթների կայունացուցիչներ
Ադիուրետին	Դեսմոպրետսին	Հիպոթալամուսի, հիպոֆիզի գոնադոտրոպիններ և դրանց ներհակորդներ
Օքսիտոցին	Օքսիտոցին	Հիպոթալամուսի, հիպոֆիզի, գոնադոտրոպիններ և դրանց ներհակորդներ
Ալդեցին Բեկոնազե	Բեկլոմետազոն	Գլյուկոկորտիկոիդներ
Միակալցիկ	Կալցիտոնին	Ոսկորների և աճառների նյութափոխանակության կարգավորողներ
Պոլիօքսիդոնիում	Պոլիօքսիդոնիում	Իմունոմոդուլատորներ
Սեմաքս	Բարոլ բաղադրություն	Հոգեխթանիչներ և նոտրոպներ

Աղյուսակ 14. Ներքբային օգրագործվող որոշ դեղեր, որոնց մոտ գերակշռում է համակարգային ազդեցությունը:

2.4. Գեղանյութերի ներբջջային փոխադրում

Գեղանյութերի մեծ մասը փոխում է էֆերենտ բջիջների աշխատանքը՝ կապվելով բջջաթաղանթի մակերեսին տեղակայված հատուկ մոլեկուլների՝ ընկալիչների հետ:

Գեղանյութի և ընկալիչի փոխազդեցությունից հետո վերջինիս կոնֆորմացիան փոխվում է: Սա ազդանշան է մի շարք ներբջջային մոլեկուլների (այսպես կոչված երկրորդային մեսենջերների) ակտիվացման համար, որոնք ազդում են տարբեր ներբջջային գործընթացների ինտենսիվության վրա:

Սակայն որոշ դեղանյութեր կարող են անցնել բջիջ և ուղղակիորեն փոխել բջջի գործառույթները: Օրինակ՝ էստրոգենները, որոնք մտնում են բջջակորիզ, կարող են փոխազդել դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթվի (ԴՆԹ) հետ՝ դրանով իսկ ազդելով ԴՆԹ-ում կատարվող գործընթացների ինտենսիվության վրա:

Դեղերի տեղափոխումը բջջաթաղանթով դեպի բջիջ իրականանում է մի քանի հիմնական եղանակով.

- **Ազատ դիֆուզիա** - Բնորոշ է լիպոֆիլ միացություններին, տեղի է ունենում կոնցենտրացիայի գրադիենտի ուղղությամբ՝ առանց էներգիայի ծախսի:
- **Հեշտացված դիֆուզիա** - Դիտվում է հիմնականում մոնոսախարիդների դեպքում: Այն ևս ընթանում է կոնցենտրացիայի գրադիենտի ուղղությամբ, սակայն ծախսվում է մակրոէրգիկ միացությունների էներգիա (հիմնականում ԱԵՖ-ի):
- **Ձուգակցված տեղափոխություն** - Ակտիվ փոխադրումը կարող է ընթանալ զուգակցված տեղափոխության մեխանիզմով (սիմպորտ), երբ երկու նյութեր միաժամանակ տեղափոխվում են մեկ ուղղությամբ, ինչպես, օրինակ, ամինաթթուների կամ գլյուկոզայի տեղափոխումը ներբջջային խոռների (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) հետ միասին: Փոխադրման գործընթացում ներգրավված են ԱԵՖ-կախյալ սպիտակուցները (պերմիազները):
- **Իոնական մղանցքներով տեղափոխություն** - Այս ձևով դեպի բջիջ են մտնում դեղանյութերը, որոնք հանդիսանում են անօրգանական իոններ: Օրինակ՝ նատրիումական և կալիումական մղանցքներով մտնում են լիթիումի իոնները, իսկ կալցիումական մղանցքներով՝ մագնեզիումի իոնները:
- **Ադսորբցիոն էնդոցիտոզ** - Այն նկատվում է մի շարք բարձրամոլեկուլային դեղանյութերի մոտ: Դեղանյութի մոլեկուլները ադսորբվում են բջջի մակերեսին, կապվում ընկալիչների կամ գլիկոկալիքսի հետ: Հետո նկատվում է բջջաթաղանթի ինվազիանցիա, պինոցիտային բշտի ձևավորում և մուտք դեպի բջիջ:

Օրգանիզմում շրջանառվող դեղանյութերը, մասամբ կապվելով, առաջացնում են արտաբջջային և ներբջջային դեպոններ (պահեստներ): Արտաբջջային դեպոններից են արյան պլազմայի սպիտակուցները, որոնց հետ մի շարք դեղեր բավականաչափ լավ են կապվում, ընդ որում՝ այս վիճակում դեղերը ակտիվ չեն, չեն կարող անցնել կենսաբանական պատմեշներով, հասնել իրենց թիրախներին և արտագատվել: Արտաբջջային դեպոններից 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 դեպոներում գտնվելու ժամանակը տարբեր դեղերի համար խիստ տարբեր է: Պահեստավորումն ուղեկցվում է դեղերի ազդեցության տևողության երկարացմամբ, բացի այդ, կարող է նպաստել տարբեր կողմնակի ազդեցությունների զարգացմանը:

Այսպիսով, դեղանյութերի բջիջ մտնելուց հետո նկատվում է դրանց բաշխումը բջջային կառույցների միջև: Ցավոք, այս գործընթացը քիչ է ուսումնասիրված:

Բջիջ մտած դեղանյութը կամ նյութափոխանակության է ենթարկվում, կամ արտագատվում սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ, որոնցից հիմնականը P-գլիկոպրոտեինն է: Այն ունի 170 կրա մոլեկուլային զանգված և հանդիսանում է ԱՇՖ-ազա: P-գլիկոպրոտեինի պոլիպեպտիդային մասը պարունակում է 1280 ամինաթթվային մնացորդներ՝ ձևավորելով 12 տրանսմեմբրանային տիրույթ և երկու ԱՇՖ կապող կենտրոն: Այն բջիջներից հեռացնում է քլորիդ իոնները և հիդրոֆոբ թունավոր միացությունները:

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

Դեղանյութերի տեղաբաշխումը որոշում է դրանց մուտքը էֆե-

րենտ օրգաններ և հյուսվածքներ և, ի վերջո, բուժական ազդեցության զարգացումը: Բաշխման բնույթի վրա ազդում են դեղանյութի քիմիական բնույթը, արյան փոխադրող համակարգերը, արյունահյուսվածքային պատնեշները և այլ գործոններ: Արյան փոխադրող համակարգերի առկայությունն առաջացնում է մրցակցություն տարբեր դեղանյութերի միջև՝ դրանց հետ կապվելու համար, ինչը կարող է հանգեցնել դեղային փոխազդեցությունների և մեծացնել բուժման ընթացքում կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականությունը:

Արյունահյուսվածքային պատնեշները սահմանափակում են շրջանառվող մոլեկուլների մուտքը հյուսվածքներ և, համապատասխանաբար, այդ հյուսվածքներում դեղերի կենսաբանական ազդեցության զարգացումը:

Դեղերի բաշխման և էֆեկտորների հետ փոխազդեցության բնույթով է պայմանավորված արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի և բուժական ազդեցության միջև առկա բարդ կախվածությունը: Միայն ամենապարզ դեպքում է այս հարաբերությունը գծային: Մնացած բոլոր դեպքերում դեղանյութերի կոնցենտրացիայի ավելացումը հանգեցնում է բուժական ազդեցության ոչ գծային փոփոխության, իսկ երբեմն էլ՝ դրա խեղաթյուրմանը: Սա պետք է հաշվի առնել, երբ բուժման արդյունավետությունը բարձրացնելու նպատակով դեղի դեղաչափը մեծացվում է:

Գլուխ 3. Դեղերի նյութափոխանակությունը և արտազատումը

3.1. Դեղանյութերի կենսասաձևափոխությունը

Համակարգային արյան շրջանառություն մտած դեղանյութերը ենթարկվում են նյութափոխանակության (կենսասաձևափոխության), կամ օրգանիզմի ֆերմենտների ազդեցությամբ փոփոխվում են ակտիվ նյութերի քիմիական հատկությունները: Այս գործընթացները կարևոր են օրգաններում և հյուսվածքներում դեղերի ակտիվ բաղադրիչների կոնցենտրացիան փոխելու, ինչպես նաև դեղային փոխազդեցությունների համար: Հետևաբար, բուժման արդյունավետությունն ու անվտանգությունը շատ դեպքերում որոշվում է կենսասաձևափոխության գործընթացներով:

Կենսասաձևափոխությունը օրգանիզմում դեղանյութերի ֆիզիկաքիմիական և կենսաքիմիական փոխակերպումների համալիրն է, որի արդյունքում ձևավորվում են մետաբոլիտներ, որոնք ավելի հեշտ են հեռացվում օրգանիզմից:

Կենսասաձևափոխության ընթացքում առաջանում են *բևեռային, ջրում լուծելի նյութեր* (մետաբոլիտներ), որոնք *ավելի հեշտությամբ են արտազատվում օրգանիզմից*: Օրինակ՝ տոլուոլը օրգանիզմում էնդոպլազմային ցանցի ֆերմենտների միջոցով օքսիդացվում է մինչև բենզիլ սպիրտ, որը ցիտոպլազմայում օքսիդացվում է մինչև բենզոական թթու: Վերջինս իր հերթին միանում է գլիցինին: Ստացված բենզոգլիցիներինը (հիպուրաթթու) լավ լուծելի է ջրում և, հետևաբար, հեշտությամբ արտազատվում է մեզով:

Շատ դեպքերում դեղանյութերի մետաբոլիտները կենսաբանորեն ավելի քիչ ակտիվ են և ավելի քիչ թունավոր, քան ելային միացությունները:

Այնուամենայնիվ, որոշ դեղանյութերի կենսասաձևափոխությունը հանգեցնում է այնպիսի մետաբոլիտների առաջացման, որոնք ավելի ակտիվ են, քան օրգանիզմ ներմուծված նյութերը (Աղյուսակ 15):

Այլ դեպքերում հնարավոր է թունավոր մետաբոլիտների առաջացում: Այսպես, պոլիցիկլիկ ածխաջրածիններից առաջանում են քաղցկեղածին միացություններ:

Ելային դեղանյութ	Ակտիվ մետաբոլիտ
Ալոպուրինոլ	Ալոքսանտին
Ամֆոթրիպատիլին	Նորտրիպատիլին
Ացետիլսալիցիլաթթու	Սալիցիլաթթու
Բակամպիցիլին	Ամպիցիլին
Ֆենիլբրուտազոն	Օքսիֆենբրուտազոն
Վալացիկլովիր	Ացիկլովիր
Դեզոգեստրել	3-Կետոդեզոգեստրել
Դիազեպամ	Նորդիազեպամ, Օքսազեպամ
Դիգիտոքսին	Դիգոքսին
Կարֆենիցիլին	Կարբանիցիլին
Կլարիտրոմիցին	14-Հիդրօքսիկլարիտրոմիցին
Կոդեին	Մորֆին
Կորտիզոն	Հիդրոկորտիզոն
Մեֆիլոֆա	Մեֆիլնորեպինեֆրին
Պիվամպիցիլին	Ամպիցիլին
Պրեդնիզոն	Պրեդնիզոլոն
Նովոկաինամիդ	N-Ացետիլ նովոկաինամիդ
Պրոպրանոլոլ	4-Հիդրօքսիպրոպրանոլոլ
Սպիրոնոլակտոն	Կանրենոն
Ֆամցիկլովիր	Պենցիկլովիր
Ֆենացետաին	Ացետամինոֆեն (Պարացետամոլ)
Զլորոլիազեպոքսիդ	Դեզմեթիլքլորոլիազեպոքսիդ
Էնալապրիլ	Էնալապրիլատ

Աղյուսակ 15. Դեղանյութերի՝ ակտիվ մետաբոլիտների կենսաաշխարհաբանական օրինակներ

Չնայած այն հանգամանքին, որ դեղանյութերի (քսենոբիոտիկների) նյութափոխանակության մեջ ներգրավված ֆերմենտների մեծ մասն ունեն ցածր սուբստրատ սպեցիֆիկություն (այսինքն՝ մի քանի տեսակի սուբստրատներ փոխակերպելու ունակություն), քսենոբիոտիկների քիմիական բնույթն այնքան բազմազան է, որ բոլորի քիմիական մոդիֆիկացիաների համար պարզվում է, որ բավարար չէ մեկ ֆերմենտային համակարգ կամ մեկ ֆերմենտային ընտանիք կամ մույնիսկ սուպերընտանիք: Կան տասնյակ, եթե ոչ հարյուրավոր ֆերմենտային սուպերընտանիքներ, որոնք նյութափոխանակում են դեղանյութերը:

Պարզվել է, որ շատ քսենոբիոտիկներ կարող են ակտիվորեն փոխել ֆերմենտների ակտիվությունը (խթանել կամ մեծացնել, արգելակել կամ դանդաղեցնել) ոչ միայն իրենց, այլ նաև այլ դեղանյութերի համար (Աղյուսակներ 16, 17): Այս դեպքում փոխվում է համապատասխան դեղանյութերի նյութափոխանակության արագությունը: Նմանատիպ դեղերի հետ համակցված բուժում իրականացնելիս պահանջվում է հատուկ զգուշություն և, հնարավոր է նաև, թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման անցկացում:

Արգելակիչներ	Խթանիչներ
Ալոպուրինոլ	Բարբիտուրատներ
Ինդոմետասցին	Դիազեպամ
Ինտրակոնազոլ	Դիֆենհիդրամին
Կետոկոնազոլ	Դիֆենին
Կորաիկոստերոիդներ	Իզոնիազիդ
Տետրացիկլին	Կարբամազեպին
Քլորամֆենիկոլ	Կոֆեին
Ցիմետիդին	Մեպրոբամատ
Ցիպրոֆլոքսացին	Ռիֆամպիցին
Էրիթրոմիցին	Շոցիկլիկ հակադեպրեսանտներ
	Ֆենիլբրուտազոն
	Ֆենիտոին
	Ֆենոբարբիտալ
	Էթանոլ

Աղյուսակ 16. Որոշ ֆերմենտների խթանիչներ և արգելակիչներ

Ֆենոբարբիտալ	Ռիֆամպիցին	Ֆենիտոին
Ամինազին	Վարֆարին	Հիդրոկորտիզոն
Անտիպիրին	Հեպտոբարբիտալ	Դեքսամետազոն
Վարֆարին	Հիդրոկորտիզոն	Դիգիտոքսին
Հիդրոկորտիզոն	Գլիկոլիազին	Դիկլոմարին
Գրիզեոֆուլվին	Դիգիտոքսին	Թիրոքսին
Դիազեպամ	Նորէփիլստերոն	Ֆենիտոին
Դիգիտոքսին	Ռիֆամպիցին	
Դիկլոմարին	Տոլբուտամիլդ	
Նիտրոգլիցերին		
Հակաբեղմնավորիչներ		
Ռիֆամպիցին		
Տեստոստերոն		
Ֆենիտոին		
Ֆենոբարբիտալ		
Խինին		

Աղյուսակ 17. *Դեղանյութեր, որոնց կենսաշնչափոխությունն ուժեղանում է ֆերմենտների որոշ խթանիչների ազդեցությամբ:*

Օրգանիզմում դեղանյութերի կենսաձևափոխության վրա ազդում են տարիքը, սեռը, միջավայրը, սննդակարգը, հիվանդությունները և այլն: Քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության մեջ ներգրավված ֆերմենտները առկա են մարմնի տարբեր օրգաններում և հյուսվածքներում՝ աղիքներում, երիկամներում, մկաններում, գլխուղեղում, ընկերքում, արյան մեջ, լյարդում և այլն: Այնուամենայնիվ, նյութափոխանակության գործընթացները հասկապես ինտենսիվ ընթանում են լյարդում: Դրան համապատասխան առանձնացնում են *լյարդային* և *արտալյարդային* կենսաձևափոխություններ, որոնք կենսաքիմիական մեխանիզմներով միմյանցից չեն տարբերվում: Այնուամենայնիվ, նման տարանջատումը էական նշանակություն ունի լյարդի հիվանդությունների դեպքում՝ դեղերի դեղաչափն օպտիմալացնելու համար:

3.2. Լյարդային կենսաձևափոխություն

Դեղանյութերն ըստ լյարդային կլիրենսի բաժանվում են երկու խմբի՝ բարձր և ցածր լյարդային կլիրենսով միացություններ:

Առաջին խումբը բնորոշվում է արյունից դեպի հեպատոցիտներ էքստրակցիայի բարձր աստիճանով: Այս դեղերը նյութափոխանակելու լյարդի կարողությունը կախված է արյան հոսքի արագությունից:

Երկրորդ խմբի պրեպարատների լյարդային կլիրենսը կախված չէ արյան հոսքի արագությունից, այլ լյարդի ֆերմենտային համակարգերի «տարողունակությունից», որոնք նյութափոխանակում են այդ դեղերը: Վերջիններս կարող են ունենալ սպիտակուցների հետ կապման բարձր (դիֆենին, խինիդին, տոլբուտամիդ) կամ ցածր աստիճան (թեոֆիլին, պարացետամոլ): Ցածր լյարդային կլիրենսով և սպիտակուցների հետ կապելու բարձր ունակությամբ դեղերի նյութափոխանակությունը հիմնականում կախված է արյան սպիտակուցների հետ դրանց կապվելու աստիճանից, այլ ոչ թե լյարդում արյան հոսքի արագությունից (Աղյուսակ 18):

Դեղանյութ	Հեպատոցիտներով էքստրակցիայի ինդեքս	Սպիտակուցների հետ կապում, %
Բարձր կլիրենսով		
Լաբետալոլ	0,7	50
Լիդոկաին	0,7	45-80
Մորֆին	0,5-0,75	35
Պենտազոցին	0,8	95
Պրոպրանոլոլ	0,64	93
Ցածր կլիրենսով և սպիտակուցների հետ կապման բարձր աստիճանով		
Ամինազին	0,22	98
Դիազեպամ	0,03	98
Դիզիտոքսին	0,005	97
Դիֆենին	0,3	90
Տոլբուտամիդ	0,02	98
Խինիդին	0,27	82

Ցածր կլիրենալ և սպիտակուցների հետ կապման ցածր աստիճանով		
Լևոմիցետին	0,28	60-80
Պարացետամոլ	0,4	35
Թեոֆիլին	0,09	59
Թիոպենտալ	0,28	68-72

Աղյուսակ 18. Դեղանյութերի ղեղակիներիկական դասակարգումը, որոնք հիմնականում նյութափոխանակվում են լյարդում:

Հաստատվել է, որ քսենոբիոտիկների մեծ մասը նյութափոխանակության է ենթարկվում լյարդի պարենխիմային բջիջների կողմից: Դեղանյութերի կենսաձևափոխության մեջ ներգրավված ֆերմենտների մեծ մասը տեղայնացված են հարթ և ողորկ էնդոպլազմային ցանցում, սակայն կան մաս բջջի ցիտոպլազմում, կորիզային թաղանթում, լիզոսոմներում և այլն:

Ինչպես հայտնի է, ներծծման պրոցեսում դեղերի կենսաձևափոխությունը լյարդով առաջնային անցման ընթացքում կոչվում է նախահամակարգային նյութափոխանակություն (այսպես կոչված՝ «առաջին անցման էֆեկտ»): Նախահամակարգային նյութափոխանակության ինտենսիվությունը կախված է լյարդում արյան հոսքի արագությունից: Առաջին անցման նյութափոխանակության բարձր աստիճան ունեցող ամենակարևոր դեղերից են կալցիումական մղանցքների ներհակորդները, լիպոֆիլ β-ադրենոպաշարիչները, օրգանական միտրատները, ԱՓՖ արգելակիչները և այլն (Աղյուսակ 19):

6-Մերկապտոպուրին	Իզոտրբիդ դիմիտրատ	Նիֆեդիպին
Ալպրենոլոլ	Կետամին	Պապավերին
Ամիտրիպտիլին	Լարբետոլոլ	Պենտազոցին
Ացետիլսալիցիլաքթու	Լիդոկաին	Պենտոքսիֆիլին
Վերապամիլ	Լորկաինիդ	Պրոպրանոլոլ
Հիդրալազին	Մետոպրոլոլ	Սկոպոլամին
Դեզիպրամին	Մորֆին	Տեստոստերոն
Դիփիլոլոլրգոտամին	Նալոքսոն	Ֆենացետին
Դիլթիազեմ	Նալոքսոն	Քլորպրոմազին
Դոքսուտրիցին	Նեոստիգմին	Ցիտարաբին

Իզատրին	Նիկարոլիային	Էնկալինոլ
Իմիպրամին	Նիկոտին	Էստրադիոլ
Իզոպրոտերենոլ	Նիտրոգլիցերին	

Աղյուսակ 19. *Առաջին անցման նյութափոխանակության բարձր աստիճան ունեցող դեղանյութեր*

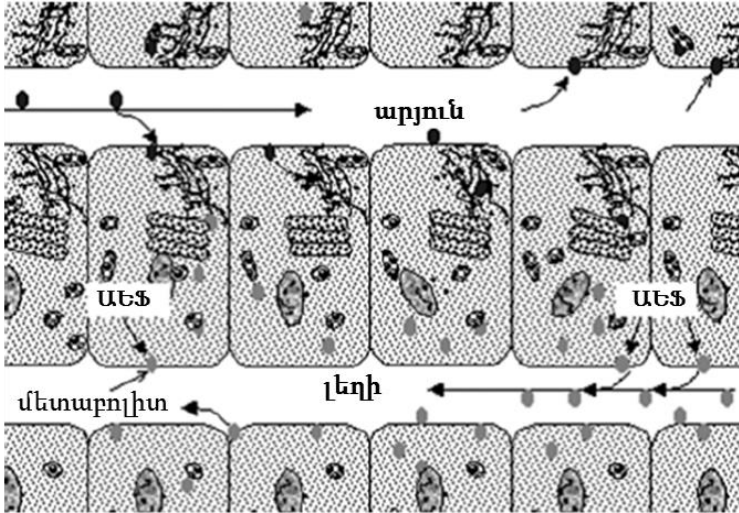
Գեղանյութերը, որոնք ենթարկվում են ինտենսիվ լյարդային նյութափոխանակության, ունեն զգալիորեն տարբերվող կենսամատչելիության աստիճան էնտերալ և ընդունման այլ ուղիներով ներմուծելիս: Էնտերալ ներմուծման դեպքում, աղիներից արյան միջոցով հասնելով լյարդ, այս դեղանյութերը ենթարկվում են առաջին անցման նյութափոխանակության, որն իր հերթին նվազեցնում է դրանց կենսամատչելիությունը:

Շատ դեպքերում արյունից դեպի հեպատոցիտներ դեղանյութերի տեղափոխման արագությունը բարձր է և չի սահմանափակում դրանց նյութափոխանակությունը:

Գեղանյութերի մետաբոլիտների դուրսբերումը հեպատոցիտներից էներգիա կախյալ պրոցես է: Ախտաբանական վիճակները, որոնք հանգեցնում են լյարդի հիպոքսիայի կամ դիստրոֆիայի, ուղեկցվում են լեղու մեջ դեղանյութերի մետաբոլիտների արտազատման խանգարումներով:

Գեղանյութերի մետաբոլիտները հեռացնող տրանսպորտային համակարգերի սահմանափակ կարողությունները կարող են հեպատոցիտներում դրանց ավելցուկային կուտակման և հետագա թունավոր վնասումների պատճառ դառնալ:

Որպեսզի քսենոբիոտիկները լյարդի ֆերմենտների ազդեցությամբ քիմիապես ձևափոխվեն, անհրաժեշտ է նրանց տեղափոխում արյունից դեպի հեպատոցիտներ և այնտեղից էլ մետաբոլիտների արտազատում հիմնականում լեղու մեջ (Նկար 16):



Նկար 16. *Քսենոքրոֆիկների տեղափոխման սխեման հեպատոցիտների մեջ և դրանց արտազատումը բջիջներից*

Արյունից հեպատոցիտներ դեղանյութերի անցումը դոզա-կախյալ գործընթաց է, որը սովորաբար ընթանում է սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ:

- *Լյարդում դեղանյութերի կենսաշնչափոխության մեխանիզմները*

Հեպատոցիտներում առկա են այն ամբողջ ֆերմենտային համակարգերը, որոնք կարող են օքսիդացնել տարբեր քսենոքրոֆիկների: Օրգանիզմում դեղերի նյութափոխանակության ռեակցիաները բաժանվում են երկու խմբի՝ *ոչ սինթետիկ* (կենսաաձևափոխության I փուլ) և *սինթետիկ* (կենսաաձևափոխության II փուլ):

❖ **Կենսաաձևափոխության I փուլ.**

- *օքսիդացում* (հիդրօքսիլացում, դեզալկիլացում, դեզամինացում, ջրածնազրկում),
- *վերականգնում,*
- *հիդրոլիզ,*

- կամ դեղանյութի համանման ձևափոխություն, որը հանգեցնում է քսենոբիոտիկի մոլեկուլում կոնյուգացվելու ունակ խմբի ներմուծմանը:

Ոչ սինթետիկ ռեակցիաները կարելի է բաժանել երկու խմբի՝ էնդոպլազմիկ ցանցի ֆերմենտներով կատալիզվող (*միկրոսոմային*) և այլ տեղայնացման (*ոչ միկրոսոմային*) ֆերմենտներով կատալիզվող:

❖ **Կենսաձևափոխության II փուլ.**

- ձևափոխված դեղանյութի կենսասինթետիկ ռեակցիաներն են՝ էնդոգեն բևեռային մոլեկուլների հետ:

Սինթետիկ ռեակցիաները դեղանյութերի կոնյուգացումն է էնդոգեն սուբստրատների հետ (գլյուկուրոնաթթու, սուլֆատներ, գլիցին, գլուտաթիոն, մեթիլ խմբեր, ջուր և այլն):

Այս նյութերի միացումը դեղանյութի հետ տեղի է ունենում մի շարք ֆունկցիոնալ խմբերի հաշվին՝ հիդրոքսիլային, կարբոքսիլային, ամինային, էպօքսիդային և այլն:

Ռեակցիաների տեսակներ	Գեղանյութեր
I. Ոչ սինթետիկ ռեակցիաներ Օքսիդացում Ցիտոքրոմ P450 կախյալ օքսիդացման ռեակցիաներ	
Ալիֆատիկ հիդրօքսիլացում կամ մոլեկուլի կողային շղթայի օքսիդացում	Թիոպենտալ, Մետոհեքսիտալ, Պենտազոցին
Արոմատիկ հիդրօքսիլացում	Քլորպրոմազին, Ֆենիլբրուտազոն, Լիդոկաին, Սալիցիլաթթու, Ֆենացետին, Ֆենամին
O- դեզալկիլացում	Ֆենացետին, Կոդեին
N- դեզալկիլացում	Մորֆին, Կոդեին, Ատրոպին, Իմիզին, Իզադրին, Ֆենտանիլ Կետամին
S- դեզալկիլացում	Բարբիտուրաթթու
N-օքսիդացում	Ամինազին, Իմիզին, Մորֆին

S-օքսիդացում	Ամինազին
Դեզամինացում	Ֆենամին, Հիստամին
Դեսուլֆատացում	Թիոբարբիտուրատներ, Թիոբիդազին
Դեհալոգենացում	Հալոտան, Մեթօքսիֆլուրան, Էնֆլուրան
Վերականգնում	
Ազո- խմբի վերականգնում	Ստրեպտոցիլ
Նիտրո- խմբի վերականգնում	Նիտրազեպամ, Քլորամֆենիկոլ
Կարբոնաթթուների վերականգնում	Պրեդնիզոլոն
Ալկոհոլդեհիդրոգենազով վերականգնում	Էթանոլ, Քլորահիդրատ
Հիդրոլիզ	
Էսթերային հիդրոլիզ	Ացետիլսալիցիլաթթու, Նորադրենալին, Կոկաին, Նովոկաինամիլ
Ամիդային հիդրոլիզ	Լիդոկաին, Պիլոկարպին, Իզոմիազիդ, Նովոկաինամիլ, Ֆենտանիլ
II. Սինթետիկ ռեակցիաներ	
Գլյուկուրոնաթթվի հետ կոնյուգացիա	Սալիցիլաթթու, Մորֆին, Պարացետամոլ, Նալոքսին, Սուլֆոնամիդներ
Սուլֆատների հետ կոնյուգացիա	Պարացետամոլ, Մորֆին, Իզոպրին, Սալիցիլամիլ
Ամինաթթուների հետ կոնյուգացիա • գլիցին • գլուտաթիոն • գլուտամին	Սալիցիլաթթու, Նիկոտինաթթու Իզոնիկոտինաթթու Պարացետամոլ
Ացետիլացում	Նովոկաինամիլ, Սուլֆոնամիդներ
Մեթիլացում	Նորէպինեֆրին, Հիստամին, Թիուրացիլ, Նիկոտինաթթու

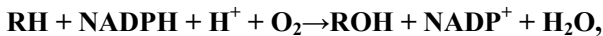
Աղյուսակ 20. Դեղանյութերի նյութափոխանակության ռեակցիաների տեսակները

Լյարդը հիմնական օրգանն է, որտեղ տեղի է ունենում դեղանյութերի նյութափոխանակությունը: Նյութափոխանակող ֆերմենտների ներբջջային տեղայնացումը շատ բազմազան է, սակայն հիմնական բեռը ընկնում է հեպատոցիտների հարթ և կոպիտ էնդոպլազմային ցանցում տեղայնացված ֆերմենտների (այսպես կոչված՝ դեղանյութերի նյութափոխանակության միկրոսոմային ֆերմենտներին) վրա:

Օքսիդացման ռեակցիաների էությունը, որոնք մասնակցում են թունավոր նյութերի դետոքսիկացիային և որոշ էնդոգեն սուբստրատների նյութափոխանակությանը, հիդրօքսիլացումն է: Այսինքն՝ դեղանյութի մոլեկուլի կառուցվածքում հիդրօքսիլ խմբի ներմուծումն է, որը վերջինիս դարձնում է ավելի բևեռային և հեշտացնում էրիկամներով դրա արտազատումը: Հիդրօքսիլ խումբը կարող է ներմուծվել մոլեկուլի մեջ օքսիդացման, վերականգնման կամ հիդրոլիզի միջոցով:

Նշակիր թթվածնի միջոցով ցույց է տրվել, որ, առաջին հերթին, հիդրօքսիլացման ռեակցիաներում ներգրավված է օդի մոլեկուլային թթվածինը, և երկրորդ՝ թթվածնի մի ատոմը վերածվում է ջրի, իսկ մյուսը որպես հիդրօքսիլ խումբ ներառվում է նյութափոխանակված սուբստրատի մոլեկուլում:

Միկրոսոմային օքսիդացման գործընթացը կարելի է ներկայացնել հետևյալ հավասարման տեսքով.



որտեղ RH-ը դեղանյութն է:

Միկրոսոմային հիդրօքսիլացման համակարգը բաղկացած է առնվազն երկու կատալիտիկ բաղադրիչներից՝ ցիտոքրոմ P450 և ֆլավոպրոտեին: Վերջինս կատալիզում է ցիտոքրոմի վերականգնումը NADPH-ով և կոչվում է NADPH-ցիտոքրոմ P450-ռեդուկտազա: Որոշ հեղինակներ ենթադրում են, որ այս ֆլավոպրոտեինը, ի լրումն իր հիմնական ֆունկցիայի (էլեկտրոնի փոխանցում հիդրօքսիլացնող համակարգում), կարող է նաև կատալիզել որոշ օքսիզենազային և ռեդուկտազային ռեակցիաներ:

Ցիտոքրոմ P450-ը ֆոսֆոլիպիդ-պրոտոնեմ-սուլֆիդ-սպիտակուցային կոմպլեքս է, որն իր վերականգնված ձևի դեպքում ունի մեծ

խնամակցություն ամխածնի երկօքսիդի նկատմամբ: Այս ցիտոքրոմն իր անվանումն ստացել է շնորհիվ այն բանի, որ վերականգնված վիճակում այն կազմում է CO-ի հետ բավականին ուժեղ կոմպլեքս, որն ունի առավելագույն կլանման 450 նմ մարզում:

Ցիտոքրոմ P450-ը հիմնականում առկա է լյարդում, այն հետերոգեն ֆերմենտ է, նրա «գերընտանիքը» նշանակվում է CYP (CYtochrome P), որոնք նշվում են տառերով և թվերով, օրինակ՝ CYP3A3-5: Ցիտոքրոմ P450 կոդավորող գեները բնութագրվում են մեծ պոլիմորֆիզմով:

Շատ դեղանյութեր մետաբոլիզմի են ենթարկվում այս ֆերմենտի մասնակցությամբ, բացի այդ, մի շարք դեղանյութեր էլ կարող են ազդել այդ նյութափոխանակության արագության վրա (Աղյուսակ 21, 22):

CYP	Դեղեր
1A2	Ադենին, Ամիտրիպտիլին, Անտիպիրին, Արախիդոնաթթու Ացետամինոֆեն, Բենոքսապրոֆեն, Վարֆարին, Վերապամիլ, Հալոպերիդոլ, Ջիլետտոն, Ջոլմիտրիպտան, Իմիպրամին, Կլոզապին, Կլոմիպրամին, Մեքսիպինոլ, Նանիպրամին, Կլոմիպրամին, Պրոքսիպինոլետ, Նանդոպրոմին, Պրոքսապրոֆեն, Ռոպիվակալին, Տակրին, Թեոֆիլին, Ցիկլոբենզապրին, Ֆենացետին, Ֆլուվոքսամին, Էստրադիոլ
2B6	Բուպրոպիրոն, Իզոֆոսֆամիդ, Ցիկլոֆոսֆամիդ
2C19	<i>Պրոպրոնալին պոնալի արգելակիչներ՝</i> Օմեպրազոլ, Պանտոպրազոլ <i>Հակաէպիլեպտիկ դեղեր՝</i> Դիազեպամ, Ֆենիտոին, Ֆենոբարբիտալ, Ամիտրիպտիլին, Բարբիտալ, Վարֆարին, Հեքսոբարբիտալ, Իմիպրամին, Ինդոմետացին, Կլոմիպրամին, Մեքսիպրոքսիտալ, Մոկլոբեմիդ, Նեֆինապիր, Նիլուտամիդ, Նորտրիպտիլին, Պրիմիդոն, Պրոգեստերոն, Պրոպրանոլոլ, Տենիպոզիդ, Ցիտալոպրամ, Ցիկլոֆոսպամիդ
2C9	<i>ՈՍՀԲ-եր՝</i> Դիկլոֆենակ, Իբուպրոֆեն, Մելօքսիկամ, Նապրոկսեն, <i>Հակադիաբետիկ դեղեր՝</i> Տոլբուտամիդ, Գլիպիզիդ, Ռոզգլիտազոն <i>Անգիոտենզին II ընկալիչների արգելակիչներ՝</i> Լոզարտան, Իրբե-

	աարտան, Ամինոպիրին, Ամիտրիպտիլին, Վարֆարին, Պրոգոստանիլ, Ֆլուօքսետին
2D6	<i>β-ադրենոպաշարիչներ</i> ՝ Կարվեդիլոլ, Մետոպրոլոլ, Օքսպրենոլոլ, Պրոպաֆենոն, Պրոպրանոլոլ, Տիմոլոլ <i>Հակադեպրեսանտներ</i> ՝ Ամիտրիպտիլին, Կլոմիպրամին, Դեզիպրամին, Իմիպրամին, Պարոքսետին <i>Հոգեմեդրներ</i> ՝ Հալոպերիդոլ, Կլոզապին, Պերֆենազին, Ռիսպերիդոն, Թիորիդազին Ֆեկսինիդ, Ֆենացետին, Ֆենֆորմին, Ֆլուքսետին, Ֆլյուվոքսամին, Ֆլյուպերլամին
2E1	<i>Անզզայացնողներ</i> ՝ Հալոտան, Իզոֆլուրան, Մեթոքսիֆլուրան, Քլորոֆորմ, Ազոքսիմեթան, Ացետամինոֆեն, Անիլին, Բենզիլմիտրոզամին, Բենզոլ, Գլիցերին, Իզոնիազոլ, Նիկոտին, Նիտրոզոլիմեթիլամին, Թեոֆիլին, Թիոբենզամիդ, Տոլուոլ, Էնֆլուրան, Էթանոլ, Էթիլեն, Էթիլեն գլիկոլ:
3A4,5,7	<i>Մակրոլիդներ</i> ՝ Կլարիտրոմիցին, Էրիթրոմիցին <i>Հակաառիթմիկ դեղեր</i> ՝ Ամիոդարոն, Խինիդին <i>Բենզոդիազեպիններ</i> ՝ Ալպրոզալամ, Դիազեպամ, Միդազոլամ, Տրիազոլամ <i>Իմունոսյին դեղեր</i> ՝ Ֆիկլոսպորին, Տակրոլիմուս <i>Հակավիրուսային դեղեր</i> ՝ Ինդինավիր, Նելֆինավիր, Ռիտոնավիր, Սաքվինավիր <i>Պրոկինետիկներ</i> ՝ Ցիզապրիդ <i>Հակահիստրամինային դեղեր</i> ՝ Ասբեմիզոլ, Տերֆենադին, Քլորֆենինրամին <i>Կալցիոնական ներհակորդներ</i> ՝ Ամրոդիպին, Վերապամիլ, Դիլթիազեմ, Լերկանիդիպին, Նիֆեդիպին, Նիտրոդիպին, Նիտրեպիրին, Ֆելոդիպին <i>CoA ռեդուկրազի արգելակիչներ</i> ՝ Ատորվաստատին, Լովաստատին, Սիմվաստատին, Ցերիվաստատին <i>Հորմոնային դեղեր</i> ՝ Հիդրոկորտիզոն, Կորտիզոլ, Պրոգեստերոն, Տամոքսիֆեն, Տեստոստերոն, Էստրադիոլ Լիդոկաին, Մեֆադոն, Օլեանդոմիցին, Օդանեստրոն, Պիմոզիդ, Պրոպրանոլոլ, Ռիֆամպիցին, Սալմետերոլ, Սիլդենաֆիլ, Սիրոլիմուս, Տամոքսիֆեն, Տաքսոլ, Տերֆենադին, Տրագոդոն, Ֆենտանիլ, Ֆենոբարբիտալ, Խինոլոններ և այլն:

Աղյուսակ 21. *Ցիտոքրոմ P450-ով նյութափոխանակվող դեղեր*

Իգոֆերմենտ	Գեղ	Արգելակիչներ	Խթանիչներ
CYP1A2	Կոֆեին, Տակրին, Թեոֆիլին, Լիոդակաին, R-Վարֆարին	Ցիմետիդին, Ցիպրոֆլոքսաին, Էրիթրոմիցին, Ֆլուվոքսամին, Չաֆիրլուկաստ	Օմեպրազոլ, Ծխախոտ, Կարբամազեպին, Նաֆցիլին, Բրոկկոլի
CYP2B6	Կոկաին, Իֆոսֆամիդ, Ցիկլոֆոսֆամիդ	Քլորամֆենիկոլ	Ֆենոբարբիտալ, Ռիֆամպին
CYP2C9	S-Վարֆարին, Ֆենիտոին, Դիկլոֆենակ, Պիրոքսիկամ	Ամիդարոն, Ֆլուկոնազոլ, Լովաստատին, Կրոպիդոզոլ, Լեֆլունոմիդ	Ռիֆամպին, Ֆենոբարբիտալ, Սեկոբարբիտալ
CYP2C19	Դիազեպամ, Օմեպրազոլ, Մեֆենիտոին	Ֆլուվոքսամին, Ֆլուքսետին, Օմեպրազոլ, Օքսկարբազեպին	Կարբամազեպին, Պրեդնիզոն, Ֆենոբարբիտալ
CYP2D6	Կոդեին, Հալոպերիդոլ, Դեքստրոմետորֆան, Եռցիկլիկ, Հակադեպրեսանտներ, Ֆենոթիազիններ, Մետոպրոլոլ, Պրոպրանոլոլ, Ռիսպերիդոն, Պարոքսետին, Սերտրալին, Վենլաֆաքսին	Բուպրոպիոն, Ցինակալցեստ, Քինիդին, Ֆլուքսետին, Մերտրալին, Ամիդարոն, Պրոպրանոլոլ	Ռիֆամպին, Դեքսամետազոն
CYP2E1	Ացետամինոֆեն, Ակոհոլ	Դիսուլֆիրամ	Իզոնիազոլ, Ակոհոլ

CYP3A3/4/5/7	Նիֆեդիպին, Վերապամիլ, Ցիկլոսպորին, Կարբամազեպին, Ասբեմիգոլ, Տակրոլիմուս, Միդագոլամ, Ալֆենտանիլ, Դիազեպամ, Լորատադին, Իֆոսֆամիդ, Ցիկլոֆոսֆամիդ	Էրիթրոմիցին, Ցիմետիդին, Կլարիտրոմիցին, Ֆլուվոքսամին, Ֆլուոքսետին, Կետոկոնազոլ, Իտրակոնազոլ, Իզոնիազիդ, Մետրոնիդազոլ, Ռիտոնավիր, Ինդինավիր, Թուրինջի հյուք	Կարբամազեպին, Ռիֆամպին, Ֆենիտոին, Ֆենոբարբիտալ
--------------	---	---	--

Աղյուսակ 22. Ցիտոքրոմ P450-ով նյութափոխանակվող դեղեր, ընդրողական արգելակիչներ և խթանիչներ

Եթե հիվանդին միաժամանակ նշանակվում են մի քանի դեղեր, որոնք մետաբոլիզմի են ենթարկվում ցիտոքրոմ P450-ի մասնակցությամբ, ապա մեծանում է դեղային բուժման ժամանակ թունավոր բարդությունների զարգացման հավանականությունը: Միևնույն ժամանակ այն կախված է ցիտոքրոմ P450-ի հետ դեղերի փոխազդելու ընդունակությունից (Աղյուսակ 23):

Դաս	Օրինակներ	Փոխազդեցության արդյունք
Ոչ դարձելի փոխազդեցություն	Ասբեմիգոլ, Էրիթրոմիցին, Բենզոդիազեպիններ, Վարֆարին, Սրտային գլիկոզիդներ, Ցեֆալոսպորիններ	Լյարդում դեղերի նյութափոխանակության կտրուկ նվազում, թունավոր բարդությունների զարգացման ռիսկի բարձրացում
Դարձելի փոխազդեցություն	Վալպրոատթթու, Կլարիտրոմիցին, Թեոֆիլին, Էստրոգեններ	Հնարավոր է լյարդում դեղերի նյութափոխանակության դանդաղեցում, թունավոր բարդությունների զարգացման ռիսկը բարձր չէ
Բացակայում է փոխազդեցությունը ցիտոքրոմ P450-ի հետ	Ազիտրոմիցին, Լիզինոպրիլ, Լիթիումի աղեր	Լյարդային մակարդակում փոխազդեցություններ չկան

Աղյուսակ 23. Դեղանյութերի դասակարգումն ըստ ցիտոքրոմ P450-ի հետ փոխազդելու ունակության

Գեղերը, որոնց դուրսբերումը լիովին կատարվում է լյարդով, մի շարք օգտակար մաթեմատիկական մոդելներ ցույց են տալիս դեղանյութի համակարգային մաքրման և տարբեր ֆիզիոլոգիական գործառույթների միջև եղած կապը:

Այս մոդելները հաշվի են առնում երեք գործոններ.

