

ლიპინკოტის
ილუსტრირებული გამოცემები:
ფარმაკოლოგია
მეექვსე გამოცემა

Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology Sixth Edition

Karen Whalen, Pharm.D., BCPS

Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

Collaborating Editors

Richard Finkel, Pharm.D.

Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Thomas A. Panavelil, Ph.D., MBA

Department of Pharmacology
Nova Southeastern University
College of Medical Sciences
Fort Lauderdale, Florida



ლიპინკოტის ილუსტრირებული გამოცემა: ფარმაკოლოგია მეექვსე გამოცემა

კარენ ვოლენი. Pharm.D., BCPC

ფარმაკოთერაპიისა და მთარგმნელობითი კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯეინესვილი, ფლორიდა

თანარედაქტორები

რიჩარდ ფინკელი, Pharm. D.

ფარმაცევტული მეცნიერების დეპარტამენტი
NOVA სამხრეთ-აღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ფორტ ლოდერდეილი, ფლორიდა

ტომას ა. პანაველილი, Ph.D., MBA

ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი
NOVA სამხრეთ-აღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
სამედიცინო მეცნიერებათა კოლეჯი
ფორტ ლოდერდეილი, ფლორიდა



საავტორო უფლება ინგლისურ გამოცემაზე: Copyright © 2015 Wolters Kluwer (Sixth edition)

ყველა საავტორო უფლება დაცულია. Wolters Kluwer-ის თანხმობის გარეშე არ შეიძლება წიგნის რომელიმე ნაწილის ასლის გადაღება, გამრავლება ან გავრცელება რაიმე ფორმით – ელექტრონულად, ფოტოკოპირებით ან ინფორმაციის შენახვის სხვა საშუალებით. ნებადართულია მხოლოდ მოკლე ციტირება კრიტიკულ სტატიებსა და მიმოხილვებში. ეს შეზღუდვა არ ვრცელდება წიგნში წარმოდგენილ იმ მასალებზე, რომელთა მომზადებაც ამა თუ იმ ავტორის მხრიდან მიჩნეულია ამერიკის სახელმწიფო მოსამსახურეთა მოვალეობად. ნებისმიერი ნებართვის მისაღებად მიმართეთ Wolters Kluwer Health-ს მისამართზე – Tow Commerce Square, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103, მეილზე – permissions@lww.com ან ვებგვერდზე – lww.com.

წიგნი იბეჭდება იმ სახით, როგორითაც ის „იყო წარმოდგენილი“. გამომცემელი არ იძლევა რაიმე გარანტიას და იხსნის ყოველგვარ პასუხისმგებლობას შინაარსის სიზუსტეზე, სისრულესა და სამეცნიერო ღირებულებაზე.

ეს ნაშრომი არ წარმოადგენს ალტერნატივას მედიცინის მუშაკთა მიერ პაციენტის ინდივიდუალური შეფასებისთვის, როდესაც ასაკთან, სქესთან, წონასთან ერთად გათვალისწინებულია ავადმყოფის არსებული და უწინდელი სამედიცინო პრობლემები, ანამნეზი, ლაბორატორიული მონაცემები და სხვა ინდივიდუალური ფაქტორები. გამომცემელი არ იძლევა სამედიცინო რჩევებს ან მითითებებს. წარმოდგენილ ნაშრომს მხოლოდ საცნობარო დანიშნულება აქვს. ამ წიგნზე დამყარებულ სამედიცინო დასკვნებზე, მასზე დაყრდნობით დასმულ დიაგნოზებსა და დანიშნულ მკურნალობაზე პასუხისმგებელია მედიცინის მუშაკი და არა გამომცემელი.

მედიცინის სფეროს სწრაფი პროგრესისა და სამედიცინო ინფორმაციის უწყვეტი გავრცელების გამო, პროფესიონალთა მხრიდან აუცილებელია კლინიკური დიაგნოზების, ჩვენებების, მედიკამენტებისა და მათი დოზირების შემოწმება სხვადასხვა წყაროს გათვალისწინებით. წამლის გამოწერისას ექიმმა უნდა გაითვალისწინოს მწარმოებლის მიერ ანოტაციის სახით წარმოდგენილი ინფორმაცია პრეპარატის მიღების პირობებზე, გვერდით მოვლენებზე, დოზირებასა და უკუჩვენებებზე, განსაკუთრებით მაშინ, თუ წამალი ახალია, იშვიათად ინიშნება ან აქვს ვიწრო თერაპიული გამოყენება. არსებული კანონმდებლობის თანახმად, გამომცემელი სრულიად თავისუფალია ყოველგვარი პასუხისმგებლობისგან ნებისმიერი ქონებრივი თუ სხვა ზარალის გამო, რომელიც შეიძლება გამოიწვიოს წარმოდგენილი ნაშრომის გამოყენებამ.

სამეცნიერო რედაქტორი თამარ კეზელი, თსუ მედიცინის ფაკულტეტის

ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტის სრული პროფესორი

მთარგმნელი თამარ კეზელი, მედიცინის დოქტორი, თსუ მედიცინის ფაკულტეტის

ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტის სრული პროფესორი

შონ ანდერსონი, Pharm.D. BCACP

ფარმაციის დეპარტამენტი
ჩრდილოეთ ფლორიდის/სამხრეთ ჯორჯიის
სამედიცინო ცენტრი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ანჯელა კ. პირნაუმი, Ph.D

ექსპერიმენტული და კლინიკური ფარმაცოლოგიის
დეპარტამენტი
მინესოტის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
მინეაპოლისი, მინესოტა

ნიკოლას კერისი, Pharm.D. BCPS

ფარმაცოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციისა და მედიცინის კოლეჯები
ჯენესვილი, ფლორიდა

ლიზა კლევილ მარტინი, Pharm.D

ფარმაცოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ორლანდო, ფლორიდა

პატრიკ კოგანი, Pharm.D

ფარმაცოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ჯენინ მ. კონვეი, Pharm.D.,BCPS

ექსპერიმენტული და კლინიკური ფარმაცოლოგიის
დეპარტამენტი
მინესოტის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
მინეაპოლისი, მინესოტა

ერიკ დიტრიხი, Pharm.D.,BCPS

ფარმაცოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის და მედიცინის კოლეჯები
ჯენესვილი, ფლორიდა

ერიკ ეგლუნდი, Pharm.D., Ph.D

ფარმაცოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

რიჩარდ ფინკელი, Pharm.D.

ფარმაცევტული მეცნიერებების დეპარტამენტი
Nova სამხრეთაღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ფორტ ლოდერდეილი, ფლორიდა

ტიმოტი პ. გუტიერი, Pharm.D., BCPS(AQ-ID)

ფარმაცევტული პრაქტიკის დეპარტამენტი
Nova სამხრეთაღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ფორტ ლოდერდეილი, ფლორიდა

ენდრიუ ჰენდრიქსონი, Pharm.D.

ფარმაციის დეპარტამენტი
ჩრდილოეთ ფლორიდის/სამხრეთ ჯორჯიის
სამედიცინო ცენტრი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ჯეიმი კისგენი, Pharm.D., BCPS

სარასოტას მემორიალური ჯნდაცვის სისტემა
შარასოტა, ფლორიდა

კორტნი ლაპლანტი, Pharm.D., BCOP

ფარმაცევტული პრაქტიკის დეპარტამენტი
პუერტორიკოს უნივერსიტეტი
ფარმაციის სკოლა
სან-ხუანი, პუერტო რიკო

რობინ მურმან ლი, Pharm.D., BCACP

ფარმაცოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესონვილი, ფლორიდა

კეროლ მოტიკა, Pharm.D., BCACP

ფარმაცოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესონვილი, ფლორიდა

კრისტინ მაქუეინი, Pharm.D., BCACP

ფარმაციის დეპარტამენტი
ჩრდილოეთ ფლორიდის/სამხრეთ ჯორჯიის
სამედიცინო ცენტრი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ტომას ა. პანაველილი, PhD., MBA

ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი
Nova სამხრეთაღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
სამედიცინო მეცნიერებათა კოლეჯი
ფორტ ლოდერდეილი, ფლორიდა

ჩარლზ ა. პელოქუინი, Pharm.D

ფარმაკოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ჯოანა პერისი, PhD.

ფარმაკოდინამიკის დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ჯეისონ პაუელი, Pharm.D

ფარმაკოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

რაჯან რადჰაკრიშნანი, BS. Pharm.Phd

როუზმანის ჯანმრთელობის მეცნიერებათა
უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
სამხრეთ ჯორჯიის, იუტა

ჯოზე ა. რეი, Pharm.D., BCPP

ფარმაცევტულ მეცნიერებათა დეპარტამენტი
Nova სამხრეთაღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ფორტ ლოდერდეილი, ფლორიდა

კარენ სენდო, Pharm.D., BCACP

ფარმაკოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ელიზაბეტ შერმანი, Pharm.D.

ფარმაცევტული პრაქტიკის დეპარტამენტი
Nova სამხრეთაღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ფორტ ლოდერდეილი, ფლორიდა

დონ სული, Pharm.D., DABAT

ფლორიდის USVI, Poison საინფორმაციო ცენტრი
ჯექსონვილი, ფლორიდა

ჯოზეფ სპილენი, Pharm.D., DABAT

ფარმაციის დეპარტამენტი
ჯექსონვილი, ფლორიდა

სონი ტუტეჯა, Pharm.D., BCPS

მედიცინის დეპარტამენტი
პელერმანის სამედიცინო სკოლა
პენსილვანიის უნივერსიტეტი
ფილადელფია, პენსილვანია

ნათან ლ. ენგერი, Pharm.D.

ფარმაცევტული პრაქტიკის დეპარტამენტი
Nova სამხრეთაღმოსავლეთის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
პალმ ბიჩ გარდენსი, ფლორიდა

კეტრინ ვოგელ ანდერსონი, Pharm.D., BCACP

ფარმაკოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

კარენ ვოლენი, Pharm.D., BCPS

ფარმაკოთერაპიის და მთარგმნელობითი
კვლევების დეპარტამენტი
ფლორიდის უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
ჯენესვილი, ფლორიდა

ტომას ბ. ვოლენი, M.D.

ამერიკის ანესთეზიოლოგიის საბჭო
ამბულატორიული ანესთეზიის კონსულტანტები,
PLLC
ჯენესვილი, ფლორიდა

ვენკატა იელეპედი, B.S. Pharm, Ph.D

როუზმანის ჯანმრთელობის მეცნიერებათა
უნივერსიტეტი
ფარმაციის კოლეჯი
სამხრეთ ჯორჯიის, იუტა

ემლი კესტელბერი, Pharm.D., M.A.Ed.

არკანზასის სამედიცინო მეცნიერებათა უნივერსიტეტი

ფარმაციის კოლეჯი

ლიტელ როკი, არკანზასი

ილუსტრაციები და გრაფიკული დიზაინი

მაიკლ კუპერი

Cooper Graphic

www.cooper247.com

კლერ ჰესი

hess2 Design

ლუისვილი, კენტუკი

თანავეტორები ... V

რეცენზენტი ... VII

ილუსტრაციები და გრაფიკული დიზაინი ... VII

რედაქტორის განცხადება ... XIII

ნაწილი I: მედიკამენტური მკურნალობის პრინციპები

თავი 1: ფარმაცოკინეტიკა ... 1
ვენკატა იელეპედლი

თავი 2: წამლებისა და რეცეპტორების ურთიერთქმედება და ფარმაცოკინამიკა ... 35
ჯოანა პერის

ნაწილი II: ავტონომიურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები

თავი 3: ავტონომიური ნერვული სისტემა ... 55
რაჯან რადჰაკრიშნანი

თავი 4: ქოლინერგული აგონისტები ... 71
რაჯან რადჰაკრიშნანი

თავი 5: ქოლინერგული ანტაგონისტები ... 91
რაჯან რადჰაკრიშნანი, თომას ბ. ვალენი

თავი 6: ადრენერგული აგონისტები ... 107
რაჯან რადჰაკრიშნანი

თავი 7: ადრენერგული ანტაგონისტები ... 133
რაჯან რადჰაკრიშნანი

ნაწილი III: ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი პრეპარატები

თავი 8: ნეიროდეგენერაციული დაავადებები ... 151
ჯოსე ა. რეი

თავი 9: ანქსიოლიზური და საძილე საშუალებები ... 169
ჯოსე ა. რეი

თავი 10: ანტიდეპრესანტები ... 187
ჯოსე ა. რეი

თავი 11: ანტიფსიქოზური საშუალებები ... 203
ჯოსე ა. რეი

თავი 12: ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები ... 215
ჯანინ მ. კონვეი, ანჯელა კ. ბირნბაუმი

თავი 13: საანესთეზიო საშუალებები ... 235
თომას ბ. ვალენი

თავი 14: ოპიოიდები ... 265
რობინ მუურმანლი

თავი 15: წამალდამოკიდებულების განვითარების პოტენციალით
გამორჩეული საშუალებები ... 285
კაროლ მოტიკა, ჯოზეფ სპილანი

თავი 16: ცნს-ის აღმგზნები საშუალებები ... 297
ჯოსე ა. რეი

ნაწილი IV: გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე მოქმედი საშუალებები

თავი 17: ანტიჰიპერტენზიული საშუალებები ... 311
კაილ მელინი

თავი 18: შარდმდენები ... 331
ჯეისონ პაუელი

თავი 19: გულის უკმარისობა ... 349
შონ ანდერსონი, კეტრინ ვოგელ ანდერსონი

თავი 20: ანტიარითმიული საშუალებები ... 369
შონ ანდერსონი, ანდრიუ ჰენდრიქსონი

თავი 21: სტენოკარდიის სამკურნალო ანტიანგინალური საშუალებები ... 385
კრისტინ მელქენი

თავი 22: ანტიკოაგულანტები და ანტითრომბოციტული საშუალებები ... 397
კეტრინ ვოგელ ანდერსონი, პატრიკ კოგანი

თავი 23: ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო საშუალებები ... 425
კარენ სანდო

ნაწილი V: ენდოკრინულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები

თავი 24: ჰიპოფიზი და ფარისებრი ჯირკვავი ... 441
კარენ ვალენი

თავი 25: დიაბეტის სამკურნალო საშუალებები ... 455
კარენ ვალენი

თავი 26: ესტროგენები და ანდროგენები ... 477
კარენ ვალენი

თავი 27: თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონები ... 495
კარენ ვალენი

თავი 28: სიმსუქნის სამკურნალო საშუალებები ... 507
კაროლ მოტიკა

ნაწილი VI: სხვა დაავადებათა სამკურნალო საშუალებანი

თავი 29: სასუნთქი სისტემის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები ... 513
კაილ მელინი

თავი 30: ანტიჰისტამინური საშუალებები ... 531
თომას ა. პანაველილი

თავი 31: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე მოქმედი და ღებინების საწინააღმდეგო საშუალებები ... 541
კაროლ მოტიკა

თავი 32: უროლოგიური დაავადებების სამკურნალო საშუალებები ... 559
კათერინ ვოგელ ანდერსონი

თავი 33: ანემიის სამკურნალო საშუალებები ... 571
კეტრინ ვოგელ ანდერსონი, პატრიკ კოგანი

თავი 34: კანის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები ... 581
თომას ა. პანაველილი

- თავი 35:** ძვლის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები ... 593
კარენ ვალენ
- თავი 36:** ანთების სანინალმდეგო, სიცხის დამწევი და ანალგეზიური
სამკურნალო საშუალებები ... 601
ერიკ დიტრიხი, ნიკოლას კარისი და თომას ა. პანაველილი

ნაწილი VII: ქიმიოთერაპიული საშუალებები

- თავი 37:** ანტიმიკრობული საშუალებებით მკურნალობის ზოგადი პრინციპები ... 633
ჯემ კისგენი
- თავი 38:** უჯრედის კედლის სინთეზის ინჰიბიტორები ... 651
ჯემ კისგენი
- თავი 39:** ცილის სინთეზის ინჰიბიტორები ... 673
ნათან რ. უნგერი, ტიმოთი პ. გოტიერი
- თავი 40:** ქინოლონები, ფოლიუმის მჟავას ანტაგონისტები და საშარდე გზების
ანტისეპტიკური საშუალებები ... 693
ტიმოთი პ. გაუთიერი, ნათან რ. უნგერი
- თავი 41:** ანტიმიკობაქტერიული საშუალებები ... 709
ჩარლზ ა. პელოქუინი, ერიკ ეგელუნდი
- თავი 42:** სოკოვანი ინფექციის სანინალმდეგო საშუალებები ... 723
ჯამიე კისგენი
- თავი 43:** ანტიპროტოზოული საშუალებები ... 739
ლიზა კლაივილ მარტინი
- თავი 44:** ანტიჰელმინთური საშუალებები ... 757
ლიზა კლაივილ მარტინი
- თავი 45:** ანტივირუსული საშუალებები ... 765
ელიზაბეთ შერმანი
- თავი 46:** სიმსივნის სამკურნალო საშუალებები ... 793
კორტნი ლაპლანტი, პაიგე ლუზონი
- თავი 47:** იმუნოსუპრესანტები ... 837
სონი ტუტეია

ნაწილი VIII: ტოქსიკოლოგია

- თავი 48:** კლინიკური ტოქსიკოლოგია ... 853
დაუნ სოლე
- საძიებელი ... 867
- სურათის წყარო ... 917

ლიპინკოტის ფარმაკოლოგიის ილუსტრირებული რევიუს სახით ქართულ საგამომცემლო სამედ-
იკინო ლიტერატურას ახალი წიგნი შეემატა. ეს ფაქტი მეტად ღირებულ მოვლენად შეიძლება შეფას-
დეს, ვინაიდან, აღნიშნული სახელმძღვანელო ფარმაკოლოგიის ერთადერთ საუკეთესო ნიმუშად არის
მიჩნეული მსოფლიოში. იგი მოიცავს ფარმაკოლოგიის ზოგად ნაწილს, რომელშიც განხილულია ნამალ-
თა ფარმაკოდინამიკისა და ფარმაკოკინეტიკის ზოგადი ასპექტები, აგრეთვე, კერძო ფარმაკოლოგიასა
და ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემაზე მოქმედი წამლების თანამედროვე კლასიფიკაციებს, მოქმედების
მექანიზმებს, თერაპიულ ეფექტებსა და არასასურველ მოვლენებს, ნამალთშორის ურთიერთქმედებებსა
და მათი გამოყენების სფეროებს. წიგნში მოცემულ თითოეულ თავს დართული აქვს ძალზე საინტერესო
სასწავლო ტესტები, დეტალურად ახსნილი პასუხებით, რაც მკითხველს შესწავლილი მასალის უკეთ გააზ-
რებისა და მიღებული ინფორმაციის კონსოლიდაციის საშუალებას მისცემს. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ
სახელმძღვანელო უხვად არის ილუსტრირებული შესაბამისი ცხრილებისა და სახალისო სტილში შეს-
რულებული სურათებით, რაც ფარმაკოლოგიის, ამ ურთულესი საგნის, დაუძაბავად და ადვილად აღ-
ქმის საშუალებას იძლევა. იმედია, წიგნი დიდ სამსახურს გაუწევს, როგორც ქართულენოვანი უმაღლესი
სამედიცინო სასწავლებლების სტუდენტებს ისე, თვით ექიმებსაც და სამაგიდო წიგნის სტატუსს დაიმ-
კვიდრებს ფარმაკოლოგიაში.