- լյարդի բնածին կարողությունը՝ պլազմայից անդարձելիորեն հեռացնելու չկապված դեղանյութը,
- դեղանյութի չկապված մասնաբաժինը արյան մեջ,
- լյարդային արյան հոսքը:

Գործնական և օգտակար մոդելներից մեկը կոչվում է «բանկա», երակային հավասարակշռության կամ լավ խառնման մոդել.

$$Cl_h = \frac{Q_h F_p Cl_i}{Q_h + F_p Cl_i}, \quad (11)$$

որտեղ՝

Cl_h – դեղի լյարդային կլիրենան է,

F_p – պլազմայում ազատ դեղանյութն է,

Cl_i - ներքին կլիրենա (որը հիմնված է դեղանյութի չկապված կոնցենտրացիայի վրա),

Q_h – լյարդային արյան հոսքն է:

Պետք է հաշվի առնել, որ այս մոդելը ներկայացնում է լյարդի ֆերմենտային պրոցեսների առավելագույն կարողությունը՝ առանց ֆիզիոլոգիական սահմանափակումների (այսինքն՝ «լյարդը բաժակի մեջ»):

Այսպիսով, այս հավասարումը թույլ է տալիս մեզ մոտավոր հաշվարկել, թե ինչ է կատարվում լյարդում՝ բայց իմանալով, որ նյութափոխանակության իրական չափը կախված է նաև այլ գործոններից, որոնք անհնար են ամբողջությամբ ֆիքսել մաթեմատիկական հավասարման մեջ:

3.3. Արտալյարդային կենսաձևափոխություն

Արտալյարդային կենսաձևափոխությունն իր քիմիական մեխանիզմներով չի տարբերվում լյարդայինից:

Գեղանյութերի մեծ մասի համար արտալյարդային կենսաձևափոխությունը աննշան դեր է խաղում:

Հոլիոթյան ընթացքին բնորոշ է կենսաձևափոխության մեջ ներգրավված ֆերմենտների առաջացումը, որոնք գտնվում են ընկերքում և պտղի օրգանիզմում:

Գեղանյութերի նյութափոխանակությունն աղիներում հիմնականում կարևոր է ներքին ընդունման ժամանակ, սակայն աղիքային նյութափոխանակության համակարգերը քիչ են ուսումնասիրված:

Եթե ցիտոքրոմ P450-ի քանակությունը լյարդում ընդունվի 100%, ապա այս ֆերմենտի մոտավորապես 15%-ի չափ տեղայնացված է երիկամներում, 10%-ի չափ՝ թոքերում:

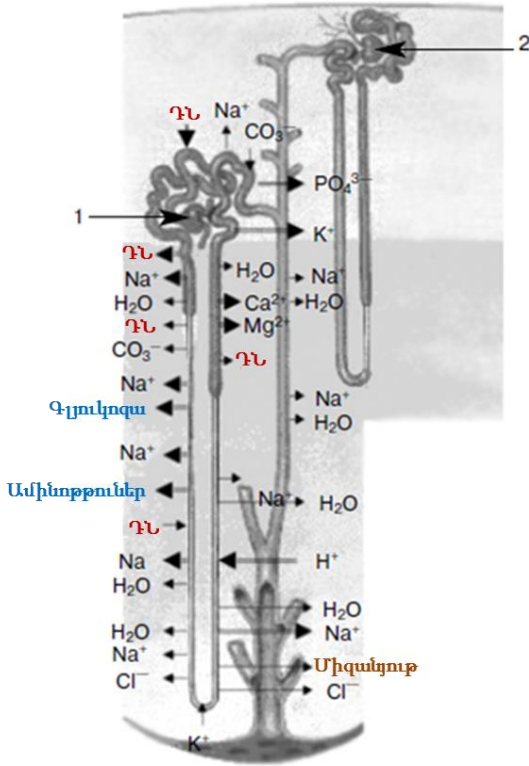
Փոքր քանակությամբ ցիտոքրոմ P450 հայտնաբերվել է ամորձիներում, լակտացիայի ժամանակ կաթնագեղձերում, աղիների լորձաթաղանթում, մակերիկամներում, փայծաղում, ուրցագեղձում:

Մի շարք ախտաբանական վիճակների դեպքում, օրինակ՝ դեկոմպենսացված ացիդոզ/ալկալոզ, չի կարելի բացառել արտալյարդային կենսաձևափոխության գերակշռման հնարավորությունը լյարդայինի նկատմամբ:

3.4. Գեղերի արտազատումը երիկամներով

Մեզի ձևավորումը ներառում է հետևյալ գործընթացները (Նկար 17, Աղյուսակ 24).

- ֆիլտրացիա,
- սեկրեցիա,
- ռեաբսորբցիա:



Նկար 17. Երիկամներում սեկրեցիայի և ռեսորբցիայի պրոցեսների սխեմա

→ պասիվ տրանսպորտ

=> ակտիվ տրանսպորտ

1- կծիկատուղեային նեֆրոն

2 - ներկեղևային նեֆրոն

Գործընթաց	Տեղակայում	Օրինակներ	Նշումներ
Ֆիլտրացիա	Կծիկներ	Լիթիումի աղեր	Դեղերի ազատ մասնաբաժին
Ռեսորբցիա	Խողովակներ	Ասպիրին	Կախված է pH-ից
Սեկրեցիա	Խողովակներ	Պենիցիլին	Էներգակալյալ գործընթաց է

Աղյուսակ 24. Դեղերի արդազարույնը երիկամների միջոցով

Առաջնային մեզն առաջանում է նեֆրոնի կծիկներում՝ ֆիլտրացիայի արդյունքում: Ֆիլտրող թաղանթով անցնում են մինչև 70 կԳ-ա մոլեկուլային զանգված ունեցող նյութերը: Այսպես, առաջնային մեզի մեջ առաջին հերթին անցնում են ցածր մոլեկուլային զանգվածով դեղանյութերը:

Մոտակա ոլորուն և ուղիղ խողովակներում տեղի են ունենում դեղանյութերի սեկրեցիայի և ռեաբսորբցիայի ակտիվ պրոցեսներ, ընդ որում՝ արտազատման ենթարկվում է միայն դեղանյութի ազատ մասը: Հենլեի ծնկում և հեռադիր խողովակներում նկատվում է մի շարք լիպոֆիլ դեղանյութերի պասիվ ռեաբսորբցիա և սեկրեցիա:

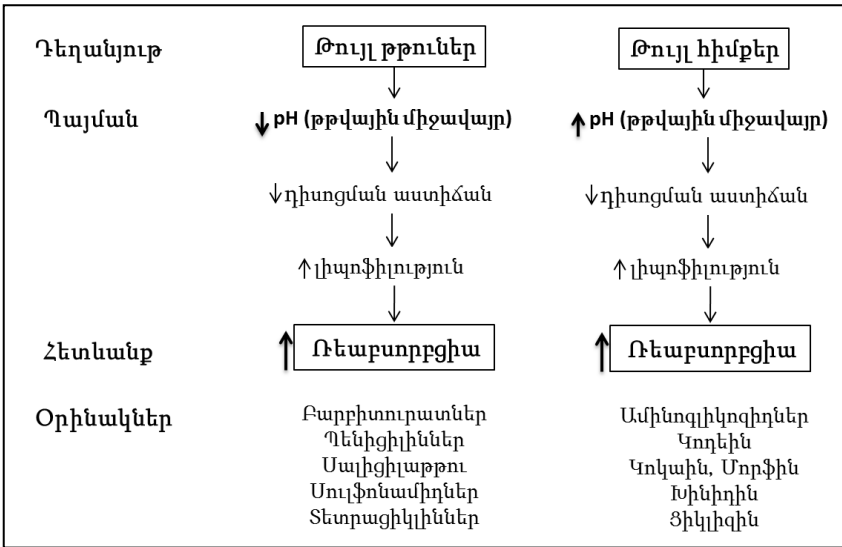
Դեղանյութերի ակտիվ արտազատման և հետներծծման գործընթացները տեղի են ունենում հատուկ փոխադրող սպիտակուցների մասնակցությամբ.

- պեպտիդային բնույթի նյութերի համար,
- օրգանական իոնների համար (կատիոնների և անիոնների համար առանձին),
- ռեզիստենտ է դեղանյութերի մեծ մասի համար:

Այս փոխակրիչներն էներգակախյալ և հազեցվող են: Հետևաբար, հնարավոր է սահմանափակել դեղանյութերի ներթափանցումը մեզի մեջ և, համապատասխանաբար, մեծացնել արյան մեջ դրանց գտնվելու ժամանակը և/կամ կոնցենտրացիան երիկամների իշեմիայի ժամանակ, կամ մի քանի դեղերի միաժամանակյա ընդունման դեպքում, որոնք երիկամներում օգտագործում են միևնույն տրանսպորտային համակարգերը:

- Պրոքսիմալ և դիստալ խողովակներում նկատվում է ցածրամոլեկուլային դեղանյութերի պասիվ ռեաբսորբցիա:
- Մի շարք դեղերի խողովակային ռեաբսորբցիան պրոքսիմալ խողովակներում ուժեղանում է ալդոստերոնով և արգելակվում կինիններով:
- Նեֆրոնի դիստալ հատվածում ռեաբսորբցիան ուժեղանում է վազոպրեսինով, գլյուկագոնով և արգելակվում պրոստագլանդին E-ով:

Առաջին հերթին ռեաբսորբցիայի են ենթարկվում լիպոֆիլ նյութերը, որոնք հեշտությամբ անցնում են ցիտոպլազմային թաղանթներով: Հիշենք, որ թույլ թթուների/հիմքերի դեպքում լիպոֆիլության աստիճանը կախված է միջավայրի pH-ից: Տվյալ դեպքում այդ միջավայրը մեզն է: Մեզի pH-ի ազդեցությունը դեղանյութերի ռեաբսորբցիայի գործընթացների վրա ներկայացված է Մխենա 6-ում:



Մխենա 6. Դեղանյութերի արտազատման վրա մեզի pH-ի ազդեցության սխեմա

Այսպիսով, հիմնական գործոնը, որը սահմանափակում է դեղերի ռեաբսորբցիան մեզից, նրա pH-ն է: Հարկ է նշել, որ մեզի pH-ը որոշվում է բազմաթիվ գործոններով, որոնցից հիմնականներն են.

- սնվելու բնույթը,
- արյան pH-ը և թթվահիմնային վիճակի այլ պարամետրեր,
- ջրածնի իոնների սեկրեցիան խողովակներում,
- ջրածնի իոնների ռեաբսորբցիան խողովակներում,
- ջրածնի իոնների լարվածության տեղափոխումը,
- ամոնիոզեները,

- կարբոնատների և ֆոսֆատների սեկրեցիան և ռեաբսորբցիան:

Երիկամային արտազատմամբ հիմնականում հեռացվում են հիդրոֆիլ դեղերը կամ դրանց մետաբոլիտները, քանի որ դրանք լավ են լուծվում մեզի մեջ:

Երիկամային արտազատման հիմնական մեխանիզմները ներառում են կծիկային ֆիլտրացիա, խողովակային սեկրեցիա և խողովակային ռեաբսորբցիա:

Երիկամային խողովակների լուսանցք ներթափանցած դեղերի ռեաբսորբցիան մեծապես կախված է մեզի pH-ից՝ թթվային նյութերն ալվելի արագ են արտազատվում մեզի ալկալիական, հիմնայինները՝ թթվային ռեակցիայի դեպքում:

3.5. Դեղերի դուրսբերումն այլ օրգաններով և համակարգերով

Թրագեղձերը դեղանյութերն արտազատում են դիֆուզիայի և ակտիվ սեկրեցիայի միջոցով: Մի շարք հակաբիոտիկներ կարող են մտնել թքի մեջ:

Ստամոքսում արտազատվում են որոշ ալկալոիդներ և հիմքեր:

Ստամոքսի լուսանցք մտած հիմնային նյութերի մի մասը բարակ աղիքներում կարող է նորից ներծծվել արյան մեջ:

Աղիների լուսանցք դեղանյութերը մտնում են ստամոքս-աղիքային հյութերով, հիմնականում՝ լեղով: Լիպոֆիլ դեղանյութերը, որոնք մտնում են աղիքի լուսանցք աղեստամոքսային հյութով, ներծծվում են բարակ աղիքում: *Այսպես, դիզոքսինը լեղով ներթափանցում է աղիների լուսանցք և նորից ներծծվում: Այդպես իրականացվում է դիզոքսինի էնդերո-հեպատիկ շրջանառությունը:*

Թոքերը հեռացնում են ցնդող դեղանյութերը, օրինակ՝ գազային (ազոտի օքսիդ, ցիկլոպրոպան և այլն) կամ ցնդող (եթեր, հալոտան և այլն) անգզայացնող միջոցները: Այս գործընթացը սովորաբար ընթանում է պասիվ դիֆուզիայի միջոցով: Դեղերի արտազատման ինտենսիվությունը կախված է շնչառության հաճախականությունից և խորությունից:

Արցունքազեղչերն արտազատում են որոշ հակաբիոտիկներ և սուլֆոնամիդներ, որոնք կարող են օգտագործվել աչքի բակտերիալ վարակների դեպքում:

Քրոնազեղչերի միջոցով կարող են արտազատվել սալիցիլատները, բարբիտուրատները և այլ դեղեր: Բրոմի և յոդի միացությունները, որոնք արտազատվում են քրտինքով, կարող են առաջացնել մաշկի գրգռում:

Կաթնազեղչերն արտազատում են մի շարք դեղանյութեր, որոնք անցնում են կրծքի կաթի մեջ:

3.6. Դեղանյութերի արտազատման համակարգերի ընդհանուր արդյունավետությունը: Կլիրենս

Կան բազմաթիվ օրգաններ և համակարգեր, որոնք օրգանիզմից դուրս են բերում դեղանյութերը՝ դրանք ակտիվ միացություններից վերածելով ոչ ակտիվի:

Նյութափոխանակության և արտազատման պրոցեսների արդյունքում արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիան նվազում է, ինչը հանգեցնում է նրա բուժական ազդեցության նվազմանը:

Դեղանյութերի նյութափոխանակության և արտազատման գործընթացների ամբողջությունը կոչվում է **էլիմինացիա (հեռացում)**:

Այն դեպքում, երբ անհրաժեշտ է երկարացնել դեղի բուժական ազդեցությունը, արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի նվազմանը զուգընթաց, այն նորից է ներմուծվում:

○ Դեղանյութի էլիմինացիայի արագության հաստատում

Ամենապարզ դեպքում արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի նվազման արագությունը համեմատական է նրա կոնցենտրացիայի հետ (12).

$$\boxed{-k_e C = \frac{dC}{dt}}, \quad (12)$$

որտեղ՝

k_{el} – էլիմինացիայի արագության հաստատունն է,

C – դեղանյութի կոնցենտրացիան է արյան պլազմայում,

dC/dt - դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխությունն է արյան պլազմայում՝ ժամանակից կախված:

○ *Դեղանյութի կիսատրոհման պարբերություն*

K_{el} Գործակիցը (11) բնութագրում է նյութափոխանակության և դեղանյութի արտազատման գործընթացների գումարային ինտենսիվությունը: Այնուամենայնիվ, գործնականում ավելի հաճախ օգտագործվում է մի մեծություն, որը հակադարձ համեմատական է դեղանյութի էլիմինացիայի արագության հաստատունին և կոչվում է օրգանիզմից դեղանյութի դուրսբերման կիսատրոհման պարբերություն (12): Կիսատրոհման պարբերությունն այն ժամանակն է, որի ընթացքում դեղանյութի 50%-ն արտազատվում է օրգանիզմից:

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}, \quad (13)$$

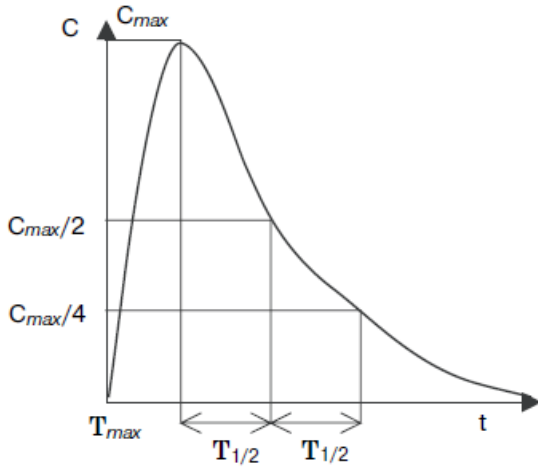
որտեղ՝

$T_{1/2}$ – դեղանյութի կիսատրոհման պարբերությունն է,

k_{el} – էլիմինացիայի արագության հաստատունն է:

- $T_{1/2}$ -ին հավասար ժամանակի ընթացքում դեղանյութի 50%-ն արտազատվում է օրգանիզմից, $T_{1/2}$ -ի դեպքում՝ 75% (Նկար 16):
- Այսպիսով, $T_{1/2}$ -ը բնութագրում է այն ժամանակը, որի ընթացքում հեղուկությունը հյուսվածքում դեղանյութի կոնցենտրացիան նվազում է 2 անգամ:

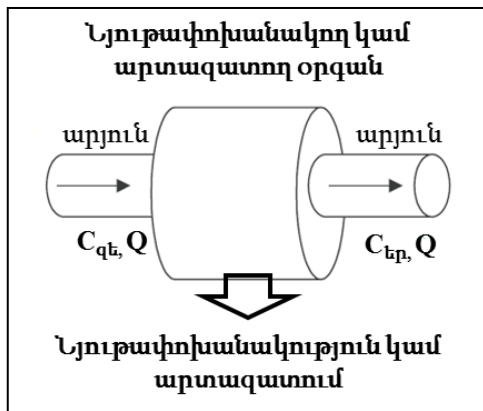
Այդ իսկ պատճառով երկարատև բուժման դեպքում, դեղը կրկնակի նշանակելիս առաջնորդվում են $T_{1/2}$ -ի արժեքով:



Նկար 16. Հեղանյութի կոնցենտրացիայի կախվածությունը ժամանակից

○ *Կլիրենս*

Ենթադրենք, որ դեղանյութը նյութափոխանակող կամ արտազատող օրգանը ստանում է զարկերակային արյուն՝ C_{qk} դեղանյութի կոնցենտրացիայով: Նյութափոխանակության և արտազատման գործընթացների արդյունքում երակային արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիան նվազում է և հավասարվում $C_{եր}$ -ի (Նկար 17):



Նկար 17. Կլիրենսի մեծության որոշումը

Այդ դեպքում դուրսերման աստիճանը (արյան ամբողջական մաքրումը) կարելի է բնութագրել հետևյալ հարաբերությամբ (14).

$$\eta = \frac{C_A - C_V}{C_A}, \quad (14)$$

որտեղ՝

η – դեղանյութի դուրսերման աստիճանն է,
 C_A – զարկերակային արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիան է,
 C_V – երակային արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիան է:

Այսինքն՝

$$\text{Դուրսերման աստիճանը} = \frac{\text{Դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխություն}}{\text{Դեղանյութի սկզբնական կոնցենտրացիա}}$$

(14) և (14) հավասարումները բնութագրում են դեղանյութերի հետազման աստացիոնար գործընթացը: Գործընթացի ժամանակային բնութագիրը ստանալու համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել արյան հոսքի ծավալային արագությունը (Q) (15):

$$\text{Դուրսերման արդյունավետությունը} = Q \frac{C_A - C_V}{C_A} \quad (15)$$

Ստացված մեծությունը կոչվում է **կլիրենս (Cl)** :

Հետևաբար, (15) հավասարումը կարելի է վերաշարադրել հետևյալ կերպ (16).

$$Cl = Q \frac{C_A - C_V}{C_A}, \quad (16)$$

որտեղ՝

Cl- կլիրենսն է,
 Q- արյան հոսքի ծավալային արագությունն է,
 C_A, C_V - դեղանյութի կոնցենտրացիան է զարկերակային և երակային արյան մեջ:

Այսինքն՝ կլիրենսը ուղիղ համեմատական է պլազմայից դեղանյութի հեռացման արագության (մգ/րոպե) և պլազմայում այդ դեղանյութի կոնցենտրացիայի (մգ/մլ) հարաբերությանը:

Այս մեծության ֆիզիկական նշանակությունն այն է, որ նրա արժեքը բնութագրում է *փորձարկվող հյուսվածքի այն ծավալը, որը միավոր ժամանակում մաքրվում է դեղանյութից:*

- Կլիրենսի մեծության նվազումը վկայում է օրգան-համակարգերի աշխատանքի լուրջ փոփոխությունների և նյութափոխանակության թունավոր արգասիքների կուտակման մասին:
- Կլիրենսի մեծությունն անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև երկարատև բուժում նշանակելիս, հատկապես՝ լյարդի և երիկամների հիվանդություններով հիվանդներին:

Ցույց է տրվել, որ ամենապարզ դեպքում կլիրենսը հետևյալ ձևով է կապված դեղակինետիկական կորի տակ գտնվող մակերեսի (AUC), դեղորանյութի ներմուծված չափաբաժնի (m), դրա բաշխման ծավալի (V_d) և էլիմինացիայի արագության հաստատունի (k_{el}) հետ (17).

$$Cl = \frac{m}{AUC} = V_d k_{el} \quad (17)$$

Արյան պլազմայից դեղանյութի էլիմինացիայի արդյունավետությունը որոշվում է նրա նյութափոխանակության և արտազատման գործընթացների հանրագումարով լյարդում, երիկամներում և այլ օրգաններում (18):

Պլազմայից դեղը մաքրելու օրգանիզմի ընդհանուր կարողությունը երիկամների, լյարդի, բոլոր մյուս հյուսվածքների կլիրենսների հանրագումարն է:

$$\begin{aligned} Cl_{էլ} &= Cl_{մետաբ.} + Cl_{արտազ.} \\ Cl_{ընդհ.} &= Cl_{երիկ.} + Cl_{լ.} + Cl_{այլ օրգ.} \end{aligned} \quad (18)$$

Ամենապարզ դեպքում կիսատրոհման պարբերությունը կլիրենսի և բաշխման թվացյալ ծավալի (V_d) հետ կապված է հետևյալ կերպ (19).

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{Cl} V_d \quad (19)$$

Ինչպես հետևում է բանաձևից (19), դեղանյութի կիսատրոհման պարբերությունն այնքան մեծ է, որքան մեծ է բաշխման թվացյալ ծավալը, և փոքր է կլիրենսը:

Այսպիսով, օրգանիզմից դեղանյութերի հեռացման գործընթացների ընդհանուր արդյունավետությունը բնութագրվում է դրանց կլիրենսով:

Կլիրենսի արժեքը գծայնորեն կախված է արյան հոսքի ծավալային արագությունից: Դեղանյութերի օրգանիզմից դուրսբերման գործընթացների ընդհանուր արդյունավետությունը հավասար է տարբեր օրգաններում դրանց նյութափոխանակության և արտազատման գործընթացների գումարին:

Դեղանյութի կիսատրոհման պարբերությունն ուղիղ համեմատական է դրա բաշխման ծավալին և հակադարձ համեմատական՝ կլիրենսին:

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

Էլիմինացիայի է ենթարկվում արյան մեջ գտնվող դեղանյութի ազատ (չկապված) մասնաբաժինը: Էլիմինացիան կազմավորվում է երկու գործընթացներից.

- *նյութափոխանակություն* կամ *կենսաչևափոխություն*, որը հանգեցնում է ելային միացության կառուցվածքի փոփոխության,
- *արտազատում*, որի արդյունքում անփոփոխ դեղանյութը կամ նրա մետաբոլիտները դուրս են գալիս օրգանիզմից:

Կենսաձևափոխության գործընթացներն առավել ինտենսիվ են տեղի ունենում լյարդում, և միաժամանակ դեղանյութերի լիպոֆիլ մե-

տաբուլիտները սովորաբար արտազատվում են լեղու մեջ: Անփոփոխ դեղանյութերը և դրանց հիդրոֆիլ մետաբոլիտներն արտազատվում են հիմնականում երիկամներով: Թորքերի, աղիների, ընկերքի և այլ օրգանների դերը դեղերի մեծ մասի էլիմինացիայի գործում աննշան է: Այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է ճշգրտել դեղային բուժման ռեժիմները (երբեմն՝ հաշվի առնելով թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման արդյունքները) լյարդի և երիկամների հիվանդություններով հիվանդների մոտ:

Մյուս կողմից, օրգանիզմից դեղերի հեռացման համակարգերի ընդհանուր արդյունավետությունը, որը բնութագրվում է կլիրենսի արժեքով, գծայնորեն կախված է արյան հոսքի ծավալային արագությունից: Հետևաբար, հիվանդի մոտ ծանր սրտային անբավարարության առկայությունը ևս պահանջում է դեղային բուժման ռեժիմի կարգավորում:

Գեղերի դեղակլինետիկայի առանձնահատկությունները տարբեր հիվանդությունների դեպքում քննարկված է Գլուխ 5-ում:

Գլուխ 4. Գեղանյութերի դեղակինետիկայի անհատական առանձնահատկությունները

4.1. Գեղակինետիկայի գենետիկական առանձնահատկությունները

Դեղագենետիկան ուսումնասիրում է օրգանիզմում դեղանյութերի նյութափոխանակության և բաշխման անհատական բնութագրերը, որոնք որոշվում են գենետիկական մակարդակով և դեղերի նկատմամբ անհատական զգայունության կենսաբանական հիմքն են: Ֆարմակոգենետիկայի հիմնական խնդիրը դեղերի ներմուծման ժամանակ պատասխանի անհատական փոփոխականության ուսումնասիրությունը և անհատական պատասխանի կանխատեսումն է:

Գեղագենետիկան ուսումնասիրում է դեղերի նկատմամբ անհատական զգայունության գենետիկական բնութագրերը՝ հիմնվելով օրգանիզմում դեղերի նյութափոխանակության և բաշխման փոփոխականության վրա:

Գեղանյութերի նյութափոխանակության ֆերմենտները կոդավորող գեների պոլիմորֆիզմն որոշում է բուժման արդյունավետությունն ու տանելիությունը:

Թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման մեթոդները կարող են օգտագործվել գենետիկական առանձնահատկությունները որոշելու համար, բայց ավելի խոստումնալից է թվում ԳՆԹ-ախտորոշման մեթոդներով գենետիկական շեղումների (անոմալիաների) որոշումը:

Գենետիկական առանձնահատկությունները պայմանավորում են ոչ միայն բուժման արդյունավետությունը, այլ նաև մի շարք ժառանգական հիվանդություններ:

Որոշ հատկանիշների դրսևորման համար պատասխանատու գեները կարող են լինել ռեցեսիվ կամ դոմինանտ.

- եթե գենը դոմինանտ է, ապա ֆենոտիպային հատկանիշները հայտնվում են ինչպես հոմոզիգոտների, այնպես էլ հետերո-

զիգոտների մոտ,

- եթե գենը ռեցեսիվ է, ապա այդ հատկանիշները հայտնվում են միայն ռեցեսիվ գեներ ունեցող հոմոզիգոտների մոտ:

Միևնույն ժամանակ, գեների մեծ մասն առանձնանում է պոլիմորֆիզմով՝ դեղանյութերի դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի որոշ առանձնահատկություններ որոշվում են ոչ թե մեկ, այլ մի քանի գեներով (Հավելված 1, Աղյուսակ 25):

Գենետիկական առանձնահատկություններն առավել հաճախ կապված են օքսիդացման, S-մեթիլացման և ագետիլացման գործընթացների խախտման հետ, ինչը հանգեցնում է.

- ✓ օրգանիզմից դեղերի արտազատման դանդաղեցմանը (այդ դեղերն օգտագործելիս թունավոր բարդությունների զարգացման հավանականությունը մեծանում է),
- ✓ նյութափոխանակության արագության մեծացման արդյունքում բուժական սխեմաների կիրառման անարդյունավետությանը:

Լիպոֆիլ միացությունների մեծ մասը ենթարկվում է օքսիդացման, և, ինչպես հայտնի է, դեղերը և այլ քսենոբիոտիկները նյութափոխանակող հիմնական ֆերմենտը ցիտոքրոմ P450-ն է: Ցիտոքրոմ P450 կոդավորող գեները բնութագրվում են մեծ պոլիմորֆիզմով (Հավելված 2, Աղյուսակ 26):

Նյութափոխանակության արագության և/կամ ուղղության փոփոխության արդյունքում նկատվում է դեղանյութի կլիրենսի փոփոխություն, արյան պլազմայում նրա կոնցենտրացիայի մեծացում: Մեծանում է կիստրոհման ժամանակը և թունավոր բարդությունների զարգացման ռիսկը: Եթե հիվանդին միաժամանակ նշանակվում են մի քանի դեղեր, որոնք մետաբոլիզմի են ենթարկվում ցիտոքրոմ P450-ի մասնակցությամբ, ապա դեղային բուժման թունավոր բարդությունների զարգացման հավանականությունը մի քանի անգամ մեծանում է: Ամենավտանգավոր բարդությունները կարող են առաջանալ հոգեմետ դեղեր և մի շարք հակաբիոտիկներ նշանակելիս:

Եզրափակելով նշենք, որ վերջին տարիներին միտում է նկատվում «ֆարմակոգենետիկա»-ն ընդլայնելու և փոխարինելու «ֆար-

մակոգեմոմիկա» հասկացությամբ: Միևնույն ժամանակ, ֆարմակոգեմոմիկան վերաբերվում է ոչ միայն դեղերի ընդունման անհատական ռեակցիաներին, այլև դրանց հետ կապված տարբեր հիվանդություններին: Այսպես, քննարկվում է մուտացիաների դերը Ca^{2+} մղանցքները կողավորող գեներում՝ որպես միգրենի ախտածագման գործոն, սերոտոնինային ընկալիչները՝ որպես նյարդահոգեբուժական հիվանդությունների պատճառ և այլն (Աղյուսակ 27): Միևնույն ժամանակ, ենթադրվում է, որ գենետիկորեն պայմանավորված հիվանդությունները կարող են որոշել մաս մի շարք դեղանյութերի նյութավոլխանակության և բաշխման առանձնահատկությունները:

Հիվանդություն	Թիրախային սպիտակուց
<i>Ֆերմենզների ակտիվության նվազում կամ սպիտակուցի սինթեզի խանգարում</i>	
N-ացետիլացման պոլիմորֆիզմ	N-ացետիլամինոտրանսֆերազա
Դեղային հեմոլիտիկ անեմիա	Գլյուկոզա-6-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազա
Թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազի անբավարարություն	Թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազա
Գլյուքոզի հիվանդություն	Գլյուկոլորոնոզիլտրանսֆերազա
Ալկոհոլի անհանդուրժողականություն	Ալկոհոլդեհիդրոգենազա
Ակատալազիա	Կատալազա
Ջգայունություն սուկցինիլխոլինի նկատմամբ	Արյան պլազմայի խոլինեստերազա
Դուրին-Ջոնսոնի համախտանիշ	Օրգանական անիոնների համար բազմաաֆերիկ փոխադրիչներ
Որոշ նյարդահոգեբուժական հիվանդություններ	Սերոտոնինային և դոֆամինային ընկալիչներ, սերոտոնինի և դոֆամինի փոխադրիչներ
Ոսկրերի հանքայնացման նվազում	Վիտամին D-ի նկատմամբ ընկալիչներ
Միգրեն	Ca^{2+} մղանցքներ
<i>Դեղային բուժման նկատմամբ զգայնության խանգարումներ</i>	
Անդրոգենների նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Անդրոգենային ընկալիչներ

Էստրոգենների նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Էստրոգենային ընկալիչներ
Ինսուլինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Ինսուլինային ընկալիչներ
Ցանցաթաղանթի հիպերպիզմենտացիա	Ռոդոպսին
Վազոպրեսինինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Վազոպրեսինային ընկալիչները
Չարորակ հիպերբերմիա	Ca^{2+} Կապող սպիտակուց
ԱՓՖ-ի գենետիկական անոմալիաներ	Արյան պլազմայի ԱՓՖ
Պրավաստատինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Խղլեստերինի եթերները փոխադրող սպիտակուց
Կրոզապինինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Սերոտոնինային 5HT _{2A} ընկալիչներ
Նեյրոլեպտիկներով բուժելիս ուշ դիսկինեզիաներ	Դոֆամինային D ₂ ընկալիչներ
5-Ֆտորուրացիլի և մետոտրեքսատի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Թիմիդինկինազա, Դիհիդրոֆոլատ-նեոդկտազա
Միկրոպարերի նյութափոխանակության խանգարումներ	
Մենկեսի հիվանդություն	Պղնձի փոխադրիչ սպիտակուց
Վիլսոն-Կոնովալովի հիվանդություն	Պղնձի փոխադրիչ սպիտակուց
Անեմիա	Ֆերիտին, տրանսֆերին
Անհայտ ախտաձևան այլ հիվանդություններ	
Կորտիկոստերոիդներով պայմանավորված գլաուկոմա	Տվյալներ չկան:
Հալոբանից առաջացած հեպատիտ	Տվյալներ չկան:
Քլորամֆենիկոլից առաջացած ապլաստիկ անեմիա	Տվյալներ չկան:
Բերիլիումով առաջացած թոքերի հիվանդություն	Տվյալներ չկան:
Երկար QT համախտանիշ	K^+ մղանցքները կողավորող գեներ (ենթադրվում է)
Լակտոզայի և ֆրուկտոզայի նկատմամբ հանդուրժողականության խանգարում	Տվյալներ չկան:

Աղյուսակ 27. Առավել տարածված ֆարմակոգենետիկական հիվանդություններ

Այսպիսով՝

- Ֆարմակոգենետիկան ուսումնասիրում է դեղանյութերի նկատմամբ անհատական զգայունության գենետիկական բնութագրերը՝ հիմնվելով օրգանիզմում դեղերի նյութափոխանակության և բաշխման փոփոխականության վրա:
- Գեղանյութերի նյութափոխանակության ֆերմենտները կոդավորող գեների պոլիմորֆիզմը որոշում է բուժման արդյունավետությունն ու տանելիությունը:
- Գեղանյութերի թերապևտիկ մշտադիտարկման մեթոդները կարող են օգտագործվել գենետիկական առանձնահատկությունները որոշելու համար, սակայն ԴՆԹ-ի ախտորոշման մեթոդներով գենետիկական անոմալիաների բացահայտումն ավելի խոստումնալից է թվում:
- Գենետիկական առանձնահատկությունները պայմանավորում են ոչ միայն բուժման արդյունավետությունը, այլև մի շարք ժառանգական հիվանդություններ:

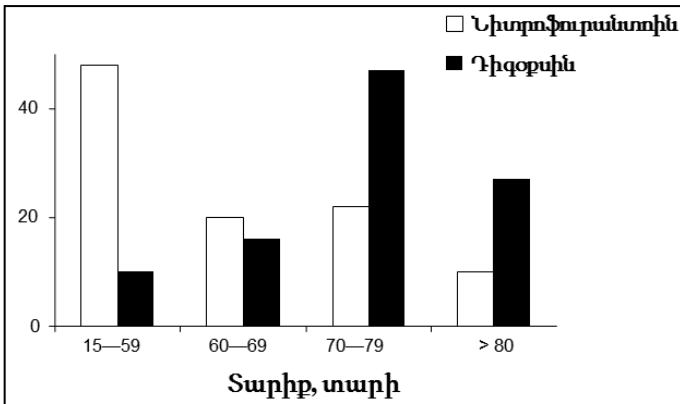
4.2. Գեղակինետիկայի տարիքային առանձնահատկությունները

Մեծանալը և ծերացումը, որոնք նորմալ ֆիզիոլոգիական պրոցեսներ են յուրաքանչյուր կենդանի օրգանիզմի զարգացման մեջ, էական ազդեցություն ունեն դեղանյութերի դեղակինետիկայի վրա: Գեղակինետիկայի տարիքային առանձնահատկությունների մասին խոսելու համար անհրաժեշտ է առանձնացնել հիմնական տարիքային խմբերը: Ամենից հաճախ դեղակինետիկայի տարիքային առանձնահատկություններին մվիրված գրականության մեջ առանձնացվում են հետևյալ տարիքային խմբերը.

- նորածին (neonate) - 1-28 օրական,
- կրծքային տարիք (infant) - 10 օրականից մինչև 2 տարեկան,
- երեխաներ (child) - 2 - 12 տարեկան,
- դեռահասներ (aldoscent) - 12-19 տարեկան,
- մեծահասակներ (adult) - 19-60 տարեկան,
- տարեցներ (elder) - 60-75 տարեկան,

- Ծեր մարդիկ (old men) - 75 տարեկանից բարձր:

Յուրաքանչյուր տարիքային խմբի համար բնորոշ են որոշակի հիվանդություններ, որոնցով էլ պայմանավորված է տարիքից կախված որոշ դեղերի օգտագործման հաճախականության փոփոխությունը: Օրինակ, Նկար 18-ում ներկայացված են ուսումնասիրության տվյալներ, որտեղ համեմատվում են նիտրոֆուրանտոլինի (ուրոլոգիայում օգտագործվող բակտերիոցիդ միջոց) և դիգոքսինի (սրտային գլիկոզիդ) նշանակման հաճախականությունը: Ինչպես երևում է տվյալներից, նիտրոֆուրանտոլինն առավել հաճախ նշանակվում է 15-59 տարեկան մարդկանց, մինչդեռ դիգոքսինն ավելի հաճախ օգտագործվում է 70-79 տարեկան անձանց կողմից:



Նկար 18. Տարբեր տարիքային խմբերում նիտրոֆուրանտոլինի և դիգոքսինի օգտագործման հաճախականությունը

Տարիքից կախված՝ դեղերի օգտագործման հաճախականությունը զուգահեռ կան մի քանի հիմնական գործոններ, որոնք որոշում են դեղերի դեղակլինետիկան տարբեր տարիքային խմբերում.

- Տարիքի հետ փոխվում է մարմնի քաշը և դեղանյութերի երկկամային կլիրենսը: Ի դեպ, երեխաների մոտ այն մեծանում է ոչ թե մարմնի քաշին, այլ դրա մակերեսին համամասնորեն:
- Նորածինների, առաջին հերթին, թերիաս երեխաների մոտ նկատվում է լյարդի ֆերմենտային համակարգերի թերզար-

գացում: Դրա պատճառով երեխաների մոտ մի շարք դեղանյութերի նյութափոխանակությունը կարող է տարբերվել մեծահասակների նյութափոխանակությունից:

- Երեխաների մեֆրոնի կառուցվածքը տարբերվում է մեծահասակների մոտ դրա կառուցվածքից, ինչն էլ պայմանավորում է մեզի միջոցով դեղանյութերի արտազատման արագության առանձնահատկությունները:
- Վերարտադրողական տարիքի կանայք հաճախ օգտագործում են հորմոնալ հակաբեղմնավորիչներ, որոնք կարող են հանգեցնել մի շարք այլ դեղանյութերի նյութափոխանակության փոփոխության:
- Տարեցները հազվադեպ են ունենում միայն մեկ հիվանդություն, որի բուժման համար էլ կպահանջվի իրականացնել մոնոթերապիա: Մեծամասամբ, նրանք համալիր բուժման կարիք են ունեն: Բացի այդ, տարեց մարդիկ, որպես կանոն, ունենում են նաև այլ ուղեկցող հիվանդություններ (երիկամային, լյարդային, սրտային անբավարարություն և այլն), որոնք ազդում են դեղերի դեղակիմետիկայի վրա:

Վերը նշված գործոնները և մի շարք այլ պատճառներ կարող են ազդել դեղանյութերի դեղակիմետիկայի վրա: Մասնավորապես, տարիքի հետ նվազում է կրեատինինի երիկամային կլիրենսը, ինչը հանգեցնում է օրգանիզմում դեղերի կուտակմանը: Որպես օրինակ՝ Աղյուսակ 28-ում (Հավելված 3) բերված են համեմատական տվյալներ երիտասարդ և տարեց առողջ անհատների մոտ մի շարք դեղանյութերի դեղակիմետիկայի վերաբերյալ: Ինչպես երևում է աղյուսակից, տարեցների մոտ էապես փոխվում է ոչ միայն դեղանյութերի կլիրենսը և բաշխման ծավալը, այլև կենսամատչելիությունը՝ մերքին ընդունման դեպքում: Հետևաբար, տարեց հիվանդների մոտ անհրաժեշտ է, օրինակ դիզոքսիմի նշանակման դեպքում, դոզայի ճշգրտում:

Ոչ միայն դեղանյութերի ներծծումը, այլև կրեատինինի կլիրենսն առողջ մարդկանց մոտ կախված է սեռից և տարիքից (Աղյուսակ 29):

Տարիք, տարի	Կրեատինինի կլիրենա, մլ/ր	
	Տղամարդ	Կին
20	120	102
55	85	72
90	50	43

Աղյուսակ 29. Երիկամային անբավարարություն չունեցող անչանց մոտ կրեատինինի կլիրենսի կախվածությունը սեռից և տարիքից

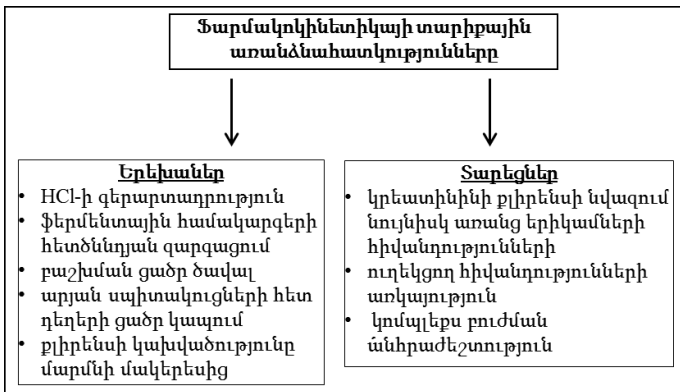
Էմպիրիկ բանաձևն ունի հետևյալ տեսքը (20, 21).
տղամարդկանց համար`

$$\text{Կրեատինինի քլիրենս (մլ/ր)} = (140 - \text{տարիք (տարի)}) \times \frac{\text{քաշ (կգ)}}{70}$$

կանանց համար`

$$\text{Կրեատինինի քլիրենս (մլ/ր)} = (140 - \text{տարիք (տարի)}) \times \frac{\text{քաշ (կգ)}}{85}$$

Այսպիսով, կան բազմաթիվ գործոններ, որոնք որոշում են դեղակի-նետիկայի տարիքային առանձնահատկությունները (Նկար 19), որը պահանջում է դոզավորման ռեժիմի ճշգրտում` կախված տարիքից:



Նկար 19. Գործոններ, որոնք որոշում են դեղակինետիկայի տարիքային առանձնահատկությունները:

- *Նորածինների մոտ դեղերի չափաբաժինների ճշգրտում*
- ✓ Նորածինների մոտ առկա է դեղանյութերի էլիմինացիան իրականացնող համակարգերի թերգարգացվածություն:
- ✓ Բացի այդ, նրանք ունեն փոքր մարմնի զանգված և դեղանյութերի փոքր բաշխման ծավալ: Հետևաբար, նորածինների մոտ կարող է հեշտությամբ առաջանալ դեղանյութերի գերդոզավորում:
- ✓ Մյուս կողմից, մի շարք դեղեր մարդու օրգանիզմ են մտնում «նախադեղերի» տեսքով, որոնք չունեն կամ ունեն ցածր կենսաբանական ակտիվություն և ակտիվություն են ձեռք բերում լյարդի ֆերմենտներով մետաբոլիզմի ենթարկվելիս: Նորածինների համար մեծ դեղերի նշանակումը իմաստ չունի:
- ✓ Պետք է հիշել, որ շատ դեղանյութեր կարող են նորածնի օրգանիզմ ներթափանցել մորից ընկերքի միջոցով ներարգանդային զարգացման և կրծքով կերակրման ժամանակ: Միևնույն ժամանակ, մոր համար անվտանգ չափաբաժնով կիրառված դեղերը կարող են չափազանց բարձր կոնցենտրացիաներով ներթափանցել նորածնի օրգանիզմ և առաջացնել թունավորումներ:
- ✓ Շատ առումներով բաց են մնում նորածինների համար դեղերի չափաբաժինների ռացիոնալ ընտրության հարցերը: Մի կողմից, կա դեղերի սահմանափակ ցանկ, որոնք պարբերաբար օգտագործվում են նորածինների տարիքային խմբում, մյուս կողմից, նորածինների մոտ այլ դեղերի լայնածավալ կլինիկական փորձարկումների անցկացման էթիկան լուրջ կասկածներ է առաջացնում:

○ *Երեխաների մոտ դեղերի չափաբաժինների հաշվարկը*

Երեխաների մոտ դեղերի դոզավորումը ճշգրտվում է՝ ելնելով մարմնի մակերեսից կամ զանգվածից: Դեղերի մեծ մասի համար էմպիրիկ բանաձևերը հետևյալն են (22).

$$\text{Մանկական դոզա} = 1.4 \times \frac{\text{Մարմնի մակերես, մ}^2}{1.8 \text{ մ}^2} \text{ Մեծահասակների դոզա}$$

$$\text{Մանկական դոզա} = 1.4 \times \left(\frac{\text{Մարմնի զանգված, կգ}}{70 \text{ կգ}} \right)^{0.7} \text{ Մեծահասակների դոզա}$$

Հարկ է նշել, որ երեխաների մոտ 1 կգ զանգվածին համապատասխան չափաբաժինը հաշվարկելիս այն ավելի բարձր կլինի, քան մեծահասակների մոտ: Դա պայմանավորված է մարմնի մակերեսի անհամաչափ փոփոխությամբ՝ համեմատած զանգվածի հետ, մինչդեռ կլիրենար փոխվում է մարմնի մակերեսին համամասնորեն: Այնուամենայնիվ, հենց կլիրենան է, որը որոշում է մարմնից դեղերի արտազատման արագությունը, այսինքն՝ դեղի դոզան կախված է կլիրենայից:

- *Դեղերի չափաբաժինների ճշգրտում տարեցների մոտ*
- Տարեց հիվանդների մոտ նկատվում է կլիրենայի աստիճանական նվազում, նույնիսկ եթե նրանք չունեն երիկամային անբավարարություն: Հետևաբար, տարեց հիվանդների մոտ մեծահասակների համեմատ դեղերի չափաբաժինները նվազեցվում է:
- Փաստացի, տարեցներին անհրաժեշտ է մեծահասակների չափաբաժնի մոտ 70%-ը: Շնորհիվ այն բանի, որ տարեց հիվանդներին սովորաբար նշանակվում է չափափակների ստանդարտ դոզա, նրանց մոտ հաճախ է նկատվում դեղերի գերդոզավորում:

Տարեցների մոտ դեղերի չափաբաժինը հաշվարկելու համար կարելի է օգտագործել հետևյալ էմպիրիկ բանաձևերը.

տղամարդկանց համար՝

$$\Gamma_{\text{ոզա}} = \frac{(140 - \text{տարիք, տարի}) \times (\text{մարմնի զանգված, կգ})^{0.7}}{1370} \text{ «Ստանդարտ» դոզա}$$

կանանց համար՝

$$\Gamma_{\text{ոգա}} = \frac{(140 - \text{տարիք, տարի}) \times (\text{մարմնի զանգված, կգ})^{0.7}}{1660} \text{ «Ստանդարտ» դոզա}$$

4.3. Գեղանյութերի կլինիկական դեղաբանությունը տարեցների մոտ

Տարեց հիվանդների մոտ հիմնական դեղակինետիկական չափորոշիչները՝ ներծծումը, տեղաբաշխումը, նյութափոխանակությունը և արտազատումը կարող են փոփոխվել: Աղյուսակ 30-ում ցույց են տրված վերը նշված պարամետրերի վրա ազդող գործոնները: Գեղե-րի դեղակինետիկական չափորոշիչների փոփոխությունները կարող են մեծացնել դեղային բուժման ժամանակ կողմնակի երևույթների ռիսկերը, նույնիսկ դեղերի միջին բուժական չափաբաժինների օգտագործման դեպքում:

Գործընթաց	Փոփոխության բնույթը
Ներծծում	Ստամոքսում աղաթթվի արտադրության, դատարկման արագության, ստամոքս-աղիքային համակարգի շարժունակության, միջընդերային անոթներում արյան հոսքի արագության և ստամոքս-աղիքային համակարգի ներծծման մակերեսի նվազեցում
Տեղաբաշխում	Մարմնի ջրի զանգվածի և մկանային հյուսվածքի նվազում, ճարպային հյուսվածքի ավելացում, հյուսվածքային պերֆուզիայի փոփոխություններ
Սպիտակուցի հետ կապում	Արյան պլազմայում պլեյմինի պարունակության նվազում, α- թթվային գլիկոպրոտեինի ավելացում
Նյութափոխանակություն	Լյարդի զանգվածի, արյան հոսքի, նյութափոխանակության ակտիվության նվազում
Արտազատում	Կծիկային ֆիլտրացիայի և խողովակային սեկրեցիայի աստիճանի նվազեցում

Աղյուսակ 30. Տարեցների մոտ դեղակինետիկայի առանձնահատկությունները

Վերոհիշյալ գործոնները հանգեցնում են տարեց մարդկանց մոտ մի շարք դեղերի դեղակլինետիկական չափորոշիչների փոփոխությունների (Աղյուսակներ 30, 31):

Պրեպարատ	Գեղակլինետիկայի առանձնահատկությունները
β-ադրենոպաշարիչներ	Կենսամատչելիության բարձրացում (լիպոֆիլ β-ադրենոպաշարիչների համար), C _{max} -ի և T _{1/2} -ի ավելացում՝ կլիրենսի նվազման պատճառով
Կալցիումի ներհակորդներ	Կենսամատչելիության բարձրացում (առաջին անցման նյութափոխանակության աստիճանի նվազման պատճառով), C _{max} -ի և T _{1/2} -ի 2 անգամ ավելացում, երիկամային կլիրենսի նվազում 1/3-ով (ներառյալ ակտիվ մետաբոլիտները)
ԱՓՖ արգելակիչներ	C _{max} -ի և AUC-ի բարձրացում, երիկամային կլիրենսի նվազում
Սրտային գլիկոզիդներ	C _{max} -ի և T _{1/2} -ի բարձրացում (հիդրոֆիլ գլիկոզիդների համար)՝ երիկամային կլիրենսի նվազման պատճառով
Միզամուղներ	T _{1/2} -ի ավելացում 30-50%-ով երիկամային կլիրենսի նվազման պատճառով: Սպիրոնոլակտոնի համար ատիպիկ մետաբոլիտների ձևավորում
Թեոֆիլին	C _{max} -ի և T _{1/2} -ի ավելացում՝ կլիրենսի 30%-ով նվազման պատճառով
H₂ պաշարիչներ	T _{1/2} -ի ավելացում՝ երիկամային կլիրենսի նվազման պատճառով
Օմեպրազոլ	Կենսամատչելիության բարձրացում և կլիրենսի նվազեցում
ՈՍՀԲ	C _{max} -ի և T _{1/2} -ի աճ՝ կլիրենսի նվազման պատճառով (ավելի քան 50%-ով՝ 70-ից բարձր տարիքում)

Աղյուսակ 30. Դեղերի դեղակլինետիկայի փոփոխությունները տարեցների մոտ

Դեղերի խմբեր	Ֆարմակոկլինետկայի առանձնահատկությունները	Նշանակման ռեժիմի ճշգրտում
Պենիցիլիններ	T _{1/2} -ի աճ՝ 70-ից բարձր տարիքի անձանց մոտ, երիկամային կլիրենսի գրեթե 50%-ով նվազման պատճառով, հնարավոր են մակներծծման փոփոխություններ:	Նշանակված դոզաների միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարացում

Ֆեֆալուպորիններ	$T_{1/2}$ -ի աճ՝ 70-ից բարձր տարիքի անձանց մոտ, երիկամային կլիրենսի գրեթե 50%-ով նվազման պատճառով, հնարավոր են մասներծծման փոփոխություններ:	Նշանակված դոզաների միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարացում՝ 50 մլ/ր-ից պակաս կրեատինինի կլիրենսի դեպքում, դոզայի կրճատում 50%-ով (Ցեֆակլորի, Ցեֆրադինի, Ցեֆոտետա-նի համար)
Ամինոգլիկոզիդներ	C_{max} -ի և $T_{1/2}$ -ի աճ՝ երիկամային կլիրենսի նվազման պատճառով	Դոզայի կրճատում և դոզաների միջև ընկած ժամանակահատվածի ճշգրտում՝ ըստ կրեատինինի կլիրենսի
Մակրոլիդներ	C_{max} -ի ավելացում 1,5 անգամ, $T_{1/2}$ -ի ավելացում 2 անգամ	Դոզաների միջև ընկած ժամանակահատվածի երկարացում
Տետրացիկլիններ (doxycycline)	Էապես չի փոխվում:	Դոզայի ճշգրտում միայն ծանր խրոնիկական երիկամային անբավարարության դեպքում
Ֆտորիսինոլոններ	Հնարավոր է երիկամային կլիրենսի նվազում:	

Աղյուսակ 31. Տարեցների մոտ հակաբիոտիկների դեղակինետիկայի փոփոխություններ

- Այսպիսով՝
- Նյութափոխանակության տարիքային առանձնահատկությունները, դեղանյութերի բաշխման թվացյալ ծավալի փոփոխությունները, ինչպես նաև ուղեկցող հիվանդությունները և կոմբինացված բուժումը թելադրում են դեղեր նշանակելիս տարիքի հետ կապված դոզայի ճշգրտման անհրաժեշտությունը:
 - Նույնիսկ եթե չկան ուղեկցող հիվանդություններ, և դեղը նշանակվում է որպես մոնոթերապիա, դոզայի ճշգրտում պետք է իրականացվի երեխաների (նորածնային շրջանից սկսած) և

տարեց հիվանդների մոտ: Սա պայմանավորված է երեխաների մոտ մարմնի մակերեսի անհամաչափ փոփոխությամբ՝ համեմատած զանգվածի հետ:

- Տարեցների մոտ փոփոխություններ են նկատվում դեղերի դեղակինետիկայի բոլոր հիմնական փուլերում՝ ներծծման, տեղաբաշխման, մյութափոխանակության և արտազատման:
- Սկանային զանգվածի, ճարպային հյուսվածքի և արտաբջջային հեղուկի ծավալի քանակական փոփոխությունները, ինչպես նաև արյան սպիտակուցների հետ դեղանյութերի կապման տարիքային առանձնահատկություններն էապես ազդում են տարեցների մոտ դեղանյութերի տեղաբաշխման վրա:
- Քաշի կորուստը և պոլիպրագմազիան (մի քանի դեղերի միաժամանակյա նշանակում) լրացուցիչ ռիսկի գործոններ են տարեցների մոտ դեղերի ընդունման ժամանակ կողմնակի ռեակցիաների զարգացման համար:
- Լյարդի (պարենխիմայի ատրոֆիան, միկրոսոմային ֆերմենտների ակտիվության նվազումը) և երիկամների (երիկամների ատրոֆիան, ակտիվ կծիկների քանակի նվազումը, կծիկների և խողովակների հիմային թաղանթի կառուցվածքային փոփոխությունները), ինչպես նաև երիկամային ու լյարդային արյան հոսքի տարիքային փոփոխություններով են պայմանավորված դեղանյութի արտազատման արագության նվազումը:
- Երիկամային կլիրենսը դրոշում է օրգանիզմից դեղանյութերի մեծ մասի արտազատման արագությունը, իր հերթին, կլիրենսը փոփոխվում է մարմնի մակերեսին համամասնորեն:
- Տարեցներին բնորոշ է կլիրենսի աստիճանական նվազումը, նույնիսկ եթե նրանք չունեն երիկամային անբավարարություն:
- Վերջին տասնամյակների ընթացքում տարեց հիվանդների թիվն անշեղորեն աճում է, ինչը հանգեցրել է հերիատրիկ կլինիկական դեղաբանության ստեղծմանը:

4.4. Գեղակինեստիկայի ցիրկադային առանձնահատկությունները

Ռիթմիկ գործընթացները բնորոշ են ցանկացած կենդանի օրգանիզմին: Ըստ մի շարք հեղինակների՝ բիոռիթմների դադարեցումը նշանակում է կյանքի դադարեցում: Կախված ռիթմիկ գործընթացի կրկնության հաճախականությունից՝ առանձնացնում են.

- **միկրոռիթմներ** (կրկնման պարբերությունը 0,5 ժամից պակաս), որոնք ներառում են էլեկտրասրտագրության (ԷՍԳ), էլեկտրատղեղագրության (ԷԷԳ), շնչառական շարժումների, աղիների կծկման ռիթմերը և այլն,
- **մեզոռիթմներ** (կրկնման պարբերությունը 0,5 ժ - 1 շաբաթ), որոնցից են քուն-արթնության ցիկլը, մարմնի ջերմաստիճանի ռիթմը, արյան ճնշման (BP) փոփոխությունները, հորմոնների սինթեզը և այլն,
- **մակրոռիթմներ** (կրկնման պարբերությունը ավելի քան 1 շաբաթ) - դաշտանային ցիկլը, քրոնիկ հիվանդությունների սեզոնային սրացումները, սեզոնային համաճարակները և այլն):

Չնայած այն հանգամանքին, որ բիոռիթմների բնույթը վատ է ուսումնասիրված, նրանց մեծ նշանակությունը մարմնի շատ օրգանների և համակարգերի կենսագործունեության համար բավականին ակնհայտ է:

- Միկրոռիթմների կարգավորումն իրականացվում է հիմնականում նյարդային համակարգի կողմից, իսկ մեզոռիթմերը և մակրոռիթմերը կարգավորվում են էնդոկրին համակարգի կողմից:
- Միանգամայն ակնհայտ է, որ էնդոկրին համակարգի գործունեության փոփոխությունը կարող է հանգեցնել դեղերի դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի փոփոխության՝ հիմնականում փոփոխվող հորմոնալ ֆոնի միջոցով ֆերմենտների ակտիվության մոդուլյացիայի պատճառով:

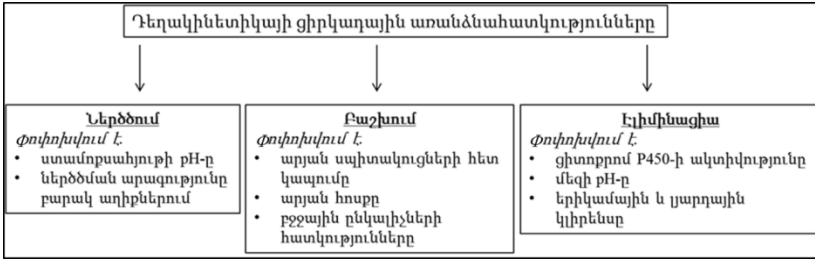
○ *Մարդու կենսառիթմի կարգավորման սկզբունքները*

Յիրկադային ռիթմերը նույնքան հիմնարար նշանակություն ունեն, որքան գենետիկական կողը: Հավանաբար, ցիրկադային ռիթմերի կարգավորումը պայմանավորված է ոչ միայն ցերեկ/գիշեր փոփոխությամբ, այլև Երկրի գեոմագնիսական դաշտի փոփոխություններով: Մարդու մարմնում ցիրկադային ռիթմերի հիմնական կարգավորիչը էպիֆիզն է, որը լուսավորության ռիթմի փոփոխությանը զուգընթաց արտադրում է մելանտոնին: Յիրկադային ռիթմերը էկզոգեն են, քանի որ արևի լույսի երկարատև բացակայություն պայմաններում (օրինակ՝ քարանձավներում մնալիս, գիշերային աշխատանք կատարելիս) նկատվում է ցիրկադային ռիթմի հաճախականության փոփոխություն, ինչը կարող է հանգեցնել լուրջ հիվանդությունների զարգացմանը: Դա է պատճառը, որ սահող գրաֆիկով աշխատող մարդկանց մինչև 20%-ը (ներառյալ՝ գիշերային ռեժիմով աշխատողները) ունեն սիրտ-անոթային, ստամոքս-աղիքային համակարգերի խանգարումներ, տառապում են անքնությամբ, խախտվում է նրանց սոցիալական հարմարողականությունը, նույնիսկ նշվում են սահմանային հոգեկան հիվանդությունների դեպքեր:

○ *Յիրկադային ռիթմերի ազդեցությունը դեղանյութերի դեղակիներիկայի վրա*

Յերկադային ռիթմերի ազդեցությունը դեղակինետիկայի վրա, հիմնականում միջնորդավորված օրգանիզմի հորմոնալ համակարգով, կապված է դեղերի ներծծման, տեղաբաշխման, նյութափոխանակության և արտազատման պրոցեսների վրա ազդեցության հետ: Օրվա ընթացքում փոփոխվում է (Նկար 20).

- ✓ դեղերի ներծծման ակտիվությունը բարակ աղիքում,
- ✓ ստամոքսահյութի և մեզի pH-ը,
- ✓ արյան սպիտակուցների հետ դեղանյութերի կապելու ընդունակությունը,
- ✓ ֆերմենտների ակտիվությունը (մասնավորապես՝ ցիտոքրոմ P450-ի), որոնք մետաբոլիզմի են ենթարկում դեղանյութերը,
- ✓ երիկամային և լյարդային արյան հոսքի ինտենսիվությունը,
- ✓ ընկալիչների զգայունությունը:



Նկար 20. Դեղերի դեղակինետիկայի վրա ցիրկադային ռիթմերի ազդեցությունը

Օրինակ, կան «ցերեկային» և «գիշերային» հակադեպրեսանտներ, որոնք այդպես են անվանվել, քանի որ դրանք ավելի արդյունավետ են ցերեկը կամ գիշերը (Աղյուսակ 32): Նույն բուժական արդյունավետությամբ վալպրոյաթթվի էմբոիտոռքսիկ ազդեցությունը կենդանիների մոտ ավելի մեծ է, երբ այն կիրառվում է օրվա երկրորդ կեսին:

○ *Հիվանդությունների ընթացքի ցիրկադային բնույթը*

Հարկ է նշել, որ շատ հիվանդությունների կլինիկական ընթացքը և ունի արտահայտված ցիրկադային բնույթ: Այսպես, ասթմայի նուսպաների մինչև 75%-ը նկատվում է գիշերային ժամերին, և այդ դեպքում երեկոյան թեոֆիլինի կամ ինհալացիոն կորտիկոստերոիդների նշանակումը կարող է բարձրացնել հիվանդության բուժման արդյունավետությունը և նվազեցնել նուսպաների քանակը: Յիրկադային ռիթմեր են հայտնաբերվել նաև սրտի իշեմիկ հիվանդության, մի շարք առիթմիաների և ինսուլտի ընթացքը վերլուծելիս:

Առավել արդյունավետ է կիրառել առավոտյան և կեսօրին	Ավելի արդյունավետ է կիրառել երեկոյան ժամերին	Կիրառման արդյունավետությունը կախված չէ օրվա ժամերից
Պարոքսետին	Դոքսետին	Ալպրազոլամ
Պիպոֆեդեն	Սիանսերին	Ամիտրիպտիլին
Տետրինոլ	Սիթթագապին	Իմիպրամին
Ֆլուօքսետին	Տրիմիպրամին	Կլոմիպրամին
	Ֆլյուվոքսամին	Մապրոտիլին

	Միլնացիարան
	Մոկլոբեմիդ
	Պրիլինդոլ
	Սերտրալին
	Թիանեպտին
	Տագոդոն
	Ցիտալոպրամ

Աղյուսակ 32. Հակադեպրեսանտների կիրառման արդյունավետությունը՝ կախված օրվա ժամից

4.5. Գեղակինետիկան հղիության և լակտացիայի ընթացքում

Հղիության և հետագա լակտացիայի ընթացքում բժշկական օգնության բարդությունը կապված է դեղանյութերի մեծ մասի դեղակինետիկայի փոփոխության հետ: Միևնույն ժամանակ, վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ նկատվում է արտասեռական պաթոլոգիայի դեպքերի աճ, որոնք պահանջում են բուժական միջամտություններ հղիության բնականոն ընթացքի և հետծննդյան շրջանի համար: Այսպես, հղի կանանց մոտ սրտանոթային հիվանդությունների հաճախականությունը կազմում է մոտավորապես 10%, պլեյրոնեֆրիտը՝ 2-10%, արյունահոսությունները՝ 3%:

Հղի կանանց մոտ բուժման բարդությունն այն է, որ նրանցից շատերը դեղեր են ընդունում ինքնուրույն, առանց բժշկի հետ նախնական խորհրդակցության, գովազդային տվյալներից կամ ընկերներից, ծանոթներից ստացված տեղեկատվության հիման վրա: Այնուամենայնիվ, շատ բժիշկներ ևս դեղեր են նշանակում՝ առանց հաշվի առնելու հղիության կամ կրծքով կերակրման առանձնահատկությունները: Ներկայումս պտղի կամ նորածինների համար դեղերի ուղղակի կամ անուղղակի բացասական ազդեցության հետ կապված հետևանքները հասնում են 5%-ի:

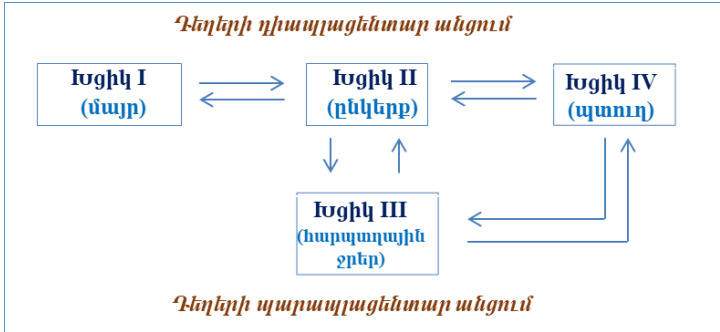
- *Հղիության ընթացքում դեղերի դեղակինետիկան որոշող գործոններ*

Խոսելով հղիության ընթացքում դեղերի օգտագործման առանձնահատկությունների մասին՝ պետք է հիշել, որ այս ժամանակահատվածում փոխվում են գրեթե բոլոր հայտնի դեղերի դեղակիմեստիկական պարամետրերը: Հղիության ընթացքում դեղերի դեղակիմեստիկայի առանձնահատկությունները որոշվում են մի քանի գործոններով.

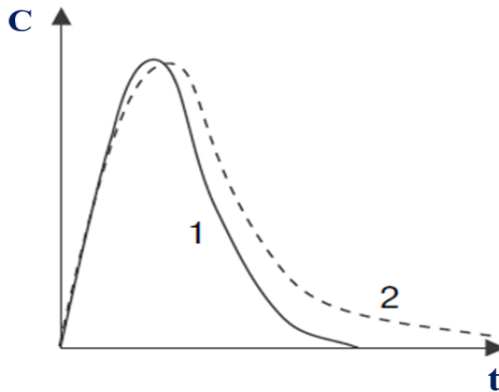
- Գրեթե բոլոր հղի կանայք ունենում են երիկամների դիսֆունկցիայի որևէ ձև, որը հաճախ առաջանում է հենց հղիության հետևանքով: Սա հանգեցնում է այն դեղերի կիսատրոհման ժամանակի ավելացմանը, որոնք հիմնականում արտազատվում են երիկամներով:
- Պրոգեստերոնը և պրեգնանոլոլը, որոնց կոնցենտրացիան ավելանում է հղիության ընթացքում, արգելակում են գլյուկոբրոնիլ տրանսֆերազային, որն էլ հանգեցնում է դեղանյութերի նյութափոխանակության երկրորդ փուլի դանդաղեցմանը: Այս գործընթացի ակտիվության նվազում նկատվում է հատկապես հղիության երրորդ եռամսյակում:
- Պրոգեստերոնը և պրեգնանոլոլը ակտիվացնում են մի շարք դեղանյութերի սուլֆատացումը:
- Հղիության ընթացքում հորմոնալ փոփոխությունները դանդաղեցնում են մի շարք քսենոբիոտիկների օքսիդացումը:
- Փոփոխվում է լյարդային հեմոդինամիկան: Հղիության ընթացքում սրտի արտամղումը մեծանում է, բայց լյարդային արյան հոսքը չի փոխվում, ուստի հղի կանանց մոտ լյարդի հարաբերական կլիրենսը նվազում է:
- Դեղանյութերի երիկամային կլիրենսը նորմալ հղիության ժամանակ աճում է, իսկ հղիության տոքսիկոզի դեպքում՝ նվազում:
- Նկատվում է դեղերի բաշխման ծավալի աճ, հատկապես արտահայտված գեստոզների ժամանակ (արտաբջջային տարածությունում հեղուկի կուտակման պատճառով):

- Հիլիոթյան ընթացքում արյան պլազմայի սպիտակուցների պարունակությունն աստիճանաբար նվազում է, ինչը հանգեցնում է դեղանյութերի ազատ ֆրակցիայի ավելացմանը:
- Գրեթե բոլոր դեղանյութերն անցնում են ընկերքով, ինչը հանգեցնում է դեղերի բաշխման քվացյալ ծավալի փոփոխության, որն էլ իր հերթին բերում է օրգանիզմում դեղանյութերի կուտակմանը:
- Ի հայտ են գալիս նաև դեղանյութի լրացուցիչ «պահեստներ»՝ պտղի հարպտոլային ջրերը (ամնիոտիկ հեղուկ) և ճարպային հյուսվածքը:
- Ընկերքը ևս կարող է ներգրավված լինել որոշ դեղանյութերի նյութափոխանակության մեջ, ինչը հանգեցնում է դրանց կիսատրոհման պարբերության զգալի տատանումների:
- Դեղանյութերը կարող են տեղաբաշխվել և նյութափոխանակության ենթարկվել նաև պտղի մարմնում:

Հղի կնոջ մարմնում դեղերի տեղաբաշխումը նկարագրող դեղակինետիկական մոդելը պարունակում է ավելի մեծ թվով խցիկներ, քան ոչ հղի կնոջ մոտ: Սովորաբար, հղիության ընթացքում դեղերի դեղակինետիկական նկարագրելու համար օգտագործվում են չորս խցիկից բաղկացած դեղակինետիկական մոդելները (Նկար 21): Չխորանալով նման մոդելների մաթեմատիկական վերլուծության մանրամասների մեջ՝ հարկ է նշել, որ ըստ այդ մոդելների՝ դեղերի ցածր կոնցենտրացիաները երկար ժամանակ կարող են պահպանվել մոր օրգանիզմում (Նկար 22): Բացի այդ, նման դեղակինետիկական մոդելներն ապահովում են դեղերի երկարատև շրջանառության հնարավորություն: Հետևաբար, դեղի երկարատև օգտագործման դեպքում, թվարկված գործոնները կարող են հանգեցնել դրանց կուտակմանը:



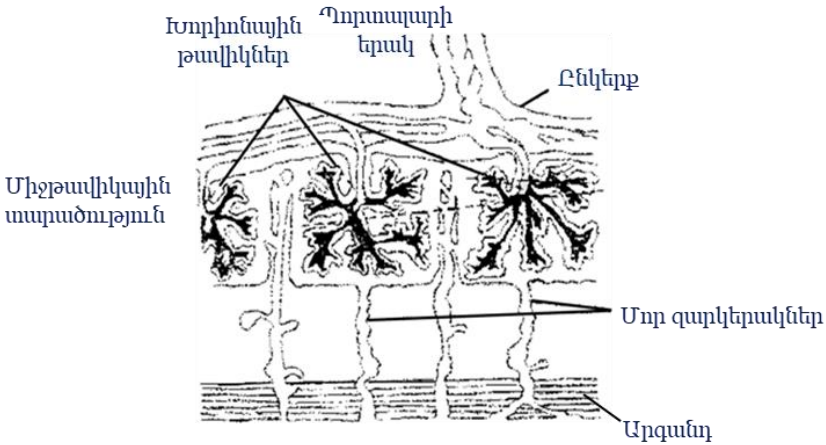
Նկար 21. Դեղերի փոխարաշխման սխեման «մայր-պորող» համակարգում



Նկար 22. Դեղանյութերի կոնցենտրացիաների փոփոխությունները օրգանիզմում երկխցիկային (1) և քառախցիկային (2) դեղակիներին կապան մոդելների համար

○ *Դեղերի փոխափոխումը ընկերքով*

Ընկերքն արյուն-հյուսվածքային պատնեշն է, որը բաժանում է մոր արյունը պտղի արյունից: Դեղանյութերի մեծ մասը ընկերքով անցնում են դիֆուզիայի եղանակով, ակտիվ տրանսպորտով և պինոցիտոզով (Նկար 22): Ցածրամոլեկուլային միացություններն ազատորեն անցնում են ընկերքով՝ պարզ դիֆուզիայի մեխանիզմով: Այս գործընթացը ընթանում է կոնցենտրացիայի գրադիենտի ուղղությամբ:



Նկար 22. Ընկերքով ղեղերի անցման սխեմա

Ընկերքով ղեղերի ներթափանցման վրա ազդում են տարբեր ֆիզիկաքիմիական գործոններ.