თბილისის ივ. ჯავახიშვილის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის
ბაზისური და კლინიკური ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი,

თამარ კეზელი



ფარმაკოკინეტიკა

ვენკატა იელეშედლი

I. შესავალი

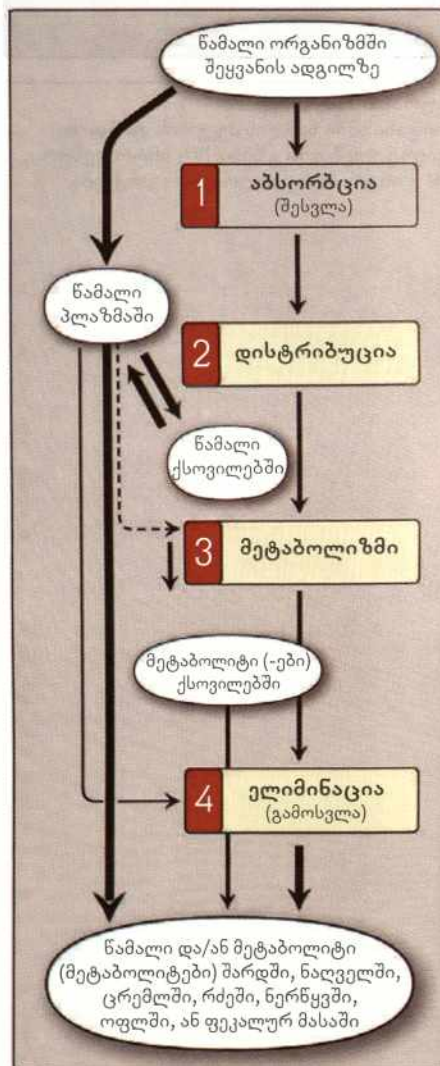
ფარმაკოკინეტიკა შეისწავლის ორგანიზმის მოქმედებას წამალზე, ფარმაკოდინამიკა კი (იხ. თავი 2) აღწერს, თუ როგორ მოქმედებს წამალი ორგანიზმზე. ორგანიზმში ნებისმიერი გზით შეყვანილი წამლის მოქმედების დანყების სიჩქარე, ეფექტის ინტენსივობა და მოქმედების ხანგრძლივობა მის ოთხ ფარმაკოკინეტიკურ თავისებურებაზე დამოკიდებული (სურათი 1.1):

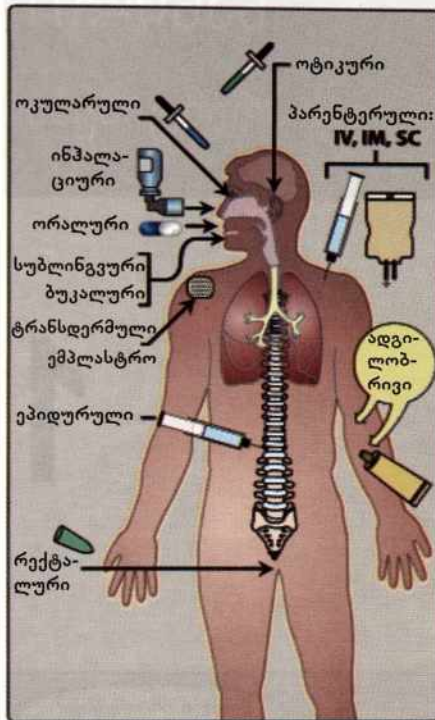
- **აბსორბცია (შენწოვა):** I. სამკურნალო საშუალების შეყვანის ადგილიდან სისხლის პლაზმაში გადასვლა (პირდაპირ ან არაპირდაპირ), აბსორბციის (შენწოვის) პროცესზეა დამოკიდებული.
- **განაწილება (დისტრიბუცია):** II. წამალი ტოვებს სისხლის ნაკადს და ინტერსტიციულ ან უჯრედშიდა სითხეში გადადის.
- **მეტაბოლიზმი:** III. მეტაბოლიზმის საშუალებით ხდება წამლის ბიოტრანსფორმაცია ღვიძლში, ან სხვა რომელიმე ქსოვილში.
- **ელიმინაცია:** IV. წამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან გამოიყოფა შარდთან, ნალველთან ან ფეკალურ მასასთან ერთად.

ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების ცოდნა კლინიცისტს ეხმარება მკურნალობის ოპტიმალური რეჟიმის შერჩევაში. ოპტიმალური რეჟიმი მოიაზრებს სპეციფიკური წამლის ორგანიზმში შეყვანის გზის, წამლის დოზისა და მისი მიღების სიხშირის განსაზღვრას, აგრეთვე, მკურნალობის ხანგრძლივობის დადგენას.

სურათი 1.1

წამლის აბსორბციის, დისტრიბუციის, მეტაბოლიზმისა და ელსკრეციის სქემატური გამოსახულება.





სურათი 1.2

ორგანიზმში წამლის შეყვანის ფართოდ გავრცელებული გზები. IV – ინტრავენური; IM – ინტრამუსკულური; SC – კანქვეშა.

II. წამლის შეყვანის გზები

ორგანიზმში წამლის შეყვანის გზის შერჩევა დამოკიდებულია წამლის თვისებებსა (მაგ., წყალსა ან ცხიმში ხსნადობა, იონიზაციის ხარისხი და ა.შ.) და მკურნალობის მიზანზე (მაგ.: ეფექტის სწრაფად მიღწევის აუცილებლობა, ხანგრძლივი ეფექტის საჭიროება, ან წამლის ლოკალურად შეყვანის შესაძლებლობის არარსებობა). ორგანიზმში წამლის შეყვანის ძირითადი გზებია: ენტერალური, პარენტერული და ადგილობრივი (სურათი 1.2).

ა. ენტერული

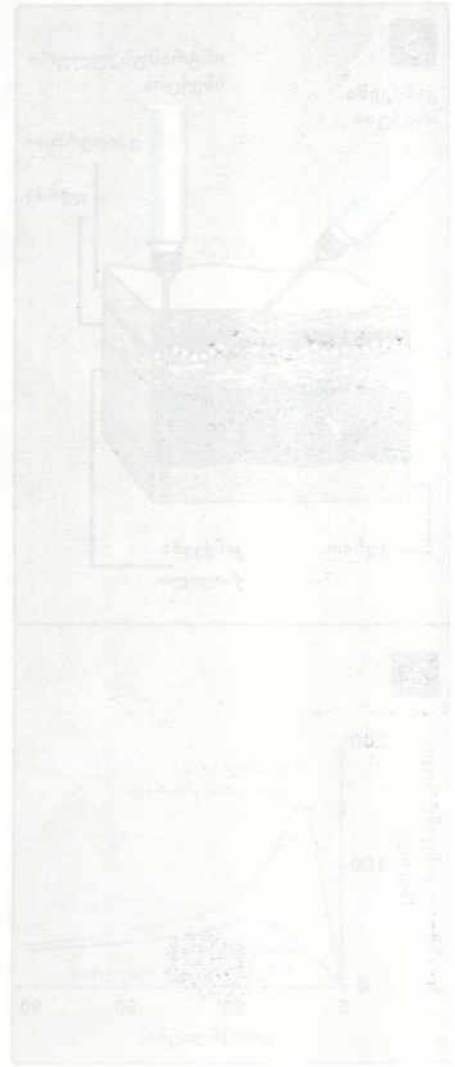
ენტერული გზა, ანუ ორგანიზმში წამლის ორალურად შეყვანა (პირის ღრუდან) ყველაზე მარტივი, ფართოდ გავრცელებული, მოსახერხებელი და ეკონომიური მეთოდია. წამალი პირის ღრუდან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ხვდება. სწრაფად შეწოვისა და სისხლის მიმოქცევაში სწრაფად გადასვლის მიზნით, წამალი შესაძლოა, ენის ქვეშ (სუბლინგვური მეთოდი) ან ღრძილებსა და ლოყას შორის (ბუკალური მეთოდი) მოთავსდეს.

1. ორალური: წამლის ორალურად მიღების გზას მრავალი დადებითი მხარე ახასიათებს: ზოგადად, იგი მარტივია და პარენტერულთან შედარებით, გაცილებით იოლია. ორალურად მიღებული წამლის ტოქსიკური, ან მისი მაღალი დოზის მიღებით გამოწვეული მოვლენების გასაწვრივებად შესაძლებელია ისეთი ანტიდოტის გამოყენება, როგორიც არის გააქტივებული ნახშირი. ამ გზით მიღებული წამლის შეწოვის პროცესი საკმაოდ რთულია და კუჭის დაბალი pH ზოგიერთი წამლის ინაქტივაციას იწვევს. ხელმისაწვდომია ორალური პრეპარატების მრავალი სახესხვაობა, მათ შორის, შემოგარსული და აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ტაბლეტები.

ა. შემოგარსული პრეპარატები: გარსი ტაბლეტის ქიმიური საფარია. ის მდგრადია კუჭის წვენისა და ფერმენტების მიმართ. ტაბლეტის გარსი წვრილ ნაწლავში იხსნება. გარსით იფარება მარილმჟავასადმი არამდგრადი წამლების გარკვეული ჯგუფები (მაგ., *ომეპრაზოლი*). გარსი არა მხოლოდ მარილმჟავასგან იცავს წამალს, არამედ ხელს უწყობს მის გადაადგილებას უფრო მაღალი pH-ით მახასიათებელი ნაწლავებისკენ. ნაწლავებში გარსი იხსნება და წამალი თავისუფლდება. ასევე შემოგარსულია კუჭის ლორწოვანი გარსის გამაღიზიანებელი წამლებიც (მაგ., *ასპირინი*). კუჭის ლორწოვანი გარსის დაცვის მიზნით, ამგვარი წამლების გარსი მხოლოდ წვრილ ნაწლავში ხსნადი ნივთიერებებისგან მზადდება.

ბ. აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ტაბლეტები: აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი წამლები (აბრევი-

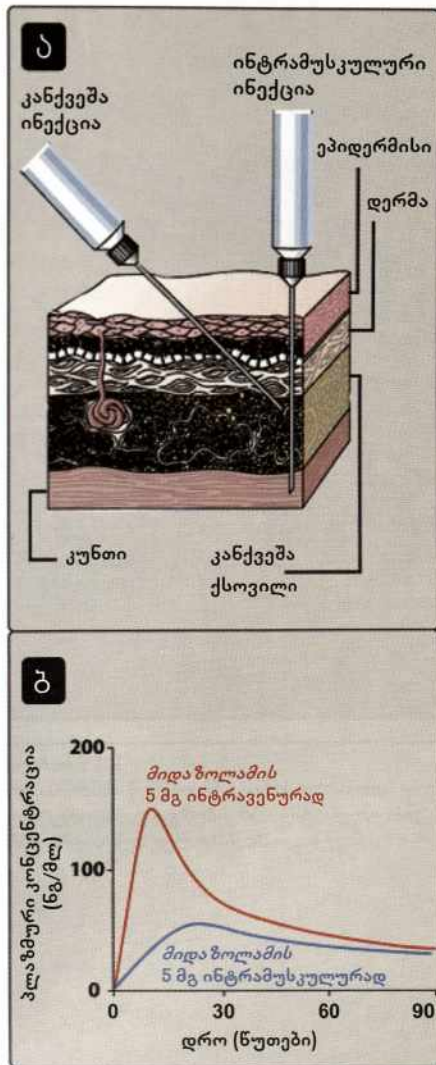
ატურა ER ან XR) დაფარულია სპეციალური გარსით ან ინგრედიენტით, რომელიც აკონტროლებს წამლის გამოთავისუფლებას, ანელებს შეწოვის პროცესს და ახანგრძლივებს მის მოქმედებას. ხანგრძლივად მოქმედი წამლები ეხმარება პაციენტს მკურნალობის რეჟიმის დაცვაში, რადგან პაციენტისთვის მოსახერხებელია წამლის იშვიათად მიღება. სწრაფად გამომათავისუფლებელი ფორმების გამოყენებისას, პლაზმაში წამლის კონცენტრაციის პიკისა და რეგრესიის მაღალი ფლუქტუაცია მიიღწევა. აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ტაბლეტების გამოყენება კი, პლაზმაში წამლის თერაპიული კონცენტრაციის დიდი ხნით შენარჩუნების საშუალებას იძლევა. ხელმისაწვდომია ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე წამლების ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმები, რაც საკმაოდ მოსახერხებელია. მაგ., *მორფინის* ნახევარდაშლის პერიოდი მოზრდილებში 2-4 საათია. 24 საათის განმავლობაში მუდმივი ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტის შესანარჩუნებლად საჭიროაა მორფინის ექვსჯერადი ორალური მიღება, გამოთავისუფლების კონტროლირებადი ფორმების გამოყენების შემთხვევაში კი, ორალური *მორფინი* მხოლოდ ორჯერ ინიშნება. სამწუხაროდ, მრავალი წამლის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმების კლინიკური ღირებულება დადასტურებული არ არის. აქედან გამომდინარე, სავარაუდოა, რომ ისინი დამზადებულია არა კლინიკური, არამედ კომერციული მიზნით.



2. **სუბლინგვური (ენის ქვეშ)/ბუკალური:** ენის ქვეშ მოთავსების შედეგად წამალი სწრაფად ვრცელდება კაპილარულ ქსელსა და უშუალოდ სისტემურ ცირკულაციაში გადადის. ორგანიზმში წამლის სუბლინგვური შეყვანა რამდენიმე უპირატესობით გამოირჩევა: მოსახერხებელია, ახასიათებს წამლის სწრაფი აბსორბცია, არ ექვემდებარება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უხეშ ზეგავლენასა და „პირველი გავლის“ მეტაბოლიზმს (იხ. ქვემოთ „პირველი გავლის მეტაბოლიზმი“). ბუკალური გზაც (წამლის განთავსება ლოყასა და ღრძილებს შორის) სუბლინგვური გზის მსგავსია.

ბ. პარენტერული

პარენტერულად შეყვანილი წამალი დამცავ ბარიერებამდე აღწევს და უშუალოდ სისტემურ ცირკულაციაში ხვდება. პარენტერულად შეჰყავთ ის წამლები, რომლებიც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ან ცუდად შეიწოვება (მაგ., *ჰეპარინი*), ან ვერ ინარჩუნებს სტაბილურობას (მაგ., *ინსულინი*). პარენტერული გზა იმ შემთხვევაშიც გამოიყენება, როდესაც პაციენტი წამალს ორალურად ვერ იღებს (დაბინდული აქვს ცნობიერება), ან აუცილებელია წამლის ეფექტის სწრაფად მიღწევა. გარდა ამი-



სურათი 1.3

ა. კანქვეშა და ინტრამუსკულური ინექციის სქემატური გამოსახულება.
ბ. მიდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაცია ინტრავენური და ინტრამუსკულური ინექციების შემდეგ.

სა, ორგანიზმში პარენტერულად შეყვანილი წამლის ბიოშელწევა-დობა მაღალია, რადგან წამალი არ ექვემდებარება არც ღვიძლში „პირველი გავლის“ ელიმინაციას და არც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის „უხეშ“ ზემოქმედებას. სამკურნალო საშუალების პარენტერული გზით შეყვანა აადვილებს ორგანიზმში მისი გავრცელების კონტროლს, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მას ნაკლოვანებებიც ახასიათებს, კერძოდ, პარენტერული გზა შეუქცევადია, მტკივნეულია, პაციენტისათვის შიშის მომგვრელია, იწვევს ქსოვილების ლოკალურ დაზიანებას და ამ გზით წამლის მიღების დროს დიდია ინფექციის განვითარების რისკი. არსებობს სამი ძირითადი პარენტერული გზა: ინტრავასკულარული (ინტრავენური ან ინტრარტერიული), ინტრამუსკულური და კანქვეშა (იხ. სურათი 1.3). თითოეულ მათგანს ახასიათებს როგორც უპირატესობანი ისე, ნაკლოვანებები.

1. ინტრავენური (IV): პარენტერულ გზებს შორის ყველაზე ფართოდ ინტრავენური ინექცია გამოიყენება. ხშირად, ორალურად არააქტიური წამლების შემთხვევაში (მაგ., ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორი *ატრაკურიუმი*), სხვა არჩევანი არც კი არსებობს. ინტრავენური გზა უზრუნველყოფს წამლის სწრაფ ეფექტს, ამასთანავე, იძლევა მისი მოცირკულირე დონის მაქსიმალური კონტროლის საშუალებას. ინტრავენური ბოლუს ინექციის დროს, წამლის მთელი დოზა დაუყოვნებლივ გადადის სისტემურ ცირკულაციაში. ინტრავენურ ინფუზიას ხანგრძლივი პერიოდი სჭირდება, რის გამოც პლაზმაში უფრო დაბალი პიკური კონცენტრაცია ვითარდება, აგრეთვე, წამლის ცირკულირების დროც ხანგრძლივდება. ვენაში შეყვანილი წამალი სისხლში სწრაფად იხსნება, ამიტომ ინტრავენურად ხელსაყრელია იმ წამლების გამოყენება, რომლებიც ადგილობრივი გამაღიზიანებელი თვისებით ხასიათდება. თუმცა, ენტერალური გზისგან განსხვავებით, ინექციით მიღებული წამლის ორგანიზმიდან გამოყვანა შეუძლებელია ღებინების გამოწვევით, ან გააქტივებული ნახშირის გამოყენებით; ინტრავენური ინექციის ადგილი შესაძლოა, ბაქტერიებით დაბინძურდეს. გარდა ამისა, პლაზმასა და ქსოვილებში წამლის სწრაფად განვითარებული მაღალი კონცენტრაციის გამო, ინტრავენურმა ინექციამ შესაძლოა, ჰემოლიზი ან სხვა არასასურველი რეაქციები გამოიწვიოს. არასასურველი რეაქციების დროულად ამოსაცნობად, საჭიროა პაციენტების მკაცრი მეთვალყურეობა და ინტრავენური ინფუზიის სიჩქარის კონტროლი.

2. ინტრამუსკულური (IM): ინტრამუსკულურად (კუნთებში) შეჰყავთ ნივთიერებების სწრაფად შეწოვადი წყალხსნარები (სურათი 1.3), ან სპეციალური, ხანგრძლივად შეწოვადი, ე.წ. „დეპო“ პრეპარატები. „დეპო“ პრეპარატები ხშირად წამლის სუსპენზიას წარმოადგენს. გამხსნელის (პოლიეთილენ გლიკოლის) კუნთიდან დიფუზიის შემდეგ, წამალი ინექციის ადგილზე ილექება, მერე კი ნელ-ნელა იხსნება, რაც ხანგრძლივი დროის განმავლობაში წამლის სტაბილური დოზით უზრუნველყოფს

საშუალებას განაპირობებს. ამის მაგალითებია ხანგრძლივი ნეიროლეფსური ეფექტით გამორჩეული ჰალოპერიდოლის *დეკონოატის* (იხ. თავი 11) ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმა და ჩასახვის სანინალმდეგო ხანგრძლივი ეფექტის მქონე პრეპარატი *მედროქსიპროგესტერონი* (იხ. თავი 26).

3. **კანქვეშა (SC):** ინტრამუსკულური ინექციის მსგავსად, კანქვეშა გზით შეყვანილი წამალიც მარტივი დიფუზიის მეშვეობით იწვევს, ამიტომ ინტრავენური გზით მიღებულ წამალთან შედარებით, ეფექტი უფრო ნელა ვითარდება. ინტრავენურისგან განსხვავებით, კანქვეშა ინექცია არ არის ასოცირებული ჰემოლიზთან ან თრომბოზთან. კანქვეშა ინექციით წამლის შეყვანისას, მართალია ნელა, მაგრამ სტაბილურ და მდგრად ეფექტს ვაღწევთ. ამ გზით არ შეიძლება ქსოვილების გამაღიზიანებელი წამლების შეყვანა, რადგან მათი ინექცია ძალზე მტკივნეულია, ამასთანავე, დიდია ნეკროზის განვითარების რისკიც. კანქვეშ შესაყვანი წამლებია, მაგ.: *ინსულინი* და *ჰეპარინი*.