- *Լիպոֆիլություն* - Լիպոֆիլության աճը հանգեցնում է դիֆուզիայի ավելացմանը:
- *Դեղանյութերի իոնացում* – Ոչ իոնացված դեղանյութերն ավելի լավ են անցնում ընկերքով:
- *Դեղանյութերի մոլեկուլների քիմիական կառուցվածքը* - Ոչ բևեռային միացությունները ավելի հեշտ են թափանցում արյուն-ընկերքային պատնեշով:
- *Արյան սպիրակուլոցների հետ կապվելու աստիճանը* - Որքան փոքր է դեղանյութի ազատ մասնաբաժինը, այնքան ավելի դանդաղ է այն անցնում ընկերքով: Սովորաբար, հոլիոքյան երրորդ եռամսյակում մայրն ունենում է հիպոալբումինեմիա, ինչը հանգեցնում է դեղանյութի ազատ մասնաբաժնի ավելացմանը և մեծացնում դրանց անցումը ընկերքով:
- *Ընկերքի արյան հոսք* - Արյան հոսքի ավելացման դեպքում պտղի օրգանիզմ մտնող ղեղերի կոնցենտրացիան մեծանում է: Միևնույն ժամանակ, շատ դեղանյութեր կարող են ուղղակիորեն (դիալիթիզամոլ, էուֆիլին, դիբազոլ, պասավերին, ի-

գոբարին, կոֆեին, կորոլիամին, պոլիգլյուցին և այլն) կամ անուղղակի (ասպիրին, մետիմոլ, մագնեզիումի սուլֆատ, պրոգեստերոն և այլն) բարձրացնել ընկերքի արյան հոսքը:

- *Ընկերքի նյութափոխանակային ակտիվությունը:*
- *Ընկերքի զարգացման աստիճանը* - Ընկերքի բարակումը և հասունացման ընթացքում նրա մակերեսի մեծացումը հեշտացնում են դեղերի հոսքը դեպի պտուղ: Ընկերքի նորմալ զարգացման դեպքում առավելագույն թափանցելիությունը նկատվում է հղիության 32-35 շաբաթվա ընթացքում:
- Թավիկների քանակը - Որքան շատ են թավիկները, այնքան դեղերն ավելի ինտենսիվ են անցնում ընկերքով:
- Դեղանյութերի նյութափոխանակությունն ընկերքում:

Հղիության ընթացքում դեղերի դեղակինետիկայի վերլուծության բարդությունը նաև նրանում է, որ հաճախ հղի կանայք միաժամանակ մի քանի դեղեր են ընդունում (միջինը 4՝ չհաշված երկաթի պրեպարատները և վիտամինները): Հաճախ նշանակվում են հակահիպերտենզիվ և ընկերքի արյան հոսքը բարելավող միջոցներ:

ՕՐԻՆԱԿ. Արզանդ-ընկերքային շրջանառության վրա ազդող և հակահիպերտենզիվ դեղերի զուգակցումը կարող է զգալիորեն ազդել վերջինների պերֆուզիայի վրա: Գլյուկոզան, պենլոքսիֆիլինը և այն դեղերը, որոնք բարելավում են արզանդ-ընկերքային շրջանառությունը, հեշտացնում են դեղանյութերի անցումն ընկերքով՝ մորից պտուղ: Մյուս կողմից, արզանդ-ընկերքային շրջանառության նվազումը հղիների տոքսիկոզի դեպքում, արտասենտական հիվանդությունների և որոշ այլ ախտաբանական վիճակների առկայությունը վարթարացնում է ոչ միայն մորից պտուղ դեղերի անցումը, այլև պտղի վիճակը:

- *Դեղերի նյութափոխանակությունը պտղի օրգանիզմում*

Երբ դեղերն անցնում են ընկերքով, դրանք հաճախ ենթարկվում են մետաբոլիզմի: Որոշ դեղեր ընկերքով անցնում են միայն նյութափոխանակային փոխակերպումներից հետո, որոշ դեղեր էլ կարող են պրոտալարային երակով անցնել պտղի օրգանիզմ՝ առանց նախնա-

կան նյութափոխանակության: Ցույց է տրվել, որ ընկերքի կատալիտիկ ակտիվությունն ավելի արտահայտված է հղիության վերջում: Ընկերքում հայտնաբերվել են մի շարք ֆերմենտներ՝ ցիտոքրոմ P450, դեհիդրոգենազներ, սուլֆատազա, ինդոլամին-2,3-դիօքսիգենազա և այլն: Վերջինիս հետ է կապված տրիպտոֆանի նյութափոխանակության ակտիվացումը՝ կինուրենինի այլընտրանքային ուղով, ինչը հանգեցնում է գլխուղեղում սերոտոնինի պարունակության նվազմանը և հղի կանանց տրամադրության ու համի ընկալման փոփոխությանը:

Մեծ նշանակություն ունի նաև ամնիոտիկ հեղուկի ազդեցությունը դեղերի դեղակինետիկայի վրա:

Հաճախ դեղերը կարող են ներծծվել պտղի օրգանիզմ ամնիոտիկ հեղուկից՝ (Աղյուսակ 33) մաշկի միջոցով կամ ստամոքս-աղիքային համակարգով (կուլ տալիս): Միաժամանակ պտուղը դեղանյութեր պարունակող մեզն արտազատում է ամնիոտիկ հեղուկ, և այն երկար ժամանակ կարող է գտնվել այնտեղ:

Պտուղը կարող է կուլ տալ ամնիոտիկ հեղուկը, ինչի արդյունքում այնտեղ լուծված դեղանյութերն անցնում են պտղի աղիքներ: Այս դեպքում դեղանյութերը, նախքան համակարգային շրջանառության մեջ մտնելը, անցնում են լյարդի միջով, որտեղ կարող են ենթարկվել քիմիական փոփոխության (այսպես կոչված՝ առաջին անցման էֆեկտ):

Գեղ	Գեղ
Ամիկացին	Լինկոմիցին
Ամպիցիլին	Ռիֆամպիցին
Բենզիլպենիցիլին	Ստրեպտոմիցին
Գենտամիցին	Տետրացիկլին
Կանամիցին	Ցեֆազոլին
Կարբենիցիլին	Ցեֆալեքսին
Մեզլոցիլին	Ցեֆալերազոն
Լևոմիցետին	

Աղյուսակ 33. Դեղեր, որոնք կարող են պտղի օրգանիզմ ներթափանցել ամնիոտիկ հեղուկի միջոցով

Դեղերի տեղաբաշխման այլ բնույթ է նկատվում ընկերքի միջոցով դրանց տարածման ժամանակ: Ընկերքից արյունը հավաքվում է պորտալարային երակում, որից արյան 60-80%-ը մտնում է դմներակ, իսկ արյան 20-40%-ը, շրջանցելով լյարդը, անմիջապես մտնում է ստորին սիներակ, այնտեղից էլ՝ համակարգային արյան շրջանառությոն: Ուստի դեղանյութերի զգալի մասը հասնում է սիրտ և ուղեղ՝ շրջանցելով լյարդը: Նշենք, որ պտղի թթվածնաբաղցի դեպքում արյան տոկոսը, որն անմիջապես մտնում է պորտալարային երակից համակարգային շրջանառությոն, մեծանում է, ինչը մեծացնում է կենսական օրգանների վնասման հավանականությոնը:

○ *Պտղի օրգանիզմում նյութափոխանակային ֆերմենտների րեղաբաշխումը և ակտիվությոնը*

Պտղի հյուսվածքներում տեղի է ունենում բազմաթիվ դեղերի մետաբոլիզմ, որը կարող է տարբերվել մեծահասակների մոտ համապատասխան դեղերի նյութափոխանակությոնից, ինչը կարող է ազդել նաև նրանց դեղակիրների կապի վրա: Պտղի մոտ դեղանյութերի նյութափոխանակությոնն իրականացվում է լյարդի, մակերիկամների, մաշկի, թոքերի և աղիների կողմից, ընդ որում՝ կենսաձևափոխության մեխանիզմները կարող են տարբերվել մոր մոտ համանման ռեակցիաների մեխանիզմից (Աղյուսակ 34, Տե՛ս նաև Նկար 19):

Դեղ	Մետաբոլիզմի մեխանիզմը
Ամիդոպիրին	N-դեմեթիլացում
Ամինազին	Նույնը
Հեքսոբարբիտալ	Հիդրօքսիլացում
Դեզմեթիլմիպրամին	Արոմատիկ հիդրօքսիլացում
Դիազեպամ	Օքսիդացում
Դիֆենիլիդանտոլին	Արոմատիկ հիդրօքսիլացում
Կարբամազեպին	Էպօքսիդացում
Լևոմիցետին	Կոնյուգացիա գլյուկուրոնաթթվի հետ
Սալիցիլատներ	Կոնյուգացիա գլիցինի հետ
Տեստոստերոն	Հիդրօքսիլացում

Էստրոգեններ	Կոնյուգացիա ծծմբական թթվի հետ
Էթիմորֆին	N-դեմեթիլացում

Աղյուսակ 34. *Դեղերի օրինակներ, որոնք պարզի մոտ ավելի դանդաղ կամ այլ կերպ են նյութափոխանակվում, քան մեծահասակների մոտ:*

Դեղանյութերի նյութափոխանակության մեջ ներգրավված ֆերմենտային համակարգերը պտղի մոտ հայտնաբերվում են առաջին եռամսյակի կեսից, բայց նույնիսկ հղիության վերջում նրանց ակտիվությունը կազմում է մեծահասակների մոտ մնանատիպ համակարգերի ակտիվության 20-80%-ը: Այն դեպքում, երբ մեծահասակների մոտ դեղանյութերը մետաբոլիզացնող հիմնական օրգանը լյարդն է, պտղի մոտ այդ օրգանը մակերիկամներն են: Հաճախ հայտնաբերվում է, որ տարբեր դեղանյութեր ընտրողաբար կարող են կուտակվել պտղի որոշ օրգաններում և հյուսվածքներում:

Այսպիսով՝

- Դեղերի մեծ մասը հեշտությամբ անցնում են ընկերքով, ինչը պահանջում է հղիության ընթացքում դրանց ընդունման սահմանափակում:
 - Ընկերքի նյութափոխանակային ակտիվությունը մեծանում է հղիության ժամկետի աճին գուզընթաց:
 - Ամնիոտիկ հեղուկն ազդում է դեղանյութերի բաշխման ծավալի վրա՝ նպաստելով որոշ դեղերի դուրսբերման ժամանակի ավելացմանը:
 - Պտղի ամենակտիվ նյութափոխանակության օրգանը մակերիկամներն են:
- *Կրծքով կերակրման ընթացքում դեղերի օգտագործման առանձնահատկությունները, լակտացիայի ընթացքում դեղերի դեղակիներիկան որոշող գործոնները*

Լակտացիայի ընթացքում դեղերի օգտագործման առանձնահատկությունները կապված են մի շարք գործոնների հետ.

- Կաթնագեղձերում լակտացիայի ընթացքում հայտնաբերվել են ցիտոքրոմ P450 և դեղանյութերը նյութափոխանակող այլ

Ֆերմենտներ, որը կարող է հանգեցնել դրանց արտազատման արագության մեծացմանը:

- Դեղանյութերի մեծ մասն արյունից անցնում են կրծքի կաթի մեջ, որը հանգեցնում է դրանց արտազատման արագության մեծացմանը, իսկ մյուս կողմից՝ նորածնի օրգանիզմ մտնելուն: Դրա համար, սովորաբար, մոր մոտ դեղային բուժման նշանակումը ենթադրում է կրծքով կերակրման դադարեցում և արհեստական կերակրման անցում:

Դեպի մոր կաթ դեղերի անցումը որոշվում է հետևյալ գործոններով.

- դեղանյութի մոլեկուլի լիպոֆիլությամբ - լիպոֆիլության բարձրացումն ուղեկցվում է կաթում դեղանյութի կոնցենտրացիայի ավելացմամբ,
- արյան սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանով - որքան մեծ է դեղանյութի ազատ մասնաբաժինն արյան մեջ, այնքան մեծ է նրա անցումը կաթի մեջ:

Այսպիսով՝

- *Ընկերքը և կաթնագեղձերը օրգաններ են, որոնցում ակտիվորեն ընթանում են մի շարք դեղանյութերի նյութափոխանակության գործընթացներ:*
- *Հղիությունը և լակտացիան հանգեցնում են դեղերի մեծ մասի դեղակիներիկայի փոփոխության:*
- *Այդ ժամանակ դեղեր նշանակելիս պետք է հարուկ զգուշություն ցուցաբերել, քանի որ ոչ միայն փոխում է դրանց դեղակիներիկան, այլև մեծանում է պրոլի կամ նորածնի մոտ կողմնակի երևույթների առաջացման հավանականությունը:*
- *Հղիության ընթացքում, առաջին հերթին, պետք է ակնկալել արյան մեջ դեղանյութերի կոնցենտրացիայի և դրանց կիսաարրոհման ժամանակի փոփոխություններ, ինչը պահանջում է դրանց նշանակման չափաբաժինների և ռեժիմի շրկում:*

4.6. Դեղանյութերի դեղակինետիկան գիրության ժամանակ

Երկրագնդի չափահաս բնակչության մինչև 30%-ը տառապում է ավելորդ քաշից: Ծարպակալունը հանգեցնում է դեղերի բաշխման ծավալների ավելացմանը, բացի այդ, ճարպային բջիջները կարողանում են ակտիվորեն կուտակել լիպոֆիլ դեղանյութեր, ինչը հանգեցնում է դրանց դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի զգալի փոփոխությունների: Բացի այդ, գիրությունը սովորաբար պահանջում է կոմպլեքս բուժում, ինչը հանգեցնում է դեղային փոխազդեցության հավանականության մեծացմանը:

- *Դեղակինետիկական պարամետրեր, որոնք ենթարկվում են փոփոխության գիրության ժամանակ:*

Գիրությունն ազդում է դեղակինետիկան բնութագրող հետևյալ մեծությունների վրա.

- *դեղանյութի առավելագույն կոնցենտրացիայի*, որը կարող է պահանջել դեղի չափաբաժնի ավելացում,
- *առավելագույն կոնցենտրացիային հասնելու ժամանակի*, որը երկարատև բուժման ընթացքում ճշգրտում չի պահանջում,
- *օրգանիզմից դեղանյութի հեռացման ժամանակի (հարկապես երկրորդ փուլի)*, որը կարող է պահանջել դեղաչափի ռեժիմի փոփոխություն:

Ապացուցված է, որ գիրության հետ մեկտեղ մեծանում է մի շարք դեղերի բաշխման թվացյալ ծավալը: Այսպես, դիազեպամի բաշխման ծավալը գեր հիվանդների մոտ կազմում է 292 լ, իսկ նորմալ քաշ ունեցող մարդկանց մոտ՝ 91 լ: Դիգոքսինի բաշխման ծավալը ավելի քիչ է փոխվում՝ 981 լ գեր հիվանդների մոտ, 937 լ՝ հսկիչ խմբում: Թեոֆիլինի դեպքում բաշխման թվացյալ ծավալը մնում է գրեթե անփոփոխ, գեր հիվանդների մոտ այն կազմում է 29 լ, իսկ նորմալ քաշ ունեցող մարդկանց մոտ՝ 27 լ:

Հարկ է նշել, որ նույնիսկ ոչ գեր մարդկանց մոտ ճարպային հյուսվածքի տեղաբաշխումը և ազատ ջրի պարունակությունը կախված է սեռից և սպորտով զբաղվելուց: Այսպես, ամենացածր ճարպի

պարունակություն հայտնաբերվել է տղամարդ մարզիկների մոտ, ամենաբարձրը՝ սպորտով չզբաղվող կանանց մոտ: Բացի այդ, կան ոսկրային հյուսվածքի հանքային զանգվածի և մարմնի խտության տարբերություններ, որոնք նույնպես կապված են սեռի և սպորտով զբաղվելու հետ (Աղյուսակ 35): Այս տարբերությունները կարող են հանգեցնել մի շարք դեղերի դեղակլինետիկական պարամետրերի տարբերության, ինչը պահանջում է դրանց չափաբաժինների ճշգրտում:

Պարամետր	Սեռ	Մարզիկներ	Ոչ մարզիկներ
Տարիքը, տարի	Արական	22,3 ± 5,1	24,7 ± 4,5
	Իգական	23,8 ± 5,7	22,4 ± 2,8
Հասակը, սմ	Արական	175,2 ± 5,7	178,1 ± 8,5
	Իգական	169,4 ± 8,9	163,1 ± 5,6
Քաշը, կգ	Արական	67,9 ± 5,3	73,3 ± 9,7
	Իգական	57,5 ± 5,9	55,4 ± 3,9
Մարմնի զանգվածի ինդեքս, կգ/մ ²	Արական	22,1 ± 1,0	23,2 ± 3,4
	Իգական	20,0 ± 1,4	20,9 ± 1,7
Մարմնի խտությունը, գ/սմ ³	Արական	1,0767 ± 0,0083	1,0549 ± 0,0185
	Իգական	1,0679 ± 0,0052	1,0391 ± 0,0128
Ընդհանուր ջրի պարունակությունը օրգանիզմում, կգ	Արական	43,23 ± 3,59	41,08 ± 4,56
	Իգական	34,68 ± 3,48	28,64 ± 2,08
Ոսկրերի հանքային նյութը, կգ	Արական	3,40 ± 0,33	3,22 ± 0,39
	Իգական	2,73 ± 0,38	2,39 ± 0,26
Ճարպի պարունակությունը օրգանիզմում, %	Արական	8,6 ± 2,8	20,5 ± 9,3
	Իգական	15,1 ± 3,0	28,5 ± 4,9

Աղյուսակ 35. Օրգանիզմի զանգվածի պարամետրերի կախվածությունը սեռից և սպորտով զբաղվելուց

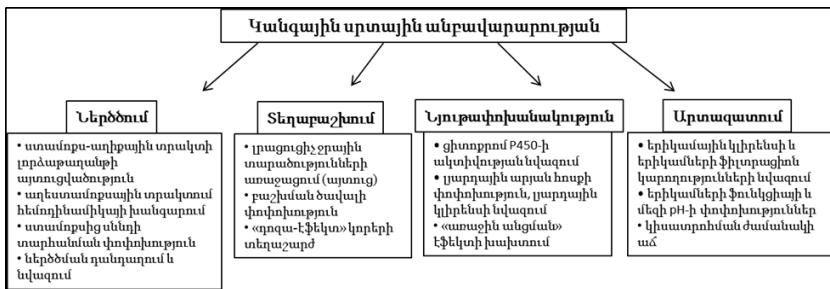
Հարկ է նշել, որ միայն վերջին տարիներին է հետաքրքրություն նկատվում գիրության դեպքում դեղերի դեղակլինետիկայի ուսումնասիրման նկատմամբ: Ցանկալի է հուսալ, որ այս ոլորտում հետազոտությունները հնարավորություն կտան առաջարկություններ մշակել բուժումները կարգավորելու համար՝ հաշվի առնելով հիվանդների քաշը:

4.7. Գեղանյութերի դեղակինեոտիկան կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ

Կանգային սրտային անբավարարությունը (ԿՍԱ) բարդ կլինիկական համախտանիշ է, որի ժամանակ խանգարվում է ձախ փորոքի ֆունկցիան և արյան շրջանառության նյարդահումորալ կարգավորումը:

- ԿՍԱ-ն ուղեկցվում է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության վատ տանելիությամբ և հեղուկի կուտակմամբ:
- Միևնույն ժամանակ, սիրտ-անոթային համակարգը չի կարողանում ապահովել հյուսվածքների նորմալ նյութափոխանակության կարիքները:
- ԿՍԱ-ի հետևանքով առաջանում է թոքային հիպերտենզիա և մեծացնում է սրտի աջ բաժինների լցման ճնշումը, ինչը կարող է հանգեցնել լյարդում և ստամոքս-աղիքային ուղում կանգային երևույթների առաջացմանը:
- Իր հերթին, աղիների, լյարդի և երիկամների պերֆուզիայի նվազումը կարող է ազդել օրգանիզմում դեղերի կենսաձևափոխման վրա:

Այսպիսով, ԿՍԱ-ի ազդեցությունը դեղերի ներծծման, կենսամատչելիության, բաշխման և էլիմինացիայի վրա բազմազան է և բազմակողմանի (Նկար 23):



Նկար 23. Սրտային անբավարարության ազդեցությունը դեղերի դեղակինեոտիկայի վրա

○ *ԿՍԱ-ի ազդեցությունը սրտամոքս-աղիքային համակարգի փոփոխություններից դեղերի ներծծման վրա*

ԿՍԱ-ի դեպքում ստամոքսի դատարկման արագությունն ինչ-որ չափով նվազում է՝ սինպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվացման կամ հակախոլիներգիկ հատկություններով օժտված դեղերի ազդեցությամբ, ինչպիսիք են՝ հակահիստամինները, IA դասի հակաանոթնախնայիկները և եռցիկլիկ հակադեպրեսանտները:

Ինքնավար նյարդային համակարգի խանգարումները (սինպատիկի տոնուսի բարձրացումը և պարասինպատիկի՝ նվազումը) և/կամ հյուսվածքների հիպոպերֆուզիան, որոնք բնորոշ են ԿՍԱ-ին, հաճախ թուլացնում են ստամոքս-աղիքային շարժունակությունը և, հետևաբար, մեծացնում են տարանցման ժամանակը: Սա հանգեցնում է ներծծման դանդաղեցման և արյան պլազմայում առավելագույն կոնցենտրացիաների ավելի ցածր մակարդակի:

Սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ ստամոքս-աղիքային համակարգում դեղերի ներծծման նվազմանը հանգեցնող ամենակարևոր գործոններն են.

- ✓ *լորձաթաղանթի ալյուրոզը,*
- ✓ *էպիթելային արյան հոսքի նվազումը,*
- ✓ *սպլանխիկ (ներքին օրգանների) անոթաանոթային:*

Արտահայտված կանգային սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ դժերակային և միջընդերային արյան հոսքի զգալի նվազումը նպաստում է լյարդաընդերային կանգային երևույթների զարգացմանը: Ընդերային արյան շրջանառությունը բաղկացած է արյան հոսքից, որը գալիս է խոռոչային զարկերակացողունից, վերին և ստորին միջընդերային զարկերակներից ու բաշխվում է որովայնի խոռոչի բոլոր օրգանների միջև: Նորմայում ընդերային շրջանառությունը ստանում է սրտի արտանդած արյան ծավալի (նաև արյան ընդհանուր ծավալի) ավելի քան 25% -ը:

Լյարդաընդերային կանգային երևույթների զարգացումը կարող է խանգարել պասիվ դիֆուզիային՝ աղիներից դեպի մազանոթներ դեղանյութի անցմանը, ինչը մեծացնում է հյուսվածք/արյուն աղիքային տարանջատման գործակիցը: Վերջինիս մեծացման արդյունքում

նվազում է ընդերային պերֆուզիան, որի արդյունքում էլ նվազում է աղիներից դեղանյութի անցումը համակարգային արյան շրջանառության (դրսևորվում է դոզայի մասնաբաժնի ներծծման նվազում): Սրտային անբավարարության դեպքում նկատվում է նաև արյան հոսքի նվազում աղիքային թավիկներում:

○ *ԿՍԱ-ի ազդեցությունը դեղերի ներծծման վրա միջնկանային եղանակով ներմուծելիս*

Սկաններից դեղերի ներծծումը կախված է նաև դեղանյութի ֆիզիկաքիմիական հատկություններից և մկանային արյան հոսքից: Ծանր սրտային անբավարարության ժամանակ մկանային արյան հոսքը նվազում է: Սա պայմանավորված է մկաններից արյան հոսքի ռեգիոնար վերաբաշխմամբ, ինչպես նաև սիմպաթիկ նյարդային համակարգով միջնորդավորված, մկանների անոթային հունի կծկմամբ: Այս պրոցեսները դանդաղեցնում են դեղերի ներծծումը ներմկանային ներարկման վայրերից և հետևաբար ձգձգում դեղերի ազդեցության սկիզբը:

○ *Լյարդային նյութափոխանակության փոփոխությունները ԿՍԱ-ի ժամանակ*

«Առաջին անցման» էֆեկտ - Սրտային անբավարարության ժամանակ սինուստիդներում նկատվում են կանգային երևույթներ և լյարդի հիպոպերֆուզիա, որը որոշ դեպքերում հանգեցնում է դեղերի լյարդային կենսաձևավոխության խանգարմանը:

Սրտային անբավարարության հետևանքով առաջացած երակային ճնշման բարձրացումը հանգեցնում է *հեպատոցիտների արտոֆիալի* և առաջացնում է *պերիսինոտիդային այրուց*, որը կարող է հանգեցնել թթվածնի դիֆուզիայի նվազման:

Ընդհանուր լյարդային արյունահոսքը նվազում է սրտի արտամղմանը համամասնաբար: Յուրջ է տրվել, որ կա ուղիղ հարաբերակցություն՝ սրտային ինդեքսի և լյարդային արյունահոսքի միջև:

Ըստ երևույթին, սրտային անբավարարության դեպքում լյարդի վնասումը պայմանավորված է նրա հիպոքսիայով, որն առաջացել է

լյարդում կանգային երևույթներով և հիպոպերֆուզիայով: Այս գործոնները կարող են խաթարել լյարդում դեղերի կենսասաճևափոխությունը՝

- ✓ *արագ և ամբողջական նյութափոխանակություն ունեցող դեղերի դեպքում* փոխելով լյարդային արյան հոսքը,
- ✓ դանդաղ նյութափոխանակվող դեղերի դեպքում՝ փոխելով դրանց ներլյարդային կլիրենսը:

- *Գործոններ, որոնք որոշում են դեղերի լյարդային և երիկամային էլիմինացիայի նվազումը ԿՍԱ-ի դեպքում:*

Դեղանյութերի մեծ մասը ճարպալուծ է և նախքան արտազատումը, պետք է ենթարկվի լյարդային կենսասաճևափոխության՝ դառնալով ջրալույծ միացություններ: ԿՍԱ-ի դեպքում ամենակարևոր գործոնները, որոնք հանգեցնում են դեղանյութերի լյարդային արտազատման նվազեցմանը, հետևյալն են.

- լյարդային արյան հոսքի նվազումը,
- հիպոքսիայի պատճառով հեպատոցիտների օքսիդատիվ կարողությունների նվազումը,
- կանգային երևույթների պատճառով նյութափոխանակային կարողությունների նվազումը:

Լյարդում երակային կանգը կարող է խաթարել նրա միկրոսոմների աշխատանքը և նվազեցնել դեղերի արտազատումը:

Դեղանյութերի երիկամային արտազատումը որոշվում է կծիկային ֆիլտրացիայի արագությամբ, արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայով և նրա մոլեկուլային զանգվածով:

Երիկամային կլիրենսը կծիկային ֆիլտրացիայի, ակտիվ խողովակային սեկրեցիայի և խողովակային ռեաբսորբցիայի գումարային արդյունքն է:

Երիկամային արյան հոսքի խիստ նվազմամբ հիվանդների մոտ անգլոտենզին II-ը կարևոր դեր է խաղում երիկամների ֆունկցիայի պահպանման գործում՝ ապահովելով զարկերակիկների տոնուսը: Նման հիվանդների մոտ ԱՓՖ-ի արգելակիչները և անգլոտենզին II ընկալիչների ներհակորդները կարող են առաջացնել երիկամների ֆունկցիայի զգալի վատթարացում:

Այնուամենայնիվ, սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մեծ մասի մոտ ազդեցիկ սովորաբար մեղմ է և լավ տանելի:

Սրտային անբավարարության դեպքում կծիկային ֆիլտրացիան սովորաբար նվազում է, իսկ երիկամներով արտազատվող դեղերի արտազատումը համախի խանգարվում է:

Սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ նկատվում է նաև խողովակային ռեաբսորբցիայի ան:

Քանի որ սրտի անբավարարության դեպքում լյարդի ֆունկցիան ավելի շատ է խանգարվում (արյունահոսքն ու ֆերմենտների ակտիվությունը ավելի շատ է նվազում), քան երիկամներինը, ապա լյարդով մետաբոլիզմի ենթարկվող դեղերի կողմից թունավոր բարդությունների առաջացման հավանականությունն ավելի մեծ է, քան երիկամներով հեռացվողներինը:

○ *Դեղերի բաշխման ծավալի նվազում ԿՍԱ-ի ժամանակ*

Կարելի է ակնկալել, որ սրտային անբավարարության դեպքում բաշխման ծավալը կավելանա: Այնուամենայնիվ, հեղուկը կուտակվում է բջիջներում և ուղղակիորեն կապված չէ արյունահոսքի ծավալի հետ: Ընդհակառակը, սրտային անբավարարության ժամանակ մի շարք դեղերի բաշխման ծավալը նվազում է, և հետևաբար, կարող է անհրաժեշտություն լինել կրճատել բուժական դոզան (օրինակ՝ լիդոկաինի, պրոկաինամիդի համար): Սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ դեղերի բաշխման ծավալի նվազումը կապված է նաև *հյուսվածքների պերֆուզիայի նվազման* հետ: Այսպես, սրտային անբավարարության դեպքում պրոկաինամիդի բաշխման ծավալը կրճատվում է 25%-ով, իսկ լիդոկաինը՝ 50%-ով: Հետևաբար, այս դեղերի ցանկացած դոզայի դեպքում պլազմայում ավելի բարձր կոնցենտրացիաներ են ձեռք բերվում և անհրաժեշտ է լինում նախնական բուժական չափաբաժինները համաչափորեն կրճատել: Այնուամենայնիվ, ըստ Նյու Յորքի սրտաբանական ասոցիացիայի (NYHA) II-III դասի սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ ԱՓՖ արգելակիչները, որոնք հանդիսանում են սխտոլիկ դիսֆունկցիա ունեցող հիվանդների բուժման ներկայիս ստանդար-

տը, կարող են նվազագույնի հասցնել սրտայինի անբավարարության ազդեցությունը դեղանյութերի տեղաբաշխման վրա՝ բարձրացնելով երիկամային արյան հոսքը:

❖ *Կիսատրոհման ժամանակի փոփոխությունը ԿՍԱ-ի դեպքում*

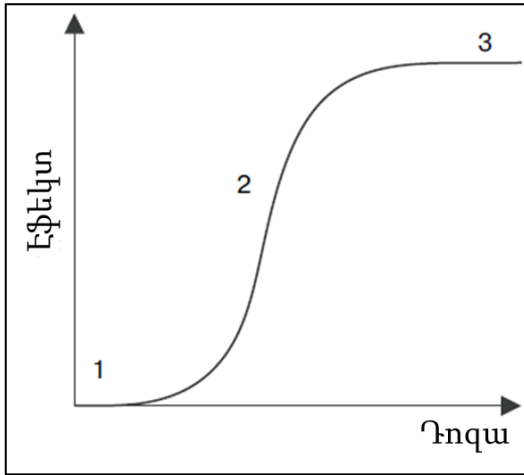
Կիսատրոհման պարբերությունը ուղիղ համեմատական է բաշխման ծավալին և հակադարձ համեմատական կլիրենսին:

ԿՍԱ-ի դեպքում շատ դեղանյութերի համար կլիրենսի նվազումն ասոցացվում է բաշխման ծավալի կրճատման հետ (օրինակ՝ լիդոկաինի դեպքում), արդյունքում սրտային անբավարարությամբ հիվանդների և առողջ մարդկանց մոտ կիսատրոհման պարբերությունը կարող է փոքր-ինչ տարբերվել միմյանցից: Մովորաբար սրտային անբավարարության դեպքում դեղերի չափաբաժնի ուղղման կարիք չի լինում:

○ *Միզամուղների դեղակլինետիկայի առանձնահատկությունները ԿՍԱ-ի դեպքում*

Սրտի քրոնիկ անբավարարությունը բնութագրվում է միզամուղ դեղերի նկատմամբ հանդուրժողականության զարգացմամբ կամ բուժական արձագանքի նվազմամբ: Այս երևույթը կապված է սրտային անբավարարության ժամանակ միզամուղների և՛ դեղակլինետիկայի, և՛ դեղադինամիկայի փոփոխությունների հետ:

Կանթային միզամուղների համար գոյություն ունի յուրահատուկ և կլինիկորեն նշանակալից ժամանակահատված՝ դեղերը մինչև նեգ հասնելու համար, որի դեպքում վերջիններիս նկատմամբ նատրիուրետիկ արձագանքը հանդիսանում է օպտիմալ (Նկար 24):



Նկար 24. «Գոգա-Էֆեկտ» կապը կանթային միզամուղների համար
 1 - նվազագույն արդյունավետ դոզա, 2 - օպտիմալ դոզա, 3 - պլատո

Այս արժեքը համապատասխանում է սիզմոնիդային կորի կտրուկ հատվածին («Գոգա-Էֆեկտ») և գտնվում է շեմային կոնցենտրացիայի (կամ նվազագույն արդյունավետ դոզայի) ու կոնցենտրացիայի պլատոյի միջև (կամ այն դոզայի, որից բարձր լրացուցիչ ազդեցություն չի դրսևորվի): Միզամուղի դոզան և մեզի մեջ անցման արագությունը համեմատական են արյան պլազմայում նրա կոնցենտրացիային: Այսպիսով, կանթային միզամուղների ներծծումը (և մեզի մեջ անցումը) պետք է տեղի ունենա այնպիսի արագությամբ, որը բավարար կլինի բուժական ազդեցության հասնելու համար:

Սրտային անբավարարության դեպքում, երբ միզամուղների ներծծման արագությունը նվազում է, խաթարվում է դրանց արդյունավետությունը: Այս երևույթը հատկապես կարևոր է, երբ միզամուղի ներծծումը անկայուն է (ինչպես ֆուրոսեմիդի դեպքում) և օգտագործվել են դեղի ցածր չափաբաժիններ (40-80 մգ ֆուրոսեմիդ): Ի լրումն, սրտային անբավարարության դեպքում երիկամային ֆունկցիայի վատթարացումը լրացուցիչ փոփոխություն է մտցնում էնտերալ ներմուծված կանթային միզամուղների արդյունավետության մեջ, քանի որ այս դեպքում շեմային ազդեցության համար անհրաժեշտ դեղի

պլազմային կոնցենտրացիան մեծանում է: Այսպիսով, միզամուղների դանդաղեցված ներծծման և սրտային անբավարարության պատճառով երիկամային ֆունկցիայի խանգարում ունեցող հիվանդների մոտ էնտերալ ներմուծված ֆուրոսեմիդի նկատմամբ թույլ պատասխանը կարող է սխալմամբ ընդունվել որպես միզամուղի նկատմամբ ռեզիստենտականություն:

Բացի այդ, պետք է հաշվի առնել, որ ԿՍԱ--ով հիվանդների մոտ կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը ֆունկցիոնալորեն կախված է անգիոտենզին II-ով պայմանավորված էֆերենտ (դուրս բերող) զարկերակիկների կծկումից, քանի որ սրտային անբավարարության դեպքում ճնշումն աֆերենտ (մուտքային) զարկերակիկներում չի կարող պահպանել կծիկային մազանոթային ճնշման անհրաժեշտ մակարդակ, որը պետք է արդյունավետ ֆիլտրացիայի համար: Երբ նման հիվանդներին տրվում են ԱՓՖ արգելակիչներ, կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը նվազում է ի հաշիվ էֆերենտ զարկերակների դիմադրության և, հետևաբար, կծիկային մազանոթային ճնշման նվազման հետևանքով: Այս նուրբ հեմոդինամիկական հավասարակշռությունը դառնում է էլ ավելի ցայտուն սննդում նատրիումի սահմանափակման և/կամ ավելորդ դիուրետիկ դեպքում, այսինքն՝ այնպիսի պայմանների դեպքում, որոնք հանգեցնում են աֆերենտ զարկերակիկներով արյան հոսքի հետագա նվազմանը (ինչպես համակարգային զարկերակային ճնշման փոփոխությունների առկայության, այնպես էլ բացակայության դեպքում):