გ. სხვადასხვა

1. **ორალური ინჰალაცია:** ინჰალაციური გზით (როგორც ორალური ისე, ნაზალური) შეყვანილი წამალი სწრაფად ვრცელდება სასუნთქი სისტემის ლორწოვანი გარსის მემბრანებსა და ფილტვების ეპითელიუმის ფართო ზედაპირზე. ინჰალაციური და ინტრავენური გზით შეყვანილი წამლების ეფექტის განვითარების სიჩქარე ერთნაირია. ინჰალაციური გზით შესაძლებელია აირებისა (მაგ., ზოგიერთი საანესთეზიო საშუალება) და აეროზოლებში დისპერსირებული ნივთიერებების გამოყენება. ეს გზა განსაკუთრებულად ხელსაყრელი და ეფექტურია სასუნთქი გზების დაავადებების (მაგ., ასთმა, ან სასუნთქი გზების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება) სამკურნალოდ, რადგან ამ დროს წამალი უშუალოდ მოქმედების ადგილზე ხვდება, რაც სისტემური გვერდითი მოვლენების მინიმუმამდე შემცირების საშუალებას იძლევა. ინჰალაციური წამლებია, მაგ.: ბრონქოდილატატორი *ალბუტეროლი* და კორტიკოსტეროიდი *ფლუტიკაზონი*.
2. **ნაზალური ინჰალაცია:** ამ გზით მიღებული წამლები უშუალოდ ცხვირის ღრუში ხვდება. ასეთია ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპებისა (მაგ., *ოქსიმეტაზოლინი*) და ანთების (მაგ., კორტიკოსტეროიდი – *მომეტაზონის ფუროატი*) სამკურნალო საშუალებები, აგრეთვე, უშაქრო დიაბეტის სანინალმდეგო პრეპარატი *დესმოპრესინი*.
3. **ინტრათეკული/ინტრავენტრიკულური:** ჰემატოენცეფალური ბარიერი აფერხებს, ზოგჯერ კი ხელს უშლის, წამლის შეწოვას ცნს-ში. ადგილობრივი, სწრაფი ეფექტის საჭიროებისას აუცილებელია წამლის უშუალოდ თავ-ზურგტვინის





სურათი 1.4

- ა. ტრანსდერმული ემპლასტროს სქემატური გამოსახულება;
 ბ. მხარზე მოთავსებული ნიკოტინის ტრანსდერმული ფორმა.

სითხეში შეყვანა. მაგ.: კრიპტოკოკული მენინგიტის სამკურნალოდ *ამფოტერიცინი B* ინტრათეკულად გამოიყენება (იხ. თავი 42).

4. **ადგილობრივი (ტოპიკური):** წამლის ლოკალური ეფექტის საჭიროებისას, მას ადგილობრივი აპლიკაციის საშუალებით იყენებენ. მაგ., დერმატოფიტოზის სამკურნალოდ *კლოტრიმაზოლის* მალამო კანზე უშუალო აპლიკაციის გზით მოიხმარება.
- 5 **ტრანსდერმული:** ემპლასტროს სახით კანზე დატანებული წამლები სისტემურ ეფექტს აღწევს (სურათი 1.4). ამ გზით მიღებული წამლის აბსორბციის ხარისხი ვარიაბელურია და კანის უბნის ფიზიკურ თვისებებსა და წამლების ლიპიდებში ხსნადობაზეა დამოკიდებული. ეს გზა ძირითადად, წამლის დოზის ხანგრძლივად და თანდათან გამოთავისუფლების საჭიროებისას გამოიყენება, მაგ., სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალება *ნიტროგლიცერინი*, გულისრევის საწინააღმდეგო პრეპარატი *სკოპოლამინი*, აგრეთვე, *ნიკოტინის* ტრანსდერმული ფორმა (რომელიც თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტის მიზნით გამოიყენება).
6. **რექტალური:** სწორი ნაწლავის დრენაჟში მონაწილე კაპილარების 50% არ ერთვება პორტულ ცირკულაციაში, რის გამოც რექტალურად შეყვანილი წამლები მინიმალურად ექვემდებარება ლვიძლისმიერ ბიოტრანსფორმაციას. სუბლინგვური გზის მსგავსად, რექტალური გზაც დამატებითი უპირატესობით ხასიათდება – ამ გზით შეყვანილი წამალი დაცულია ენზიმებისა და კუჭის დაბალი pH-ის დესტრუქციული ზეგავლენისგან, ძალზე ხელსაყრელია გულისრევის გამომწვევი წამლების შემთხვევაში, აგრეთვე, უწყვეტი ლებინების, ან ცნობიერების დაბინდვის დროს [შენიშვნა: ჩვეულებრივ, ლებინების საწინააღმდეგო საშუალებები რექტალურად ინიშნება]. მეორე მხრივ, ამ გზით მიღებული წამლის შეწოვა ვარიაბელური და არასრულია, გარდა ამისა, წამალთა უმრავლესობა ალიზიანებს სწორი ნაწლავის ლორწოვანს. **სურ. 1.5** წამლის შეყვანის გზების დახასიათება.

III. წამლების შეწოვა

შეყვანის ადგილიდან წამლის სისხლში გადასვლას (ერთი ან რამდენიმე მექანიზმის მეშვეობით) აბსორბცია (შეწოვა) ეწოდება. აბსორბციის სიჩქარე და ხარისხი მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, მათ შორის, გარემოზე, რომლის პირობებშიც წამლის შეწოვა მიმდინარეობს, ასევე წამლის ქიმიურ თვისებებსა და ორგანიზმში მისი შეყვანის გზაზე (რაც გავლენას ახდენს ბიოშელწევადობაზე). ინტრავენური გზის გარდა, ნებისმიერი სხვა გზით შეყვანილი წამლის აბსორბცია ნაწილობრივია, ამიტომ მათი ბიოშელწევადობაც დაბალია.

შეყვანის გზა	შენიშვნა	დადებითი მხარე	უარყოფითი მხარე
ორალური	- ვარიანტულია; - მრავალი ფაქტორი ახდენს ზეგავლენას.	- უსაფრთხოა; - გამოიყენება ყველაზე ხშირად; - მოსახერხებელია; - ეკონომიურია.	- შეზღუდულია ზოგიერთი წამლის აბსორბცია; - საკვები ზეგავლენას ახდენს წამლის შეწოვაზე; - საჭიროა პაციენტის თანხმობა; - წამლები ექვემდებარება პრესისტემურ ელიმინაციას.
ინტრავენური	არ საჭიროებს აბსორბციას	- ეფექტი დაუყოვნებლივ მიიღწევა - იდეალურია სითხის დიდი მოცულობის შემთხვევაში; - მოსახერხებელია გამაღიზიანებელი ნაერთების ან კომპლექსური მიქსტურის შემთხვევაში; - შეუცვლელია გადაუდებელ შემთხვევებში; - იძლევა დოზის ტიტრაციის საშუალებას; - იდეალურია დიდი მოლეკულური წონის ცილებისა და პეპტიდების შემთხვევაში.	- დაუშვებელია ზეთოვანი ხსნარების ინტრავენური გამოყენება; - ბოლუს ინექცია ასოცირებული წამლის მიერ გამოწვეულ არასასურველ მოვლენებთან; - წამლების უმრავლესობის შეყვანა საჭიროა ნელა; - აუცილებელია ასეპტიკის წესების დაცვა.
კანქვეშ	დამოკიდებულია გამხსნელზე: წყალხსნარი – სწრაფი დეპო“ პრეპარატები – ხანგრძლივი და მდგრადი;	- მოსახერხებელია ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი წამლების შემთხვევაში; - იდეალურია ძნელად ხსნადი სუსპენზიებისთვის;	- გამაღიზიანებელი წამლების შემთხვევაში ტკივილი და ნეკროზი; - მოუხერხებელია დიდი მოცულობის სითხის შემთხვევაში
კუნთებში	დამოკიდებულია გამხსნელზე: წყალხსნარი – სწრაფი “დეპო“ პრეპარატები – ხანგრძლივი და მდგრადი;	- მოსახერხებელია სითხის საშუალო მოცულობის შემთხვევაში; - მოსახერხებელია ზეთოვანი ხსნარებისა და გამაღიზიანებელი ნაერთების შემთხვევაში; - ინტრავენურთან შედარებით უპირატესია იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს თვითონ შეუძლია ინექციის გაკეთება.	- ცვლის ზოგიერთი ანალიზის პასუხს (კრეატინ კინაზა); - მტკივნეულია; - შესაძლოა, გამოიწვიოს ინტრამუსკულური ჰემორაგია (ამ გზით არ შეიძლება ანტიკოაგულანტების გამოყენება).
ტრანსდერმული (ემპლასტრო)	ხანგრძლივი და მდგრადი	- არ ექვემდებარება პრესისტემურ ელიმინაციას; - მოხერხებული და უმტკივნეულოა; - იდეალურია ლიპოფილური ნაერთების ხანგრძლივად გამოყენების საჭიროებისას; - იდეალურია ორგანიზმიდან სწრაფად ელიმინირებადი წამლების შემთხვევაში.	- ზოგიერთი პაციენტი აღერგიულია გამაღიზიანებელი თვისების მქონე ემპლასტროს მიმართ; - წამალი უნდა იყოს ძალზე ლიპოფილური; - შესაძლოა, მოქმედების ადგილამდე წამლის მიწოდება შეყოვნდეს; - ლიმიტირებულია მხოლოდ იმ წამლებისათვის, რომლებიც დაბალი დოზით გამოიყენება.

სურათი 1.5

წამლის შეყვანის გზების დადებითი და უარყოფითი მხარეები.

შეყვანის გზა	შენოვა	დადებითი მხარე	უარყოფითი მხარე
რექტალური	არამდგრადი და ვარიაბელურია.	- არ ექვემდებარება პრესისტემურ ელიმინაციას (ნაწილობრივ); - არ ექვემდებარება მარილმჟავას ზემოქმედებას; - საუკეთესოა ლებინების გამომწვევი წამლების შემთხვევაში; - საუკეთესოა მდგრადი ლებინების ან კომატოზური მდგომარეობის დროს.	- წამალმა შესაძლოა, გააღიზიანოს სწორი ნაწლავის ლორწოვანი გარსი; - მოუხერხებელია.
ინჰალაცია	შესაძლოა, გამოიწვიოს სისტემური აბსორბცია, რაც ზოგჯერ არ არის სასურველი.	- სწრაფი აბსორბცია; - შესაძლოა, ეფექტის ძალზე სწრაფად მიღწევა; - საუკეთესოა აირების გამოსაყენებლად; - ეფექტურია სასუნთქი გზების დაავადებების სამკურნალოდ; - შესაძლებელია დოზის ტიტრაცია; - ლოკალური ეფექტის სამიზნე ფილტვებია; - ორალურ და პარენტერულ ფორმებთან შედარებით დაბალი დოზებია საჭირო; - უმნიშვნელო გვერდითი მოვლენები.	- წამალი სწრაფად გადადის ცნს-ში; - პაციენტისთვის ძნელია დოზის რეგულირება; - ინჰალერის გამოყენება ძნელია.
სუბლინგუური	დამოკიდებულია წამალზე: ზოგიერთი წამალი (მაგ., ნიტროგლიცერინი) სწრაფად შეიწოვება, წამალთა უმრავლესობა კი ცუდად იწოვება.	- არ ექვემდებარება პრესისტემურ ელიმინაციას; - წამალი არ ექვემდებარება მარილმჟავას ზემოქმედებას; - ნერწყვის pH ნეიტრალურია, ამიტომ წამლის სტაბილურობა შენარჩუნებულია; - ფარმაკოლოგიური ეფექტი ძალზე სწრაფად ვლინდება.	- მხოლოდ ზოგიერთი წამლის გამოყენებაა შესაძლებელი. - მხოლოდ იმ წამლების გამოყენებაა შესაძლებელი, რომლებიც მცირე დოზით ინიშნება; - წამლის შემთხვევით გადაყლაპვისას მისი დოზის ნაწილი იკარგება.

სურათი 1.5. (გაგრძელება)

წამლის შეყვანის გზების დადებითი და უარყოფითი მხარეები.

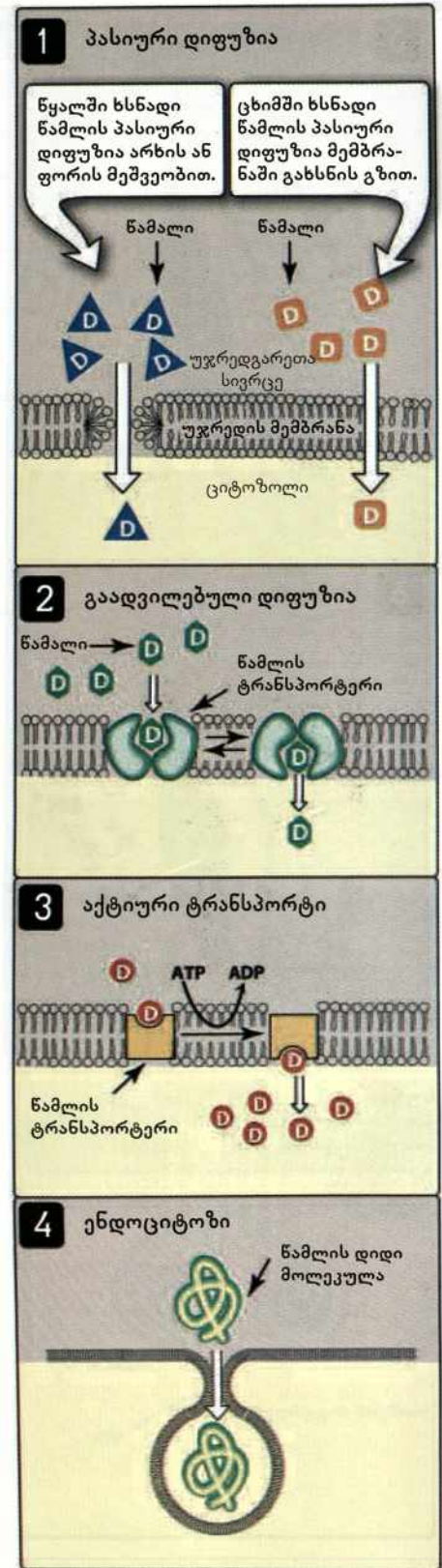
ა. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან წამლის შეწოვის მექანიზმები

წამლის ქიმიური თვისებებიდან გამომდინარე, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მისი შეწოვა შესაძლოა, განხორციელდეს პასიური დიფუზიის, გაადვილებული დიფუზიის, აქტიური ტრანსპორტის ან ენდოციტოზის მეშვეობით (სურათი 1. 6).

1. პასიური დიფუზია: წამლის პასიური შეწოვის მამოძრავებელი ძალა ორგანიზმის ორი საკნის გამყოფი მემბრანის გასწვრივ შექმნილი კონცენტრაციული გრადიენტია, რომელიც განაპირობებს წამლის მოძრაობას მაღალი კონცენტრაციიდან დაბალი კონცენტრაციისკენ. პასიური დიფუზია არ საჭიროებს გადამტან მოლეკულას, არ არის გაჯერებადი

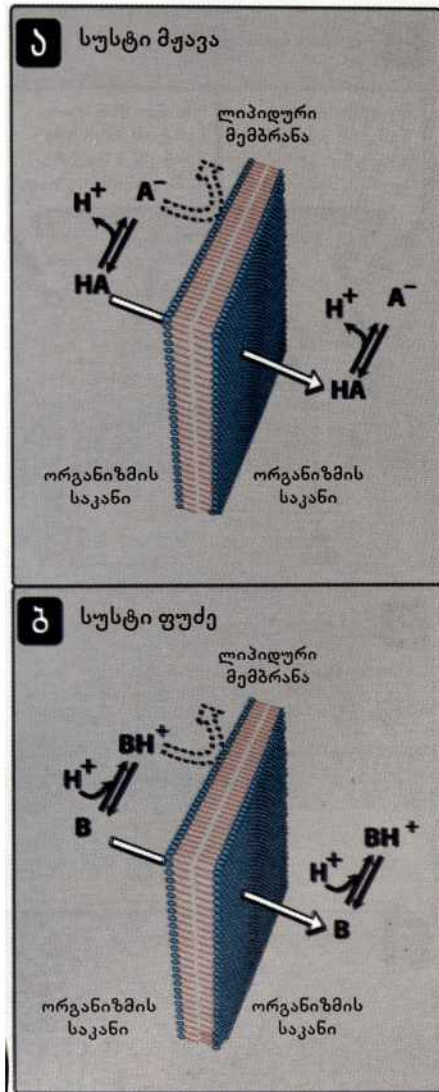
პროცესი და არ ახასიათებს სტრუქტურული სპეციფიკა. ნამლების უმრავლესობა ამ მექანიზმით შეიწოვება. წყალში ხსნადი ნამლები ჰიდროფილური ფორმის მეშვეობით აღწევს მემბრანებში, მაშინ, როდესაც ორშირან ლიპიდურ მემბრანაში ხსნადობის გამო, ცხიმში ხსნადი ნამლები ადვილად კვეთს ბიოლოგიურ მემბრანებს.

2. **გაადვილებული დიფუზია:** ზოგიერთი ნამალი უჯრედში სპეციალური ტრანსმემბრანული სატრანსპორტო ცილების მეშვეობით ხვდება. ეს ცილები დიდი მოლეკულების ტრანსპორტირებას ემსახურება. კონფორმაციული ცვლილების უნარის გამო, სატრანსპორტო მოლეკულები ხელს უწყობს ნამლებისა და ენდოგენური მოლეკულების უჯრედშიდა – მაღალი კონცენტრაციიდან დაბალი კონცენტრაციისკენ გადაადგილებას. ამ პროცესს გაადვილებული დიფუზია ეწოდება. შეწოვის ამგვარ მექანიზმს არ სჭირდება ენერგია. შესაძლებელია ამ პროცესის როგორც გაჯერება ისე, ინჰიბირება.
3. **აქტიური ტრანსპორტი:** უჯრედში ნამლის შეღწევის ეს მექანიზმი მემბრანაში მოძრავი, სპეციფიკური სატრანსპორტო ცილების მეშვეობით ხორციელდება. ბუნებრივი მეტაბოლიტების სტრუქტურულად მსგავსი ნამლები სპეციფიკური სატრანსპორტო ცილების საშუალებით, აქტიური ტრანსპორტირებით აღწევს მემბრანებში. აქტიური ტრანსპორტირება ენერგია-დამოკიდებული პროცესია და მისი მამოძრავებელი ძალა ადენოზინ ტრიფოსფატის ჰიდროლიზია. ამ პროცესის საშუალებით ნამლები კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგოდ მოძრაობს: დაბალი კონცენტრაციიდან – მაღალი კონცენტრაციისკენ. პროცესში მონაწილე სატრანსპორტო მოლეკულებს გაჯერებადი კინეტიკა ახასიათებს. აქტიური ტრანსპორტირების სისტემები სელექციურია, ამიტომ კოტრანსპორტული სუბსტრატები მათ კონკურენტულ ინჰიბირებას იწვევს.
4. **ენდოციტოზი და ეგზოციტოზი:** მემბრანების გასწვრივ ნამლის გადატანაში მონაწილე ეს პროცესები განსაკუთრებით დიდი ზომის ნამლების ტრანსპორტირებას ემსახურება. ენდოციტოზის დროს უჯრედის მემბრანა „შთანთქავს“ ნამლის მოლეკულას, შემდეგ კი ნამლით სავსე ვეზიკულას უჯრედში „წურავს“. ეგზოციტოზი ენდოციტოზის საწინააღმდეგო პროცესია – ვეზიკულების წარმოქმნის გზით უჯრედები სხვადასხვა ნივთიერებას ასეკრეტირებს. მაგ., ნაწლავის კედელში ვიტამინ B_{12} -ის ტრანსპორტირება ენდოციტოზის მეშვეობით ხორციელდება, ხოლო ნერვების ტერმინალების მემბრანებთან შეკავშირებულ ვეზიკულებში დეპონირებული ზოგიერთი ნეიროტრანსმიტერი (მაგ., ნორეპინეფრინი) კი, სინაფსურ ნაპრალში ეგზოციტოზის მეშვეობით თავისუფლდება.



სურათი 1.6

ნამლის უჯრედულ მემბრანებში შეღწევის სქემატური გამოსახულება. ATP – ადენოზინ ტრიფოსფატი; ADP – ადენოზინ დიფოსფატი.

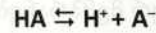


სურათი 1.7

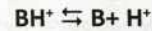
ა. სუსტიმჟავას არაიონიზებული ფორმის დიფუზია ლიპიდურ მემბრანაში;
 ბ. სუსტი ფუძის არაიონიზებული ფორმის დიფუზია ლიპიდურ მემბრანაში.