Ե՛վ հիդրալազինով, և՛ ԱՓՖ-ի արգելակիչներով հետմանրաբեռնվածության նվազեցումը կարող է ազդել սրտային անբավարարության դեպքում միզամուղ ազդեցության վրա, եթե թույլ տրվի, որ համակարգային զարկերակային ճնշումը իջնի երիկամային պերիտոգիայի համար կրիտիկական արժեքներից ավելի ցածր մակարդակի: Հետբեռնվածության նվազեցման (և զարկերակային ճնշման իջեցման) ազդեցությունը միզամուղ էֆեկտի վրա հատկապես ակնհայտ է, երբ ԿՍԱ-ի բուժման համար ընտրվում է ներքին ընդունմամբ կիրառվող միզամուղային բուժում, հատկապես, եթե առկա է կանթային միզամուղների ներծծման անկանխատեսելի արագություն:

ԱՓՖ արգելակիչների ղեղակիներին տառանջնահատկությունները ԿՍԱ-ի ժամանակ:

ԱՓՖ արգելակիչների ազդեցությամբ երիկամային արյան հոսքը սովորաբար չի փոխվում կամ փոքր-ինչ ավելանում է, մինչդեռ կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը կարող է նվազել, հատկապես սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ: Վերջինս նկատվում է ԱՓՖ արգելակիչների կանոնավոր օգտագործման դեպքում՝ կապված էֆերենտ կծիկային զարկերակիկների (անգիոտենզին II-ով միջնորդավորված) տոնուսի թուլացման հետ, որը պահպանում է կծիկային ֆիլտրացիան, հատկապես ԿՍԱ-ով հիվանդների մոտ:

Սրտի անբավարարության դեպքում առանձին ԱՓՖ արգելակիչների ղեղակիներին տառանջնահատկությունները ներկայացված են Աղյուսակ 36-ում:

Գեղ	Ներծծում	Նյութափոխանակություն	Երիկամային էլիմինացիա
<i>Կապրոպրիլ</i>	-	-	Նվազում է՝ ղեղանյութի՝ երիկամների վրա երկրորդային ազդեցության պատճառով:
<i>Էնալապրիլ</i>	Փոքրանում է:	Ակտիվ մետաբոլիտի առաջացումը դանդաղում է:	Նվազում է, երբ երիկամների ֆունկցիան է նվազում:
<i>Լիզինոպրիլ</i>	Դանդաղում է:	-	Նույնը
<i>Յիլազապրիլ</i>	-	Ակտիվ մետաբոլիտի առաջացումը դանդաղում է:	Նույնը
<i>Խինապրիլ</i>	Տվյալներ չկան:	Տվյալներ չկան:	Նույնը
<i>Ռամիպրիլ</i>	Տվյալներ չկան:	Ակտիվ մետաբոլիտի առաջացումը դանդաղում է:	Մեծանում է:
<i>Ֆոզինոպրիլ</i>	Չի փոխվում:	Չի փոխվում:	Չի փոխվում:

Աղյուսակ 36. *Սրտային անբավարարության ազդեցությունը որոշ ԱՓՖ արգելակիչների ղեղակիներին տառանջնահատկության վրա*

Գեղանյութերի դեղակինետիկայի վրա սրտի անբավարարու-
թյան ազդեցության վերաբերյալ ամփոփ տվյալները ներկայացված
են Աղյուսակ 37-ում:

Գոգան ճշգրտելու կա- րիք չկա	Անհրաժեշտ է մե- ծացնել դոզան	Անհրաժեշտ է դոզայի կրճատում
Ալոպուրինոլ	Բումետամիդ	Կապտոպրիլ
Բիսոպրոլոլ*	Հլորալազին	Ամիոդարոն*(ձախ փորո- քի ֆունկցիայի նվազման դեպքում)
Վասարտան	Ֆուրոսեմիդ	Լիզինապրիլ
Դիգոքսին		Լիդոկաին
Կարվեդիլոլ*		Նիտրոգլիցերին
Կվինապրիլ (պահպան- ված երիկամային ֆունկցիայի դեպքում)		Նովոկաինամիդ**
Լոսարտան		Պերինդոպրիլ
Մետոպրոլոլ***		Պրազոսին
Նիֆեդիպին		Թեոֆիլին***
Ռամիպրիլ		Տոկաինիդ
Տերագոսին		Ցիլազապրիլ (երկարա- ժամկետ կիրառման դեպ- քում)
Տոբութիդ		Ֆելոդիպին
Ֆոզինոպրիլ		Ֆելիկաինիդ***
		Խիմիդին

Աղյուսակ 37. Սրտային անբավարարության ազդեցությունը դեղերի դոզավոր-
ման ռեժիմների վրա

* - Խորհուրդ է րվում բուժումը սկսել նվազագույն բուժական դոզայով: Եթե
ազդեցություն չկա, սպա դոզան կարելի է մեծացնել:

** - Պահանջվում է ՉՏ միջակայքի մշտադիտարկում, և ցանկալի է անցկացնել
թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում:

*** - Պահանջվում է թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման անցկացում:

Այսպիսով՝

- Սրտային անբավարարությունը կարող է զգալիորեն ազդել
դեղերի դեղակինետիկայի վրա:

- Ամենակարևոր գործոնները, որոնք հանգեցնում են ԿՍԱ-ով հիվանդների ստամոքս-աղիքային համակարգից դեղերի ներծծման նվազմանը, հետևյալն են՝ լորձաթաղանթի այտուցը, էպիթելային արյան հոսքի նվազումը և ընդերային անոթների սպազմը:
- Մրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ դեղերի բաշխման ծավալի փոքրացումը հյուսվածքների պերֆուզիայի նվազման և ներքջջային դեպոյում հեղուկի կուտակման արդյունք է:
- Մրտային անբավարարության հետևանքով առաջացած երակային ճնշման բարձրացումը հանգեցնում է հեպատոցիտների ատրոֆիայի, առաջացնում է պերիսինուտիդային այտուց և լյարդի հիպոպերֆուզիա: Արդյունքում խանգարվում է լյարդում դեղերի կենսաձևափոխությունը՝ արագ և ամբողջական նյութափոխանակություն ունեցող դեղանյութերի համար լյարդի արյան հոսքի փոփոխության պատճառով, և դանդաղ նյութափոխանակվող դեղերի համար դրանց ներլյարդային կլիրենսի նվազման պատճառով:
- ԿՍԱ-ի դեպքում հիմնական դեղակիներտիկական պարամետրերի փոփոխությունները կարող են հանգեցնել դեղերի օգտագործման արդյունավետության նվազմանը և դեղային բուժման կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականության բարձրացմանը:
- Մրտային անբավարարությունը կարող է հանդիսանալ ցուցում թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում անցկացնելու համար:

4.8. Գեղանյութերի դեղակիներտիկական լյարդային անբավարարության ժամանակ

Լյարդը դեղերի նյութափոխանակության հիմնական օրգանն է: Հետևաբար, լյարդի հիվանդությունները ուղեկցվում են.

- «առաջին անցման» էֆեկտի փոփոխությամբ, որի ժամանակ խանգարվում է նախադեղերի ակտիվացումը կամ մեծանում է լյարդում ինակտիվացվող դեղերի համակարգային կենսամատչելիությունը,
- դեղանյութի կիսատրոհման պարբերության մեծացմամբ, որը հանգեցնում է դեղային բուժման թունավոր բարդությունների զարգացման հավանականության աճին,
- դեղանյութերի նյութափոխանակության մեխանիզմների խախտմամբ, նյութափոխանակության այլընտրանքային ուղիների ակտիվացմամբ, ինչը կարող է հանգեցնել թունավոր միացությունների առաջացմանը:

Լյարդի հիվանդությունների դեպքում առաջին հերթին փոխվում են լյարդային բարձր կլիրենս ունեցող դեղերի դեղակինետիկական պարամետրերը (Աղյուսակ 38):

Դեղ	Լյարդային էքստրակցիայի ցուցիչներ	Ներմուծման ուղի	Պլազմային կլիրենս, %	Կենսամատչելիություն, %
Լաբետոլոլ	0,7	Ներքին	- 62	+91
		Ներերակային	-26	Տվյալներ չկան:
Լիդոկաին	0,7	Նույնը	-35	Տվյալներ չկան:
Պենտագոցին	0,8	Ներքին	-46	+278
Պրոպրանոլոլ	0,6	Նույնը	-33	+42

Աղյուսակ 38. Լյարդի հիվանդությունների ժամանակ հեպատոցիտների կողմից էքստրակցիայի բարձր աստիճանով դեղերի կենսամատչելիության և կլիրենսի փոփոխությունները

Լյարդի հիվանդությունների դեպքում մնանատիպ պրեպարատներն օգտագործվում են ավելի ցածր չափաբաժիններով և ավելի երկար ընդմիջումներով, քան սովորաբար, կամ ընդհանրապես չեն օգտագործվում:

Լյարդային և արտալյարդային նյութափոխանակություն ունեցող պրեպարատների դեղաչափերը փոխում են միայն լյարդի ծանր (տերմինալ) հիվանդությունների դեպքում:

Լյարդի կողմից մետաբոլիզմի չենթարկվող դեղերի դեղաչափավորման ռեժիմները չեն փոխվում այս օրգանի հիվանդությունների դեպքում (Աղյուսակ 39):

Անհրաժեշտ է դոզայի կրճատում	Գոգայի կրճատումն անհրաժեշտ է միայն Լյարդի ծանր ախտահարումների ժամանակ	Գոգայի փոփոխություն չի պահանջվում
Ալյարոզավան	Ամփարիպաիլին	Ազոբեոնամ
Ամինոբարբիտալ	Բխտարոլոլ	Ամիկացին
Վալպրոյաթթու	Բրուֆեն	Ամպիցիլին
Վանկոմիցին	Դիզիտոքսին	Ատենոլոլ
Վերապամիլ	Իզոնիազիդ	Ացետիլսալիցիլաթթու
Հեքսոբարբիտալ	Մետրոնիդազոլ	Բումետամիդ
Դիազեպամ	Պեֆլոքսասին	Գեմտամիցին
Կրոնազեպամ	Պրոպրանոլոլ	Հեպարին
Լաբետոլոլ	Սպիրոնոլակտոն	Դիզոքսին
Լիդոկային (որպես հակաառիթմիկ դեղ)	Տրիամտերեն	Իզոսորբիտոլինիտրատ
Լորկաինիդ	Ֆենոբարբիտալ	Կարբենիցիլին
Մեզլոցիլին	Ցեֆապերազոն	Կլինդամիցին
Մեքսիտիլ	Ցեֆոտաքսիմ	Լորազեպամ
Մեթիլդիզոքսին	Յիկլոսպորին	Մեթադոն
Մետոպրոլոլ	Յիմետոլիլին	Մեֆենամինաթթու
Միդազոլամ		Մորֆին
Նապրոքսեն		Նորֆլոքսացին
Նիկարդիպին		Օքսազեպամ
Նիմոդիպին		Պարացետամոլ
Նիֆեդիպին		Պրեդնիզոլոն
Նաֆցիլին		Պրիմիդոն
Պենտազոցին		Ռանիտիդին
Պետադին		Թիոպենտալ
Ռիֆամպիցին		Տոկայմիդ
Թեոֆիլին		Ֆենտամիլ
Տեստոստերոն		Ֆենիլբրուտազոն
Քլորամֆենիկոլ		Ֆուրոսեմիդ

Քլորիլիազեպոքսիլոլ		Յեֆտազիլիմ
Քլորպրոմազիլոլ		Յեֆտրիաքսոն
Ֆենիտոին		Յեֆուրոքսիմ
Ցիկլոբարբիտալ		Էրիթրոմիցին
Ցիկլոֆոսֆամիլոլ		

Աղյուսակ 39. *Լյարդային անբավարարության դեպքում դեղերի դոզավորման սկզբունքները*

Հնարավոր է նաև դեղերի նկատմամբ օրգանիզմի ռեակցիայի փոփոխություն, հետևաբար լյարդի լուրջ ախտահարումների դեպքում պետք է ձգտել հնարավորինս քիչ պրեպարատներ նշանակել:

○ *Լյարդի հիվանդությունների հիմնական կենսաքիմիական մարկերները*

Ցավոք, չկան ուղղակի թեստեր, որոնք ցույց են տալիս լյարդում նյութափոխանակության ինտենսիվությունը և այս օրգանի հիվանդությունների դեպքում այդ գործընթացների պահպանվածությունը: Հետևաբար, լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակը գնահատվում է անուղղակիորեն: Նույնիսկ լյարդի սահմանափակ բորբոքման դեպքում արյան շիճուկում աճում է մարկերային ֆերմենտների՝ ալանին ամինոտրանսֆերազի (ԱԼՏ) և ասպարտատ ամինոտրանսֆերազի (ԱՍՏ) պարունակությունը: ԱՍՏ-ի զգալի աճը կարող է վկայել հեպատոցիտների նեկրոզի մասին: Լյարդի ծանր ֆունկցիոնալ վնասվածքների դեպքում արյան մեջ ավելանում է լակտատդեհիդրոգենազի (ԼԴԳ) պարունակությունը: Հիմնային ֆոսֆատազի ավելացումը կարող է վկայել խոլեստազի մասին: Գամմա-գլուտամիլտրանսֆերազի (ԳԳՏ) պարունակության աճը նկատվում է լյարդի նյութափոխանակության ակտիվության բարձրացման կամ բջջաթաղանթների վնասման դեպքում: Արյան մեջ կոնյուգացված բիլիրուբինի պարունակությունը մեծանում է պարենխիմայի ծանր հիվանդությունների և օբստրուկտիվ դեղնախտի ժամանակ: Այս դեպքում մեզը ներկվում է ինտենսիվ դեղին գույնով: Լյարդի պարենխիմայի ծանր ախտահարումների մասին են վկայում նաև Կվիկի ցուցիչի, ֆիբրինոգենի կոնցենտրացիայի նվազումը և մասնակի թրոմբոպլաստինի ժամանակի ավելացումը (Աղյուսակ 40):

Ցուցանիշ	ՄՀ միավորներ	Փոխարինման ենթակա միավորներ
<i>Շիճուկի ամփնուրդանֆերագներ</i>	8-40 Մճ/լ	-
• ալանինային	5-30 Մճ/լ	-
• α-ամփլազ	3,3-8,9 մգ/(ս/լ)	-
• ասպարգինային	մինչև 666 մմոլ/(ս/լ)	-
• γ- գլուտամիլտրանսֆերազ	մինչև 580 մմոլ/(ս/լ)* մինչև 800 մմոլ/(ս/լ)**	-
<i>Ընդհանուր սպիրակուցաներ</i>	60-80 գ/լ	6-8 գ %
• ալբումին	35-55 գ/լ	3,5-5,5 գ%
• գլոբուլին	20-36 գ/լ	2,0-3,6 գ%
• ֆիբրինոգեն	2-6 գ/լ	0,2-0,6 գ%
<i>Ընդհանուր քիլոռոքին</i>	3,5-19 մկմոլ/լ	0,2-1,2 մգ%
• ուրդակի	մինչև 7 մկմոլ/լ	մինչև 0,5 մգ%
• անուրդակի	մինչև 12 մկմոլ/լ	մինչև 0,7 մգ%
Շիճուկի լակտատդեհիլորոգենազ	40-160 Մճ/լ	-
Սերոմուկոիդ	-	0,13-0,20 միավոր
Թիոլային թեստ	-	0-6 միավոր

* կանանց համար

** տղամարդկանց համար

Աղյուսակ 40. *Լյարդի ֆունկցիան բնութագրող արյան կենսաքիմիական ցուցանիշների նորմատիվային արժեքներ*

Օգտագործելով սովորական ֆունկցիոնալ թեստեր՝ երբեմն դժվար է գնահատել լյարդի կողմից դեղանյութերը նյութափոխանակելու ունակությունը, իսկ կոմկրետ հիվանդի դեպքում հնարավոր չէ կանխատեսել այս կամ այն նյութի ակնկալվող փոխակերպման աստիճանը: Որոշ դեղեր, ինչպիսիք՝ են ռիֆամպիցինը և ֆուլվիդինաբթոն, արտազատվում են լեղու միջոցով՝ անփոփոխ ձևով, և ներլյարդային կամ արտալյարդային օբստրուկտիվ դեղնախտով հիվանդների մոտ կարող են կուտակվել օրգանիզմում:

Լյարդի հիվանդություններին ուղեկցող համախարանիչներ

Ստորև թվարկված համախտանիշները, որոնք ուղեկցում են լյարդի հիվանդություններին, կարող են ազդել դեղերի դեղակլինետիկայի և դեղադինամիկայի վրա:

Հիպոպրոտեինեմիան, որը սովորաբար հանդիպում է լյարդի ծանր վնասվածքների դեպքում, ուղեկցվում է սպիտակուցների հետ դեղանյութերի կապման նվազմամբ և որոշ դեղերի (օրինակ՝ ֆենիտոին, պրեդնիզոլոն) թունավորության բարձրացմամբ, որոնք ունեն սպիտակուցների նկատմամբ բարձր խնամակցություն:

Արյան մակարդեղիության նվազումը: Լյարդում արյան մակարդման գործոնների սինթեզի նվազումը, որը որոշվում է պրոտոմբինային ժամանակի ավելացմամբ, մեծացնում է զգայունությունը անուղղակի հակակոագուլանտների (օրինակ՝ վարֆարինի և ֆենիմդիոնի) նկատմամբ:

Լյարդային էնցեֆալոպաթիան: Լյարդի ծանր հիվանդության դեպքում շատ դեղեր կարող են արագացնել լյարդային էնցեֆալոպաթիայի առաջացումը և սրել այն: Այդպիսի դեղերի շարքին են պատկանում բոլոր հանգստացնողները, թմրաբեր ցավազրկողները, միզամուղները, որոնք առաջացնում են հիպոկալեմիա, և դեղեր, որոնք նվազեցնում են աղիքային շարժունակությունը:

Այրուց - ասցիդային համախարանիչ: Լյարդի քրոնիկ հիվանդության դեպքում այտուցը և ասցիտը կարող են առաջանալ դեղերի կողմից, որոնք նպաստում են օրգանիզմում հեղուկի պահպանմանը, ինչպիսիք են, օրինակ, ՈՍՀԲ-ները, գլյուկոկորտիկոիդները, կարբենոքսոլոնը և այլն:

○ *Դեղերի հեպատոտոքսիկ ազդեցությունը*

Հեպատոտոքսիկ ազդեցությունը կարող է լինել դոզակախյալ կամ անկանխատեսելի (իդիոսինկրազային): Լյարդի հիվանդությունների ժամանակ դոզակախյալ թունավոր ազդեցություն առաջացնող դեղերը կարող են հեպատոտոքսիկ ազդեցություն դրսևորել ավելի ցածր չափաբաժիններով, քան լյարդի նորմալ գործունեության ժամանակ, իսկ իդիոսինկրազային ռեակցիաներ առաջացնող դեղերը

ավելի հաճախ դա անում են լյարդի հիվանդությունների դեպքում: Նման դեղերը չպետք է օգտագործվեն կամ պետք է օգտագործվեն շատ մեծ զգուշությամբ:

Այսպիսով, լյարդի հիվանդությունների դեպքում անհրաժեշտ է.

- ✓ կարգավորել լյարդային բարձր կլիրենս ունեցող դեղերի դոզան,
- ✓ փոխել լյարդով մասնակիորեն մետաբոլիզմի ենթարկվող դեղերի դոզավորման ռեժիմը:

4.9. Գեղանյութերի դեղակինետիկան երիկամային անբավարարության ժամանակ

Գրեթե բոլոր դեղանյութերն օրգանիզմից այս կամ այն չափով արտազատվում են երիկամներով, հետևաբար դրանց հիվանդությունների դեպքում դեղանյութերի դուրս բերումն օրգանիզմից երկարում է, ինչը հանգեցնում է թունավոր ազդեցությունների առաջացման հավանականության մեծացմանը:

Բացի այդ, երիկամների բազմաթիվ հիվանդություններ ուղեկցվում են մեզի pH-ի փոփոխությամբ, ինչը նաև փոխում է դեղանյութերի էլիմինացիայի ինտենսիվությունը:

Երիկամների ֆունկցիայի նվազեցմամբ հիվանդների կողմից դեղերի օգտագործումը կարող է խնդրահարույց լինել մի քանի պատճառներով.

- դեղանյութի կամ նրա մետաբոլիտների արտազատման խանգարումները կարող են հանգեցնել թունավորման,
- որոշ դեղերի նկատմամբ զգայունությունը մեծանում է, նույնիսկ եթե դրանց հեռացումը խանգարված չէ,
- երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների կողմից դեղերի շատ կողմնակի երևույթներ վատ տանելի են դառնում,
- որոշ դեղեր դառնում են անարդյունավետ, երբ երիկամների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը նվազում է:

Այս խնդիրներից շատերից կարելի է խուսափել՝ նվազեցնելով դոզան կամ օգտագործելով այլ դեղեր:

○ *Դեղերի դոզավորման փոփոխման ակզորիքներ երիկամային հիվանդությունների ժամանակ*

Երիկամների ֆունկցիոնալ ակտիվության նվազման սահմանի որոշումը, որի դեպքում դեղի դոզան պետք է կրճատվի, կախված է *երիկամային էլիմինացիայի սատրիճանից և թունայնությունից*:

- Քիչ կամ դոզայից անկախ կողմնակի էֆեկտներով օժտված շատ դեղերի համար կարող է օգտագործվել դոզայի նվազեցման սովորական ռեժիմը: Դեղի ընդհանուր օրական պահպանողական դոզան կարող է կրճատվել կա՛ն միանվագ դոզան նվազեցնելով, կա՛ն ընդունումների միջև ընկած ժամանակահատվածը մեծացնելով:
- Երիկամային հիվանդությամբ հիվանդներին, հնարավորության դեպքում, պետք է խուսափել նեֆրոտոքսիկ դեղերի նշանակումից, քանի որ նեֆրոտոքսիկության հետևանքները կարող են ավելի ծանր լինել, երբ երիկամային ռեզերվը արդեն կրճատված է:
- Նախևառաջ, երիկամների կողմից դեղանյութերի արտազատումը կախված է կծիկային ֆիլտրացիայի գործընթացների ինտենսիվությունից, որոնք գնահատվում են կրեատինինի կլիրենսի արժեքով: Կրեատինինի կլիրենսի նվազման դեպքում կա՛ն կրճատվում է դեղի միանվագ դոզան, կա՛ն ավելացվում է նշանակումների միջև եղած ժամանակահատվածը:

Հարկ է նշել, որ կրեատինինի կլիրենսը կարելի է գնահատել ըստ արյան պլազմայում նրա կոնցենտրացիայի.

տղամարդկանց համար՝

$$\text{Կրեատինինի կլիրենս} = \frac{(140 - \text{տարիք}) \times (\text{մարմնի զանգված, կգ})}{0,8 (\text{շիճուկի կրեատինին, մմոլ/լ})}$$

կանանց համար՝

$$\text{Կրեատինինի կլիրենս} = \frac{(140 - \text{տարիք}) \times (\text{մարմնի զանգված, կգ})}{0,8 (\text{շիճուկի կրեատինին, մմոլ/լ})} \times 0,85$$

Կախված կրեատիվի կլիրենսի փոփոխության աստիճանից՝ երիկամների ֆունկցիայի պահպանումը գնահատվում է.

- > 80 մլ/րոպե - նորմալ ֆունկցիա,
- 50-80 մլ/րոպե - չափավոր երիկամային անբավարարություն, նմանատիպ փոփոխություններ կարող են նկատվել երիկամների հիվանդություններ չունեցող տարեց հիվանդների մոտ,
- 10-50 մլ/րոպե - ծանր երիկամային անբավարարություն,
- < 10 մլ/րոպե - երիկամային հիվանդության վերջին (տերմինալ) փուլ:

Երիկամների ծանր հիվանդությունների դեպքում օրգանիզմում տեղի է ունենում ջրի կուտակում, և առաջանում են այտուցներ: Այտուցային հեղուկը կարող է լրացուցիչ «պահեստ» հանդիսանալ դեղերի համար, ինչը հանգեցնում է օրգանիզմից դրանց կիսատրոհման պարբերության ավելացմանը:

Երիկամների հիվանդությունների դեպքում դեղանյութերի դոզավորման ռեժիմները փոխվում են՝ կախված կրեատիվի կլիրենսից: Առաջին հերթին, փոխվում են հակաբիոտիկների դոզավորման ռեժիմները:

Աճճային առանձնահատկությունները ևս կարող են որոշել ոչ միայն դեղային բուժման արդյունավետությունը, այլև տարբեր սոմատիկ հիվանդությունների զարգացման նախատրամադրվածությունը: Օրինակ, չարորակ հիպերտոնիայով տառապող անձինք էապես տարբերվում են առողջ մարդկանցից հոգեբանական թեստավորման սանդղակով, ներառյալ սոմատիկացիան, ագրեսիվությունը, նկրողը և այլն: Այս հիվանդների մոտ γ -ինտերֆերոնի արտադրությունը կախված է նկրողի մակարդակից: Դեղային բուժման արդյունավետությունը կարող է որոշվել անհատական հատկանիշներով, ինչպես նաև օրգանիզմի սկզբնական և (կամ) նախորդող վիճակով:

Այսպիսով, դեղային բուժման արդյունավետությունը կարող է կախված լինել անհատական առանձնահատկություններով, ինչպես նաև օրգանիզմի ելային և (կամ) նախորդող վիճակով:

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

Օրգանիզմում դեղանյութերի ներծծման, բաշխման և էլիմինացիայի պրոցեսները կախված են ոչ միայն դրանց, այլ նաև այն անձի անհատական առանձնահատկություններով, որին նշանակվել է այդ պրեպարատը: Կան առնվազն մի քանի գործոններ, որոնք որոշում են դեղերի դեղակլինետիկայի անհատական բնութագրերը.

- *Գենետիկական որոշիչները*, որոնք որոշում են մի շարք դեղերի մետաբոլիզմի արագությունը և հանդուրժողականությունը:
- *Տարիքային առանձնահատկությունները*, որոնք ազդում են դեղերի բաշխման ծավալի, դրանց երիկամային մաքրման վրա: Բացի այդ, շատ դեղանյութերի նյութափոխանակող ֆերմենտները ի հայտ են գալիս միայն վաղ մանկական շրջանում, ինչը սահմանափակում է դրանց կիրառումը երեխաների մոտ:
- *Հորմոնների և ֆերմենտների ակտիվության պարբերական փոփոխումները*, որոնք մետաբոլիզմի են ենթարկում դեղերը և, հնարավոր է, որ դրանցով էլ կարող են պայմանավորված լինել նաև դեղանյութերի դեղաբանական ազդեցությունների տատանումները: Արդյունքում, օրվա ընթացքում կարող է փոխվել ոչ միայն դեղերի ազդեցության արդյունավետությունը, այլև կողմնակի երևույթների զարգացման հավանականությունը:
- *Հղիության ընթացքում դեղանյութերի նյութափոխանակության լրացուցիչ համակարգերի առաջացումը և բաշխման ծավալի փոփոխությունը*. մի շարք դեղանյութեր կարող են ուղղակի կամ անուղղակի ազդեցություն ունենալ պտղի վրա, ինչը սահմանափակում է դրանց կիրառումը հղիության ընթացքում:
- Լյարդի հիվանդությունների ժամանակ *դեղանյութերը նյութափոխանակող ֆերմենտների ակտիվության նվազումը*:
- *Օրգանիզմից դեղերի արտազատման արագության նվազումը* երիկամների հիվանդությունների ժամանակ:

- Սրտային անբավարարության և գիրության դեպքում *դեղանյութերի բաշխման խախտումները*:

Վերոհիշյալ գործոնները, ինչպես նաև այլ հիվանդությունները (Աղյուսակ 41) կարող են ազդել դեղանյութերի դեղակինետիկայի վրա, նույնիսկ եթե դրանք օգտագործվում են մոնոթերապիայի ձևով: Դեղակինետիկայի առավել բարդ փոփոխություններ կարող են դիտվել դեղային փոխազդեցությունների ժամանակ, որոնք քննարկվում են հաջորդ գլխում:

Հիվանդություն	Դեղ	Դեղակինետիկայի փոփոխություն	Նշումներ
<i>Շնչառական համակարգի հիվանդություններ</i>			
Բրոնխիալ ասթմա	Տոլբուտամիդ	Արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի արագ նվազում	Դեղի դրզավորման ռեժիմի փոփոխությունը հայտնի չէ:
Մուկովիսցիդոզ	Դիկլոբասցիլլին	Երիկամային կլիրենսի բարձրացում, դեղակինետիկական կորի տակ գտնվող մակերեսի նվազում	Նշված փոփոխությունները չունեն կլինիկական նշանակություն, դեղի դեղաչափի փոփոխություն չի պահանջվում:
Թոքաբորբ	Թեոֆիլին	Դեղանյութի կլիրենսի նվազում և արյան պլազմայում նրա կոնցենտրացիայի բարձրացում	Թրոմադոր ազդեցությունների զարգացումից խուսափելու համար անհրաժեշտ է նվազեցնել դեղի դեղաչափը:
Էմֆիզեմա	Մորֆին	Արյան պլազմայում	Շնչառական կենտրոնի խանգարումներից խուսափելու համար անհրա-

			ժեշտ է դեղաչափի կրճատում:
<i>Էնդոկրին համակարգի հիվանդություններ</i>			
Հիպերֆիրեոզ	Գիզոքսին	Ազդեցության նվազում	Անհրաժեշտ է կարգավորել դեղի դոզավորման ռեժիմը:
Միքսեդեմա	Գիզոքսին	Ազդեցություն աճ	Նույնը

Աղյուսակ 41. Մի շարք ախտաբանական վիճակների ազդեցությունը դեղանյութերի դեղակինետիկայի վրա

Գլուխ 5. Դեղային փոխազդեցություններ

Երբ մի քանի դեղեր նշանակվում են միասին, կարող է նկատվել միմյանց հետ փոխազդեցություն, այսինքն՝ այնպիսի ազդեցությունների առկայություն, որոնք տարբերվում են այդ դեղերը մոնոթերապիայի ձևով նշանակելիս:

Նշենք, որ փոխազդեցություն կարող է նկատվել ոչ միայն դեղերի, այլ նաև սննդի, բուսական բաղադրիչների և այլնի միջև:

Դեղային փոխազդեցությունը կարող է բերել.

- **անտազոնիզմի** - դեղերից մեկի ազդեցության նվազեցման կամ թուլացման,
- **սիներգիզմի** - դեղերից մեկի ազդեցության աճի:

Միներգիզմի արդյունքում կարող է լինել.

- ✓ **գումարում** - դեղերի համատեղ օգտագործման դեպքում նկատվում է «ադդիտիվ» ազդեցություն (A և B դեղերի համակցված օգտագործման դեպքում ընդհանուր ազդեցությունը հավասար է նրանց գումարին՝ $A + B = AB$),
- ✓ **պոտենցում** - երբ դեղերի համատեղ օգտագործման դեպքում ընդհանուր ազդեցությունը գերազանցում է դրանց ազդեցությունների գումարը՝ $(A + B) > AB$:
- ✓ **ադիտիվ** ազդեցություն - երբ դեղերի համատեղ օգտագործումից ստացված ազդեցությունը գերազանցում է դրանցից յուրաքանչյուրի ազդեցությանը, բայց ավելի քիչ, քան դրանց ազդեցությունների գումարը $(A + B) > A$ կամ B և $< (A + B)$:

Գումարման կամ պոտենցման դեպքում ուժեղանում են ոչ միայն բուժական, այլև կողմնակի ազդեցությունները:

- ❖ *Դեղային փոխազդեցության թերապևտիկ նպատակահարմարությունը*

Դեղերի փոխազդեցությունները կարող են լինել.

1. *Թերապևտիկորեն նպատակահարմար՝*
 - թերապևտիկ էֆեկտն ուժեղացնող (սիներգիզմ),

- կողմնակի ազդեցությունների զարգացումը կանխարգելող:
- 2. *Թերապևտիկորեն ոչ նպատակահարմար՝*
- հիմնական էֆեկտը թուլացնող (անտագոնիզմ),
- կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականությունը մեծացնող:

Ըստ կլինիկական նշանակության՝ առանձնացնում են չորս դասի դեղային փոխազդեցություններ:

- A և B դասերում դեղային փոխազդեցության առկայության դեպքում բուժումը որևէ ճշգրտում չի պահանջում:
- C դասի դեղերի փոխազդեցության առկայության դեպքում դեղերի նշանակումը պետք է ճշգրտվի, և ցանկալի է իրականացնել թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում:
- Եթե դեղերի միջև նկատվում են D դասի փոխազդեցություններ, ապա **դրանց համարեղ նշանակումն անընդունելի է** (Աղյուսակ 42):

Դեղային փոխազդեցության կլինիկական նշանակությունը

Դաս	Նկարագրության	Օրինակ
A	Փոխազդեցությունը կլինիկական նշանակություն չունի:	Ռ-անիտիդին + Ֆենոբարբիտալ
B	Կլինիկական նշանակալի փոխազդեցություն նկարագրված չէ:	Նովոկաին+Էրիթրոմիցին
C	Փոխազդեցության արդյունքում փոխվում է բուժական ազդեցությունը, և անհրաժեշտ է դեղերի դոզավորման ռեժիմի ճշգրտում:	Ցիմետիդին + Թեոֆիլին (Արյան պլազմայում Թեոֆիլինի կոնցենտրացիան մեծանում է՝ լյարդում նրա նյութափոխանակության արգելակման պատճառով (հիմնականում N-դեմեթիլացում)):

<p>D</p>	<p>Գեղորանյութերի նմանատիպ գուգակցումը չի կարելի օգտագործել՝ ծանր կողմնակի երևույթների զարգացման ռիսկի կամ բուժական անարդյունավետության պատճառով:</p>	<p>Տրիամտերեն+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ինդոմետացին - կարող է զարգանալ սուր երիկամային անբավարարություն, • Կանոնսարտան, Լոզարտան - կա հիպերկալեմիայի զարգացման վտանգ, • Ռանիտիդին - հնարավոր է նվազեցնել Տրիամտերենի ներծծումը և միզամուղ ազդեցությունը:
-----------------	---	---

Աղյուսակ 42. *Գեղային փոխազդեցության կլինիկական նշանակությունը*

5.1. Գեղային փոխազդեցությունների տեսակները

Կան դեղային փոխազդեցության հետևյալ տեսակները.