ბ. აბსორბციაზე მოქმედი ფაქტორები

1. გარემოს pH-ის გავლენა ნამლის აბსორბციაზე: ნამლების უმრავლესობა სუსტი მჟავები ან სუსტი ფუძეებია. მჟავა ნამლები (HA) ათავისუფლებს H^+ და დამუხტულ ანიონს (A^-) წარმოქმნის:

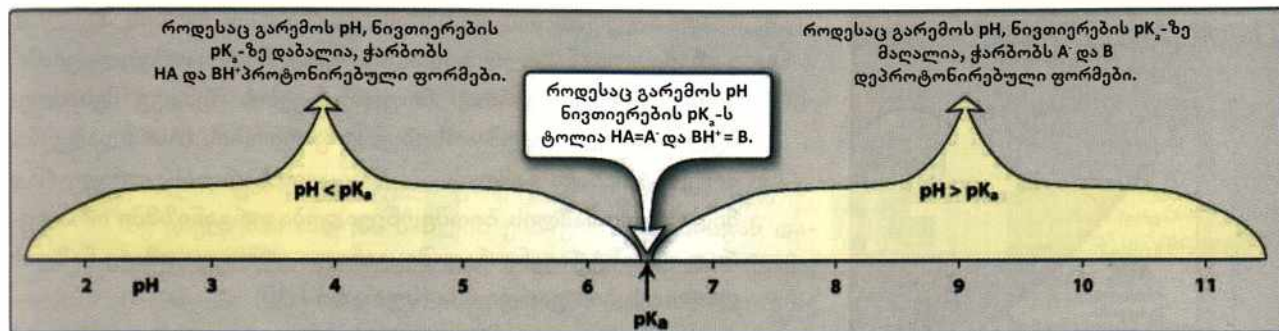


სუსტი ფუძეებიც (BH^+) ათავისუფლებს H^+ -ს, თუმცა, ჩვეულებრივ, ფუძენამლების პროტონირებული ფორმები დამუხტულია, პროტონის დაკარგვა კი, დაუმუხტავ ფუძეს წარმოქმნის (B):



მემბრანაში ადვილად მოძრაობს ნამლის დაუმუხტავი ნაწილი (სურ. 1.7). სუსტი მჟავების შემთხვევაში, დაუმუხტავი HA-ს მემბრანაში შეღწევის უნარით ხასიათდება, ხოლო A^- -ს ეს უნარი არ გააჩნია; სუსტი ფუძეების შემთხვევაში, დაუმუხტავი ფორმა B ადვილად კვეთს მემბრანას, ხოლო BH^+ არ კვეთს. აქედან გამომდინარე, შემწოვ ზედაპირზე ნებისმიერი ნამლის განვლადი ფორმის ეფექტური კონცენტრაცია მათი დამუხტული და არადამუხტული ფორმების ფარდობით კონცენტრაციებზეა დამოკიდებული. ამ ორი ფორმის თანაფარდობას განაპირობებს შემწოვი ზედაპირის pH-სა და სუსტი მჟავას ან ფუძის სიმძლავრის გამომხატველი იონიზაციის კონსტანტა pK_a -ზე (სურათი 1.8) [შენიშვნა: ნივთიერების პროტონთან ურთიერთქმედების სიმძლავრეს pK_a განსაზღვრავს. რაც უფრო დაბალია ნამლის pK_a , მით მეტად მჟავაა იგი და საპირისპიროდ რაც უფრო მაღალია ნამლის pK_a , მით მეტად ფუძეა ნამალი]. ნამლის განაწილების წონასწორობა (ექვილიბრიუმი) იმ შემთხვევაში მიიღწევა, თუ ნამლის განვლადი ფორმა ორგანიზმის ყველა თხევად გარემოში წარმოდგენილია თანაბარი კონცენტრაციით.

2. შემწოვი ზედაპირის სისხლით მომარაგება: ნაწლავები გაცილებით მძლავრად მარაგდება სისხლით, ვიდრე კუჭი. ამიტომ ნაწლავებში შეწოვის პროცესიც უკეთესად მიმდინარეობს [შენიშვნა: შოკის დროს კანის ქსოვილების სისხლით მომარაგება მნიშვნელოვნად ქვეითდება, ამიტომ კანქვეშა გზით მიღებული ნამლის აბსორბციაც მინიმალურია].
3. შემწოვი ზედაპირის ფართობი: ნაწლავების ზედაპირი მდიდარია მიკროხაოებით, ამიტომ ნაწლავების შემწოვი ზედაპირი კუჭის ზედაპირზე 1000-ჯერ დიდია. აქედან გამომდინარე, ნამლის შეწოვა ნაწლავებში უფრო ეფექტურად მიმდინარეობს.
4. შემწოვ ზედაპირთან კონტაქტის დრო: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ნამლის ძალიან სწრაფად მოძრაობის დროს, მისი აბსორბციის ხარისხი დაბალია და ნაწლავებში ნამლის ტრანსპორტის ხელშემშლელი ნებისმიერი ფაქტორი აყოვნებს მის შეწოვას [შენიშვნა: ზოგადად, საკვებთან ერ-



სურათი 1.8

წამლის იონიზებული და არაიონიზებული ფორმების განაწილება გარემოს pH-სა და წამლის pK_a -ზე დამოკიდებული. სურათზე მოცემული წამლის pK_a 6,5-ს ტოლია.

თად წამლის მიღება იწვევს, როგორც წამლის განზავებას ისე, მისი შენოვის გახანგრძლივებას, ამიტომ საკვებთან ერთად მიღებული წამალი უფრო ნელა იწვევება.

5. P-გლიკოპროტეინის ექსპრესია: P-გლიკოპროტეინი მრავალი წამლის ტრანსმემბრანული სატრანსპორტო ცილაა და იგი პასუხისმგებელია სხვადასხვა მოლეკულის (მათ შორის წამლებისა) უჯრედულ მემბრანაში ტრანსპორტირებაზე (სურათი 1.9). P-გლიკოპროტეინი ექსპრესირებულია მთელ ორგანიზმში – ღვიძლში, თირკმელებში, პლაცენტაში, ნაწლავებსა და თავის ტვინის კაპილარებში. იგი ხელს უწყობს წამლის გადაადგილებას ქსოვილებიდან სისხლისკენ, ანუ აძევებს წამალს უჯრედიდან.

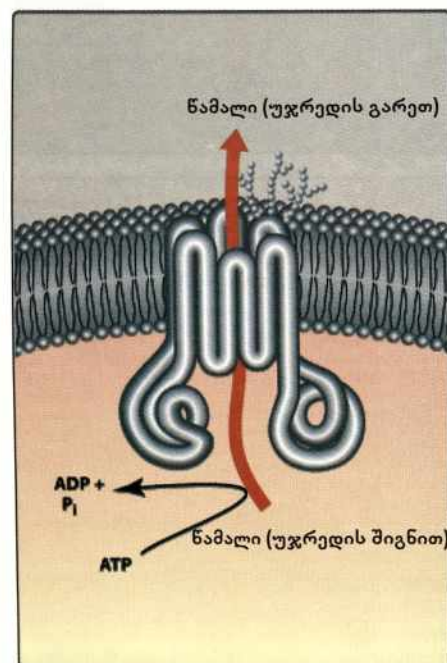
აქედან გამომდინარე, P-გლიკოპროტეინის მაღალი ექსპრესიის უბნებში წამლის აბსორბცია დაბალია. წამლის უჯრედიდან გამოძევების გარდა, მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტობაც ასოცირებულია P-გლიკოპროტეინთან.

გ. ბიოშელწევადობა

ბიოშელწევადობა წამლის იმ ფრაქციას გამოხატავს, რომელიც სისტემურ ცირკულაციაში ქიმიურად უცვლელი სახით გადადის. მაგ., თუ ორალურად მიღებული წამლის 100 მგ-დან შენოვის შემდეგ უცვლელი სახით სისტემურ ცირკულაციაში მხოლოდ 70 მგ გადავიდა, მაშინ ამ წამლის ბიოშელწევადობა 0,7, ან 70%-ია. ორგანიზმში წამლის არაინტრავენური გზით შეყვანის შემთხვევაში, დოზის დასადგენად აუცილებელია ბიოშელწევადობის განსაზღვრა.

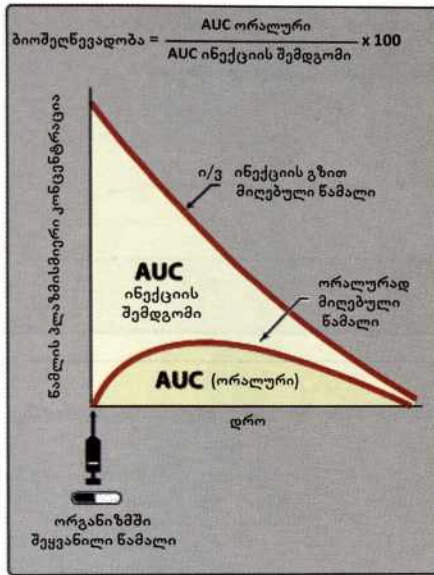
1. ბიოშელწევადობის განსაზღვრა

ბიოშელწევადობის განსაზღვრავად საჭიროა, ორგანიზმში ერთ-ერთი გზით (მაგ., ორალური) მიღებული წამლის პლაზმისმიერი კონცენტრაციის შედარება იმავე წამლის ინტრავენური (როდესაც შეყვანილი წამლის მთელი დოზა ცირკულაციაში გადადის) გამოყენებისას მიღწეულ კონცენტრაციასთან.



სურათი 1.9

P-გლიკოპროტეინის მემბრანის გამჭოლი 6 მარყუჟი წარმოქმნის ცენტრალურ არხს, რომელიც უჯრედიდან წამლის ATP-დამოკიდებულ გამოძევებას ემსახურება.



სურათი 1.10

ნამლის ბიოშელწევადობის დადგენა (AUC მრუდის ქვეშა ფართობი).

ორალურად მიღების შემდეგ, ნამლის დოზის მხოლოდ გარკვეული ნაწილი გადადის სისტემურ ცირკულაციაში. კონცენტრაცია-დროის მრუდის აგების შემდეგ შესაძლებელია მრუდის ქვეშ არსებული ფართობის (AUC) დადგენა. მრუდი ასახავს ნამლის აბსორბირების ხარისხს. ორალურად მიღებული ნამლის ბიოშელწევადობა ორგანიზმში ორალურად და ინტრავენურად შეყვანილი ერთი და იმავე ნამლის ფართობების ფარდობაა (სურათი 1.10).

2. ბიოშელწევადობაზე მოქმედი ფაქტორები: ორგანიზმში ინტრავენური გზით შეყვანილი ნამლისგან განსხვავებით (რომლის ბიოშელწევადობა 100 %-ია), ორალურად მიღებული ნამალი ხშირად „პირველი გავლის“ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება. სისტემურ ცირკულაციაში ნამლის გადასვლის სიჩქარე და რაოდენობა სწორედ ამ ბიოტრანსფორმაციასა და ნამლის ქიმიურ თუ ფიზიკურ თვისებებზეა დამოკიდებული.

ა. ღვიძლში „პირველი გავლის“ მეტაბოლიზმი: კუჭ-ნაწლავში შეწოვის შემდეგ, ორალურად მიღებული ნამალი, თავდაპირველად, ღვიძლის პორტულ ცირკულაციაში ხვდება, შემდეგ კი სისტემურ ცირკულაციაში გადადის (სურათი 1.11). თუ ნამალი ღვიძლსა ან ნაწლავის კედელში სანყისი გავლის შემდეგ სწრაფად მეტაბოლიზდება, სისტემურ ცირკულაციაში უცვლელი სახით ნამლის მხოლოდ მცირე ნაწილი გადადის. ამ პროცესს „პირველი გავლის“ მეტაბოლიზმი ეწოდება [შენიშვნა: ნაწლავსა ან ღვიძლში „პირველი გავლის“ მეტაბოლიზმის გამო, ორალურად მიღებული მრავალი ნამლის ეფექტი ქვეითდება, მაგ., ღვიძლში ერთჯერადი პასაჟის დროსაც კი, ორალურად მიღებული ნიტროგლიცერინის 90% ბიოტრანსფორმაციას ექვემდებარება. სწორედ ამიტომ ეს ნამალი სუბლინგვურად ინიშნება]. საკმარისი სამიზნე კონცენტრაციის შესაქმნელად, „პირველი გავლის“ მაღალი მეტაბოლიზმის ნამალი დიდი დოზით ინიშნება.

ბ. ნამლის ხსნადობა: ძლიერ ჰიდროფილური ნამლები ვერ აღწევს ლიპიდებით მდიდარ მემბრანებში, ამიტომ ისინი ძნელად შეიწოვება. პარადოქსულად, ძალზე ძლიერი ლიპოფილური ნამლებიც ძნელად შეიწოვება. ამის მიზეზი ორგანიზმის წყლოვან გარემოში მათი სრული უხსნადობაა (ვერ აღწევს უჯრედების ზედაპირამდე). იმისათვის, რომ ნამალი კარგად შეიწოვოს, ის უნდა იყოს საკმაოდ ლიპოფილური, მაგრამ ხსნადი წყლოვან გარემოში. აქედან გამომდინარე, ნამლების უმრავლესობა ან სუსტი მჟავები, ან სუსტი ფუძეებია.

გ. ქიმიური არასტაბილურობა: ზოგიერთი წამალი, მაგ., პენიცილინი, კუჭის pH-ის პირობებში არასტაბილურია. ზოგი მათგანი კი, მაგ., ინსულინი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფერმენტების მეშვეობით დეგრადირდება.

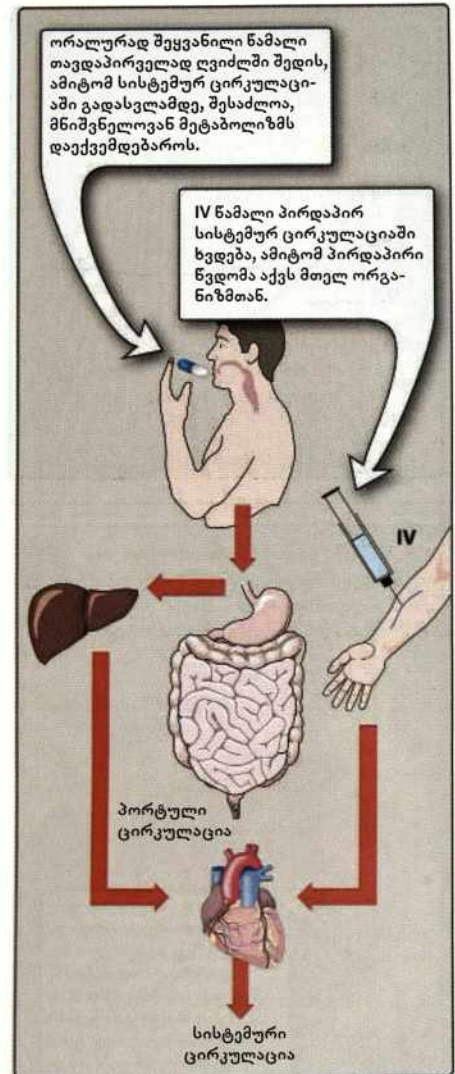
დ. წამლის ფარმაცევტული ფორმა: აბსორბციის ხარისხზე გავლენას ახდენს წამლის ქიმიური ბუნებისგან დამოუკიდებელი ფაქტორებიც, მაგ.: ნაწილაკების ზომა, მარილის სახეობა, კრისტალების პოლიმორფიზმი, ტაბლეტების დანამატები ან შემომგარსველი ნივთიერებები, რომლებიც ხსნადობაზე მოქმედებს და ამიტომ ცვლის აბსორბციის სიჩქარეს.

დ. ბიოექვივალენტობა

ორი მსგავსი წამალი ბიოექვივალენტურია იმ შემთხვევაში, თუ მათ მსგავსი ბიოშელწევადობა ახასიათებს და პლაზმაში პრეპარატების კონცენტრაციის პიკის მიღწევას ერთნაირი დრო სჭირდება.

ე. თერაპიული ბიოექვივალენტობა

ორი წამალი თერაპიულად ექვივალენტურად მოიაზრება იმ შემთხვევაში, თუ ისინი ფარმაცევტულად ექვივალენტურია (შეიცავს ერთი და იმავე აქტიური ინგრედიენტის ერთსა და იმავე დოზას, აქვს ერთი და იგივე ფარმაცევტული ფორმა, ორგანიზმში ერთნაირი გზით ხვდება) და, გარდა ამისა, ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მსგავსი პროფილი ახასიათებს [შენიშვნა: ხშირად, წამლის კლინიკური ეფექტი ორ ფაქტორზე დამოკიდებულია: შრატში წამლის მაქსიმალურ კონცენტრაციასა და კონცენტრაციის პიკის მისაღწევად საჭირო დროზე (წამლის ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ), ამიტომ ორი ბიოექვივალენტური წამალი შესაძლოა, თერაპიულად ექვივალენტური არ იყოს].

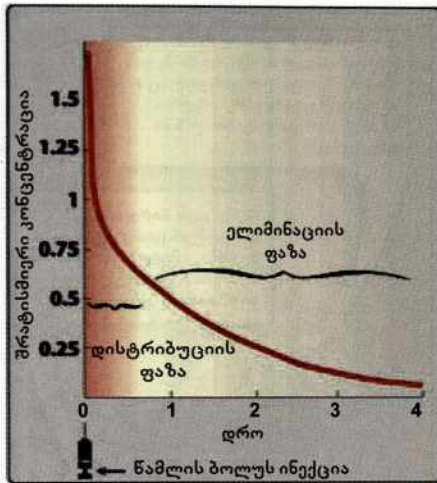


სურათი 1.11

ორალურად მიღებული წამალი შესაძლოა, დაექვემდებაროს „პირველადი გავლის“ მეტაბოლიზმს. IV – ინტრავენური.

IV. წამლების განაწილება (დისტრიბუცია)

წამლის განაწილება (დისტრიბუცია) არის პროცესი, რომლის დროსაც წამალი შექცევადად ტოვებს სისხლის მიმოქცევას და გადადის ინტერსტიციუმში (ექსტრაცელულურ სივრცეში), შემდეგ კი, ქსოვილების უჯრედებში. ინტრავენურად შეყვანილი წამლის საწყისი ფაზა (ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ კონცენტრაციის სწრაფი დაქვეითება) დისტრიბუციის ფაზაა. ამ დროს წამალი ცირკულაციიდან სწრაფად ქრება და ქსოვილებში გადადის (სურათი 1.12). მისი პლაზმიდან ინტერსტიციუმში გადასვლა დამოკიდებულია გულის წუთმოცულობასა და სისხლის რეგიონულ მიმოქცევაზე, აგრეთვე, კაპილარების განვლადობაზე, ქსოვილის მოცულობაზე, პლაზმის (ან ქსოვილოვან) ცილებთან წამლის შეკავშირების უნარსა და წამლის შედარებით ლიპოფილურობაზე.



სურათი 1.12

ორგანიზმში ერთჯერადი ინექციით შეყვანილი ნამლის კონცენტრაცია შრატში (ნარმოიდგინეთ, რომ ნამალი ორგანიზმში ნაწილდება და შემდეგ ელიმინირდება).

ა. სისხლის ნაკადი

გულის მიერ სხვადასხვა ორგანოსკენ გადასროლილი სისხლის არათანაბრად განაწილების გამო, სისხლის ნაკადი სხვადასხვა ქსოვილის კაპილარებში განსხვავებულია. „სისხლძარღვებით მდიდარი ორგანოები“ (თავის ტვინი, ღვიძლი და თირკმელები) ჩონჩხის კუნთებზე უკეთესად მარაგდება სისხლით. ყველაზე ნაკლებად პერფუზირებადი ქსოვილებია: ცხიმოვანი ქსოვილი, კანი და ვისცერული ორგანოები. ქსოვილების განსხვავებული პერფუზიით შეიძლება აიხსნას *პროპოფოლის* ინტრავენური ბოლუს ინექციის შემდგომი ხანმოკლე ძილი (იხ. თავი 13). პრეპარატის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს) სწრაფი გადანაცვლებისა და, შესაბამისად, სწრაფი ანესთეზიის მიზეზი *პროპოფოლის* ლიპიდებში მაღალი ხსნადობა და თავის ტვინის მაღალი პერფუზიაა. ცხიმოვანი ქსოვილისა და ჩონჩხის კუნთებისკენ მისი შემდგომი შედარებით ხანგრძლივი დისტრიბუცია კი, ინვესს პლაზმასა და ცნს-ში პრეპარატის კონცენტრაციის დაქვეითებასა (კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით) და ცნობიერების აღდგენას.

ბ. კაპილარული განვლადობა

კაპილარული განვლადობა კაპილარის სტრუქტურასა და ნამლის ქიმიურ ბუნებაზეა დამოკიდებული. კაპილარები ერთმანეთისაგან სტრუქტურულად განსხვავდება ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებული ვიწრო სივრცეების ამომფენი ბაზალური მემბრანებით. ღვიძლისა და ელენთის კაპილარების ბაზალური მემბრანები ამოფენილია წყვეტილი ენდოთელური უჯრედებით, რომლებშიც ადვილად თავსდება პლაზმის ცილები (სურათი 1.13 ა). ღვიძლისა და ელენთის კაპილარებისგან განსხვავებით, თავის ტვინში კაპილარის სტრუქტურა უწყვეტია, რადგან ენდოთელურ უჯრედებს შორის არ არსებობს ვიწრო სივრცეები (სურათი 1.13 ბ). თავის ტვინში ნამალი ან აქტიური ტრანსპორტის მეშვეობით, ან კი ცნს-ის კაპილარების ენდოთელური უჯრედების გავლით ხვდება. მაგ.: თავის ტვინში *ლევოდოპა* სპეციფიკური ტრანსპორტერის მეშვეობით გადადის. ცხიმში ხსნადი ნამლები კი, ენდოთელური უჯრედების მემბრანებში ხსნადობის გამო ადვილად ხვდება ცნს-ში. ზოგადად, იონიზებული და პოლარული ნამლები ცნს-ში ვერ გადადის, რადგან თავის ტვინის კაპილარების ენდოთელურ უჯრედებს შორის თავისუფალი სივრცეები თითქმის არ არსებობს (სურათი 1.13 გ). ეს ერთმანეთთან „მჭიდროდ მიკრული“ უჯრედები, ე.წ. ჰემატოენცეფალურ ბარიერს ქმნის.

გ. ნამლების შეკავშირება სისხლის პლაზმის ცილებთან და ქსოვილებთან.

1. **პლაზმის ცილებთან შეკავშირება:** ნამლისა და სისხლის პლაზმის ცილების შექცევადი კავშირი ინვესს ნამლის არადიფუნდირებად ფორმებად სეკვესტრირებას, რაც აქვე-

ითებს წამლის ტრანსპორტს ვასკულური საკნიდან ქსოვილებსკენ. წამლების შემაკავშირებელი ძირითადი ცილა პლაზმის ალბუმინია და ის წამლის რეზერვუარის ფუნქციასაც ასრულებს (ელიმინაციის დროს პლაზმაში წამლის თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაცია ქვეითდება, შეკავშირებული წამალი კი ცილიდან დისოცირდება). ეს ხელს უწყობს პლაზმაში წამლის თავისუფალი ფრაქციის მუდმივად შენარჩუნებას.

2. ქსოვილოვან ცილებთან შეკავშირება: მრავალ წამალს ქსოვილებში დაგროვების თვისება ახასიათებს. დაგროვების შემთხვევაში წამლის ქსოვილოვანი კონცენტრაცია გაცილებით ჭარბობს სისხლის, ან უჯრედგარეთა სითხის კონცენტრაციას. წამლების დაგროვების მიზეზი შესაძლოა, მათი ლიპიდებთან, ცილებთან ან ნუკლეინის მჟავებთან შეკავშირება იყოს. ქსოვილებში წამლები აქტიური ტრანსპორტის მეშვეობითაც ხვდება. ზოგჯერ, ქსოვილოვანი რეზერვუარი წამლის ძირითადი წყაროს ფუნქციას ასრულებს. ასეთ შემთხვევაში წამლის მოქმედება ხანგრძლივდება, ან ვლინდება ადგილობრივი ტოქსიკურობა (მაგ.: ციკლოფოსფამიდის მეტაბოლიტი აკროლეინი შარდის ბუშტში გროვდება და ჰემორაგიულ ცისტიტს იწვევს).

დ. ლიპოფილობა

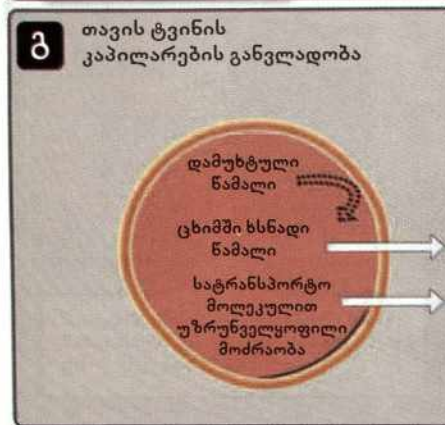
წამლის ქიმიური ბუნება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მემბრანებში მისი განვლადობის უნარზე. დაუმუხტავი, ელექტრონების თანაბარი განაწილების უნარით მახასიათებელი ლიპოფილური წამალი იოლად გადის ბიოლოგიურ მემბრანებში. ამგვარი წამლები ადვილად იხსნება ლიპიდურ მემბრანებში, ამიტომ უჯრედის ზედაპირის ვერც ერთი მონაკვეთი ვერ ქმნის მისთვის ბარიერს. ლიპოფილური წამლების დისტრიბუცია ძირითადად უბნის სისხლით მომარაგებაზეა დამოკიდებული. მათგან განსხვავებით ჰიდროფილური წამლებს უჯრედული მემბრანების გადალახვა უჭირს და ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებული ვინრო ნაპრალებით ტოვებს მემბრანებს.

ე. განაწილების მოცულობა

განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა (V_d) იმ სითხის ჰიპოთეტური მოცულობაა, რომელიც ორგანიზმში არსებულ წამალს (მთლიან რაოდენობას) პლაზმური კონცენტრაციის ტოლფასი კონცენტრაციით იტევს. იგი დგინდება სისტემურ ცირკულაციაში არსებული წამლის რაოდენობის შეფარდებით პლაზმურ კონცენტრაციაზე დროის ნულოვან წერტილში (C_0).

$$V_d = \text{ორგანიზმში არსებული წამლის რაოდენობა} / C_0$$

მიუხედავად იმისა, რომ განაწილების მოცულობას ფიზიოლოგიური თუ ფიზიკური საფუძველი არ გააჩნია, მისი ცოდნა სასურველია იმის განსასაზღვრავად თუ რომელ თხევად გარემოშია წამალი უკეთ განაწილებული.



სურათი 1.13

ღვიძლისა და თავის ტვინის კაპილარების განივკვეთი.



1. სხეულის თხევად გარემოში განაწილება: ორგანიზმში ნებისმიერი გზით შესვლის შემდეგ წამალი ფუნქციურად განსხვავებული სამი თხევადი გარემოდან (პლაზმა, უჯრედგარეთა და უჯრედშიდა სითხეები) ერთ-ერთში ნაწილდება, ან კი უჯრედულ დონეზე სეკვესტრირდება.

ა. პლაზმა: ძალიან დიდი მოლეკულური წონის, ან პლაზმის ცილებთან შეკავშირებული წამალი ვერ აღწევს კაპილარების ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებულ სივრცეებში, რის გამოც ის პლაზმაში (ვასკულურ სივრცეში) რჩება. შედეგად, წამალი იმ მოცულობაში (პლაზმაში) ნაწილდება, რომელიც სხეულის წონის მხოლოდ 6%-ს შეადგენს. 70 კგ წონის ინდივიდისთვის ეს მოცულობა 4 ლ-ის ტოლია. განაწილების ამგვარი ტიპი დამახასიათებელია *ჰეპარინისთვის (იხ. თავი 22)*.

ბ. უჯრედგარეთა (ექსტრაცელულური) სითხე: ჰიდროფილური, მცირე მოლეკულური წონის წამალი ადვილად მოძრაობს კაპილარის ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებულ სივრცეებში, ამიტომ ინტერსტიციულ სითხეშიც იოლად გადადის, მაგრამ ჰიდროფილური წამლები ვერ აღწევს უჯრედების ლიპოფილურ მემბრანებში და ამის გამო ვერ ხვდება უჯრედების თხევად გარემოში. ასეთი წამლები იმ მოცულობაში იხსნება, რომელიც პლაზმის წყლისა და ინტერსტიციული სითხის ერთობლიობით იქმნება (რომელიც სხეულის წონის დაახლოებით 20%-ია). 70 კგ წონის ინდივიდისათვის ეს მოცულობა 14 ლ-ის ტოლია. განაწილების ეს ტიპი ამინოგლიკოზიდურ ანტიბიოტიკებს (იხ. თავი 39) ახასიათებს.

გ. ორგანიზმში სითხის საერთო რაოდენობა: დაბალი მოლეკულური წონის ლიპოფილური წამალი იოლად გადის, როგორც კაპილარის ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებულ სივრცეებში ისე, უჯრედების მემბრანებში, ამიტომ იგი ინტრაცელულურ სივრცეშიც ადვილად ხვდება. ამგვარი წამლების განაწილების მოცულობა სხეულის წონის დაახლოებით 60%-ს შეადგენს, რაც 70 კგ წონის მქონე ინდივიდისათვის 42 ლ-ის ტოლია. ამ ტიპის განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა *ეთანოლს* ახასიათებს.

2. განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა: წამალი ძალზე იშვიათად ნაწილდება ორგანიზმის ერთ რომელიმე თხევად გარემოში. პირიქით, წამლების უმრავლესობა რამდენიმე თხევად გარემოში იხსნება და ხშირად, ხარბად უკავშირდება უჯრედულ კომპონენტებს, მაგ.: ლიპიდებს (ლიპიდებით მდიდარია ადიპოციტები და უჯრედული მემბრანები), ცილებს (ცილებით მდიდარია პლაზმა და უჯრედშიდა გარემო), ან ნუკლეინის მჟავებს (ნუკლეინის მჟავებით მდიდარია უჯრედების ბირთვები). აქედან გამომდინარე, იმ მოცულო-

ბას, რომელშიც წამალია განაწილებული, წარმოსახვითი მოცულობა, ანუ V_d ეწოდება. V_d მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრია წამლის დარტყმითი დოზის დასადგენად.

3. **V_d -ს დადგენა:** V_d -ს გამოთვლის საშუალებას გვაძლევს ის რომ, წამლის კლირენსი პირველი რიგის პროცესია. პირველი რიგის კინეტიკის შემთხვევაში დროის ერთსა და იმავე მონაკვეთში წამლის მუდმივი ფრაქცია ელიმინირდება. ამ პროცესის გაანალიზებაში ის მრუდი გვგზმარება, რომელზეც ასახულია წამლის პლაზმური კონცენტრაციის (C_p) დამოკიდებულება დროზე (სურათი 1.14). C_p -ს დადგენა შესაძლებელია წამლის პლაზმური კონცენტრაციის უკან, დროის ნულოვან წერტილში (ბოლუს ინექციის დრო) ექსტრაპოლირებით γ ღერძზე. C_0 წამლის იმ პლაზმურ კონცენტრაციას შეესაბამება, რომელიც მიიღება განაწილების ფაზის დაუყოვნებლივ განვითარების შემთხვევაში. ეს გვაძლევს V_d -ს განსაზღვრის საშუალებას:

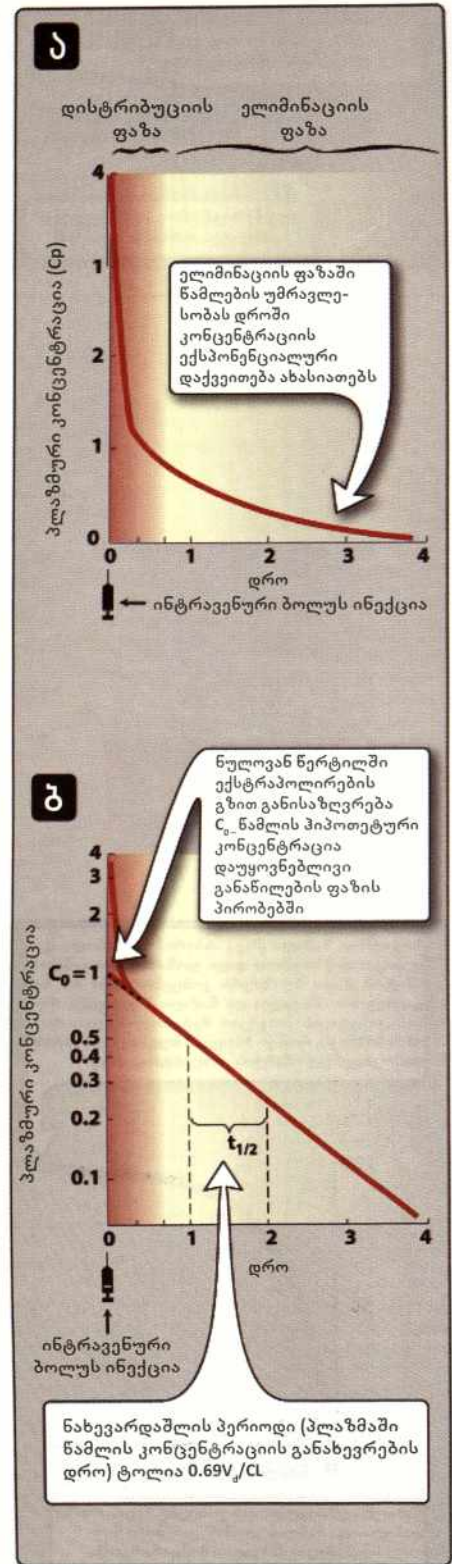
$$V_d = D / C_0$$

მაგ.: თუ წამლის 10 მგ-ის ინექციის შემდეგ პლაზმური კონცენტრაციის უკან, ნულოვანი წერტილისკენ, ექსტრაპოლირების შემდეგ $C_0 = 1$ მგ/ლ (იხ. სურათზე 1.14 ასახული გრაფიკი.), მაშინ $V_d = 10 \text{ მგ} / 1 \text{ მგ/ლ} = 10 \text{ ლ}$.

4. **V_d -ს გავლენა წამლის ნახევარდაშლის პერიოდზე:** V_d მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს წამლის ნახევარდაშლის პერიოდზე, რადგან წამლის ელიმინაცია დამოკიდებულია იმაზე, თუ დროის გარკვეულ მონაკვეთში რა რაოდენობით წამალი გაივლის ღვიძლსა და თირკმელებში (ან მეტაბოლიზმში მონაწილე სხვა ორგანოებში). მაელიმინირებელ ორგანოებამდე წამლის მიღწევის სიჩქარე დამოკიდებულია არა მხოლოდ სისხლის მიმოქცევაზე, არამედ პლაზმაში არსებულ წამლის ფრაქციაზეც. თუ წამლის V_d დიდია, მაშინ მისი უდიდესი ნაწილი ექსტრაპლაზმურ სივრცეშია, ამიტომ ძნელად აღწევს მაელიმინირებელ ორგანოებამდე. აქედან გამომდინარე, ნებისმიერი ფაქტორი, რომელიც განაწილების მოცულობის ზრდას უწყობს ხელს, იწვევს წამლის ნახევარდაშლის პერიოდისა და, შესაბამისად, მისი მოქმედების გახანგრძლივებას [შენიშვნა: V_d -ს ძალზე დიდი მაჩვენებლები რომელიმე ორგანოში (ან საკანში), წამლის მნიშვნელოვან სეკვესტრაციაზე მიუთითებს].

V. წამალთა კლირენსი მეტაბოლიზმით

ორგანიზმში წამლის შესვლის შემდეგ იწყება მისი ელიმინაციის პროცესი. ელიმინაცია სამი ძირითადი გზით მიმდინარეობს: ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმი, ელიმინაცია ნაღველსა და შარდში. ელიმინაციის ამ სამი პროცესის გამო პლაზმაში წამლის კონ-



სურათი 1.14

ერთჯერადი ბოლუს ინექციის შემდგომი წამლის პლაზმური კონცენტრაცია დროის ნულოვან წერტილში.
ა. კონცენტრაციის მონაცემების ხაზობრივი შკალა.
ბ. კონცენტრაციის მონაცემების ლოგარითმული შკალა.

ცენტრაცია ექსპონენციალურად ქვეითდება, რაც იმას ნიშნავს, რომ დროის ერთსა და იმავე მონაკვეთში ელიმინირდება წამლის მუდმივი ფრაქცია (სურათი 1.14ა). წამლების უმრავლესობა პირველი რიგის კინეტიკის მიხედვით ელიმინირდება, თუმცა ზოგიერთი მათგანი, მაგ., ასპირინის დიდი დოზა, ნულოვანი რიგის, ანუ არახაზობრივ კინეტიკას ექვემდებარება. მეტაბოლიზმის შედეგად მიღებულ პროდუქტებს მაღალი პოლარობა ახასიათებს, რაც აადვილებს მათ ელიმინირებას. კლირენსი (CL) გამოხატავს დროის გარკვეულ მონაკვეთში ელიმინირებული წამლის რაოდენობას. ტოტალური კლირენსი წამლის ელიმინაციაში მონაწილე ყველა მექანიზმის ჯამური მაჩვენებელია და შემდეგნაირად გამოითვლება:

$$CL = 0.693 \times V_d / t_{1/2}$$

$t_{1/2}$ – წამლის ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდია, V_d – განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა, ხოლო 0.693 – ნატურალური ლოგარითმული მუდმივა. ხშირად, CL-ის დასადგენად მხოლოდ წამლის ნახევარდაშლის პერიოდის ცოდნაა საჭირო, რადგან მრავალი წამლის V_d მუდმივია.

ა. მეტაბოლიზმის კინეტიკა

1. პირველი რიგის კინეტიკა: წამლების მეტაბოლური ტრანსფორმაციის კატალიზატორები ფერმენტებია. ამ პროცესში მონაწილე რეაქციათა უმრავლესობა მიქაელის-მენტენის კინეტიკის მიხედვით მიმდინარეობს:

$$v = \text{წამლის მეტაბოლიზმის სიჩქარე} = V_{\max} [C] / K_{\max} + [C]$$

უმრავლესი კლინიკური სიტუაციის დროს წამლის კონცენტრაცია $[C]$ მიქაელის კონსტანტაზე $[K_m]$ გაცილებით დაბალია, ამიტომ მიქაელის – მენტენის განტოლება ამგვარია:

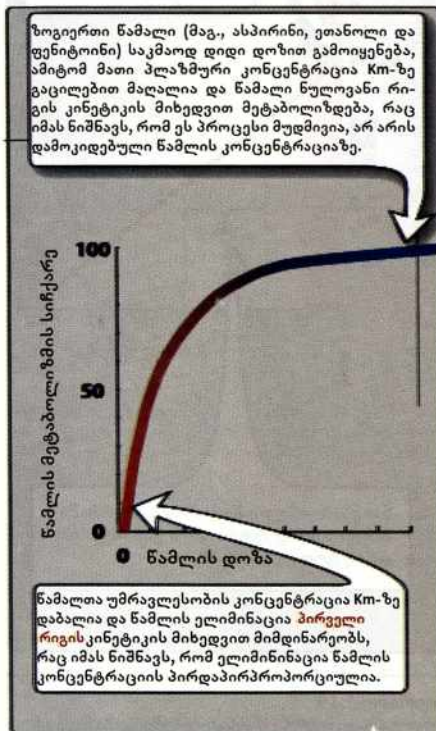
$$v = \text{წამლის მეტაბოლიზმის სიჩქარე} = V_{\max} [C] / K_{\max}$$

რაც იმას ნიშნავს, რომ მეტაბოლიზმი წამლის თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია და პირველი რიგის კინეტიკის მიხედვით მიმდინარეობს (სურათი 1.15) – დროის ერთსა და იმავე მონაკვეთში წამლის მუდმივი ფრაქცია მეტაბოლიზდება (ანუ, ყოველი ნახევარდაშლის პერიოდში პლაზმური კონცენტრაცია 50%-ით ქვეითდება). პირველი რიგის კინეტიკას ხაზობრივ კინეტიკასაც უწოდებენ (რაც იმას ნიშნავს, რომ ყოველ ნახევარდაშლის პერიოდში წამლის კონცენტრაცია 50%-ით მცირდება).