- *Գեղազործական*, որը կապված է մարմնից դուրս դեղերի ֆիզիկական և քիմիական փոխազդեցությունների հետ, օրինակ՝ չլուծվող միացությունների առաջացումը թիոպենտալի և սուկսամեթոնիումի լուծույթները խառնելիս:
- *Գեղակլինետիկական* կապված դեղանյութերի դեղակլինետիկական բնութագրերի փոփոխությունների հետ:
- *Գեղադինամիկական* կապված դեղերի ազդեցության փոփոխության հետ:

Սովորաբար դեղակլինետիկական դեղային փոխազդեցությունները զարգանում են *ներծման, արյան սպիտակուցների հետ կապման և փոխադրման, նյութափոխանակության կամ արտազարման* փուլերում դեղերի փոխազդեցության հետևանքով: Արդյունքում փոխվում է ոչ միայն դեղանյութի դեղակլինետիկական պրոֆիլը, այլև նրա տեղաբաշխման բնույթը մարմնում:

- ***Գեղազործական* դեղային փոխազդեցություններ**

Գեղազործական դեղային փոխազդեցությունների ռեակցիաների մեծ մասը կանխատեսելի է:

Գրանցից կարելի է խուսափել՝ հաշվի առնելով, որ դեղերի մեծ մասը կա՛ն թույլ թթուներ են, կա՛ն թույլ հիմքեր, և նման դեղերի միաժամանակյա ընդունումը հանգեցնում է նրանց փոխադարձ չեզոքացմանը:

Գեղագործական փոխազդեցությունից կարելի է խուսափել՝ հետևելով դեղանյութերի առանձին դեղաչափերի ռեժիմին:

Թթվային լուծույթները չեն կարող օգտագործվել որպես հիմք այն դեղերի համար, որոնք թույլ թթուներ են, քանի որ հնարավոր է, որ դեղանյութը նստվածք առաջացնի: Թթվային լուծույթներում բենզիլպենցիլինները, ամպիցիլինը, հեպարինը, ամինոֆիլինը և այլն անկայուն են: Չեզոք pH արժեք ունեցող ֆիզիոլոգիական լուծույթը հարմար է դեղերի մեծ մասը լուծելու համար: Նորադրենալինն անկայուն է pH-ի չեզոք արժեքների դեպքում, սակայն լավ պահպանվում է թթվային միջավայրում:

Բարբիտուրատները, դիֆենինը, ֆենոթիազինները, ամֆոտերցիլինը, ֆուրոսեմիդը և B խմբի վիտամինները խորհուրդ չի տրվում խառնել այլ դեղերի լուծույթների հետ:

Այդուսակ 43-ում ներկայացված են լուծույթներում դեղերի անհամատեղելիության օրինակներ:

Գեղանյութ	Անհամատեղելիության	Պատճառ
Թիոպենտալ	Սուկամեթոնիում	Նստվածքի առաջացում
Գիազեպամ	Ինֆուզիոն հեղուկ	Նստվածքի առաջացում
Ֆենիտոին	Ինֆուզիոն հեղուկ	Նստվածքի առաջացում
Ինսուլին	Պրոտամին	Ինսուլինի ակտիվության նվազում
Հեպարին	Հիդրոկորտիզոն, Սիմպաթոմիմետիկ ամիններ Տետրացիկլիններ Ամինոգլիկոզիդներ	Հեպարինի ինակտիվացում Նստվածքի առաջացում Նստվածքի առաջացում Նստվածքի առաջացում
Կանամիցին	Հիդրոկորտիզոն	Կանամիցինի ապասկտիվացում

Պենիցիլիններ	Հիդրոկորտիզոն Տետրացիկլիններ Գենտամիցին	Պենիցիլինների ինակտիվացում Նստվածքի առաջացում Գենտամիցինի ինակտիվացում
Կարբապենիցիլին	Կանամիցին Գենտամիցին	Կարբապենիցիլինի ինակտիվացում Գենտամիցինի ինակտիվացում
Տետրացիկլիններ	Պենիցիլիններ, Սուլֆոնամիդներ, Հիդրոկորտիզոն, Կալցիումի աղեր, Ցեֆալոսպորիններ, Նատրիումի բիկարբոնատ	Նստվածքի առաջացում
Նովոկաինամիդ	Ֆուրոսեմիդ	Նստվածքի առաջացում
Թիամին բրոմիդ	Ֆուրոսեմիդ	Նստվածքի առաջացում
Ցիանոկոբալամին	Ասկորբինաթթու, Նիկոտինաթթու, Ֆոլաթթու, Պիրիդոքսին, Ռիբոֆլավին	Վիտամինների քայքայում
Ամինոֆիլին	Դիբազոլ	Վատ լուծվող միացությունների առաջացում

Աղյուսակ 43. *Դեղանյութերի անհամարեղելիությունն ինֆուզիոն լուծույթներում*

▪ **Դեղակիմերիկական դեղային փոխազդեցություններ**

○ *Փոխազդեցությունը ներծծման փուլում (Աղյուսակ 44)*

Որոշ դեղերի միժամանակյա օգտագործման դեպքում կարող է մի դեղանյութն ազդել մյուսի ներծծման արագության և ներծծման ամբողջականության վրա՝ հանգեցնելով համակարգային կենսամատչելիության փոփոխության:

Ներծծման փուլում դեղերի փոխազդեցության հիմնական մեխանիզմները ներառում են՝

- ստամոքսի պարունակության թթվայնության փոփոխությունները,
- ստամոքս-աղիքային համակարգով խիմուսի անցման արագության փոփոխությունը,
- բարակ աղիքի տրանսպորտային համակարգերի նկատմամբ մրցակցությունը,
- աղիքային միկրոֆլորայի ճնշումը:

Դեղ 1	Դեղ 2	Փոխազդեցության արդյունք	Բացատրություն
Ատորվաստատին, Սիմվաստատին, Ռոզուվաստատին	Խոլեստիրամին, Խոլեստիպոլ	Դեղ 1-ի էֆեկտի բուլացում	Դեղ 1-ի նշանակումը հնարավոր է դեղ 2-ի ընդունելուց ոչ շուտ, քան 3-4 ժամ հետո:
Վահանաձև գեղձի հորմոններ	Խոլեստիրամին, Խոլեստիպոլ	Հորմոնների ազդեցության նվազեցում	Հորմոնների նշանակումը հնարավոր է դեղ 2-ի ընդունելուց ոչ շուտ, քան 6 ժամ հետո:
Վալպրոյաթթու	Խոլեստիրամին	Վալպրոյաթթվի ազդեցության նվազեցում	Վալպրոյաթթուն դեղ 2-ի ընդունումից ոչ շուտ, քան 3-4 ժամ հետո:
Լեդաթթուներ	Էստրոգենների ֆիբրատներ	Լեդուց խոլեստերինի արտազատման ավելացում	Անհրաժեշտ է վերահսկել արյան պլազմայում խոլեստերինի պարունակությունը:
Պրոստագլանդիններ	Ֆենիլբրուտազոն	Թունավորության ավելացում	Այս համակցությունից պետք է խուսափել:
Էմետիկներ	Նեյրոլեպտիկներ	Ազդեցություն կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա	Դեղ 1-ի նշանակումը հնարավոր է դեղ 2-ի ընդունելուց ոչ շուտ, քան 3-4 ժամ հետո:

Պանկրեատին	Ակարբոզ	Ակարբոզի հիպոզ-լիկեմիկ ազդեցության թուլացում	Դեղ 1-ի նշանակումը հնարավոր է դեղ 2-ի ընդունելուց ոչ շուտ, քան 3-4 ժամ հետո:
------------	---------	--	--

Աղյուսակ 44. *Դեղային որոշ փոխազդեցություններ ներծծման փուլում*

Այսպիսով՝

1. Միասին օգտագործման դեպքում որոշ դեղեր կարող են ազդել այլ դեղերի ներծծման արագության և ամբողջականության վրա՝ հանգեցնելով դրանց համակարգային կենսամատչելիության փոփոխության:

2. Դեղային փոխազդեցության հիմնական մեխանիզմները ներծծման փուլում ներառում են՝ ստամոքսի պարունակության թթվայնության փոփոխությունները, ստամոքս-աղիքային համակարգով խիմուսի անցման արագության վրա ազդեցությունը, մրցակցություն բարակ աղիքի տրանսպորտային համակարգերի համար, աղիքային միկրոֆլորայի ճնշումը:

○ *Փոխազդեցությունը բախման փուլում*

Դեղերի փոխազդեցությունը բաշխման փուլում հիմնված է մի դեղանյութի կողմից մյուսին փոխադրող սպիտակուցի (առավել հաճախ՝ շիճուկային ալբումինի) հետ կոմպլեքսից դուրս մղման վրա:

Այս փոխազդեցության արդյունքում փոխվում են դեղանյութի ազատ և կապված ֆրակցիաները, ինչը հանգեցնում է նրա նյութափոխանակության և էլիմինացիայի արագության փոփոխության, իսկ որոշ դեպքերում՝ օրգաններում և հյուսվածքներում բաշխման բնույթի փոփոխության (Աղյուսակ 45): Նախևառաջ, նման փոխազդեցություններ են նկատվում արյան սպիտակուցների հետ կապի բարձր աստիճան ունեցող դեղերի դեպքում:

Գեղ 1	Գեղ 2	Փոխազդեցության արդյունք
Ինդոմենտացիան, Կլոֆիբրատ, Օբսիֆենիլբրուտազոն, Սալիցիլատներ, Ֆենիլբրուտազոն	Վարֆարին Ֆենիտոին	Պրեպարատ 2-ի դուրսմղում արյան սպիտակուցների հետ կոմպլեքսից, դրանց ազատ ֆրակցիայի ավելացում
Խիճիղին	Դիգոքսին	Արյան մեջ Դիգոքսինի կոնցենտրացիայի բարձրացում
Կոֆեին Ամինոֆիլին	Պենիցիլիններ	Պրեպարատ 2-ի համար արյունատուղեղային պատնեշի թափանցելիության բարձրացում
Պրոբենեցիլ	Ամոքսիցիլին	Նույնը

Աղյուսակ 45. *Դեղային փոխազդեցության օրինակներ բաշխման փուլում*

Դեղային փոխազդեցությունները, որոնք նկատվում են մեկ դեղանյութի կողմից մյուսին փոխադրող-սպիտակուցի հետ կոմպլեքսից դուրսմղմանը, ներկայացված է Աղյուսակ 46-ում:

Կապված դեղանյութ	Դուրս մղող դեղանյութ	Փոխազդեցության արդյունք
Բիլիրուբին	Սուլֆոնամիդներ Վիտամին K	Դեղնախտ
Տոլբրուտամիդ	Սալիցիլատներ Ֆենիլբրուտազոն	Հիպոգլիկեմիա
Մետտրեքսատ	Սալիցիլատներ Սուլֆոնամիդներ	Ազրանուլոցիտոզ
Թիոպենտալ	Սուլֆոնամիդներ	Անզգայացման երկարացում
Վարֆարին	Սալիցիլատներ Կլոֆիբրատ	Արյունազեղումներ

Աղյուսակ 46. *Դեղային փոխազդեցություններ, որոնք կապված են արյան փոխադրող համակարգերի կապման փեղի հետ մրցակցության հետ:*

○ *Փոխազդեցություն մեդաբոլիզմի և արտազատման փուլերում*

Որոշ դեղերի համատեղ օգտագործման դեպքում նրանք կարող են ազդել միմյանց նյութափոխանակության և/կամ արտազատման արագության վրա (Աղյուսակ 47): Քանի որ նրանք կարող են հանդես գալ որպես նյութափոխանակության ֆերմենտների խթանիչներ (ինհիբիտորներ) կամ արգելակիչներ՝ դրանով իսկ նվազեցնելով կամ ավելացնելով դրանց կիսատրոհման ժամանակը:

- Լյարդային նյութափոխանակության ֆերմենտների ինդուկցիան զարգանում է երկար ժամանակ, սովորաբար դեղային ինդուկտոր ընդունելուց 7-10 կամ ավելի օր հետո: Միևնույն ժամանակ, արյան պլազմայում պրեպարատ-ինդուկտորի կոնցենտրացիան նշանակալից չունի:
- Լյարդային ֆերմենտների արգելակումը կախված է արգելակող դեղերի կոնցենտրացիայից, այլ ոչ թե դրանց ընդունման տևողությունից: Նման դեղերի նույնիսկ մեկ դոզան (բարձր չափաբաժինով) կարող է հանգեցնել ֆերմենտի արգելակմանը:
- Լյարդային նյութափոխանակության մակարդակում դեղերի փոխազդեցությունը կարող է կապված լինել ոչ միայն լյարդի ֆերմենտների ակտիվության, այլև լյարդի արյան հոսքի փոփոխության հետ:
- Լյարդի նյութափոխանակության ինդուկտորների կամ արգելակիչների հետ դեղերի երկարաժամկետ նշանակումը ԹԴՄ-ի ցուցում է:

Դեղեր	Դեղանյութեր, որոնք փոխում են լյարդային նյութափոխանակության ակտիվությունը	Փոխազդեցության արդյունք
Վարֆարին	Բարբիտուրատներ	Հակակազուլյացիոն ակտիվության նվազում
Տոլբուտամիդ	Ֆենիտոին, ալկոհոլ	Հիպերգլիկեմիա

Ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչներ	Ռիֆամպիցին	Հոլիոքյուն
Պրեդնիզոլոն	Բարբիտուրատներ	Ստերոիդների մակարոլակի նվազում
Խիմիդին	Բարբիտուրատներ	Խիմիդինի մակարոլակի նվազում

Աղյուսակ 47. *Դեղային փոխազդեցության օրինակներ՝ կապված լյարդային նյութափոխանակության փոփոխության հետ*

Նմանապես, ինչպես վերը նկարագրված է լյարդի համար, հնարավոր է, որ փոփոխություն լինի նաև արտազատման գործընթացներում: Դուրսնդման արդյունքում դեղանյութի կոնցենտրացիան հյուսվածքային հեղուկում և բջիջների ներսում մեծանում է, մեծանում է նաև կծիկային ֆիլտրացիան, իսկ այդ դեղանյութի նյութափոխանակությունը և ակտիվ սեկրեցիան նվազում է:

- Սովորաբար դեղերի փոխազդեցությունն արտազատման փուլում նկատվում է մեզի pH-ի փոփոխության պատճառով: Այսպես, նատրիումի բիկարբոնատը մեծացնում է բարբիտուրատների և սալիցիլատների արտազատման արագությունը:
- Կարող է լինել նաև դեղանյութերի մրցակցություն երիկամների խողովակների տրանսպորտային համակարգերի համար (Աղյուսակ 48): Այսպես, պրոբենեցիդը նվազեցնում է պենիցիլինների արտազատումը: Ֆուրոսեմիդը դանդաղեցնում է լակտամային հակաբիոտիկների արտազատումը:
- Դեղերի փոխազդեցությունն արտազատման փուլում կարող է հանգեցնել կողմնակի երևույթների զարգացմանը: Այսպես, ֆենիլբրուտազոնը, ճնշելով օքսիազետոհեքսամիդինի արտազատումը, հանգեցնում է հիպոգլիկեմիայի զարգացման:

Գեղանյութ	Մրցակցող դեղանյութ	Փոխազդեցության արդյունք
Պենիցիլին	Պրոբենիցիլ	Արյան պլազմայում պենիցիլինի կոնցենտրացիայի բարձրացում
Մետտրեքսատ	Սալիցիլատներ, Սուլֆոնամիդներ	Ոսկրերի աճի դանդաղում
β-Լակտամային հակաբիոտիկներ	Ֆուրոսեմիդ	β-Լակտամային հակաբիոտիկների կոնցենտրացիայի և կիսատրոհման ժամանակի աճ
Սալիցիլատներ	Պրոբենիցիլ	Սալիցիլատային բուժանվորում
Ինդոմետացին	Պրոբենիցիլ	Ինդոմետացինային բուժանվորում
Լիթիում	Թիազոլային միզամուղներ	Լիթիումով բուժանվորում
Քլորպրոպամիդ	Ֆենիլբրուտազոն	Հիպոգլիկեմիա
Դիգոքսին	Սպիրոնոլակտոն	Արյան պլազմայում դիգոքսինի կոնցենտրացիայի բարձրացում

Աղյուսակ 48. Դեղանյութերի փոխազդեցությունը՝ կապված խողովակային փրանսպորրի հետ

▪ **Գեղադինամիկական դեղային փոխազդեցության**

- *Մրցակցություն ընկալիչների համար՝* և՛ ազոնիատները, և՛ անտագոնիստները կարող են մրցակցել: Այսպես, պիլոկարպին ստացող գլաուկոմայով հիվանդներին ատրոպինի նշանակումը՝ որպես հակաապազմոլիտիկ միջոց, կարող է հանգեցնել ներակնային ճնշման կտրուկ աճի:
- *Դեղանյութերի կինետիկայի փոփոխությունն ազդեցության րեզոս, որը կարող է կապված լինել դրանց ներծծման, տեղաբաշխման, նյութափոխանակության և էլիմինացիայի փոփոխության հետ (Տե՛ս վերևում):*
- *Ազդեցությունը սինասպսիկ փոխանցման վրա*

Այսպես, ռեզերպինը հանգեցնում է կատեխոլամինների պաշարների հյուծմանը, որոնք քայքայվում են ՄԱՕ-ի կողմից: Եթե ռեզեր-

այինի հետ միաժամանակ ՄԱՕ արգելակիչներ նշանակվեն, ապա կխախտվի կատեխոլամինների նյութափոխանակությունը, ինչը կհանգեցնի արյան ճնշման կտրուկ բարձրացման:

- *Դեղանյութերի ազդեցությունների փոխազդեցություն*, եթե դրանք ունեն հակառակ ազդեցություններ:

Որոշ դեպքերում դեղերի դեղադինամիկական փոխազդեցությունները կարող են հանգեցնել անցանկալի ռեակցիաների զարգացմանը (Աղյուսակ 49):

Դեղ 1	Դեղ 2	Փոխազդեցության արդյունք
Սլոռելաքսանտներ	Ամինոգլիկոզիդներ	Կուրարենման էֆեկտի ուժեղացում, քանի որ երկու խմբերի դեղերն էլ արգելակում են նյարդամկանային փոխանցումը:
Օփիոիդներ	Նեյրոլեպտիկներ	Շնչառական կենտրոնի գործունեության արգելակում
Ալկոհոլ	Իզոնիազիդ Պարացետամոլ	Դեղանյութերի հեպատոտոքսիկ ազդեցության ավելացում
Ալկոհոլ	Նիտրոֆուրաններ, Իմիդազոլներ	Ալկոհոլի անտանեխություն
ԿՆՀ-ի արգելակիչներ	Բենզոլդիազեպիններ, Բարբիտուրատներ,	Ուշադրության, կենտրոնացման խանգարումներ
Եռցիկլիկ չակադեպրեսանտներ	Ադրենոմիմետիկներ	Հիպերտոնիկ կրիզ
Եռցիկլիկ չակադեպրեսանտներ	M-խոլինոպաշարիչներ	Սլիզարտադրության դանդաղում
β-Ադրենոմիմետիկներ	Հալոտան	Էքստրասիստոլա
β-Ադրենոպաշարիչներ	Վերապամիլ, Դիգոպիրամիլ	Բացասական իոնոտրոպ, բրոնխոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցությունների ուժեղացում
Կանթային միզամուղներ	Ամինոգլիկոզիդներ	Օտոտոքսիկություն

Աղյուսակ 49. *Դեղադինամիկական փոխազդեցություններ, որոնք հանգեցնում են անցանկալի ռեակցիաների զարգացմանը:*

Այսպիսով՝

- Դեղերի փոխազդեցության մեխանիզմները չափազանց բազմազան են:
- Փոխազդեցության ոչ բոլոր մեխանիզմներն են բացատրված կամ ուսումնասիրված:
- Դեղերի փոխազդեցությունները պարտադիր չէ, որ զարգանան դեղերի միաժամանակյա ընդունմամբ:
- Դեղային փոխազդեցություններից խուսափելու համար հնարավորության դեպքում մոնոթերապիան պետք է նախընտրել լինի կոմբինացված բուժման փոխարեն:

5.2. Դեղերի փոխազդեցությունը սննդի, էթանոլի և նիկոտինի հետ

Դեղերի փոխազդեցությունը սննդի հետ կարող է դիտվել ներծծման, բաշխման և նյութափոխանակության փուլերում (Աղյուսակ 50):

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունը ներծծման փոփոխության հետևանքով*

Շատ դեպքերում դեղ-սնունդ փոխազդեցությունը նվազեցնում է դեղային բուժման արդյունավետությունը և մեծացնում կողմնակի ազդեցությունների առաջացման հավանականությունը:

Այն դեպքերում, երբ դեղերի փոխազդեցությունը սննդի հետ նկատվում է ներծծման փուլում, անհրաժեշտ է դեղերն օգտագործել ուտելուց 30 րոպե առաջ կամ 2 ժամ հետո:

Գանդաղեցում	Ազդեցության բացակայություն	Թուլացում	Ուժեղացում
Ամոքսիցիլին	Գլիբենկլամիլ	Տետրացիկլիններ	Հիդրալազին
Ացետիլսալիցիլաթթու	Նիտրազեպամ Օքսազեպամ	Ֆենացետին	Հիպոթիազոլ
Բուժետամիլոլ	Պրելնիզոլոն		Գրիզեոֆուլվին
Դիգոքսին	Էլրոպրոպամիլոլ		Դիֆենին

Նխարոտորբիդ	Թեոֆիլին		Կարբամազեպին
Ցեֆալոսպորիններ	Իսոնիազոլ		Լաբետալոլ
Նխարոֆուրաններ	Կետոկոնազոլ		Լիֆիումի ադ
Սուլֆոնամիդներ	Լեվոդոպա		Մետոպրոլոլ
Ֆենոբարբիտալ	Պեմիցիլիններ		Պրոպրանոլոլ
Ֆուրոսեմիդ	Ռիֆամպիցին		Սալիլոնոլակտոն
Ֆենացետին	Սոտալոլ		Էրիթրոմիցին
	Սուլֆալեն		
	Թեոֆիլին		

Աղյուսակ 50. *Սննդի ազդեցությունը դեղերի ներծծման վրա*

Կաթնամթերքները, ֆիտին (ընկուզեղեն, վարսակ, ցորեն) և դաբաղանյութեր պարունակող սննդատեսակները (թեյ, սուրճ, ոգելից խմիչք) սահմանափակում են երկաթի պատրաստուկների ներծծումը՝ վերջիններիս հետ առաջացնելով անլուծելի միացություններ:

Կաթը (կալցիում)՝ անլուծելի կոմպլեքսներ առաջացնելով տետրացիկլինի, ցիպրոֆլոքսացինի հետ, նվազեցնում է վերջիններիս ներծծումը:

Բուսական բջջանքով հարուստ սնունդը կարող է նվազեցնել եռացիկլ հակադեպրեսանտների ազդեցությունը՝ ներծծումը ընկճելու հետևանքով:

Խոլեստիրամինը, ադսորբելով սննդում պարունակվող ճարպալույծ A, D, E, K վիտամինները, ընկճում է վերջիններիս ներծծումը:

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունը բաշխման փոփոխության հետևանքով*

Սննդում սպիտակուցների անբավարարության դեպքում կարող է մեծանալ ֆենիտոինի, վարֆարինի ազատ ֆրակցիան արյան մեջ, որի արդյունքում ուժեղանում են ազդեցությունները:

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունը նյութափոխանակության փոփոխության հետևանքով*

Ֆենոբարբիտալը և ֆենիտոինը, մեծացնելով ֆոլաթթվի, D, K վիտամինների նյութափոխանակությունը, կարող են հանգեցնել վերջիններիս բուժական դոզայի նվազմանը:

Իզոնիազիդը, ընկճելով պիրիդոքսինի ակտիվ ձևի փոխակերպումը, կարող է մեծացնել նեյրոպաթիայի զարգացման հավանականությունը:

Թուրինջի հյութը, ընկճելով միկրոսոմային ֆերմենտների ակտիվությունը, կարող է մեծացնել որոշ դեղերի, օրինակ՝ սինվաստատինի, ատորվաստատինի, լովաստատինի, կալցիումական մղանցքների պաշարիչների, կոլխիցինի շիճուկային խտությունը:

Թուրինջի հյութը հիմնականում ճնշում է աղիքում գործող CYP IIIA4 իզոֆերմենտը՝ նվազ չափով ներգործելով լյարդի CYP IIIA4 իզոֆերմենտի վրա, ուստի արդյունքում ընկճվում է դեղերի նյութափոխանակությունը, նույնիսկ եթե վերջիններս լյարդում չեն ենթարկվում ինտենսիվ կենսափոխակերպման: Թուրինջը պարունակում է նարինգին, որի վերամշակման արդյունքում առաջացած նարինգենինն է արգելակում CYP IIIA4-ը, իսկ մյուս հնարավոր ակտիվ բաղադրամասերը ներառում են բերզամոտինը և դիհիդրօքսիբերզամոտինը: Թուրինջի հյութը կարող է նվազեցնել այն դեղերի շիճուկային խտությունը (օրինակ՝ ֆեքսֆենադին), որոնք նյութափոխանակության չեն ենթարկվում CYP IIIA4-ով. ենթադրվում է, որ թուրինջի հյութը կարող է արգելակել որոշ դեղեր տեղափոխող սպիտակուցներին:

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունն արտազայրման փոփոխության հետևանքով:*

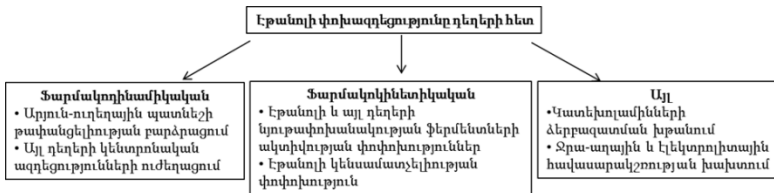
Սննդում աղի հավելյալ քանակությունը նպաստում է օրգանիզմից լիթումի արտազատման ուժգնացմանը, իսկ անբավարարությունը՝ օրգանիզմում լիթումի պահմանը:

▪ *Բուսական բաղադրիչները* ևս կարող են զգալիորեն փոխել սինթետիկ դեղերի դեղակիմետիկան, որն իր հերթին փոխում է դրանց բուժական անվտանգության պրոֆիլը: Որոշ դեպքերում բնական և սինթետիկ դեղանյութերի համադրությունը կարող է վտանգավոր լինել հիվանդի համար:

- Էթիլ սալիրաը քսենոբիոտիկ է, որը կարող է դանդաղեցնել

կամ արագացնել այլ դեղերի նյութափոխանակությունը (Նկար 25): Էթանոլի բիոտրանսֆորմացիան կարող է մոդուլացվել դեղանյութերի ազդեցության տակ: Էթիլանոլը կարող է մեծացնել արյունառուեղային պատնեշի թափանցելիությունը և մեծացնել դեղերի կենսորոնական ազդեցությունը:

Դեղանյութերի հետ ալկոհոլի նման փոխազդեցության արդյունքում մեծանում է թունավորման և կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականությունը:



Նկար 25. Դեղերի հետ էթանոլի փոխազդեցության սխեմա

Նիկոտինը և այլ միացությունները, որոնք մտնում են ծխախոտի կազմի մեջ, կարող են ազդել մի շարք դեղերի դեղակինետիկայի վրա (Աղյուսակ 51):

Դեղ	Փոխազդեցության արդյունք
Իմիպրամին, Կրոմիպրամին, Ֆլյուվոքսամին, Տրագոլոն, Դեզիպրամին, Տրիմիպրամին, Մեքսիլետին	Դեղերի լյարդային նյութափոխանակության արագության մեծացում, արյան պլազմայում դրանց կոնցենտրացիայի նվազում և բուժական ազդեցության թուլացում
Ամիտրիպտիլին, Նորտրիպտիլին	Մի շարք ծխողների մոտ նկատվում է արյան պլազմայում դեղերի կոնցենտրացիայի նվազում:
Թիոթիքսեն, Ֆլուֆենագիլ, Հալոպերիդոլ, Օլանգապին, Ալպրազոլամ, Լորազեպամ, Օքսազեպամ, Դիազեպամ	Դեղերի կլիրենսի մեծացում, դրանց բուժական արդյունավետության նվազեցում
Քլոպրոմազոլ, Բենզոդիազեպիններ	Արյան պլազմայում դեղերի կոնցենտրացիայի նվազում առանց մշանակալի կլինիկական ազդեցության

Թեոֆիլին, Կոֆեին, Մետոպրոլոլ, Նիտրատներ, Պրոպրանոլոլ, Էստրադիոլ	Արյան պլազմայում դեղերի կոնցենտրացիայի նվազում, դրանց բուժական արդյունավետության նվազում
Հեպարին	Հեպարինի նյութափոխանակության արագության մեծացում, նրա հակակոագուլանտային ազդեցության նվազում
β-ադրենոպաշարիչներ	Սրտի ռիթմի և բրոնխների տոնուսի վրա β-ադրենոպաշարիչների ազդեցության բուլացում

Աղյուսակ 51. *Դեղանյութերի փոխազդեցությունը միկոտրինի հետ*

Ինհալացիոն եղանակով ինչպես ակտիվ, այնպես էլ պասիվ ծխողների մոտ, նրանք մտնում են համակարգային արյան շրջանառություն: Ծխախոտում պարունակվող արոմատիկ ածխաջրածինները և միկոտինը մետաբոլիզմի են ենթարկվում ցիտոքրոմ P450-ի երեք հիմնական իզոֆորմների մասնակցությամբ՝ CYP1A1, 1A2, 2E1, և հանդիսանում են լյարդի ֆերմենտների խթանիչներ: Հետևաբար, ծխողների մոտ նվազում է այնպիսի դեղերի պլազմային կոնցենտրացիաները, ինչպիսիք են իմիպրամինը, կլոմիպրամինը, ֆլյուվոքսամինը և այլն, ինչը նվազեցնում է բուժման արդյունավետությունը դրանց կիրառման ժամանակ: Նմանապես, ծխախոտի ծուխն ազդում է կոֆեինի, թեոֆիլինի, պենտազոցինի, էստրադիոլի, հեպարինի և մի շարք այլ դեղերի նյութափոխանակության վրա:

Այսպիսով, միկոտինը փոխազդում է դեղերի մեծ մասի հետ՝ խթանելով դրանց նյութափոխանակությունը:

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

Մի քանի դեղերի զուգակցված կիրառման ժամանակ կարող է դիտվել դրանց միջև փոխազդեցություններ, ինչը հանգեցնում է ոչ միայն բուժման արդյունավետության փոփոխությանը, այլև, սովորաբար, դեղային բուժման կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականության մեծացմանը:

Քանի որ դեղային փոխազդեցությունները սովորաբար բարդ են, հաշվի առնել բոլոր հնարավոր փոխազդեցությունները a. priori գրեթե անհնար է:

Այդ իսկ պատճառով, եթե անհրաժեշտ է իրականացնել կոմպլեքս բուժում, անհրաժեշտ է անցկացնել նաև թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում: Այն պետք է իրականացվի 5 կամ ավելի դեղեր ստացող անձանց մոտ:

Եթե դեղերն ունեն նեղ թերապևտիկ անվտանգության տիրույթ, կամ եթե հիվանդն ունի այնպիսի վիճակ, որն ազդում է դեղերի դեղակինետիկայի վրա, ապա կարող է պահանջվել թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման անցկացում՝ նույնիսկ ավելի քիչ քանակությամբ դեղեր նշանակելիս:

Թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում կարող է պահանջվել նաև այն դեպքերում, երբ սուկա է դեղային բուժմամբ պայմանավորված կողմնակի ազդեցությունների զարգացման մեծ հավանականություն:

Գլուխ 6. Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցություններ

6.1. Կողմնակի ազդեցությունների դասակարգում

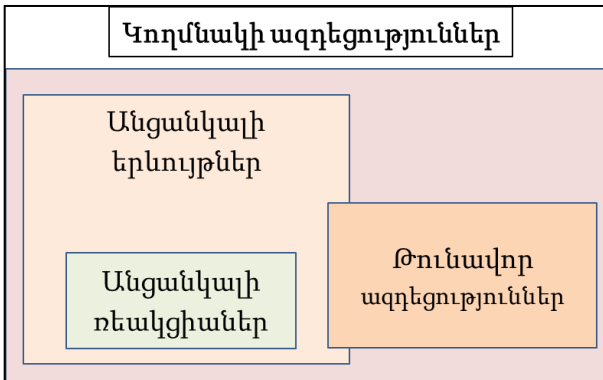
Դեղային բուժման անվտանգությունը ժամանակակից բժշկության հրատապ խնդիրներից է:

Կողմնակի ազդեցությունները (կողմնակի ռեակցիաները և բժշկական սխալների հետևանքները) նկատվում են հոսպիտալացված հիվանդների 10-30%-ի մոտ:

Բողոքարկումների 10%-ը պայմանավորված է դեղերի օգտագործման պատճառով առողջության վատթարացման հետ:

Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցությունների մասին խոսելիս անհրաժեշտ է հստակորեն առանձնացնել հետևյալ հասկացությունները (Նկար 26).

- *կողմնակի ազդեցություն,*
- *անցանկալի երևույթ,*
- *դեղանյութի նկատմամբ անցանկալի (անբարենպաստ) ռեակցիա,*
- *թունավոր ազդեցություն (չափից մեծ դոզա):*



Նկար 26. Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցությունների հետ կապված հասկացությունների սահմանազարման սխեմա

- **Կողմնակի ազդեցությունը** *ցանկացած երևույթ է, որը զարգանում է դեղային բուժման նշանակման կամ դրա դադարեցման ժամանակ, որն ուղղակիորեն կապված չէ դեղային բուժման նպատակների հետ:*

Կողմնակի ազդեցությունը կարող է լինել՝

- *ցանկալի* - նպաստում են հիվանդի արագ ապաքինմանը, բուժման որակի բարելավմանը և այլն,
- *անցանկալի* – բերում են հիվանդի վիճակի վատթարացման, հիվանդությունների բարդացման և այլն,
- *անբարբեր* - ուղղակիորեն չի ազդում հիվանդի վիճակի վրա:
- **Անցանկալի երևույթները** *ի հայր են գալիս դեղերն ընդունելուց հետո և կապված չեն դեղանյութերի ազդեցությունների հետ:*

Այլ կերպ ասած, *հիվանդի մոտ դեղի ընդունումից հետո առաջացած ցանկացած անբարենպաստ բժշկական միջադեպ, որը պարտադիր չէ, որ պարճառահեղևանքային կապ ունենա նման միջամտության հետ:*

Եթե որևէ անբարենպաստ դեպքի և դեղի ընդունման միջև կապ կա, ապա խոսվում է **անբարենպաստ ռեակցիայի** մասին: ԱՀԿ-ի սահմանման համաձայն՝ դեղանյութի նկատմամբ անբարենպաստ ռեակցիաները վնասակար և անկանխատեսելի արձագանքն է դեղի սովորական չափաբաժիններով՝ կանխարգելման, ախտորոշման, բուժման կամ ֆիզիոլոգիական ֆունկցիայի փոփոխության համար կիրառելիս: Դեղանյութերի ընդունման և դրանց նկատմամբ անբարենպաստ ռեակցիաների զարգացման միջև կապը կարող է լինել.

- *Հավասարի*, որը հաստատվել է մաթեմատիկական վիճակագրության կանոններին համապատասխան՝ ներկայացուցչական մոդելի կամ երկարաժամկետ դիտարկումների արդյունքում:
- *Հավանական*, բացահայտված ոչ ներկայացուցչական մոդելի վրա կամ կարճ դիտարկման ժամանակ: Կամ վիճակագրական վերլուծությունը ցույց է տվել ուսումնասիրված երևույթների միջև կապի առկայության միտումներ ($p < 0,1$):

- *Հնարավոր*, վիճակագրորեն չհաստատված, բայց նշված հիվանդության պատմության վերլուծության մեջ:
- *Կասկածելի*, փորձագետի եզրակացության հիման վրա, չհաստատված և՛ վիճակագրորեն, և՛ հիվանդության պատմության վերլուծության արդյունքում:

Անցանկալի երևույթների և դեղանյութի ընդունման միջև կապը կարող է հասարակվել նաև հետևյալ փաստերով.

- *Ժամանակային կապ* անցանկալի երևույթների և դեղի ընդունման սկզբի (դոզայի փոփոխություն, համում) միջև:
- *Անցանկալի երևույթի անհետացում* դեղի դոզավորման ռեժիմը փոխելու կամ դրա չեղարկման ժամանակ: Եթե անցանկալի երևույթը տեղի է ունեցել դեղանյութի համման հետ, ապա բուժման վերսկսումը պետք է հանգեցնի անցանկալի երևույթների թուլացմանը:
- *Անցանկալի երևույթը դրսևորվում* է դեղանյութի վերանշանակման (համման) դեպքում:
- *Անցանկալի երևույթի և հիմնական կամ ուղեկցող հիվանդության ընթացքի բնույթի, նրա ռեժիմի, սննդակարգի և այլ գործոնների հետ կապելու անհնարինությունը:*

Դեղանյութերից առաջացած լուրջ անցանկալի ռեակցիաներն են.

- ✓ *մահ,*
- ✓ *կյանքին վրանգ սպառնացող վիճակ,*
- ✓ *հաշմանդանություն,*
- ✓ *հոսպիտալացում կամ հոսպիտալացման երկարեցում,*
- ✓ *պրոֆի բնածին անոնալիաներ և հրեշածնություն,*
- ✓ *նորագոյացություն:*

Թունավոր ազդեցությունը զարգանում է դեղանյութը բարձր դեղաչափերով (արյան մեջ նրա նվազագույն թունավոր կոնցենտրացիան գերազանցելով) և չի զարգանում բուժական դեղաչափերով կիրառելիս:

Թունավոր ազդեցությունները ներառում են նաև դեղերի սովորական չափաբաժինների օգտագործումն այն հիվանդների կողմից,

որոնց պետք է նշանակել ավելի ցածր չափաբաժիններ (երիկամային, լյարդային անբավարարություն, հիպոպրոմինեմիա և այլն):

Թունավոր էֆեկտների զարգացման հավանականությունը մեծ է *նեղ քերասկարիկ փիրոլոթրոլ* դեղեր օգտագործելիս, ինչպես նաև կոմբինացված բուժում կամ մի քանի հիվանդությունների դեմ բուժում ստացող հիվանդների մոտ:

Շատ անցանկալի ռեակցիաներ կապված են դեղի չափաբաժնի կամ ընդունման ժամանակի հետ: Անցանկալի ռեակցիաների համապատասխան դասակարգումը տրված է Աղյուսակ 52-ում (Հավելված 4):

Անբարենպաստ ռեակցիաների առաջացման հաճախականությունը տարբեր է: Կախված անբարենպաստ ռեակցիաների առաջացման հաճախականությունից՝ անհրաժեշտ է իրականացնել տարբեր ծավալի կլինիկական հետազոտություններ (Աղյուսակ 53):

Ըստ առաջացման հաճախականության՝ FDA-ն առանձնացնում է հետևյալ անցանկալի ռեակցիաները.