2. ნულოვანი რიგის კინეტიკა: ზოგიერთი წამალი (მაგ., ასპირინი, ეთანოლი და ფენიტოინი) საკმაოდ დიდი დოზით გამოიყენება, რის გამოც მათი კონცენტრაცია $[C]$ გაცილებით მაღალია $[K_m]$ -ზე, შესაბამისად, განტოლებაც ამგვარია:

$$v = \text{წამლის მეტაბოლიზმის სიჩქარე} = V_{\max} [C] / [C] = V_{\max}$$

წამლის მაღალი თავისუფალი კონცენტრაცია იწვევს ფერმენტის გაჯერებას, რაც განაპირობებს მეტაბოლიზმის



სურათი 1.15

დოზის გავლენა წამლის მეტაბოლიზმის სიჩქარეზე.



სურათი 1.16

წამლების ბიოტრანსფორმაცია.

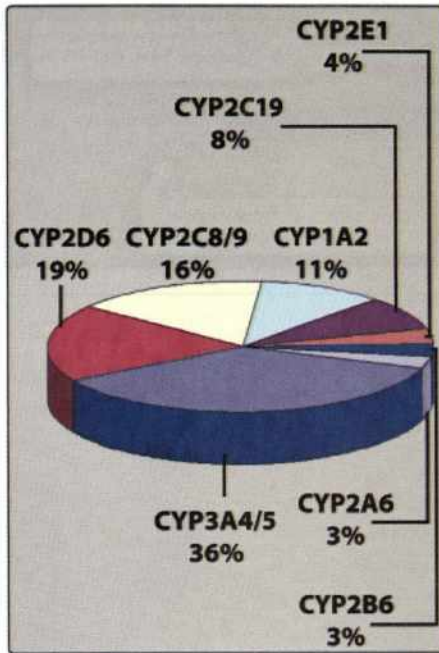
სიჩქარის მუდმივად შენარჩუნებას გარკვეული დროის განმავლობაში. ამას ნულოვანი რიგის კინეტიკა ეწოდება (ზოგჯერ, არახაზობრივ კინეტიკასაც უწოდებენ). ნულოვანი რიგის კინეტიკის შემთხვევაში, დროის ერთსა და იმავე მონაკვეთში წამლის მუდმივი რაოდენობა მეტაბოლიზდება, ამიტომ ელიმინაციის სიჩქარეც უცვლელია და პლაზმაში არსებული წამლის კონცენტრაციაზე დამოკიდებული არ არის.

ბ. წამლის მეტაბოლიზმის რეაქციები

ლიპოფილურ წამლებს ახასიათებს უჯრედულ მემბრანებში შეღწევის უნარი, რის გამოც თირკმელების დისტალურ მილაკებში გადასვლის შემდეგ ისინი კვლავ რეაბსორბირდება. ეს იმას ნიშნავს, რომ თირკმელები ცხიმში ხსნად წამლებს საკმარისი ოდენობით ვერ გამოყოფს. აქედან გამომდინარე, ლიპიდებში ხსნადი წამლები, თავდაპირველად, ღვიძლში, ე.წ. ფაზა I და ფაზა II რეაქციების მეშვეობით, უფრო პოლარულ (ჰიდროფილურ) ნაერთებად მეტაბოლიზდება, შემდეგ კი ორგანიზმიდან გამოიყოფა (იხ. სურათი 1.16).

1. ფაზა I: ფაზა I-ის რეაქციების დროს ლიპოფილური მოლეკულები უფრო პოლარულ მოლეკულებად გარდაიქმნება, პოლარული ფუნქციონირებადი ჯგუფის (მაგ., -OH ან -NH₂) ინტროდუქციების ან გამოვლენის გზით. ჩვეულებრივ ფაზა I-ის რეაქციები მოიცავს დაჟანგვას, აღდგენას ან ჰიდროლიზს. მეტაბოლიზმის ფაზა I-ის რეაქციების შედეგად წამლის ფარმაკოლოგიური აქტივობა შესაძლოა, გაიზარდოს, შემცირდეს ან არ შეიცვალოს.

ა. P450 სისტემის მონაწილეობით მიმდინარე ფაზა I-ის რეაქციები: წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფაზა I-ის უმრავლესი რეაქციების კატალიზატორი ციტოქრომ P450 სისტემაა (ანუ, ე.წ., მიკროსომული, შერეული ფუნქციის ოქსიდაზები). ციტოქრომ P450 სისტემას მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს მრავალი ენდოგენური ნაერთის მეტაბოლიზმსა (როგორიცაა სტეროიდები, ლიპიდები და სხვ.) და ეგზოგენური ნაერთის (ქსენობიო-



სურათი 1.17

ციტოქრომ P450 (CYP) ფერმენტული სისტემის იზოფერმენტების მონაწილეობა ნამღებების მეტაბოლიზმში.

ტიკების) ბიოტრანსფორმაციაში. ციტოქრომ P450 (CYP) ჰემის შემცველი იზოენზიმების დიდი ოჯახია. იზოენზიმები მრავალ უჯრედშია, მაგრამ (ძირითადად) ისინი ღვიძლსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ხვდება.

[1] **ნომენკლატურა:** ოჯახის სახელის გამოსახატავად CYP-ს ემატება არაბული ციფრი, ქვეოჯახის აღსანიშნად კი – ლათინური ასო. მაგ., CYP3A (სურათი 1.17), ხოლო სპეციფიკური იზოფერმენტის მისათითებლად ბოლოში კიდევ ერთი არაბული ციფრი ემატება, მაგ., CYP3A4.

[2] **სპეციფიკა:** სხვადასხვა ფერმენტი კოდირებულია სხვადასხვა გენის მიერ, აქედან გამომდინარე, ციტოქრომ P450-ის მრავალი იზოფორმა არსებობს. ამ ფერმენტებს სტრუქტურულად განსხვავებული ნაერთების მოდიფიცირების მოცულობა აქვს. ამასთანავე, შესაძლოა, ერთი რომელიმე ინდივიდუალური წამალი ერთზე მეტი იზოენზიმის სუბსტრატი იყოს. ციტოქრომ P450-ის მიერ კატალიზებული რეაქციების უმრავლესობა ოთხ იზოფერმენტზეა დამოკიდებული: CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9 და CYP1A2 (იხ. სურათი 1.17). CYP3A4 საკმაოდ დიდი რაოდენობითაა აღმოჩენილი ნაწლავების ლორწოვან გარსში, რაც ზოგიერთი წამლის (მაგ., *კლორპრომაზინისა* და *კლონაზეპამის*) ნაწლავისმიერი პრესისტემური ელიმინაციის მიზეზია.

[3] **გენეტიკური ვარიაბელობა:** ციტოქრომ P450-ის ფერმენტებს მნიშვნელოვანი გენეტიკური ვარიაბელობა ახასიათებს (ინდივიდუუმებს შორის და რასებს შორის). ციტოქრომ P450-ის აქტივობის ვარიაბელობა გავლენას ახდენს, როგორც წამლების ფეფქტურობაზე, ისე არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკზე. გენეტიკური პოლიმორფიზმი განსაკუთრებით დამახასიათებელია CYP2D6-სთვის. CYP2D6-ის მუტაციებს სუბსტრატების მეტაბოლიზმის მოცულობა შემცირებული აქვს. მაგ.: თუ ინდივიდს კოდინის გამააქტიურებელ რეაქციაში მონაწილე ფერმენტის (CYP2D6) დეფიციტი აღენიშნება, მასზე ოპიოიდური ანალგეზიური საშუალება *კოდეინი* არ მოქმედებს.

იზოენზიმების CYP2C ქვეოჯახსაც მსგავსი პოლიმორფიზმი ახასიათებს. მაგ.: აშშ-ს წამლის მარეგულირებელი ორგანო განსაკუთრებულად ამახვილებს ყურადღებას ამ სახის პოლიმორფიზმის მნიშვნელობაზე *კლოპიდოგრელისათვის*: *კლოპიდოგრელით* გამოწვეული კარდიო-ვასკულარული გართულებები (მაგ., ინსულტი ან მიოკარდიუმის ინფარქტი) ხშირ-

ად გვხვდება CYP2C19-ის დეფიციტის პირობებში. ეს წამალი, ე.წ. „პროდრაგია“ და მის აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაქმნას CYP2C19 ესაჭიროება. მიუხედავად იმისა, რომ ციტოქრომ P450-ის იზოფერმენტს CYP3A4-ს ათჯერ მაღალი ინდივიდუალური ვარიაციულობა ახასიათებს, მისი პოლიმორფიზმი ჯერ კიდევ არ არის დამტკიცებული.

- [4] **ინდუქტორები:** ციტოქრომ P450 ფერმენტული სისტემა მრავალი ფარმაკოკინეტიკური წამალთშორის ურთიერთქმედების მნიშვნელოვანი სამიზნეა. ასეთი ურთიერთქმედების ერთ-ერთი მაგალითი CYP იზოენზიმების სელექციური ინდუქციაა. ქსენობიოტიკებს (ქიმიური ნაერთები რომლებიც ორგანიზმში ნორმალურად არ გვხვდება, მაგ., წამლები, აგრეთვე, გარემოს დამაბინძურებელი ნაერთები) ახასიათებს ამ ფერმენტების აქტივობის ინდუქცია. ზოგიერთი წამალი (მაგ., *ფენობარბიტალი*, *რიფამპინი* და *კარბამაზეპინი*) ზრდის CYP-ის ერთი ან რამდენიმე იზოენზიმის სინთეზს, რაც იწვევს სხვა წამლების ბიოტრანსფორმაციის გაძლიერებას, პლაზმაში მათი კონცენტრაციის დაქვეითებასა და, შესაბამისად, ფარმაკოლოგიური ეფექტების გაქრობას. მაგ.: ანტიტუბერკულოზური საშუალება *რიფამპინი* (იხ. თავი 41) მნიშვნელოვნად აქვეითებს ადამიანის იმუნოდეფიციტის გამომწვევი ვირუსის პროტეაზას ინჰიბიტორების პლაზმურ კონცენტრაციას და აკარგვინებს მათ HIV ვირიონის გამრავლების დამთრგუნველ უნარს. ფართოდ გამოყენებული მცენარეული პროდუქტი ფითრის ალკალოიდი CYP3A4-ის ძლიერი ინდუქტორია. **სურათზე 1.18** ასახულია CYP იზოენზიმების ყველაზე მნიშვნელოვანი ინდუქტორები. წამლის მეტაბოლიზმის გაძლიერების შედეგია: 1) წამლის პლაზმური კონცენტრაციის დაქვეითება; 2) წამლის აქტივობის შემცირება (არააქტიური მეტაბოლიტების შემთხვევაში); 3) წამლის აქტივობის ზრდა (აქტიური მეტაბოლიტების შემთხვევაში) და 4) წამლის თერაპიული ეფექტის დაქვეითება.

- [5] **ინჰიბიტორები:** CYP იზოენზიმების აქტივობის ინჰიბირება შესაძლოა, სერიოზული არასასურველი წამალთშორისი ურთიერთქმედების მიზეზი გახდეს. ინჰიბირების ყველაზე გავრცელებული ფორმაა წამლების კონკურენცია ერთი და იმავე ფერმენტისთვის, თუმცა ზოგიერთ წამალს იმ რეაქციების ინჰიბირების უნარიც აქვს, რომლის სუბსტრატიც თვითონ არ არის (მაგ., *კეტოკონაზოლი*). მრავალი წამალი იწვევს *ვარფარინის* CYP-დამოკიდებული ბიოტრანსფორმაციის ერთი ან მეტი გზის ინჰიბირე-

იზოენზიმი: CYP2C9/10	
ჩვეულებრივი სუბსტრატი	ინდუქტორი
ვარფარინი ფენიტოინი იბუპროფენი ტოლბუტამიდი	ფენობარბიტალი რიფამპინი

იზოენზიმი: CYP2D6	
ჩვეულებრივი სუბსტრატი	ინდუქტორი
დეზიპრამინი იმიპრამინი ჰალოპერიდოლი პროპრანოლოლი	არც ერთი*

იზოენზიმი: CYP3A4/5	
ჩვეულებრივი სუბსტრატი	ინდუქტორი
კარბამაზეპინი ციკლოსპორინი ერიტრომიცინი ნიფედიპინი ვერაპამილი	კარბამაზეპინი დექსამეტაზონი ფენობარბიტალი ფენიტოინი რიფამპინი

სურათი 1.18

ციტოქრომ P450-ის იზოენზიმების ზოგიერთი ერთეული. CYP – ციტოქრომი P.
*ციტოქრომ P450-ის სხვა ფერმენტებისგან განსხვავებით, არც თუ ისე მგრძნობიარეა ფერმენტების ინდუქციის მიმართ.

ბას. მაგ., *ომეპრაზოლი*, *ვარფარინის* მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელი სამი CYP იზოენზიმის ძლიერი ინჰიბიტორია. *ვარფარინთან* ერთად ამ რომელიმე ნაშლის მიღების შემთხვევაში იზრდება პლაზმაში *ვარფარინის* კონცენტრაცია, ეს კი იწვევს სისხლის კოაგულაციის უნარის ძლიერ დაქვეითებასა და სისხლდენის რისკის ზრდას [შენიშვნა: *ერთრომიცინი*, *კეტოკონაზოლი* და *რიტონავირი* ერთდროულად თრგუნავს CYP-ის რამდენიმე იზოენზიმს, რის გამოც CYP-ის ყველაზე მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორია]. *ციმეტიდინი* აინჰიბირებს *თეოფილინის*, *კლოზაპინისა* და *ვარფარინის* მეტაბოლიზმს. ნატურალური სუბსტანცია, მაგ.: გრეიფრუტის წვენი, CYP3A4-ს აინჰიბირებს, ამიტომ იწვევს *ნიფედიპინის*, *კლარი-თრომიცინისა* და *სიმვასტატინის* ამ იზოენზიმზე დამოკიდებული მეტაბოლიზმის დათრგუნვას, რაც სისტემურ ცირკულაციაში ამ ნაშლების უფრო დიდი რაოდენობით გადასვლასა და პლაზმაში მათი კონცენტრაციის მომატებას, აგრეთვე, თერაპიული და/ან ტოქსიკური ეფექტების ზრდას განაპირობებს.

ბ. ფაზა I-ის ის რეაქციები, რომლებშიც არ მონაწილეობს P450 სისტემები: ამ რეაქციებს განეკუთვნება ამინების ოქსიდაცია (მაგ., ჰისტამინის, ან კატეკოლამინების დაჟანგვა), ალკოჰოლის დეჰიდროგენაცია (მაგ., ეთანოლის დაჟანგვა), ესთერაზები (მაგ., *ასპირინის* ლვიძლისმიერი მეტაბოლიზმი) და ჰიდროლიზი (მაგ., *პროკაინი*).

2. ფაზა II: მეტაბოლიზმის ეს ფაზა კონიუგაციის რეაქციებით მიმდინარეობს. ფაზა I მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილი პოლარული მეტაბოლიტები თირკმელების მეშვეობით ორგანიზმიდან ადვილად ექსკრეტირდება. თუმცა, ხშირად, ფაზა I-ის შედეგად წარმოქმნილი მეტაბოლიტები ინარჩუნებს ლიპოფილურობას, რის გამოც ისინი ვერ ტოვებს თირკმელების მილაკოვან აპარატს. ამ მეტაბოლიტებსა და ენდოგენურ სუბსტრატებს (მაგ., გლუკურონის მჟავა, გოგირდმჟავა, ძმარმჟავა, ან ამინომჟავა) შორის მიმდინარე კონიუგაციური რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება პოლარული, ჩვეულებრივ წყალში უფრო მეტად ხსნადი ნაერთი, რომელსაც ხშირად დაკარგული აქვს თერაპიული აქტივობა. მნიშვნელოვანი გამოწვევისაა მორფინის კონიუგირებული მეტაბოლიტი *მორფინ-6-გლუკურონიდი*, რომელიც მორფინზე ძლიერია. კონიუგაციის რეაქციებს შორის ყველაზე ხშირი და ყველაზე მნიშვნელოვანი გლუკურონიდაციაა [შენიშვნა: OH-ის, HN_2 -ის ან COOH ჯგუფების შემცველი ნაშლების მეტაბოლიზმი შესაძლოა, უშუალოდ ფაზა II-ით განხორციელდეს, რაც იმას ნიშნავს, რომ ისინი მეტაბოლიზმის ფაზა I-ის გარეშე, უშუალოდ კონიუგაციას ექვემდებარება]. მაღალი პოლარობის ნაშლების კონიუგატები

ორგანიზმიდან თირკმელების საშუალებით, ან ნალველთან ერთად ექსკრეტირდება.

VI. ნამლების თირკმლისმიერი კლირენსი

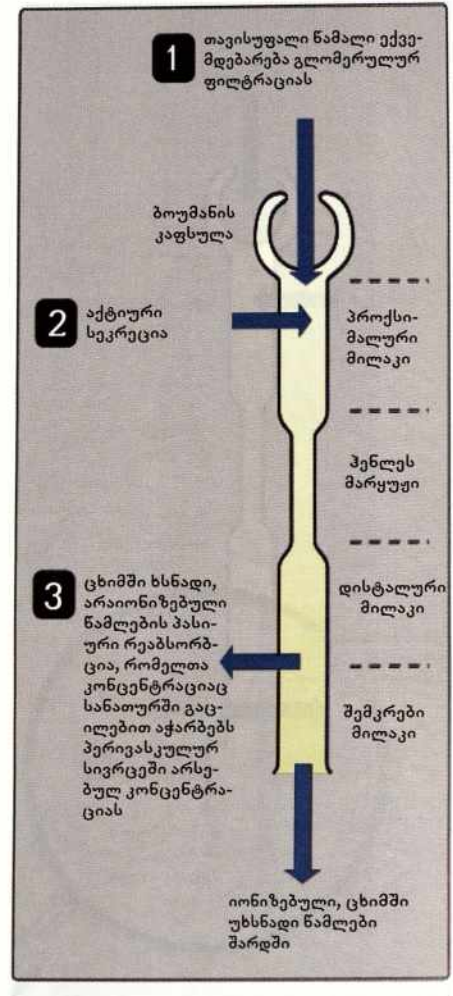
ორგანიზმიდან ელიმინირდება მხოლოდ პოლარული ნაერთები. ექსკრეცია რამდენიმე გზით ხორციელდება, რომელთაგან ყველაზე მნიშვნელოვანია თირკმელების მეშვეობით ნამლების შარდთან ერთად გამოყოფა. თირკმელების უკმარისობის დროს ნამლის ექსკრეცია ქვეითდება, რაც ზრდის მისი ორგანიზმში დაგროვებისა და არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკს.

ა. ნამლების თირკმლისმიერი ელიმინაცია

ნამლების თირკმლისმიერი ელიმინაცია შარდში მოიცავს რამდენიმე პროცესს: გლომერულურ ფილტრაციას, მილაკოვან აქტიურ სეკრეციასა და მილაკოვან პასიურ რეაბსორბციას.

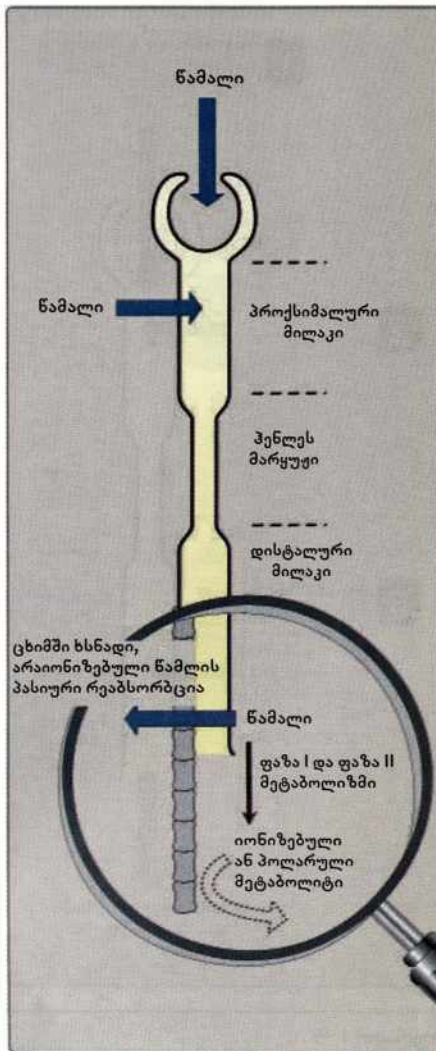
1. გლომერულური ფილტრაცია: თირკმელებში ნამალი თირკმლის არტერიებით ხვდება. არტერიების დატოტვის შედეგად წარმოიშვება გლომერულური კაპილარული წნული. კაპილარების ვიწრო ნაპრალების მეშვეობით თავისუფალი ნამალი (ალბუმინთან შეუკავშირებელი) ბოუმანის სივრცეში გლომერულური ფილტრატის შემადგენელი ნაწილის სახით ხვდება (სურ. 1. 19). გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის ნორმალური მაჩვენებელი 125 მლ/წთ-ის ტოლია. ნამლების გლომერულურ ფილტრატში გადასვლაზე გავლენას არ ახდენს მათი ცხიმში ხსნადობა და pH, მაგრამ ამ პროცესზე შესაძლოა, იმოქმედოს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის ცვლილებამ, აგრეთვე, ნამლის პლაზმის ცილებთან შეკავშირებამ.

2. პროქსიმალური ტუბულური სეკრეცია: ნამლები, რომლებიც ვერ გადადის გლომერულურ ფილტრატში, გლომერულას აფერენტული არტერიოლის მეშვეობით ტოვებს. აფერენტული არტერიოლა იყოფა და პროქსიმალური მილაკის ნეფრონის სანათურის შემომგარსველ წნულს წარმოქმნის. პროქსიმალურ მილაკებში ნამლების სეკრეცია ენერგია-დამოკიდებული ორი აქტიური სატრანსპორტო სისტემის საშუალებით ხორციელდება, რომელთაგან ერთი ემსახურება ანიონების სეკრეციას (მაგ., სუსტი მჟავების დეპროტონირებულ ფორმებს), ხოლო მეორე კი, კათიონების სეკრეციას (მაგ., სუსტი ფუძეების პროტონირებულ ფორმებს). ორივე სატრანსპორტო სისტემა დაბალი სპეციფიკით გამოირჩევა და მათ მრავალი ნაერთის ტრანსპორტირების უნარი აქვს. აქედან გამომდინარე, ორივე სატრანსპორტო სისტემის შემთხვევაში, შესაძლოა გამოვლინდეს სატრანსპორტო მოლეკულებისათვის ნამალ-თმორისი კონკურენცია [შენიშვნა: დღენაკლულ ახალმო-



სურათი 1.19

ნამლების თირკმლისმიერი ელიმინაცია.



სურათი 1.20

მეტაბოლიზმის გავლენა თირკმელების დისტალურ მილაკებში ნამლის რეაბსორბციაზე.

ბილესა და ჩვილებს მილაკოვანი სეკრეციის მექანიზმები სრულფასოვნად არ აქვთ განვითარებული, რაც ზოგიერთი ნამლის გლომერულურ ფილტრატში შეკავებას იწვევს.

3. რეაბსორბცია დისტალურ მილაკებში: დისტალური მილაკებისკენ მოძრაობის დროს სანათურში ნამლის კონცენტრაცია იზრდება და აჭარბებს პერივასკულარულ სივრცეში მისი კონცენტრაციის დონეს. დაუმუხტავი ნამალი შესაძლოა, ნეფრონის სანათურიდან სისტემურ ცირკულაციაში დაბრუნდეს. არასასურველი ნამლის კლირენსის გაზრდის მიზნით შესაძლებელია შარდის pH-ით მანიპულირება და სანათურში არსებული ნამლის იონიზებული ფორმების ზრდა. ზოგადად, სუსტი მჟავების ელიმინაცია მატულობს შარდის გატუტიანებით (ალკალინიზირებით), ხოლო სუსტი ფუძეებისა კი, შარდის შემჟავებით (აციდიფიცირებით). ამ პროცესს „იონური მახე“ ეწოდება. მაგ., *ფერობარბიტალი* (სუსტი მჟავა) მონამვლის შემთხვევაში პაციენტს შესაძლოა, დაენიშნოს *ბიკარბონატი*. შარდის გატუტიანების გამო, ეს უკანასკნელი ზრდის ნამლის იონიზებული ფორმების რაოდენობას და ხელს უშლის პრეპარატის რეაბსორბციას.

4. ნამლის მეტაბოლიზმის ფუნქცია: ნამალთა უმრავლესობა ცხიმში ხსნადია და თირკმელების მილაკებიდან ადვილად დიფუნდირებს (ფილტრატის პერივასკულარულ სივრცეში არსებულ კონცენტრაციაზე მაღალი კონცენტრაციის პირობებში) ქიმიური მოდიფიკაციის გარეშე. ორი ტიპის რეაქციის მეშვეობით (ფაზა I და ფაზა II რეაქციები) ნამლები ღვიძლში ძირითადად პოლარულ ნაერთებად მოდიფიცირდება (აღწერილია **ზემოთ**). პოლარულ, ან იონიზებულ კონიუგატებს დაკარგული აქვს თირკმელების მილაკებიდან უკან, სისხლისკენ დიფუზიის უნარი (**სურათი 1.20**).

VII. სხვადასხვა გზით მიმდინარე კლირენსი

არსებობს ნამლის კლირენსის ნაწლავისმიერი, ნაღვლისმიერი, ფილტვისმიერი და სხვ. გზები. აღსანიშნავია, რომ მეტუძური ქალების შემთხვევაში ნამლები რძესთან ერთად გამოიყოფა. ორალურად მიღებული შეუწოველი, ან ნაღველსა თუ ნაწლავებში უშუალოდ სეკრეტირებულ ნამალთა უმრავლესობა ნაწლავებში აღარ რეაბსორბირდება და ორგანიზმიდან ძირითადად ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. სანარკოზო აირები (მაგ., *იზოფლურანი*) ძირითადად ფილტვების მეშვეობით ელიმინირდება. მეტად მნიშვნელოვანია რძესთან ერთად ნამლის ელიმინაცია, დედის მიერ მიღებული ნამალი და/ან მისი მეტაბოლიტი ძუძუმწოვარა ჩვილზე არასასურველი ზეგავლენის პოტენციური წყაროა, რადგან დედის მიერ მიღებული ნამალი ძუძუმწოვარა ჩვილზე არასასურველი ზეგავლენის წყაროა. მცირე რაოდენობით ნამლები ხვდება ოფლში,

ნერწყვში, ცრემლში, თმასა და კანში. ნამლის ტოქსიკურობის პრევენციისა და მკურნალობის ოპტიმიზაციის მიზნით მიმართავენ კლირენსის გამოთვლას, რისთვისაც აუცილებელია ნამლის ტოტალური კლირენსისა და ნახევარდაშლის პერიოდის ცოდნა.

ა. ტოტალური კლირენსი

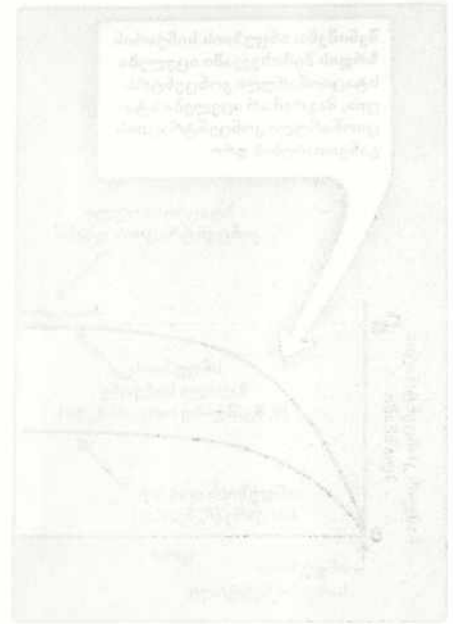
ტოტალური (სისტემური) კლირენსი (CL_{total}) ჯამური სიდიდეა და ნამლის მეტაბოლიზმისა და მათიმიმინირებელი ორგანოების კლირენსების ჯამის ტოლია. ხშირად, ნამლის ექსკრეციის ძირითადი ორგანო თირკმელია. აღსანიშნავია, რომ ნამლის ორგანიზმიდან გამოყოფას ღვიძლიც ემსახურება, როგორც მეტაბოლიზმის ისე, ნალევლთან ერთად მისი ექსკრეციის საშუალებით. ტოტალური კლირენსის გამოთვლა შესაძლებელია შემდეგი ფორმულით:

$$CL_{total} = CL_{\text{ღვიძლის}} + CL_{\text{თირკმელების}} + CL_{\text{ფილტვების}} + CL_{\text{სხვადასხვა}}$$

რა თქმა უნდა, ყველაზე მნიშვნელოვანია ღვიძლისმიერი და თირკმლისმიერი კლირენსების ჯამი ($CL_{\text{ღვიძლის}} + CL_{\text{თირკმელების}}$).

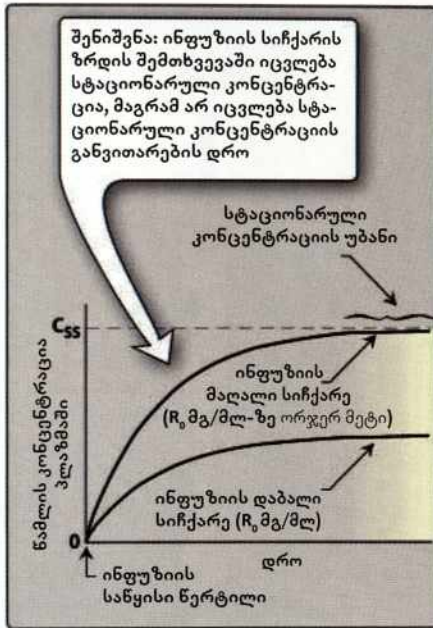
ბ. კლინიკური სიტუაციები, რომლებიც გავლენას ახდენს ნამლის ნახევარდაშლის პერიოდზე

თუ პაციენტს ნამლის ნახევარდაშლის პერიოდზე მოქმედი რაიმე დარღვევა აღენიშნება, მაშინ აუცილებელია მისთვის მკურნალობის დოზირების რეჟიმის ინდივიდუალურად შერჩევა. ნამლის ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ: 1. თირკმელების ან ღვიძლის სისხლნაკადის დაქვეითება, მაგ.: კარდიოგენული შოკი, გულის უკმარისობა ან სისხლდენა; 2. პლაზმიდან ნამლის ექსტრაქციის უნარის დაქვეითება, მაგ.: თირკმელების დაავადებები; და 3. მეტაბოლიზმის დაქვეითება, მაგ.: ღვიძლის უკმარისობა ციროზის დროს. ამგვარ პაციენტებს ნამლები უფრო დაბალი დოზით ან ხანგრძლივი დროის ინტერვალით უნდა დაენიშნოს. თუმცა, შესაძლოა, ნამლის ნახევარდაშლის პერიოდი შემცირდეს ღვიძლის სისხლნაკადის გაზრდის, პლაზმის ცილებთან შეკავშირების დაქვეითების, ან მეტაბოლიზმის გაძლიერების შემთხვევაში. ეს კი მოითხოვს ნამლების უფრო მაღალი დოზით, ან უფრო ხანმოკლე დროის ინტერვალებით გამოყენებას.



VIII. დოზირების რეჟიმის დიზაინი და ოპტიმიზაცია

მკურნალობის დაწყების წინ კლინიცისტმა უნდა შეარჩიოს დოზირების რეჟიმი: განსაზღვროს ნამლის შეყვანის გზა, დოზა და დოზირების ინტერვალი. დოზირების რეჟიმის შერჩევა დამოკიდებულია, როგორც პაციენტზე ისე ნამალზე. შემდგომში შეიძლება დოზირების უფრო მოქნილი რეჟიმის შემუშავება. მათ შორის იმაზეც, თუ რამდენად სწრაფად არის საჭირო პლაზმაში ნამლის სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევა. შემდგომში შეიძლება დოზირების უფრო მოქნილი რეჟიმის შემუშავება, რომლის



სურათი 1.21

ინფუზიის სიჩქარის გავლენა პლაზმაში ნამლის სტაციონარულ კონცენტრაციაზე. R_0 – ნამლის ინფუზიის სიჩქარე; C_{ss} – სტაციონარული კონცენტრაცია.

მიზანიც წამლისგან მაქსიმალური სასარგებლო ეფექტის მიღება და არასასურველი მოვლენების მინიმუმამდე შემცირება.

ა. ინტრავენური (IV) ხანგრძლივი ინფუზიის რეჟიმები

წამლის გამოყენება შესაძლებელია ერთჯერადად, მაგ., საძილე საშუალება, *ზოლპიდემი*, ერთჯერადად მიიღება. თუმცა, წამლების უმრავლესობა ხშირად ხანგრძლივად, უწყვეტად ინიშნება – ინტრავენური ინფუზიის სახით, ან ორალურად – ფიქსირებული დროის ინტერვალი/ფიქსირებული დოზა (მაგ.: 1 ტაბლეტი ყოველ 4 საათში ერთხელ).

უწყვეტი, თუ განმეორებითი შეყვანისას, წამალი ორგანიზმში გროვდება პლაზმაში მისი სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევამდე. სტაციონარული კონცენტრაცია ის კონდიციაა, როდესაც ორგანიზმში შეყვანილი და ორგანიზმიდან ელიმინირებული წამლის რაოდენობა თანაბარია, რაც იმას ნიშნავს, რომ პლაზმასა და ქსოვილებში წამლის შედარებით მუდმივი დონე იქმნება.

1. კონცენტრაცია პლაზმაში ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ:

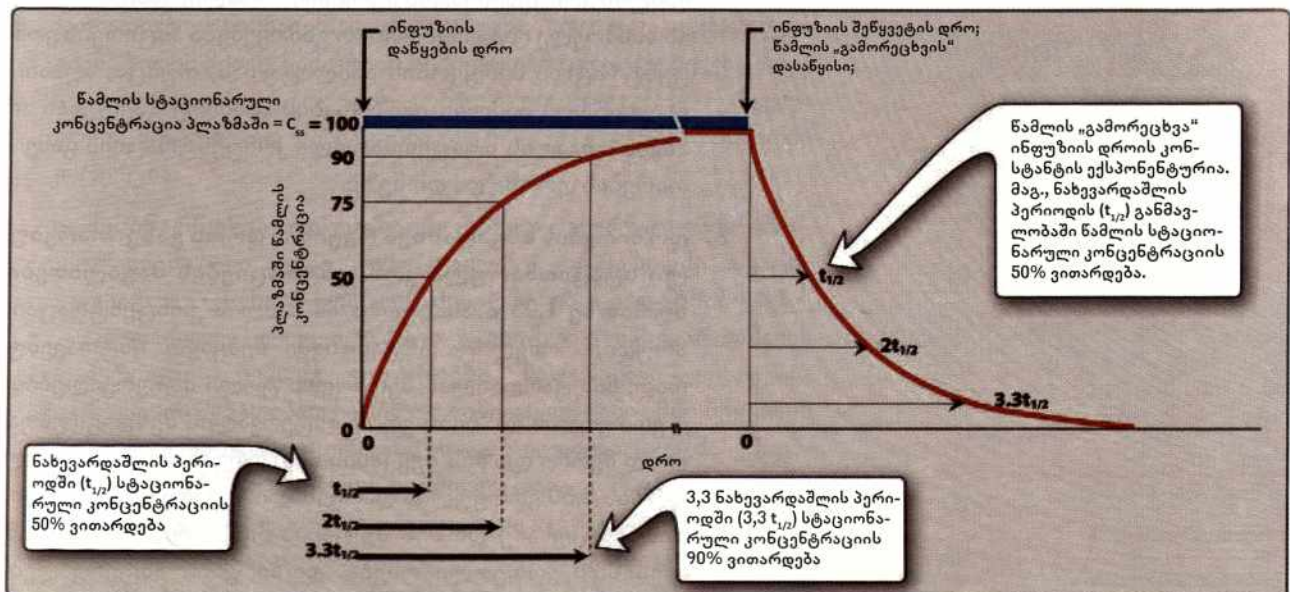
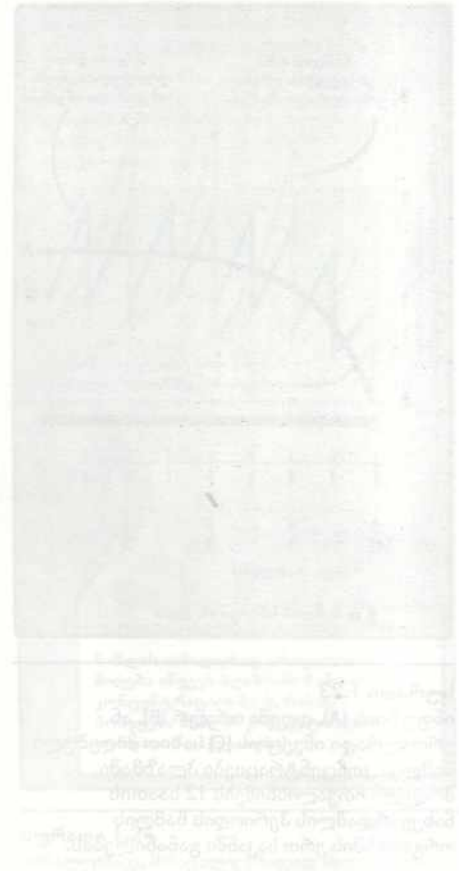
უწყვეტი ინტრავენური ინფუზიის დროს წამლის ორგანიზმში შესვლის სიჩქარე მუდმივია. უმრავლეს შემთხვევაში, წამლის ელიმინაცია პირველი რიგის კინეტიკის მიხედვით მიმდინარეობს, რაც იმას ნიშნავს, რომ დროის ერთსა და იმავე მონაკვეთში ელიმინირდება წამლის ერთი და იგივე ფრაქცია, აქედან გამომდინარე, პლაზმაში წამლის კონცენტრაციის ზრდის შემთხვევაში მისი გამოყოფის სიჩქარეც პროპორციულად მატულობს. ინტრავენური ინფუზიის დაწყების შემდეგ პლაზმაში კონცენტრაცია მანამდე იზრდება, სანამ წამლის შეყვანის სიჩქარე მისი ელიმინაციის სიჩქარეს გაუტოლდება; ეს კი იმას ნიშნავს, რომ პლაზმაში ყალიბდება სტაციონარული მდგომარეობა – წამლის მყარი, მუდმივი პლაზმისმიერი კონცენტრაცია.

ა. ინფუზიის სიჩქარის გავლენა სტაციონარულ კონცენტრაციაზე: წამლის სტაციონარული კონცენტრაცია (C_{ss}) ინფუზიის სიჩქარის პირდაპირპროპორციულია. მაგ., ინფუზიის სიჩქარის გაორმაგება იწვევს სტაციონარული კონცენტრაციის გაორმაგებას (სურ. 1.21). უფრო მეტიც, სტაციონარული კონცენტრაცია წამლის კლირენსის უკუპროპორციულია. ამიტომ, კლირენსის დამატებითი ნებისმიერი ფაქტორი, მაგ., ლეიქემია ან თირკმელების დაავადებები ზრდის ინფუზიის გზით შეყვანილი წამლის სტაციონარულ კონცენტრაციას (იმ შემთხვევაში, თუ V_d მუდმივია). ფაქტორები, რომლებიც ზრდის წამლის კლირენსს (მაგ., მეტაბოლიზმის გაზრდა), იწვევს ინფუზიის გზით შეყვანილი წამლის სტაციონარული კონცენტრაციის დაქვეითებას.