- *հաճախակի*, 1-ից ավելի դեպք 100 նշանակումներից (դեպքերի 1%-ից ավելին),
- *ոչ հաճախակի*, 1-ը 100-1000 նշանակումներից (դեպքերի 0,1-1%),
- *հազվադեպ*, 1-ից պակաս դեպք 1000 նշանակումներից (դեպքերի 0,1%-ից պակաս):

Հանդիման հաճախականությունը	Անցանկալի ռեակցիաների 1-3 դեպք հայտնաբերելու համար հիվանդների նվազագույն թիվը		
1-ը 100-ից	300	480	650
1-ը 200-ից	600	960	1300
1-ը 1000-ից	3000	4800	6500
1-ը 2000-ից	6000	9600	13 000
1-ը 10000-ից	30 000	48 000	65 000

Աղյուսակ 53. *Կլինիկական հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների նվազագույն պահանջվող թիվը՝ անբարենպաստ ռեակցիաների տարբեր հաճախականությունները բացահայտելու համար*

Առանձնացվում են դեղանյութերի նկարմամբ անցանկալի ռեակցիաների 4 տեսակ (Աղյուսակ 54):

A Տեսակ (Augmented) - հաճախակի, կանխատեսելի ռեակցիաներ՝ կապված դեղերի դեղաբանական ակտիվության հետ, կարող են դիտվել ցանկացած անհատի մոտ:

B Տեսակ (Bizarre) - հազվադեպ, դեղաչափանկախ, անկանխատեսելի ռեակցիաներ, որոնք հանդիպում են միայն զգայուն մարդկանց մոտ:

C Տեսակ (Chronic) - ռեակցիաներ, որոնք կապված են երկարատև բուժման հետ, դրսևորվում են դեղային կայունության, դեղային կախյալության զարգացումով:

D Տեսակ (Delayed) - հետաձգված անբարենպաստ ազդեցություններ են, որի տեսակներից են արատածնությունը (տերատոգենեզ) և քաղցկեղածնությունը (կանցերոգենեզ):

Երբեմն նշվում է նաև **E (Ending of use) տեսակի** անցանկալի ռեակցիաներ, որոնք զարգանում են երկարատև կիրառելուց հետո դեղի օգտագործումը կտրուկ դադարեցնելու պատճառով (կիրառման դադարի համախտանիշ): Օրինակ՝ կլոնիդինի կիրառումը կտրուկ դադարեցնելիս զարգանում է գերճնշումային կրիզ, հակահեղձուկային դեղերի դեպքում՝ կրծքահեղձուկի նուպա, հակամակարոլիչների դեպքում՝ թրոմբոէմբոլիկ համախտանիշ:

<p>A Տեսակ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Թունավորություն՝ կապված դեղանյութերի գերդոզավորման հետ (օրինակ՝ Պարացետամոլի բարձր դոզաների հեպատոտոքսիկությունը),</i> ✓ <i>երկրորդական կողմնակի ազդեցություններ (օրինակ՝ հակահիստամինային դեղերի սեդատիվ ազդեցությունը),</i> ✓ <i>երկրորդային կողմնակի ազդեցություններ (օրինակ՝ դիսբակտերիոզը՝ հակաբիոտիկներ օգտագործելիս),</i> ✓ <i>թունայնություն, որը կապված է դեղային փոխազդեցությունների հետ (օրինակ՝ Թեոֆիլինի շիճուկային կոնցենտրացիայի աճ և թունավոր երևույթների զարգացում, երբ միաժամանակ կիրառվում է Էրիթրոմիցինի հետ):</i>
-----------------------	--

B Տեսակ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Դեղային անրանելիություն</i> ✓ <i>Իդիոսինկրազիա</i> ✓ <i>Գերզգայունություն (իմունաբանական)</i> ✓ <i>Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաներ (ոչ իմունաբանական)</i>
C Տեսակ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Թմրանոլություն</i> ✓ <i>Հանման համախարանիչ (ռիկոշետ)</i> ✓ <i>Հանդուրժողականություն (տոլլեռանտություն)</i>
D Տեսակ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Քաղցկեղածին ազդեցություն</i> ✓ <i>Մուրագեն ազդեցություն</i> ✓ <i>Տերապոնոգեն ազդեցություն</i>

Աղյուսակ 54. *Անցանկալի ռեակցիաների դասակարգումը՝ կախված կողմնակի ազդեցություններից*

❖ A Տեսակի ռեակցիաներ

Դեղերի բոլոր կողմնակի ազդեցությունների մոտ 80%-ը A տեսակի են: Դրանց մեծ մասի համար այդ ազդեցությունները լավ հայտնի են, նկարագրված տեղեկատու գրքերում և հանդիսանում են դեղերի դեղաբանական հատկությունների արդյունք:

A Տեսակի ռեակցիաների զարգացման ռիսկն ավելի բարձր է հետևյալ խմբերի անհատների մոտ.

- ✓ երեխաներ,
- ✓ տարեց հիվանդներ,
- ✓ հղիներ,
- ✓ երիկամային և լյարդային անբավարարություն ունեցող անձինք,
- ✓ 3-4 և ավելի դեղեր ստացող հիվանդներ,
- ✓ անձինք, ովքեր չարաշահում են ալկոհոլը, ծխախոտը կամ քմրանյութեր են ընդունում,
- ✓ հիվանդներ, ովքեր անցյալում ունեցել են անցանկալի ռեակցիաներ,
- ✓ ուղեկցող հիվանդություններ ունեցող անձինք: Այսպես, β-ադրենոպաշարիչներ օգտագործելու ժամանակ անցանկալի ռեակցիաների զարգացման հավանականությունը ավելի բարձր է ասթմայով հիվանդների մոտ, հակախոլիներգիկներ-

ըր՝ շագանակագեղձի աղեւնոմա ունեցող տղամարդկանց մոտ:

Ա Տեսակի ռեակցիաներին են բաժին ընկնում հիմնական տնտեսական ծախսերը՝ կապված դեղային բուժման անցանկալի հետևանքների հետ:

Ամենից հաճախ այս ռեակցիաները զարգանում են հետևյալ խմբերի դեղեր կիրառելիս.

- հակակոագուլյանտներ,
- ՈՍՀԲ-ներ,
- ցիտոստատիկներ,
- հակաբիոտիկներ,
- հակացնցումային միջոցներ,
- դեղեր, որոնք ազդում են սրտի գործունեության վրա:

Ամենայն հավանականությամբ, Ա տեսակի ռեակցիաներին պետք է դասել նաև նրանց ազդեցությունը լաբորատոր կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների վրա, քանի որ դրանց արդյունքների խեղաթյուրումը կարող է հանգեցնել սխալ ախտորոշման:

○ Թունավորում, որը կապված է դեղերի գերդոզավորման հետ:

Շատ դեղեր մեծ չափաբաժիններով առաջացնում են թունավոր ռեակցիաներ: Այսպես, պենիցիլինի մեծ չափաբաժինների (ավելի քան 200 միլիոն ԱՄ/օր) պարենտերալ ընդունումը, հատկապես երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ, կարող է առաջացնել անտարբերություն, շփոթություն, էպիլեպտանման նոպաներ: Դա կարող է պայմանավորված լինել պենիցիլինի մեջ պարունակվող մեծ քանակությամբ կալիումով և դրա արդյունքում առաջացած հիպոնատրեմիայով:

Դեղերի թունայնությունը գնահատելու համար որոշվում է նրանց բուժական ազդեցության լայնույթը, որը դեղանյութի նվազագույն բուժական և թունավոր կոնցենտրացիաների միջև եղած միջակայքն է:

○ *Երկրորդական (երկրորդ աստիճանի) կողմնակի ազդեցությունները* դեղանյութի անխուսափելի կողմնակի ազդեցություններն են, որոնք կապված են նրա դեղատիմամիկայի հետ:

Սովորաբար կապված են դեղանյութերի ընտրողականության բացակայության հետ:

Օրինակ, իզադրինը գրգռում է ոչ միայն բրոնխների, այլև սրտի β-ադրենոռնկալիչները՝ առաջացնելով առիթմիա:

ՈՍՀԲ-ները, ցիկլօքսիգենազի արգելակման շնորհիվ, ոչ միայն ունեն հակապիրոզեն և հակաբորբոքային ազդեցություն, այլև ազդում են թրոմբոցիտների ագրեգացիայի վրա: Ասպիրինի հակամակարոլիչ հատկություններն օգտագործվում են թրոմբոֆիլային վիճակները կանխելու համար, օրինակ՝ սրտամկանի ինֆարկտ ունեցած հիվանդների մոտ:

○ *Երկրորդային կողմնակի երևույթներ*, որոնք առաջանում են դեղանյութերի ազդեցությունից ոչ միայն հիվանդության զարգացման տեղում, այլև ամբողջ օրգանիզմում:

Այսպես, բարձր ակտիվություն ունեցող հակաբիոտիկները և այլ հակամանրէային միջոցներն օգտագործելիս նկատվում է մարմնի նորմալ բակտերիալ ֆլորայի փոփոխություն, ինչը հանգեցնում է սուպերինֆեկցիայի, դիսբակտերիոզի և կանդիդիոզի: Ամենից հաճախ ախտահարվում են թոքերը և աղիքները: Կանդիդոզը սովորաբար զարգանում է տետրացիկլիններով բուժման ընթացքում: Այս դեպքում հակասնկային դեղերի համատեղ նշանակումը կանխում է կանդիդիոզի զարգացումը: Նորմալ աղիքային միկրոֆլորայի պատրաստուկները նույնպես կանխում են դիսբակտերիոզի զարգացումը:

Գլյուկոկորտիկոիդները և իմունոճնշիչները թուլացնում են իմունային համակարգը, ինչի հետևանքով մեծանում է վարակիչ հիվանդությունների զարգացման ռիսկը: Երիկամների փոխապատվաստումից հետո հիվանդներին իմունոճնշիչներով երկարատև բուժումը կարող է բարդանալ ցիտոմեգալովիրուսի և սնկային վարակների պատճառով՝ հանգեցնելով մահվան:

○ *Թունայնություն*, որը կապված է դեղային փոխազդեցությունների հետ: Դա կարող է կապված լինել:

- ✓ դեղերի ներծծման փոփոխության հետ,
- ✓ նյութափոխանակության խանգարումների կամ արտազատման հետ,
- ✓ դեղադինամիկայի փոփոխությունների հետ:

Օրինակ, միելոտոքսիկ դեղերը ֆնիլբուտազոնի հետ կոմբինացված օգտագործման դեպքում մեծացնում են ֆեմիլբուտազոնի հեմատոտոքսիկության դրսևորումը:

❖ **B Տեսակի ռեակցիաներ**

Այս տեսակի ռեակցիաները կախված չեն դոզանից և, բացի դեղային անտանեկոթյունից, կապված չեն դեղանյութի դեղաբանական ակտիվության հետ: Դրանց հիմքում ընկած են օրգանիզմի անհատական առանձնահատկությունները՝ ալերգիաներ կամ ֆերմենտային համակարգերում գենետիկորեն պայմանավորված խանգարումներ: Այս տեսակի ռեակցիաների առանձնահատկությունն այն է, որ դրանք դժվար է կանխատեսել: Սովորաբար այս ռեակցիաները չեն նկարագրվում մինչև դեղի գրանցումը և հայտնաբերվում են, երբ դեղը շուկա է դուրս գալիս:

○ *Անբասկեղիություն*- դեղանյութի անցանկալի ազդեցություններից է, որը կապված է նրա դեղաբանական հատկությունների հետ և զարգանում է բուժական և ենթաբուժական չափաբաժիններով օգտագործելիս:

Կարող է դիտվել ցանկացած դեղի նկատմամբ անհատական անհանդուրժողականություն:

○ *Իդիոսինկրազիա* - դեղանյութերին ոչ բնորոշ ռեակցիաներ, որոնք չեն կարող բացատրվել դեղի դեղաբանական ակտիվությամբ: Դա օրգանիզմի անսովոր ռեակցիան է, որը կարող է լինել գենետիկորեն պայմանավորված (բնածին) կամ ձեռքբերովի (կրած հիվանդությունների հետևանքով):

«Իդիոսինկրազիա» տերմինը վերաբերում է որոշակի դեղի նկատմամբ գենետիկորեն պայմանավորված ախտաբանական ռեակցիային, որը բնութագրվում է հիվանդի մոտ կտրուկ աճող զգա-

յունությամբ՝ համապատասխան դեղի նկատմամբ՝ *անսովոր ուժեղ և (կամ) երկարատև*:

Իդիոսինկրազիան հիմնված է ֆերմենտային համակարգերի ժառանգական արատների հետևանքով առաջացած ռեակցիաների վրա: Դրանք ավելի քիչ են տարածված, քան ալերգիկ ռեակցիաները:

Օրինակ. Սուլֆոնամիդներով կան պրիմախինով բուժվելիս գլյուկոզա-6-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազի անբավարարությամբ հիվանդների մոտ զարգանում է հեմոլիտիկ սակավարյունություն:

Մեթիենոզոլոբինոետրոկտազի անբավարարությունը միտրատներով բուժման դեպքում հանգեցնում է մետհեմոզոլոբինեմիայի:

○ *Գերզգայունության ռեակցիաները կամ ալերգիկ ռեակցիաները* կապված են իմունոլոգիական մեխանիզմների ներգրավման հետ և ընթանում են մարմնի հյուսվածքների վնասմամբ:

Ալերգիկ ռեակցիաների պատճառը ալերգեններն են՝ անտիգեններ, որոնք առաջացնում են ալերգիկ ռեակցիաներ:

Դեղերի նկատմամբ զերզգայունության ռեակցիաների տեսակները

1. Անհապաղ տեսակի ալերգիկ ռեակցիա, որը միջնորդավորված է IgE-ով, որի դեպքում ալերգենի կրկնակի ներմուծումն օրգանիզմ (դեղի կամ նրա մետաբոլիտի սպիտակուցի հետ կոնյուգատի առաջացման պատճառով) ակտիվացնում է հակամարմինների ֆիքսացիան բջիջների վրա, որը նպաստում է կենսաբանական ակտիվ նյութերի ձերքագատմանը: Կլինիկորեն դրսևորվում է եղջացանով, Կլինկեի այտուցով, անաֆիլակտիկ շոկով կամ բրոնխակծկանքով:

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

Օրինակ՝ հեմոլիտիկ սակավարյունություն՝ առաջացած մեթիլ-դոֆալով, թրոմբոցիտոպենիա՝ առաջացած խինիդինով, գրանուլոցիտոպենիա՝ առաջացած սուլֆանիլամիդներով, դեղային կարմիր գայլախտ՝ առաջացած հիդրալազինով կամ պրոկաինամիդով:

3. Իմունակոմպլեքսային ռեակցիաներ, երբ հակաժինից և հակամարմնից կազմված իմուն կոմպլեքսներն ակտիվացնում են կոմպլեմենտը և նեյտրոֆիլների միգրացիան: Շրջանառվող կոմպլեքսները, նստելով փոքր տրամաչափի արյունատար անոթների պատերին, վնասում են նրանց, որը նպաստում է տարբեր կենսաբանական ակտիվ նյութերի, այդ թվում՝ լիզոսոմային ֆերմենտների ձեռքբաղմանը: Կլինիկորեն ավելի հաճախ դրսևորվում են վասկուլիտներով (անոթաբորբ), գլոմերուլոնեֆրիտով, ալվերոլիտով, շիճուկային հիվանդությամբ (տենդ, մաշկացան, քոր, հողացավեր, լիմֆադենոպաթիա): Իմունակոմպլեքսային ռեակցիաներ կարող են առաջացնել հակամանրէային (սուլֆանիլամիդներ և պենիցիլիններ) կամ հակացնցումային դեղերը (ֆենիտոին և կարբամազեպին):

4. Դանդաղեցված տեսակի գերզգայնության ռեակցիաներ, որոնք իրականանում են բջջային մեխանիզմներով: Սենսիբիլիզացված T-բջջները սինթեզում են տարբեր ցիտոկիններ, որոնք առաջացնում են բորբոքային ռեակցիա: Այն կարող է արտահայտվել դեղային կարմրուկանման ցանով, դեղի տեղային կիրառման դեպքում՝ կոնտակտային դերմատիտով (մաշկաբորբով):

Չնայած այն հանգամանքին, որ գրեթե բոլոր դեղանյութերը կարող են առաջացնել գերզգայնության ռեակցիաներ, կլինիկական պրակտիկան ցույց է տալիս, որ ալերգիկ ռեակցիաների զարգացման հավանականությունը տարբեր խմբերի դեղերի համար նույնը չէ: Ամենից հաճախ գերզգայնության ռեակցիաներն առաջանում են Բ-լակտամային հակաբիոտիկներ, ացետիլսալիցիլաթթու, կարբամազեպին, ֆենոբարբիտալ, ֆենիտոին և այլն կիրառելիս: Որոշ դեպքերում գերզգայնության ռեակցիաները կարող են առաջացնել ոչ թե հենց դեղանյութերը, այլ դրանց մետաբոլիտները:

Հարկ է նշել, որ, բացի դեղանյութերից, գերզգայնության ռեակցիաներ կարող են առաջացնել նաև դեղաձևերի մեջ առկա ներկանյութերը, ինչպես նաև սննդային հավելումները:

Ուստի դեղային ալերգիայի ախտորոշումը կատարվում է միայն այն դեպքում, երբ բացառվում է այլ գործոնների պատճառով գերզգայունության ռեակցիայի զարգացման հավանականությունը:

Գերզգայունության ռեակցիաները առավել հաճախ դիտվում են որպես դեղային բուժման բարդություններ: Ներկայացնենք դրանց համառոտ նկարագրությունը:

- *Անաֆիլաքսիան (անաֆիլակտիկ շոկ)* դեղային բուժման ամենածանր բարդությունն է, որը բնութագրվում է բարձր մահացությամբ: Ախտանիշները զարգանում են գրեթե անմիջապես դեղի ընդունումից հետո:

Չարգացման մեխանիզմը կապված է մեծ քանակությամբ *հիստամինի* արտազատման հետ, որն առաջացնում է ծայրամասային անոթային դիմադրության նվազում՝ հանգեցնելով զարկերակային ճնշման հարաճուն նվազման, բրոնխոսպազմի, բրոնխների լորձաթաղանթի այտուցվածության և խիտ բրոնխային սեկրեցիայի, ինչը հանգեցնում է ասթմայի նույնպիսի զարգացմանը:

- *Արյունարար համակարգում հանդիպող ալերգիկ ռեակցիաները ներառում են.*

- ✓ *Ալլաուրիկ անեմիա*, որը կարող է զարգանալ β -լակտամային հակաբիոտիկների կիրառումից,

- ✓ *Հեմոլիտիկ անեմիա*, որը նկատվում է պենիցիլինների, դիկլոֆենակի կիրառումից,

- ✓ *Թրոմբոցիտոպենիա*, որը հազվադեպ է զարգանում ալերգիկ մեխանիզմով դեղանյութերի կիրառումից,

- ✓ *Ազրանուլոցիտոզ*, որը առավել հաճախ զարգանում է ամփոփայիրինի (ներկայումս արգելված է արտադրությունը աշխարհի շատ երկրներում) կլոզապինի կիրառումից,

- ✓ *Նեյտրոպենիան* ազրանուլոցիտոզի հատուկ դեպք է, որը նկատվում է, օրինակ, ամփոփայիրին օգտագործելիս:

- *Հեպատոլոբուլոպատիաներ* նկատվում է իմունոգլոբուլինների կամ T-բջջների կողմից առաջացած լյարդի հյուսվածքի միջնորդավորված վնասման պատճառով: Սրանով ալերգիկ հեպատոտոքսիկությունը տարբերվում է թունավոր հեպատոտոքսիկությունից, որը

պայմանավորված է լյարդի վրա դեղանյութերի կամ դրանց մետաբոլիտների անմիջական թունավոր ազդեցությամբ:

- *Մաշկային ռեակցիաները* ներառում են կոնտակտային դերմատիտ, էրիթեմա, էպիթելի թունավոր նեկրոզ և այլ ռեակցիաներ: Որոշ դեպքերում նկատվում է այս ռեակցիաների հետաձգված զարգացումը: Այսպես, կոնտակտային դերմատիտի զարգացումը նկարագրվում է սուլֆանիլամիդ պարունակող քսուրի օգտագործումից 4 շաբաթ անց:

Գործոններ, որոնք որոշում են գերզգայունության ռեակցիաների զարգացման նախատրամադրվածությունը.

- *Ժառանգականություն* - ենթադրվում է, որ ալերգիկ ռեակցիաների զարգացման նախատրամադրվածությունը ժառանգական է և ոչ թե բուն ալերգիան:

- *Սեռ* – կանանց մոտ ավելի հաճախ են զարգանում ալերգիկ ռեակցիաներ, քան տղամարդկանց մոտ:

- *Հորմոնային ֆոն* - վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ ալերգիկ ռեակցիաները զարգանում են ավելի հաճախ, քան այլ տարիքային խմբերում: Հղիության ընթացքում ալերգիայի զարգացման հավանականությունն ավելի քիչ է, քան հղիության բացակայության դեպքում: Գերզգայունության ռեակցիաները ավելի հաճախ զարգանում են վահանաձև գեղձի հիպերֆունկցիա ունեցող մարդկանց մոտ, քան նորմալ գործող գեղձի կամ դրա հիպոֆունկցիա ունեցող անձանց մոտ: Գլյուկոկորտիկոիդների և կատեխոլամինների բարձր կոնցենտրացիաները նպաստում են I-III տիպի ալերգիկ ռեակցիաների, իսկ դրանց անբավարարությանը՝ IV տիպի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացմանը:

- *T-հելպերների վիճակ* - T-հելպերները հիմնական բջիջներն են, որոնք որոշում են իմունային պատասխանների զարգացման ուղիությունը: Գոյություն ունեն երկու տեսակի T-հելպերներ:

Առաջին տեսակի T-հելպերներ, որոնք արտադրում են γ -ինտերֆերոն, ուռուցքի նեկրոզի գործոն (TNF- α), IL-2 և միջնորդավորում են *բջջային իմունային պատասխանը* (ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտների ակտիվացում, IV տիպի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացում):

Սա նկատվում է *հիպերցինկեմիայի և մակերիկամների հիպոֆունկցիայի* ժամանակ:

Երկրորդ տեսակի T-հելպերներ, որոնք արտադրում են ինտերլեյկին-4, 10, 12 (IL-4, 10, 12) և առաջացնում են *հունորալ իմունիտետի ակտիվացում* (հակամարմինների արտադրություն, I-III տիպի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացման նախատրամադրվածություն): Սա նկատվում է *հիպոցինեմիայի և մակերիկամների հիպերֆունկցիայի* ժամանակ (ներառյալ սթրեսի պատճառով):

○ *Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաներ*

Կլինիկական առումով կեղծ ալերգիկ ռեակցիաներն ընթանում են նույն կերպ, ինչ ալերգիկ ռեակցիաները, սակայն դրանցից տարբերվում են զարգացման մեխանիզմով: Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաները *չունեն իմունաբանական փուլ և* սկսվում են ախտաքիմիական փուլից:

Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաների հիմնական պատճառներն են.

- ✓ հիստամինի և նրա անալոգների ավելցուկային ձերբազատումը,
- ✓ հիստամինի արտազատում պարատ բջիջներից և բազոֆիլներից,
- ✓ հիստամինի ինակտիվացման խանգարումները - նկատվում է հիպոալբումինեմիայի, էոզինոպեմիայի, լյարդի հիվանդությունների ժամանակ: Նաև որոշ դեղանյութեր (ՈՍՀԲ, լեյկոտրինեններ) կարող են արգելակել հիստամինի նյութափոխանակությունը:
- ✓ Թիրախային բջիջների վրա դեղերի ուղղակի ազդեցությունը (հակամալարիայի դեղերը և սուլֆոնամիդները կարող են առաջացնել հեմոլիզ, միտոքոնդրանտիոնը՝ թոքաբորբ, նովոկաինամիդը՝ գայլախտանման համախտանիշ և այլն):

❖ **C Տեսակի ռեակցիաները** զարգանում են դեղերի երկարատև կիրառման դեպքում, սովորաբար դրսևորվում են դեղային կայունության և/կամ կախյալության զարգացումով:

• Գեղային կայունություն կարելի է գնահատել այն դեպքերում, երբ դեղի ազդեցությունը չի վերականգնվում դեղաչափի մեծա-

ցումով, կամ էլ դեղի այնպիսի դեղաչափ կիրառելիս, որը սովորաբար դրսևորում է անցանկալի և վտանգավոր անբարենպաստ ազդեցություններ:

- Դեղային կախյալությունը բնորոշվում է հոգեֆիզիկական այնպիսի վիճակով, երբ անհրաժեշտություն է առաջանում դեղը մշտապես կամ պարբերաբար կիրառելու՝ դեղի ազդեցությունը զգալու, երբեմն էլ դեղի կիրառման դադարեցումով պայմանավորված անցանկալի ախտանշաններից խուսափելու նպատակով:

- Որոշ դեպքերում դեղային կախվածությունն ուղեկցվում է հանդուրժողականությամբ (տոլեռանտություն), այսինքն՝ դեղի ազդեցության թուլացում կամ բացակայություն, երբ այն կրկնակի է ներմուծվում:

Հանդուրժողականության ծայրահեղ դեպք է տախիֆիլաքսիան:

Դեղային կախվածությունը մի վիճակ է, որն ուղեկցվում է դեղանյութի կրկնակի ընդունման պահանջի հետ՝ դեղանյութի համման ախտանիշները վերացնելու համար (աբստինենցիայի համախտանիշ):

Ամենից հաճախ դեղային կախվածություն առաջացնում են.

- *Թմրաբեր ցավազրկողները*՝ մորֆին, տրիմեպերիդին, հերոին և այլն:

- *Հիպնոսացնող և հանգստացնող միջոցները*՝ էտամինալ, բարբիտուրատներ, մեպրոբամատ, բենզոդիազեպիններ:

- *Կենդրոնական նյարդային համակարգի խթանիչները և հալյուցինոզենները*՝ ֆենամին, պերվիտին, մեսկալին և այլն:

- *Բուսական պարրասպուրուկները*՝ ափիոն, կոկաին և այլն:

Սպորտում երբեմն օգտագործում են դոպինգ դեղեր: Վերջիններս բերկարատև օգտագործման դեպքում առաջացնում են դեղային կախվածություն, իսկ դրանց համման դեպքում՝ զարգանում է ռիկոշետ սինդրոմ:

Տարբերում են դեղային կախվածության հոգեկան և ֆիզիկական ձևեր:

Հոգեկան կախվածություն - հոգեբանական անկարողությունն է առանց դեղանյութի: Սովորաբար ուղեկցվում է տրամադրության անկմամբ, անինքնավստահության, անհարմարության, անհանգստության, վախի զգացողությամբ:

Այս դեպքում դեղի կրկնակի ընդունումը հանգեցնում է էյֆորիայի: Ամենից հաճախ դեղային կախվածությունը սկսում է զարգանալ հոգեկան կախվածությամբ:

Ֆիզիկական կախվածություն - ֆիզիկական անկարողությունն է՝ առանց դեղանյութի: Սովորաբար ուղեկցվում է հանման համախտանիշով՝ ցնցում, անքնություն, առատ թքա- և արցունքահոսություն, հոդացավեր, սրտխփոց, առիթմիա, արյան ճնշման փոփոխություններ և այլ սոմատիկ և ինքնավար ախտանիշներ: Բացի այդ, խանգարվում է հոգեկան գործունեությունը՝ կարող է զարգանալ ագրեսիա կամ ապատիա, վախ, կարոտ, անհանգստություն, դեպրեսիա և այլն:

Կան դեղանյութերից կախվածության հետևյալ տեսակները.

- *Թունամոլություն* (տոքսիկոմանիա) - հոգեակտիվ նյութերի նկատմամբ փափագի ավելացում (հոգեմիմետիկների նկատմամբ):
- *Թմրամոլություն* – թունամոլություն թմրամիջոցների նկատմամբ (թմրաբեր ցավազրկողներ, բարբիտուրատներ, էֆեդրինի ածանցյալներ):

○ *Հանման համախտանիշ* (աբստինենտային, ռիկոչետ համախտանիշ)

Դեղային կախվածությունը հանման համախտանիշի մասնավոր դեպք է, որը բնութագրվում է բարդ երևույթներով, որոնք առաջանում են դեղի կտրուկ դադարեցումից հետո: Սովորաբար հանման համախտանիշից կարելի է խուսափել՝ աստիճանաբար նվազեցնելով դեղերի դեղաչափը: Ամենից հաճախ հանման համախտանիշ զարգանում է հետևյալ խմբերի դեղերի կիրառման դեպքում.

- ✓ հորմոնալ դեղեր՝ գլյուկոկորտիկոիդներ և այլն,
- ✓ հակահիպերտոնիկ դեղեր՝ կլոնիդին,
- ✓ հակահեղձուկային դեղեր - β-ադրենոպաշարիչներ,
- ✓ բարբիտուրատներ,
- ✓ բենզոդիազեպիններ,
- ✓ անուղղակի հակակոագուլյանտներ՝ վարֆարին և այլն,
- ✓ H₂-հիստամինային պաշարիչներ՝ ցիմետիդին և այլն:

Որոշ դեպքերում դեղանյութերից կախվածությունը հանգեցնում է տոլերանտության (հանդուրժողականության) զարգացմանը՝ *դեղանյութի ազդեցության թուլացումը կրկնակի ընդունման դեպքում*: Արագ զարգացող տոլերանտությունը կոչվում է *տրանսիֆրաքսիա*:

Որոշ դեղեր օգտագործելիս (հակահիպերտենզիվ, ցավազրկողներ, լուծողականներ և այլն) դրանց արդյունավետությունը կարող է նվազել և զարգանալ տոլերանտություն (հարմարողականություն):

Դեղանյութերի նկատմամբ տոլերանտությունը կարող է լինել *հարաբերական* կամ *քացարձակ*:

- *Հարաբերական տոլերանտությունը* սովորաբար զարգանում է, երբ փոխվում է դեղանյութի դեղակիմետիկան (ներծծման նվազում, կենսաձևափոխման և արտազատման արագության մեծացում), ինչի հետևանքով դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում նվազում է:
- Դեղանյութի նկատմամբ *քացարձակ տոլերանտությունը* կապված չէ արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի նվազման հետ, այլ բջջային մակարդակում դրա ազդեցության փոփոխության արդյունք է:

Օրինակ, բրոնխիալ ասթմայով հիվանդներին β_2 -ադրենոմիմետիկներով երկարատև բուժումը կարող է ուղեկցվել բրոնխալայնացնող ազդեցության նվազմամբ՝ բրոնխների β_2 -ադրենոբնկալիչների քանակի և զգայունության նվազման պատճառով:

❖ **D Տեսակի ռեակցիաները** հետաձգված անբարենպաստ ազդեցություններ են, որոնցից անձնացնում են հետևյալ տեսակները.

- *մուրազեղություն*, որը հանգեցնում է հիվանդի գեմոմի փոփոխության,
- *քաղցկեղածություն* (կանցեռոզեցություն), որը նպաստում է քաղցկեղի զարգացմանը (Ադյուսակ 55),
- *արատրածություն* (*լեռատրոզեցություն*), որը հանգեցնում է պտղի անոմալիաների և հրեշաձմության զարգացմանը (Հավելված 5, Ադյուսակ 56):

Ուռուցք	Դեղեր
Հեպատոցելուլյար աղեւնոմա	Անաբոլիկ ստերոիդներ, հակաբեղմնավորիչներ
Ֆոկալ-հանգույցային հիպերպլազիա	Հակաբեղմնավորիչներ
Հեպատոցելուլյար կարցինոմա	Հակաբեղմնավորիչներ, անաբոլիկ ստերոիդներ, մետոտրեքսատ, անդրոգեններ
Էնդոմետրիումի նորագոյացություններ	Կոնյուգացված էստրոգեններ
Վահանաձև գեղձի ուռուցքներ	Յոդի իզոտոպներ

Աղյուսակ 55. *Դեղերի օրինակներ, որոնք կարող են ուռուցքի զարգացման պատճառ դառնալ:*

❖ Գլխի համառոտ ամփոփում

Դեղանյութերի օգտագործման ընթացքում անբարենպաստ ռեակցիաների առկայությունը նվազեցնում է բուժման արդյունավետությունը և որոշ դեպքերում պահանջում է դրա չեղարկում կամ ուղղում:

Անցանկալի ռեակցիաները կարող են դիտվել ցանկացած օրգանի կամ օրգան համակարգի կողմից: Որոշ դեպքերում դրանք չեն պահանջում որևէ արտաքին միջամտություն և միայն որոշակի անհանգստություն են պատճառում հիվանդին՝ նվազեցնելով բուժման արդյունավետությունը և վատթարացնելով հիվանդի կյանքի որակը: Այլ դեպքերում անհրաժեշտ է անցանկալի ռեակցիաների շարունակական մշտադիտարկում, որպեսզի դրանք չափից ավելի չդառնան: Եվ վերջապես, կան անցանկալի ռեակցիաներ, որոնք պահանջում են բուժման անհապաղ ճշգրտում:

Անցանկալի ռեակցիաները կարող են առաջանալ ցանկացած խմբի դեղերի օգտագործման դեպքում և դրանց զարգացման հավանականությունը մեծանում է դեղերի փոխազդեցության առկայության դեպքում (Տե՛ս Գլուխ 5):

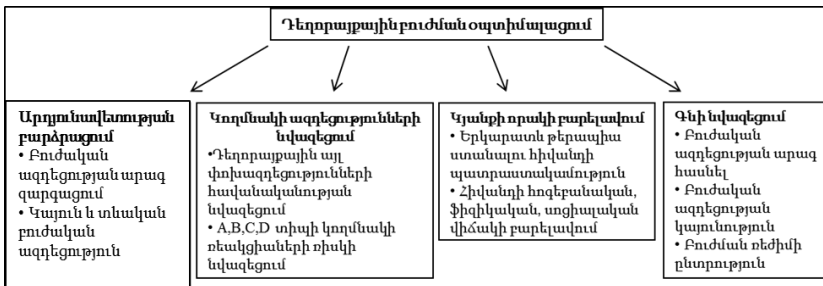
Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցությունները նվազագույնի հասցնելու, իսկ բուժականը՝ առավելագույնի հասցնելու համար իրա-

կանացվում է դեղային բուժման օպտիմալացում, որը քննարկված է հաջորդ գլխում:

Գլուխ 7. Դեղային բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացման սկզբունքները

*Բուժման արդյունավետությունը բարձրացնելու և կողմնակի ազդեցությունների քանակը նվազեցնելու նպատակով դեղերի ընդունման եղանակի և դեղաչափի ընտրությունը կոչվում է **բուժման օպտիմալացում**:*

- Դեղային բուժման օպտիմալացումն իրականացվում է հետևյալ նպատակներով (Նկար 27).
- ✓ բուժման արդյունավետությունը բարձրացնելու,
- ✓ նվազեցնելու կողմնակի ազդեցությունների հավանականությունը,
- ✓ հիվանդների կյանքի որակի բարելավման,
- ✓ անցկացվող բուժման ծախսերի նվազեցման համար:



Նկար 27. Դեղային բուժման օպտիմալացման հիմնական նպատակները

Կախված բժշկի կողմից սահմանված նպատակներից՝ առանձնացնում են բուժման հետևյալ տեսակները.

- *Էթիոլոգիա բուժում*՝ ուղղված հիվանդության պատճառի վերացմանը, օրինակ՝ վարակիչ հիվանդությունների դեպքում հակամանրէային միջոցների կամ թունավոր նյութերով թունավորման դեպքում՝ հակաթույնների կիրառումը:

- *Պաթոգենետիկ բուժում*՝ ուղղված հիվանդության զարգացման մեխանիզմների վերացմանը կամ ճնշմանը: Շատ դեղեր ունեն պաթոգենետիկ ազդեցություն՝ հիպոտենզիվ, հակաառիթմիկ, հակաբորբոքային, անտացիդ, հակադեպրեսիվ և այլն:
- *Միսպրոմապիկ բուժում*՝ ուղղված հիվանդության առանձին դրսևորումների վերացմանը կամ նվազեցմանը: Միսպրոմատիկ դեղերը ներառում են ցավազրկողներ, որոնք չեն ազդում հիվանդության պատճառի կամ մեխանիզմի վրա: Սակայն, որոշ դեպքերում (օրինակ՝ սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում) դրանք կարող են զգալիորեն ազդել պաթոլոգիական գործընթացի ընթացքի վրա՝ փաստորեն ունենալով պաթոգենետիկ ազդեցություն:
- *Փոխարինող բուժում*՝ իրականացվում է բնական կենսաբանական ակտիվ նյութերի անբավարարության դեպքում: Փոխարինող բուժման միջոցները ներառում են ֆերմենտային պատրաստուկներ, հորմոններ և դրանց անալոգներ, վիտամիններ, որոնք, առանց հիվանդության պատճառները վերացնելու, կարող են երկար տարիներ ապահովել մարմնի բնականոն գործունեությունը: Օրինակ, ինսուլինի պատրաստուկները չեն ազդում ենթաստամոքսային գեղձի ինսուլինի արտադրության վրա, սակայն հիվանդի ողջ կյանքի ընթացքում մշտական ընդունման պայմաններում ապահովում են նրա մարմնում անհրաժեշտի նորմալ նյութափոխանակությունը:
- *Կանխարգելիչ բուժում*՝ հիվանդությունների զարգացումը կանխելու համար: Կանխարգելիչ միջոցներ են որոշ հակավիրուսային, անտաբիոտիկ միջոցները, պատվաստանյութերը, շիճուկները և այլն:

Բուժման դեղակիներիկական օպորինալացումը առավել նպաստակա հարմար է անցկացնել հետևյալ դեպքերում.

- Ծանր վիճակում գտնվող հիվանդների մոտ, երբ բուժական էֆեկտին հնարավոր է հասնել միայն դեղերի առավելագույն չափաբաժինների օգտագործմամբ: Այս դեպքում զգալիորեն

նեղանում է թերապևտիկ միջակայքը, և մեծանում է դեղերի կողմնակի ազդեցությունների հավանականությունը: Առաջին հերթին դա վերաբերում է ցիտոստատիկ դեղերին և հակաբիոտիկներին:

- Մուր վիճակների վերացման ժամանակ: Այդ դեպքում դեղերը նախ նշանակվում են հարվածային (առավելագույն թուլատրելի) չափաբաժիններով, այնուհետև իրականացվում է երկարատև պահպանողական բուժում: Այսպիսի դեղերից են՝ սրտային գլիկոզիդները, բրոնխոլայնացնողները, հորմոնները, հակացնցումայինները:
- Դեղեր, որոնց գերդոզավորումը ուղեկցվում է կենսական կենտրոնների՝ անոթաշարժ և շնչառական (ընդհանուր անզգայացման միջոցներ), արգելակմամբ:
- Եթե անհրաժեշտություն կա դեղորայքի երկարատև ընդունման, հատկապես ծանր օրգանական հիվանդությունների ֆոնին: Հարկ է նշել, որ դեղերի երկարատև ընդունումը կարող է հանգեցնել դրանց կենսաձևափոխության փոփոխության և օրգանիզմում դեղերի և դրանց մետաբոլիտների կուտակման: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել հակահիպերտենզիվ, ներառյալ միզամուղ և հակահեղձուկային, հակաէպիլեպտիկ և հակապարկինտոնյան, հակամանրէային դեղերին:
- Նեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղեր նշանակելիս (Աղյուսակ 56):

Նեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղեր	
Ամինոգլիկոզիդային հակաբիոտիկներ	Լիթիումի աղեր
Հակաառիթմիկ դեղեր	Թեոֆիլին
Հակակոագուլյանտներ	Լ-Թիրոքսին
Ասպիրին	Եռցիկլիկ հակադեպրեսանտներ
Վալպրոյաթթու	Ֆեմիստին
Վանկոմիցին	Ֆենոբարբիտալ
Դիգոքսին	Խինիդին

Կարբամազեպին	Քլորամֆենիկոլ
Կոնյուգացված էստրոգեններ	Ցիկլոսպորիններ
Սետոտրեքսատ	Էսբերացված էստրոգեններ
Պրոկալինամիդ	
Ոչ գծային դեղակինետիկայով դեղեր	
Հիդրալազին	Սալիցիլատ
Վալպրոաթթու	Թեոֆիլին
Վերապամիլ	Ֆենիտոին
Կարբամազեպին	Էթանոլ
Պրոպրանոլոլ	

Աղյուսակ 56. Դեղեր, որոնք պետք է նշանակվեն զգուշությամբ:

Սովորաբար, դեղանյութի ընդունված չափաբաժնի ավելացմամբ, արյան մեջ դրա կոնցենտրացիան մեծանում է: Հետևաբար, ընդունվող դեղի դոզան ավելացնելով կամ նվազեցնելով հնարավոր է ավելացնել կամ նվազեցնել դրա կոնցենտրացիան ազդեցության տեղում:

Դրան համապատասխան, կարելի է ընտրել ներմուծվող դեղի առաջին դոզան: Դոզակախյալ ազդեցությամբ դեղերի օրինակներ ներկայացված են Աղյուսակ 57-ում (Հավելված 6):

Դոզակախյալ ներծծմամբ դեղերի համակարգային կենսամատչելիությունը որոշվում է երեք հիմնական գործոնով.

- ստամոքս-աղիքային համակարգում դեղաձևի լուծելիությամբ,
- աղիների պատի թաղանթներով դեղանյութի տեղափոխման մեջ ներգրավված մեխանիզմների հազեցվածությամբ,
- լյարդային նյութափոխանակության հազեցվածությունը լյարդով առաջին անցման ժամանակ:

Մի շարք դեղերին բնորոշ է արյան պլազմայում դրանց կոնցենտրացիայի և ընդունված դոզայի միջև ոչ գծային կախվածություն:

Այս երևույթի հիմնական պատճառներն են.

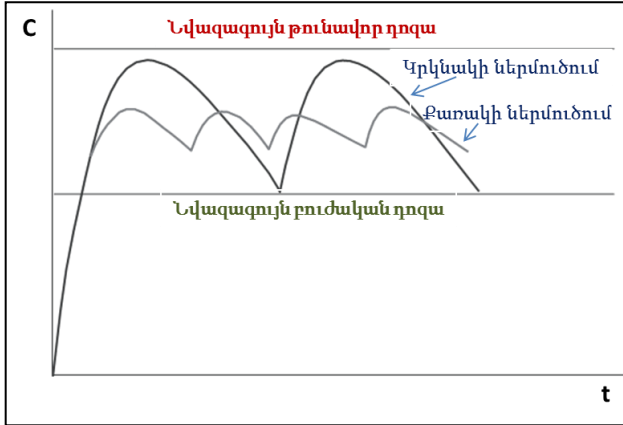
- դեղանյութի դոզան բարձրացնելիս նրանց կենսամատչելիու-

թյունը աճում է,

- ներքին ընդունման դեպքում վատ լուծվող դեղերի դոզան բարձրացնելիս ներծծումը նվազում է,
- դեպքեր, երբ դեղաբանական ակտիվությանը է օժտված դեղի մետաբոլիտը:

Շատ դեպքերում անհրաժեշտ է իրականացնել երկարատև բուժում, այսինքն՝ անհրաժեշտություն է առաջանում դեղի բազմակի ներմուծում: Դեղանյութի բազմակի ներմուծման դեպքում կարող է նկատվել այն նյութափոխանակող ֆերմենտների ինդուկցիա/արգելակում, ինչը հանգեցնում է դեղի էլիմինացիայի արագության փոփոխության:

- Ամենապարզ դեպքում անհրաժեշտ է, որ *դեղանյութի կոնցենտրացիան բուժման ողջ ընթացքում լինի թերապևտիկ ցիկլում*, այսինքն՝ գերազանցի նվազագույն թերապևտիկ և ցածր լինի նվազագույն թունավոր դոզայից:
- Ընդհանուր առմամբ, հնարավոր է պահանջել դեղակինետիկական կորի տակ գտնվող մակերեսի միմիալացում/մաքսիմալացում, դեղանյութի ընդհանուր ներմուծված դոզայի նվազեցում (բուժման արժեքը նվազեցնելու համար) և այլն:
- Առաջին դոզան ընտրվում է այնպես, որ դեղանյութի կոնցենտրացիան չգերազանցի նվազագույն թունավոր դոզային և միևնույն ժամանակ լինի ավելի բարձր, քան նվազագույն բուժականն է: Դեղանյութի ներմուծման երկրորդ դոզան ընտրվում է այնպես, որ արյան մեջ նրա կոնցենտրացիան երբեք պակաս չլինի նվազագույն բուժական դոզայից (Նկար 28): Նմանատիպ ձևով է ընտրվում նաև երրորդ, չորրորդ դոզաները և այլն: Միևնույն ժամանակ, ավելի հեշտ է ներմուծվող դեղի ընդունման ռեժիմն ընտրել հաստուկ համակարգչային ծրագրերի միջոցով:



Այսպիսով՝

- Բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացումը թույլ է տալիս.
 - բարձրացնել անցկացվող բուժման արդյունավետությունը,
 - նվազեցնել կողմնակի երևույթների հավանականությունը,
 - հաշվի առնել դեղերի հնարավոր փոխազդեցությունները, ինչպես նաև հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները:
- Դեղակինետիկական օպտիմալացումն անհրաժեշտ է կոմպլեքս բուժումներ անցկացնելիս, ինչպես նաև նեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղեր օգտագործելիս:
 - Դեղակինետիկական օպտիմալացումը ենթադրում է թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման առկայություն, որը թույլ է տալիս պարզել դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան մեջ և, համապատասխանաբար, ընտրել բուժման սխեմաներ, որի դեպքում դեղանյութի կոնցենտրացիան բուժման ողջ ընթացքում կլինի թերապևտիկ միջակայքում:
 - Եթե կան նմանատիպ արդյունավետությամբ մի քանի այլընտրանքային բուժումներ, ապա իրականացվում է բուժման ֆարմակոտնտեսական օպտիմալացում՝ օպտիմալացնելով բուժման հնարավոր ծախսերը:

➤ Կլինիկական փորձարկումների և թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման տվյալների համադրումը թույլ է տալիս որոշակի կլինիկական իրավիճակում գտնվող բժշկին օպտիմալացնել բուժումը՝ «բուժումը տանելով հիվանդի համար առավելագույն օգուտ ստանալու ուղղությամբ», ինչպես նշված է Հիպոկրատի երդման մեջ: *Ի վերջո, դեղային բուժումն նշանակելու անհատական մոտեցումը հնարավորություն է տալիս իրականացնել բժշկության հիմնական սկզբունքը՝ բուժել ոչ թե հիվանդությունը, այլ հիվանդին:*

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

Բուժման դեղակլինետիկական օպտիմալացումը թույլ է տալիս.

- բարելավել բուժման արդյունավետությունը,
- նվազեցնել կողմնակի ազդեցությունների հավանականությունը,
- հաշվի առնել դեղերի հնարավոր փոխազդեցությունները, ինչպես նաև հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները:

Բուժման դեղակլինետիկական օպտիմալացում անհրաժեշտ է կոմպլեքս բուժման ժամանակ, ինչպես նաև նեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղերի օգտագործման դեպքում: Դեղակլինետիկական օպտիմալացման իրականացումը ենթադրում է թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման առկայություն, որը թույլ է տալիս պարզել դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան մեջ և, համապատասխանաբար, ընտրել բուժման սխեմաներ, որպեսզի դեղանյութի կոնցենտրացիան բուժման ողջ ընթացքում լինի թերապևտիկ տիրույթում:

Եթե կան նմանատիպ արդյունավետությամբ մի քանի այլընտրանքային բուժման սխեմաներ, ապա իրականացվում է բուժման դեղատնտեսական օպտիմալացում՝ օպտիմալացնելով բուժման հնարավոր ծախսերը:

Դեղակլինետիկական և ֆարմակոտնտեսական հաշվարկների համար, մինչև դեղանյութերի համատարած կիրառումը, գործնականում իրականացվում են դրանց կլինիկական ուսումնասիրություններ:

Կլինիկական հետազոտությունների և թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման տվյալների համադրումը թույլ է տալիս կոնկրետ կլինիկական իրավիճակում գտնվող բժշկին օպտիմալացնել բուժումը՝ «բուժումը տանելով հիվանդի համար առավելագույն օգուտ ստանալու ուղղությամբ», ինչպես նշված է Հիպոկրատի երդման մեջ: Ի վերջո, դեղային բուժում նշանակելու ամհատական մոտեցումը հնարավորություն է տալիս իրականացնել բժշկության հիմնական սկզբունքը՝ բուժել ոչ թե հիվանդությունը, այլ հիվանդին:

Եզրակացություն

Ինչպես ցույց են տալիս բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալները, միլիոնավոր մարդկանց մոտ նկատվում են դեղային բուժման ծանր, երբեմն անդառնալի բարդություններ: Ամեն տարի, ըստ տվյալների, ԱՄՆ-ում դեղանյութերի չարաշահման հետ կապված մահերի թիվը հասնում է հարյուր հազարների: Դեղային կողմնակի ռեակցիաների զարգացման հետ կապված՝ 3,5-8,8 մլն մարդ հոսպիտալացվում է, և 100-200 հազար հիվանդ մահանում է: Դեղային բուժման բարդությունները մահացության պատճառների շարքում զբաղեցրել են 4-6-րդ տեղերը՝ սրտանոթային, ուռուցքաբանական, բրոնխաթորային հիվանդություններից և վնասվածքներից հետո:

Նման վիճակագրություն նկատվում է նաև այլ երկրներում: Այսպես, Ֆրանսիայում 2018թվականին հոսպիտալացումների մինչև 12%-ը կապված է եղել դեղային բուժման հետևանքով առաջացած անցանկալի երևույթների հետ: Գերմանիայում մույն ցուցանիշը կազմել է 6,3%:

Ինչպես ցույց է տալիս միջազգային պրակտիկան, դեղային բուժման ժամանակ անցանկալի ռեակցիաների մեծ մասը կապված են բժշկական սխալների հետ: Կարելի է առանձնացնել հետևյալ հիմնական սխալները.

- սխալ ախտորոշում, որը հանգեցնում է բուժման համար դեղի սխալ ընտրությանը,
- դեղի սխալ դոզավորում (առանց հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները, հնարավոր դեղային փոխազդեցությունները հաշվի առնելու),
- ախտորոշիչ հետազոտություն չկիրառելը կամ դրա արդյունքների սխալ մեկնաբանումը,
- նորմայից շեղված արդյունքներ ստանալը և հետո միջոցներ չձեռնարկելը,
- այլ բժշկական հրահանգների չկատարելը:

Համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների համաձայն՝

բժշկական ամենատարածված սխալը դեղի ոչ ճիշտ ընտրությունը կամ նշանակումն է: 56% Դեպքերում նման սխալները կապված են դեղանյութի չափաբաժին նշանակելու հետ՝ առանց հաշվի առնելու հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները, 34%-ը՝ բուժման անբավարար տևողության, 10%-ը՝ միջին մասնագիտացված բժշկական անձնակազմի և ներհիվանդանոցային դեղատան աշխատակիցների սխալների հետ: Սիւնույն ժամանակ, դեղանյութերի չափաբաժինների սխալ նշանակման հետ կապված սխալները պոտենցիալ կանխարգելելի են, եթե ժամանակին օգտագործվեն թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման և բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացման սկզբունքները:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Միրզոյան Ն. Ռ., Բաղդասարյան Մ. Գ., Սարգսյան Ս. Ա., Կլինիկական ֆարմակալոգիա, ուսումնական ձեռնարկ, մաս I, 2019:
2. Кукес В. Г., Клиническая фармакокинетика, 2009, 432 с.
3. Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor, Basic and Clinical Pharmacology Fifteenth Edition, 2020, 1328 p.
4. Larry A. Bauer, Applied Clinical Pharmacokinetics, Second Edition, 2014, 881 p.
5. Robin L. Southwood, Virginia H. Fleming, Gary Huckaby, Concepts in clinical pharmacokinetics, Seventh Edition, 2018, 290 p.
6. Sunil S. Jambhekar, Philip J. Breen, Basic Pharmacokinetics, 2012, 492 p.
7. Thorsteinn Loftsson, Essential Pharmacokinetics, A Primer for Pharmaceutical Scientists, 1st Edition, 2015, 178 p.

Հավելված 1

Կենսաբանական առանձնահատկություն	Կլինիկական դրսևորումներ	Հիմնական ֆերմենտ, ընկալիչ և այլ բջջային կառույցներ	Առաջացման հաճախականություն	Գեղեր
Գերբիզոբիների դանդաղ հիլոբոսիլացում	Նյութափոխանակության դանդաղացման դեպքում բունավոր ազդեցության գարգացում	CYP2D6	5-10% կովկասցիներ 3,8% մեզոլոիդներ 1% արաբներ 0,9% մոնղոլոիդներ	Գերբիզոբիան, Գերբալոմեթրոֆան, Մետոպրոլ, Կոտերին
S-Մեֆեմիտոլիմի դանդաղ հիլոբոսիլացում	Նյութափոխանակության դանդաղացման դեպքում հանգստացմու ազդեցության գարգացում	CYP2C	16% մոնղոլոիդներ 3-5% եվրոպացիներ	Գիսազեպամ
Իզոմիլազոլի առաջ կամ դանդաղ ազդեցության գարգացում	Դանդաղ ազդեցության դեպքում հնարավոր է բունավոր ազդեցության գարգացում:	N-Ազետիլարամաֆերազ	59% հնդկներ՝ հարավային շրջանների 58,6% եվրոպոիդներ 54,6% մեզոլոիդներ 22% չինացիներ 12% ճապոնացիներ 10,5% էսիմոսներ	Կլոնազեպամ, Հիդրալազին, Սուֆամեոազին, Սուլֆասալազին
Մուկոնիդրոլիմի դանդաղ հիլոբոսիլացում	Շնչառական խանգարումներ	Պլավանային Խոլինեստերազա (կերծ Խոլինեստերազ)	1-ը 2500 մարդուց աշխարհում 10% Իրաններ 7% սլովակներ	Մուկոնիդրոլիմի

				2,5% հարավային շրջանների հողիկներ	
Տվյալներ չկան:	Հակակորագուրամների նկատմամբ հարմարողականություն	Լյարդի ընկալիչի կամ ֆերմենտի խախտում, որն ուղեկցվում է վիտամին K-ի նկատմամբ զգայունության նվազմամբ:	Լյարդի ընկալիչի կամ ֆերմենտի խախտում, որն ուղեկցվում է վիտամին K-ի նկատմամբ զգայունության նվազմամբ:	Տվյալներ չկան:	Վարքաբարձ
Տվյալներ չկան:	Հեմոլիզի պատասխան մի շարք դեղանյութերի ներմուծման		Գլյուկոզա-6-Ֆոսֆատ դեհիդրոգենազ	Մոտ 100 միլիոն մարդ աշխարհում Ավելի տարածված է մալարիայի պլազմոնդիումի համաճարակային տարածման վայրերում:	Ացետամիլիո, Նիտրոֆունգաններ, -Զլորամֆենիլիոլներ և այլն
Տվյալներ չկան:	Մարմնի ջերմաստիճանի անվերահսկելի բարձրացում (չարորակ հիպերթերմիա), նկատային ցնցումներ		Ca ²⁺ կապող սպիտակուց	Անզգայացման ենթարկվող 15000 մարդուց մոտավորապես 1-ի մոտ	Անզգայացնող միջոցների մեծ մասը, հասակավես միելոնեարքանոները
Պերօքսիդների և հիդրոպերօքսիդների նյութապիո-	Լ մոլերի խոցոտում, ավելողային գանգրենա, լեղերի ատրոֆիա,		Կատալազ	Աշխարհում նկարագրվել է ավելի քան 100 հիվանդի	Ջրածնի պերօքսիդ, սպիրտներ

խանակության արագության նվազում	ատտամների կորուստ		մոտ:		Ցիզապրիլ, Դեֆլաքսամին, Էրիթրոմիցին, Հալոպերիդոլ, Պենտամիդին, Պիմոզիլոլ, Ռիսպերիդոն, Տամբուսիֆեն, Սպարֆլորասցին, Տերֆենալին
K + մղանցքների ակտիվացման արագության դանդաղեցում	QT միջակայքի չափից շատ երկարացում	Սրտի K ⁺ մղանցքներ	Տվյալներ չկան:		
Վիտամին D-ի նկատմամբ հյուսվածքների ռեգիստենտակունություն	Ոսկրերի հանքայնացման նվազում	Վիտամին D-ի ընկալիչներ	Տվյալներ չկան:		Վիտամին D
6-Մերկապտոպրոլինի դանդաղ S-մեթիլացում	Նյութափոխանակության խախտման դեպքում հնարավոր է ծանր բունակոր բարդությունների զարգացում, մերուռյալ սրտային անբավարարություն:	Թիոպրոլին S-Մեթիլտրանսֆերազա	300 հոգուց 1-ը աշխարհում ունի չափազանց ցածր ֆերմենտային ակտիվություն կամ ֆերմենտային ակտիվություն բացակայություն:		Ազալիտային

Պրիմիտիվների դանդաղ կամ արագ նյութափոխանակություն	Նվազման դեպքում՝ բուժնական բարորությունների զարգացում, աճի դեպքում՝ բուժման նկատմամբ ռեզիստենտակառուցում:	Դիֆիլթերոպիլիդինդեֆիլթոգենագա	ճարմնացիվներ 17% մեգրոխոլներ 14% էպրոպիլոներ Աշխարհում 3% մարդու մոտ ֆերմենտների ակտիվությունը նվազած է, իսկ <1: 1000 հոգուց մեկի ֆերմենտային ակտիվության աճ:	5-Ֆատուրաջիլ
---	---	-------------------------------	---	--------------

Աղյուսակ 25. Որոշ էլիմինյական, կենսաբիոլոգիական և զեննոթիկական առանձնահատկություններ, որոնք որոշում են դեղերի դեղատիների կան և դեղատիներին:

Հավելված 2

Ֆերմենտ	Հիմնական ակտիվներ	Մոտացիաներ	Ֆունկցիայի փոփոխություն	Ալերի համընթացումը համախառնություններ, %			
				Եկու-պոլիմեր	Մոնոպոլի-մեր	Նեգ-րոլիմեր	Երով-պիացի-ներ
CYP2A6	CYP2A6*2	Leu160-ը His	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	1-3	0	ՀՈ	ՀՈ
	CYP2A6del	Գենի դելեցիա	Ֆերմենտը չի արտադրվում:	1	15	ՀՈ	ՀՈ
CYP2C9	CYP2C9*2	Arg144-ը Cys	Օբսոբոլեոնով ազդեցության նկատմամբ խնամակցության նկատմամբ	8-13	0	ՀՈ	ՀՈ
	CYP2C9*3	I1359-ը Leu	Մորստրատի ակտիվացման խախտում	6-9	2-3	ՀՈ	ՀՈ
CYP19	CYP19*2	Քրոմոսոմային արբերացիա	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	13	23-32	13	14-15
	CYP19*3	Լրացուցիչ ստոպ-կոդոն	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	0	6-10	ՀՈ	0-2
CYP2D6	CYP2D6*2xN	Գենի կրկնա-պատկում կամ բազմակրկնա-պատկում	Ֆերմենտի ակտիվ-ությունը նվազում	1-5	0-2	2	10-16

CYP2D6*4	Սպլայսինգի խախտում	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	12-21	1	2	1-4
CYP2D6*5	Գենի ռեյնցիա	Ֆերմենտը չի արտաարվում:	2-7	6	4	1-3
CYP2D6*10	Pro34 -ը Ser, Ser486-ը Thr	Անկայուն ֆերմենտ	1-2	51	6	3-9
CYP2D6*17	Thr107-ը Ile, Arg296-ը Cys, Ser486-ը Thr	Սուբստրատների նկատմամբ խնա- նակցությամբ նվա- զում	0	ՉՈ	34	3-9

ՉՈ-չի որոշվում:

Աղյուսակ 26. *Տարբեր ցիտոքրոմ P450 իզոֆորմների համախառնությունը*

Հավելված 3

Պեղ	Խումբ	Տարիք	Քաշ, կգ	Կենսամատչելիություն (ներքին ընդունման դեպքում)	Քաշխման քվադրաթվակ, Լ	Երկարմային կիրեն, Լ/ժ	Արտաներկանային կիրեն, Լ/ժ
Դիզոբալին	Երիտ.	28	71	40—70	760	8,5	3,5
	տարեցմեր	74	68	60	476	3,5	1,4
	երեխաներ	8,9	32	SQ	690	93	—
Դիֆենիլդրամին	մեծահաս.	32	70	SQ	1223	98	—
	տարեցմեր	69	71	SQ	966	50	—
	20-39 տարեկան	26	76	SQ	SQ	18	—
Յելոլիպին	40-59 տարեկան	52	88	SQ	SQ	24	—
	60-80 տարեկան	68	77	SQ	SQ	29	—
	մեծահաս. տարեցմեր	SQ	SQ	SQ	1,65*	23,4*	—
Լ.Լոդրպա	տարեցմեր	SQ	SQ	SQ	1,01*	14,2*	—

Աղյուսակ 28. Տարբեր գույքային խմբերում մի շարք դեղերի դեղակիրակայի համեմատությունը

SQ - տվյալներ չկան:

* Կերտահաշվարկված 1 կգ քաշի համար

Հավելված 4

Ուեակցիայի տեսակ	Բնութագիր	Օրինակներ	Հիվանդի կառավարում
Դոզայի հետ կապված (dose-related)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Հաճախակի ✓ Կապված է դեղի դեղաբաժանական ազդեցության հետ ✓ Կամխատենելի են ✓ Ցածր մահացություն 	<ul style="list-style-type: none"> • Դիզոբսիանի բուժանոթային • Մեդուտոմինոլային համախտանիշ՝ մոնոամինի հետզափման արգելակիչներ նշանակելիս 	<ul style="list-style-type: none"> • Դոզայի կրճատում կամ դադարեցում
Դոզայից անկախ (non-dose-related)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Հազվադեպ ✓ Կապված չեն դեղի դեղաբաժանական ազդեցության հետ ✓ Անկամխատենելի են ✓ Բարձր մահացություն 	<ul style="list-style-type: none"> • Ալերգիկ ռեակցիաներ պեմրցիլի-նի նկատմամբ • Կեղծ պերզիկ ռեակցիաներ • Բոլիոսիմերագիա 	<ul style="list-style-type: none"> • Չեղարկում և հրաժարում հետագա կիրառումից
Դոզա և ժամանակ կախյալ (dose-related and time-related)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Հազվադեպ ✓ Կապված են կուտակման և դոզայի հետ 	<ul style="list-style-type: none"> • Հիպոբավամո-հիպոֆիզային համակարգի ճնշումը գլյուկոկորտիկոիդներով 	<ul style="list-style-type: none"> • Դոզայի կրճատում կամ դադարեցում • Բուժման դադարեցումը կարող է աստիճանաբար լինել
Ժամանակից կապված (time-related)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Հազվադեպ ✓ Սովորաբար կախված են բրզայից ✓ Դեղային բուժման մեկնարկից ուրոշ ժամանակ անց ի հայտ են գալիս կամ դառնում ակնհայտ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Կարցինոգենեզ ✓ Տարոլիտիդ դիսկրմեզիա 	<ul style="list-style-type: none"> • Հաճախ անդարձելի և անուժելի

<p>Հանձնան րեակցիա (withdrawal)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Հավարեալ ✓ Առաջանում են դեղային բուժման դարարեցումնից հետո 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Օպիատների հանձնան համախտաամիչ ✓ Սրտամկանի լիշեմիա Բ-արրեմոպաշարիչների դարարեցումնից հետո 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Վերանշանակում և աստիճանաբար հանմում
<p>Անհաջող բուժում (failure therapy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Հանախակի ✓ Դոզայից կախված ✓ Հանախ պայմանավորված են դեղերի փոխադրեցութաանք 	<ul style="list-style-type: none"> • Ներքին ընդունման հակադերմապոլիչների ոչ ճիշտ դոզավորում, հատկապես հատուկ ֆերմենտային խթանիչներ օգտագործելիս 	<ul style="list-style-type: none"> • Դոզայի փոփոխութաանք • Հաշվի առնել տրեկցող բուժման ազդեցութաանք

Աղյուսակ 52. Անցանկալի րեակցիաների դասակարգումը՝ կախված րեղերի չախարածնից և գարգազման ժաանակից

Հավելված 5

Պեղեր	Արատներ կենսամիջոցների մաս	Արատներ մարդկանց մաս
Կտրտիկատերտիլոյներ	Քիմքի ճեղքվածք, որմաշարի և կողերի թերություններ	Քիմքի ճեղքվածք
Անոլոզեններ	Իզակամ պտղի մագակալում	Վրիլիացում, շրթունքների միածուլում, կլիտորային իիպերտրոֆիա
Անգզայացնող միջոցներ	Կմայխի արատներ	Վիժում, բազմաթիվ արատներ
Անորենկտիկ դեղեր	Աչքերի, սրտի և կմայխի արատներ	Մոտանորային համակարգի արատներ և այլ անոմալիաներ
Հանգստացնողներ	Քիմքի ճեղքվածք և մատների արատներ	Բազմաթիվ արատներ
Հակատուրքային դեղեր	ԿՆՀ-ի, աչքերի, սրտի, կմայխի արատներ, քիմքի ճեղքվածք	Բազմաթիվ արատներ
Հակացնցումային դեղեր	Արական պտուղի ֆեմինիզացիա և իզակամ սեռի պտուղի վիրիլացում, քիմքի և շտրթերի ճեղքվածք, կմայխի և ներքին օրգանների արատներ	Պտղի իիդանտոինային և տրիմենտալի-նային համակառուցված, իզակամ պտղի վիրիլացում
Հակալեպտեսանտներ	Կմայխի արատներ	Վերջույթների զարգացման արատներ
Հակալատրոզեններ	Քիմքի ճեղքվածք, ոսկորների աննորմալ դիրք, ձկարանների դիսգենեզ	Դատոնի համակառուցված և նյարդային համակարգի արատներ
Հակասնկային դեղեր	Քիմքի ճեղքվածք և բազմաթիվ արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Հակահիստամինային դեղեր	Քիմքի ճեղքվածք	Հայտնաբերված չեն:
Հակահիպերենգիվ դեղեր	Կատարակտա, վերջույթների, սրչի, կմայխի արատներ	Հայտնաբերված չեն:

Հակամավարիային ղեկեր	Աչքի արատներ և խտրություն	Խուլություն, մերթիմ օրգանների և վերջույթների արատներ, մտավոր հետամնացություն, կեղծ հերմաֆրոդիտիզմ
Նեյրոլեպտիկներ	Քիմքի ճեղքվածք և էնցեֆալիա	Վիժում, կատարակտա, արտի արատներ
Հակաֆոլիորիային դեղեր	Վահանան գեղձի հիպերտրոֆիա, ծուռաբություն, աչքերի գարգացման արատներ, լսողության խանգարումներ	Խոպտայիս, մտավոր հետամնացություն
Հակատուբերկուլոզային դեղեր	Կողոսկրների արատներ, քիմքի ճեղքվածք և spina bifida	Էնցեֆալոպալիա և գարգացման փոքր անոմալիաներ
Հակավիրուսային դեղեր	Բազմաթիվ արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Կոֆեին	Քիմքի ճեղքվածք և մատների արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Լեռանուղ դեղեր	Կնճախի արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Միզամուղներ	Վերջույթների, մատների արատներ, երիկանների հիպերտրոֆիա	Հայտնաբերված չեն:
Էստրոգեններ	Հերմաֆրոդիտիզմ, արտի և կաթնագեղձերի արատներ, քիմքի ճեղքվածք	Վիրիլացում, ԿՆՀ-ի և մերթիմ օրգանների արատներ, հեշտոցի բաղկվել
Հակակազալյանտներ	Վիժում, պտղի մահ, արյունահոսություն, քիմքի ճեղքվածք	Քբի հիպերպլազիա, ոսկորների հատիկավորություն, բրախիլապոլիա, մտավոր հետամնացություն
Հակաբերդնավորիչներ (նոլուրյան ըմբացբում)	Քիմքի ճեղքվածք	Վերջույթների, ողնաշարի և մերթիմ օրգանների արատներ
Հիպոգլիկեմիկ դեղեր	Քիմքի ճեղքվածք, աչքերի, արտի, կնճախի արատներ	Վերջույթների, արտի, ալկանցների և մատների արատներ

Պենիցիլին	Վերջույթների և մատոնների արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Հիսոբիգի հորմոններ	Քիմքի ճեղքվածք, աչքերի, կմախքի, ԿՆՀ-ի արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Պրոգեստատագեններ	Վիրիլացում, կառուցվածքային բերություններ, քիմքի ճեղքվածք, ծոռաբաբություն, գլխի և պոչի արատներ	Արտաքին սեռական օրգանների վիրիլացում
Հոգեմետ դեղեր	ԿՆՀ-ի արատներ	ԿՆՀ-ի, վերջույթների արատներ
Սալիցիլատներ	Կմախքի զարգացման արատներ	Նորածնի մարմնի քաշի նվազում, մախածննդյան և հետծննդյան մահացություն աճ
Նատրիումի բարբիտալ	Բազմաթիվ արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Մորնապտոմիցին	Հայտնաբերված չեն	Լսողության ախտահարում
Տետրացիկլիններ	Ներքին օրգանների և կմախքի արատներ	Կատարակտա, սատանների գույնի փոփոխություն, ուկրոներում դեղի կուտակում
Մետտուրեքսատ	Անոմալիաներ վերջույթների զարգացման մեջ	Մատոնների, գամգի, կողերի անոմալիաներ
Ամինոպետրիլ	Գամգի, աչքերի, վերջույթների, պոչի անոմալիաներ	Հիյուրոգեֆալիա, քիմքի ճեղքվածք, աճի դանդաղում, գամգի ուսկրացում
6-Մերկապտոպոլին	Վերջույթների և պոչի անոմալիաներ	Վերջույթների անոմալիաներ, հիպոտրոֆիա

Աղյուսակ 56. Դեղերից առաջացած հիմնական աննապարտաժամ արտադրանքը

Հավելված 6

Պետական տիրույթի փուլ և մեխանիզմ	Պետություն	Պետական տիրույթի առանձնահատկությունները
Ներծուներ առանձն-տիրույթի համակարգում		
Փոխարձան հազցվածությունը ավարտվում է	Ամբարձիկ	Կենսամատչելիության նվազում
Ցածր լուծելիություն	Գրգռիչություն	Կենսամատչելիության նվազում
Նախահամակարգի նյութափոխանակության հազցվածություն	Նիկարոլային	Կենսամատչելիության նվազում
Տեղափոխում		
Պլազմային սպիտակուցների հազցվածություն	Նապոլեոն	Չկապված մասնաբաժնի աճ, ԲԾ-ի աճ
Երկամային արտազատում		
Ակտիվ սնկերային հազցվածություն	Պենիցիլին	Երկամային կիրենայի նվազում
Ակտիվ ռեպարացիայի հազցվածություն	Վիտամին C	Երկամային կիրենայի նվազում
Մեզի ԲԻ-ի նվազում	Սպիցիլաբոլ	Երկամային կիրենայի նվազում
Պլազմային սպիտակուցների հազցվածություն	Դիպոպիրամիլոլ	Երկամային կիրենայի նվազում
Նեֆրոտոքսիկություն	Ամինոգլիկոզիդներ	Երկամային կիրենայի նվազում
Երկամային արյան հոսքի ավելացում	Թեոֆիլին	Երկամային կիրենայի նվազում
Նյութափոխանակություն		
Ֆերմենտի ինդուցիա	Կարբոնատային	Լյարդային կիրենայի աճ
Հեպատոտոքսիկություն	Ացետամինոֆեն	Լյարդային կիրենայի նվազում
Պլազմային սպիտակուցների հազցվածություն	Պրեմեդիոլ	Լյարդային կիրենայի աճ
Լյարդի արյան հոսքի նվազում	պրոպանոլ	Լյարդային կիրենայի նվազում
Մետաբոլիտների կոմպլեքս արգելակում	Լիոնիլին	Լյարդային կիրենայի նվազում

Աղյուսակ 57. Դոզակախյալ դեղանյութերի կիրառումը

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хачик Сурикович Акопян

«Клиническая фармакокинетика» представляет собой впервые написанное на армянском языке учебное пособие, основанное на современных достижениях в области фармакологии, клинической фармакологии и фармакокинетики. Книга посвящена практическим аспектам клинической фармакологии лекарственных средств и современным принципам рациональной фармакотерапии. На базе большого фактического материала обобщены основные принципы рационального выбора, применения и дозирования лекарств, анализа побочных эффектов. Особое внимание уделено лекарственным взаимодействиям, которые являются наиболее частой причиной возникновения проблем при проведении лекарственной терапии. Также рассматриваются ситуации, при которых необходимы корректировка назначения лекарственных средств или проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

Учебное пособие предназначено для студентов высших медицинских учебных заведений, фармацевтических институтов и факультетов. Оно также может быть полезно для клинических фармакологов и практикующих медицинских работников.

ABSTRACT

CLINICAL PHARMACOKINETICS

Khachik Surik Hakobyan

“Clinical Pharmacokinetics” is a textbook written for the first time in Armenian, based on modern achievements in the field of pharmacology, clinical pharmacology and pharmacokinetics. The book is devoted to practical aspects of clinical pharmacology of drugs and modern principles of rational pharmacotherapy. Based on a large amount of factual material, the basic principles of rational choice, use and dosage of drugs, analysis of side effects are summarized. Particular attention is paid to drug interactions, which are the most common cause of problems during drug therapy. Situations are also considered in which it is necessary to adjust the prescription of drugs or conduct therapeutic drug monitoring.

The textbook is intended for students of higher medical schools, pharmaceutical institutes and faculties. It may also be useful to clinical pharmacologists and healthcare practitioners.

Քովանդակություն

Նախաբան	3
Գլուխ 1. Դեղերի ներմուծումն օրգանիզմ	12
1.1. Դեղերի ներմուծման հարմարատղական (պարենատերալ) ուղիներ.....	13
1.2. Դեղերի ներմուծման մարտղական ուղիներ.....	25
1.3. Դեղերի կենսահամարժեքության որոշումը.....	35
Գլուխ 2. Դեղանյութերի տեղաբաշխումն օրգանիզմում	49
2.1. Դեղանյութի դոզայի և կոնցենտրացիայի միջև կապը.....	50
2.2. Դեղանյութերը փոխադրող համակարգեր	52
2.3. Գործոններ, որոնք որոշում են դեղանյութերի տեղաբաշխումը .	59
2.4. Դեղանյութերի ներթջջային փոխադրում	69
Գլուխ 3. Դեղերի նյութափոխանակությունը և արտազատումը	73
3.1. Դեղանյութերի կենսաձևափոխությունը.....	73
3.2. Լյարդային կենսաձևափոխություն.....	77
3.3. Արտալյարդային կենսաձևափոխություն.....	89
3.4. Դեղերի արտազատումը երիկամներով	89
3.5. Դեղերի դուրսբերումն այլ օրգաններով և համակարգերով.....	93
3.6. Դեղանյութերի արտազատման համակարգերի ընդհանուր արդյունավետությունը: Կլիրենս.....	94
Գլուխ 4. Դեղանյութերի դեղակլինետիկայի անհատական առանձնահատկությունները.....	101
4.1. Դեղակլինետիկայի գենետիկական առանձնահատկությունները.....	101
4.2. Դեղակլինետիկայի տարիքային առանձնահատկությունները.....	105
4.3. Դեղանյութերի կլինիկական դեղաբանությունը տարեցների մոտ	111
4.4. Դեղակլինետիկայի ցիրկադային առանձնահատկությունները.....	115
4.5. Դեղակլինետիկան հիլոթյան և լակտացիայի ընթացքում.....	118
4.6. Դեղանյութերի դեղակլինետիկան գլխուրթյան ժամանակ.....	128

4.7. Գեղանյութերի դեղակլինետիկան կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ.....	130
4.8. Գեղանյութերի դեղակլինետիկան լյարդային անբավարարության ժամանակ.....	140
4.9. Գեղանյութերի դեղակլինետիկան երիկամային անբավարարության ժամանակ.....	146
Գլուխ 5. Գեղային փոխազդեցություններ.....	152
5.1. Գեղային փոխազդեցությունների տեսակները.....	154
5.2. Գեղերի փոխազդեցությունը սննդի, էթանոլի և նիկոտինի հետ	164
Գլուխ 6. Գեղանյութերի կողմնակի ազդեցություններ.....	170
6.1. Կողմնակի ազդեցությունների դասակարգում	170
Գլուխ 7. Գեղային բուժման դեղակլինետիկական օպտիմալացման սկզբունքները	188
Եզրակացություն.....	196
Օգտագործված գրականության ցանկ	198
Հավելված 1	199
Հավելված 2	203
Հավելված 3	205
Հավելված 4	206
Հավելված 5	208
Հավելված 6	211
РЕЗЮМЕ	212
ABSTRACT	213

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
ՖԱՐՄԱՑԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ**

ԽԱՉԻԿ ՍՈՒՐԻԿԻ ՀԱԿՈՔՅԱՆ

**ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱ**

Հրատ. պատ. խմբագիր՝ Լ. Հովհաննիսյան
Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Հրատ. սրբագրումը՝ Ա. Գույումջյանի

Ստորագրված է տպագրության՝ 03.07.2023:
Չափսը՝ 60x84¹/₁₆: Տպ. մամուլը՝ 13.5:
Տպաքանակը՝ 100:

ԵՊՀ հրատարակչություն
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1
www.publishing.y-su.am



ՎՐԱՏԱՐԱԿԳՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ 2023
publishing.ysu.am