ბ. სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარებისთვის საჭირო დრო: ინტრავენური ინფუზიის დროს პლაზმაში

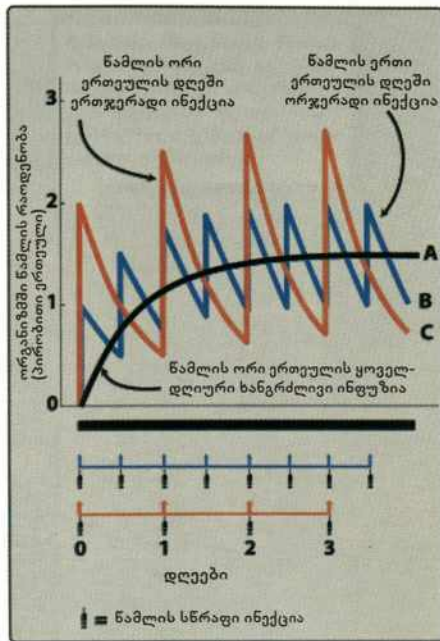
ნამლის კონცენტრაცია თანდათან იზრდება – ნულოვანი საწყისი კონცენტრაციიდან საბოლოო სტაციონარულ კონცენტრაციამდე (C_{ss}) (სურათი 1.21). სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევის სიჩქარის კონსტანტა ნამლის ტოტალური ელიმინაციის სიჩქარის კონსტანტის (k_e) ტოლია, რაც იმას ნიშნავს, რომ ინფუზიიდან გარკვეული დროის (t) გავლის შემდეგ, პლაზმაში კონცენტრაცია იზრდება. თუ ეს დრო (t) ნამლის ნახევარდაშლის პერიოდის ($t_{1/2}$) ტოლია, მაშინ პლაზმაში აღინიშნება ნამლის საბოლოო სტაციონარული კონცენტრაციის 50%-ის ტოლი კონცენტრაცია. მეორე ნახევარდაშლის პერიოდის გავლის შემდეგ ის 75%-ს მიაღწევს (სურათი 1.22), ხოლო 3,3 ნახევარდაშლის პერიოდის დასრულების შემდეგ კი საბოლოო სტაციონარული კონცენტრაციის 90%-ს. აქედან გამომდინარე, ნამლის სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევას ოთხი-ხუთი ნახევარდაშლის პერიოდი ესაჭიროება.

ნახევარდაშლის პერიოდი ($t_{1/2}$) სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარებისათვის საჭირო სიჩქარის ერთადერთი დეტერმინანტია. ამიტომ, ნახევარდაშლის პერიოდზე მოქმედი ნებისმიერი ფაქტორი გავლენას ახდენს სტაციონარულ კონცენტრაციაზე. სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების სიჩქარე არ არის დამოკიდებული ინფუზიის სიჩქარეზე. ინფუზიის შეწყვეტის შემდეგ ნამლის კონცენტრაცია პლაზმაში ნულამდე ქვეითდება („გამორეცხვა“). ამ პროცესს იგივე დრო ესაჭიროება, რაც სტაციონარული კონცენტრაციის მისაღწევად არის საჭირო (სურათი 1.22).



სურათი 1.22

პლაზმაში ნამლის სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარებისათვის საჭირო სიჩქარე ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ.



სურათი 1.23

ინფუზიის (A), დღეში ორჯერ (B), ან ერთჯერადი ინექციის (C) სახით მიღებული წამლის კონცენტრაციები პლაზმაში. მოდელი ითვალისწინებს 12 საათის ნახევარდაშლის პერიოდის წამლის ორგანიზმის ერთ საკანში განაწილებას.

ბ. მკურნალობის რეჟიმი – „ფიქსირებული დოზა/ფიქსირებული დროის ინტერვალი“

კლინიკურ პრაქტიკაში უფრო ხშირად წამლის ფიქსირებული დოზების გამოყენებას მიმართავენ, ვიდრე ინტრავენურ ხანგრძლივ ინფუზიას. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ფიქსირებული დოზის დროის ფიქსირებული ინტერვალით გამოყენებისას შეინიშნება მოცირკულირე წამლის დონის დროდამოკიდებული ფლუქტუაცია, რომელიც მნიშვნელოვნად განსხვავდება ხანგრძლივი ინტრავენური ინფუზიის დროს განვითარებული მუდმივი კონცენტრაციისგან:

1. მრავალჯერადი ინტრავენური (IV) ინექცია: დროის რეგულარული ინტერვალებით, ინტრავენურად წამლის განმეორებითი შეყვანისას, პლაზმაში მისი კონცენტრაციის დონე თანდათან იზრდება მანამ, სანამ სტაციონარულ კონცენტრაციას მიაღწევს (სურათი 1.23). წამალთა უმრავლესობა ნახევარდაშლის პერიოდებზე უფრო ხანმოკლე ინტერვალებით ინიშნება. ისინი დროის ექსპონენტურად ელიმინირდება, ამიტომ მათი ხელმეორედ მიღებისას, პირველად მიღებული წამლის გარკვეული რაოდენობა ჯერ კიდევ დარჩენილია ორგანიზმში, მესამედ მიღებისას კი, დარჩენილია მეორედ მიღებული წამლის გარკვეული ოდენობა და ა.შ. აქედან გამომდინარე, წამალი ორგანიზმში მანამდე აკუმულირდება, სანამ დროის ერთსა და იმავე ინტერვალში ორგანიზმიდან გამოდენილი და მასში შეყვანილი წამლის რაოდენობა ერთმანეთს გაუტოლდება, ანუ სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარებამდე.

ა. დოზირების სიხშირის ეფექტი: ზოგადად, პლაზმაში წამლის კონცენტრაცია მერყეობს. წამლის დაბალი დოზის ხანმოკლე ინტერვალებით გამოყენება ამცირებს კონცენტრაციის მერყეობის ამპლიტუდას, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ წამლის დოზირების სიხშირე გავლენას არ ახდენს წამლის სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების დროსა და დონეზე.

ბ. დოზირების სხვადასხვა რეჟიმის დროს განვითარებული სტაციონარული კონცენტრაციების მაგალითები: სურათზე 1.23 ბ ასახულია იმ წამლის კონცენტრაციის მრუდი, რომელიც ორგანიზმში შეჰყავთ ინტრავენურად, ნახევარდაშლის პერიოდის ტოლი ინტერვალებით, 1 ერთეულის დოზით; ერთი ინტერვალის შემდეგ (უშუალოდ მეორე დოზის შეყვანის წინ) ორგანიზმში პირველი დოზის 0.50 ერთეულია დარჩენილი. მეორე ინტერვალის შემდეგ (მესამე დოზის შეყვანის წინ) ორგანიზმში წამლის 0.75 ერთეული რჩება. დოზირების ინტერვალებს შორის წამლის მინიმალური რაოდენობა პროგრესულად იზრდება და ბოლოს 1,00 ერთეულს აღწევს. მომდევნო დოზის ორგანიზმში შეყვანისთანავე წამლის რაოდენო-

ბა პროგრესულად იზრდება და 2.00 ერთეულს აღწევს. ამგვარად, სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევის შემდეგ, დოზირების ინტერვალში წამლის 1.00 ერთეული იკარგება, რაც ზუსტად შეესაბამება წამლის შეყვანის იმ სიჩქარეს, რომლის პირობებშიც ორგანიზმში შეყვანილი და ორგანიზმიდან გამოსული წამლის რაოდენობა ტოლია. ინტრავენური ინფუზიის შემთხვევაში, სტაციონარული კონცენტრაციის 90% 3.3 ნახევარდაშლის პერიოდში ($t_{1/2}$) ვითარდება.

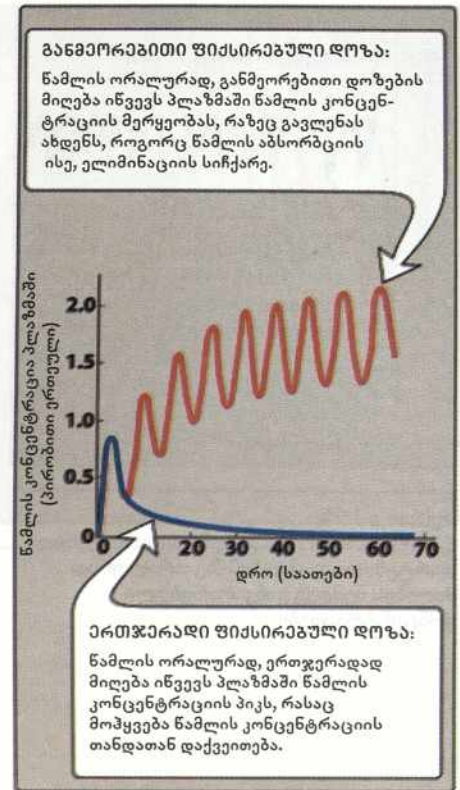
2. **წამლების მრავალჯერადი მიღება ორალურად:** ამბულატორიული პაციენტების სამკურნალოდ უფრო ხშირად წამლების ორალურად მიღების ფორმები გამოიყენება. პაციენტს ენიშნება წამლის კონკრეტული დოზა დღეში ერთხელ, ორჯერ ან სამჯერ. ინტრავენური ინექციისაგან განსხვავებით, ორალურად მიღებული წამლები ხანგრძლივად შეინოვება და წამლის პლაზმურ კონცენტრაციაზე გავლენას ახდენს, როგორც წამლის აბსორბციის ისე, ელიმინაციის სიჩქარე (სურათი 1.24).

გ. დოზის ოპტიმიზაცია

მკურნალობის ძირითადი მიზანია თერაპიული ფანჯრის ფარგლებში წამლის კონცენტრაციის მიღწევა და შენარჩუნება. წამალთა უმრავლესობის შემთხვევაში ეს ხდება დოზის ფრთხილი ტიტრაციით. თუ წამალს ახასიათებს ვიწრო თერაპიული ფანჯარა (იხ. თავი 2) (მაგ., დიგოქსინი, ვარფარინი და ციკლოსპორინი), მაშინ აუცილებელია მისი პლაზმური კონცენტრაციის დიაპაზონის წინასწარ განსაზღვრა. ზოგადად, წამლები შემანარჩუნებელი დოზის სახით ინიშნება, ხოლო ეფექტის სწრაფად მიღწევის საჭიროებისას კი წამალს დარტყმითი დოზით ნიშნავენ. მკაცრად განსაზღვრულ თერაპიული დიაპაზონის მქონე წამლების შემთხვევაში აუცილებელია მათი პლაზმური კონცენტრაციის კონტროლი, რადგან სასურველი დონის მისაღწევად დასაშვებია დოზისა და მიღების სიხშირის კორექცია.

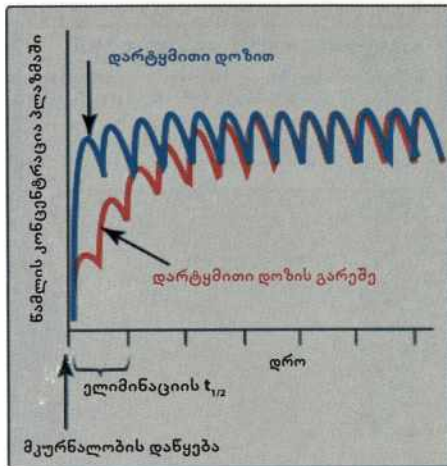
1. **შემანარჩუნებელი დოზა:** ზოგადად, მკურნალობის ერთ-ერთი მიზანი თერაპიული ფანჯრის დიაპაზონში სტაციონარული კონცენტრაციის შენარჩუნებაა. პლაზმაში სტაციონარული კონცენტრაცია ოთხი-ხუთი ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ ვითარდება. სასურველი კონცენტრაციის მისაღებად საჭიროა წამლის ორგანიზმში შეყვანის სიხშირისა და მისი ორგანიზმიდან ელიმინაციის მაჩვენებლის ცოდნა. დოზირების სიხშირის დასადგენად აუცილებელია პლაზმაში სამიზნე კონცენტრაციის (C_p), სისტემური ცირკულაციიდან წამლის კლირენსისა (CL) და შეწოვილი წამლის ფრაქციის (ბიოშელწვეადობის – F) ცოდნა:

$$\text{დოზირების სიხშირე} = \frac{(\text{სამიზნე } C_p)(CL)}{F}$$



სურათი 1.24

ორალურად, მრავალჯერადად მიღებული წამლის კონცენტრაციის დონე პლაზმაში.



სურათი 1.25

დარტყმითი დოზის გარეშე და ერთჯერადი დარტყმითი დოზის $t=0$ -ზე ორალურად მიღების შემდეგ განვითარებული კონცენტრაციები.

2. **დარტყმითი დოზა:** პლაზმაში სასურველი კონცენტრაციის განვითარების დაყოვნება შესაძლოა, კლინიკურად მიუღებელი იყოს (მაგ., მძიმე ინფექცია, ან არითმია), ამიტომ ზოგჯერ, სასურველი კონცენტრაციის სწრაფად მისაღებად, ნამლის „დარტყმით დოზას“ ერთჯერადად იყენებენ, შემდეგ კი, სტაციონარული კონცენტრაციის შენარჩუნების მიზნით, მკურნალობას შემანარჩუნებელი დოზით აგრძელებენ (სურათი 1.25). ზოგადად, დარტყმითი დოზის დასაგენად არსებობს ფორმულა:

დარტყმითი დოზა = $(Vd)X$ (სასურველი სტაციონარული კონცენტრაცია პლაზმაში) / F .

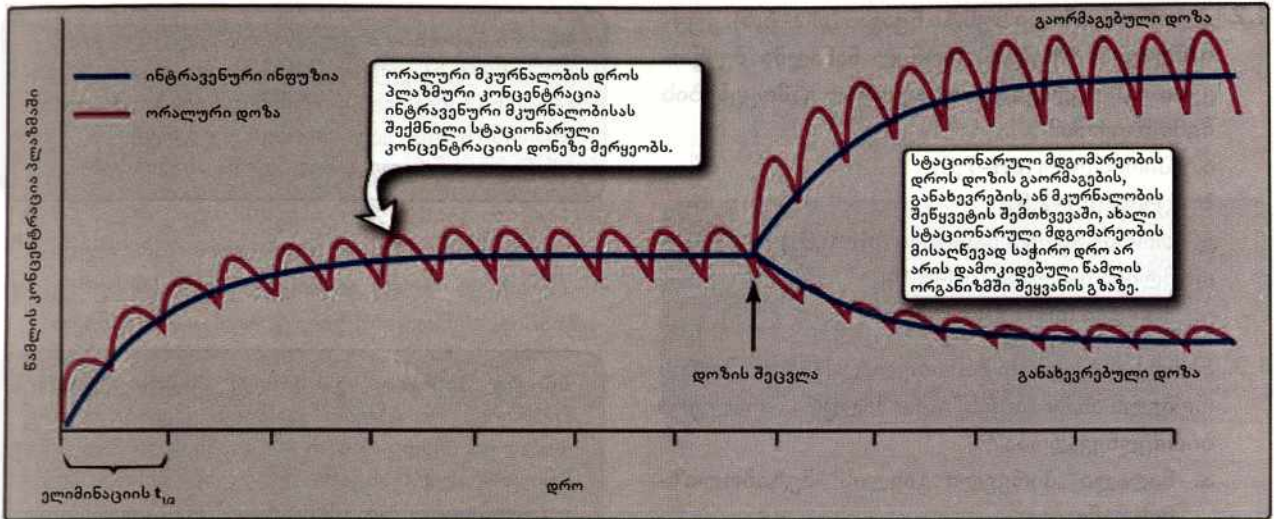
ინტრავენურად გამოყენების შემთხვევაში ნამლის ბიოშელწევადობა 100%-ია, ამიტომ ფორმულა შემდეგი სახისაა:

დარტყმითი დოზა = $(Vd)X$ (სასურველი სტაციონარული კონცენტრაცია პლაზმაში).

დარტყმითი დოზა ან ერთჯერადად, ან კი დოზების სერიების სახით ინიშნება. დარტყმითი დოზის გამოყენების უარყოფითი მხარეებია ტოქსიკურობის რისკის ზრდა და პლაზმაში კონცენტრაციის დაქვეითების გახანგრძლივება (განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ პლაზმაში მაღალია მისი კონცენტრაციის დონე). უპრიანია იმ ნამლების გამოყენება დარტყმითი დოზით, რომლებსაც ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. საწყისი დარტყმითი დოზის გარეშე, ასეთი ნამლების პლაზმისმიერი თერაპიული კონცენტრაციის მისაღებად საჭიროა ხანგრძლივი დრო.

3. **დოზის კორექცია:** ამა თუ იმ დაავადების სამკურნალოდ გამოყენებული ნამლის რაოდენობა „საშუალო პაციენტზეა“ ოპტიმიზებული. ეს მიდგომა არ ითვალისწინებს ნამლების ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების (მაგ., კლირენსი, V_d) პაციენტების ვარიაბელურობას. გვერდითი მოვლენებისა და ტოქსიკურობის მინიმუმამდე შემცირების მიზნით, ზოგიერთი კონკრეტული ინდივიდისა თუ პოპულაციების მკურნალობის ოპტიმიზაციისთვის, ფარმაკოკინეტიკურ გამოთვლებს მიმართავენ. მკურნალობის მონიტორინგი და მისი კორექცია თერაპიულ სარგებელთან მკურნალობის ინდივიდუალიზაციის კიდევ ერთი მეთოდია.

V_d – ძალზე მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებელია, რადგან იგი ნამლის იმ რაოდენობის დადგენაში გვეხმარება, რომელიც აუცილებელია პლაზმაში სასურველი კონცენტრაციის განვითარებისათვის. მაგ., დავუშვათ, რომ გულის შეგუბებითი უკმარისობის მკურნალობისათვის გამოყენებული საგულე გლიკოზიდის (დიგიტალისის) არაადეკვატური პლაზმური კონცენტრაციის გამო, გაძნელებულია გულის ნუთმოცულობის კონტროლი. ვთქვათ, პლაზმაში შექმნილია ნამლის კონცენტრაცია (C_1). კლინიკუ-



სურათი 1.26

ნამლის დაგროვება ხანგრძლივი შეყვანისა და დოზის ცვლილების შემდეგ

რი კვლევების შედეგებიდან ცნობილია, რომ გლიკოზიდის სასურველი კონცენტრაციაა C_2 , რომელიც C_1 -ზე გაცილებით მაღალია. კლინიცისტმა უნდა გამოთვალოს, თუ ნამლის რა რაოდენობის დამატებაა საჭირო იმისათვის, რომ ნამლის მოცირკულირე C_1 დონე სასურველ C_2 -მდე გაიზარდოს:

$(V_d)(C_1) =$ ორგანიზმში ნამლის სანყისი რაოდენობა;

$(V_d)(C_2) =$ ორგანიზმში ნამლის ის რაოდენობა, რომელიც აუცილებელია პლაზმაში სასურველი კონცენტრაციის მიღებისთვის.

ნამლის დამატებითი დოზა ამ ორი სიდიდის სხვაობაა და უდრის: $V_d(C_2 - C_1)$.

სურათზე 1.26 ნაჩვენებია ნამლის კონცენტრაცია მკურნალობის დასაწყისში და დოზის ცვლილების შემდეგ.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

1.1. 18 წლის ქალმა მიმართა გადაუდებელი დახმარების განყოფილებას ნამლის გადაჭარბებული დოზის მიღების გამო. ასეთ შემთხვევაში ანტიდოტის ორგანიზმში შეყვანის რომელ გზას ენიჭება უპირატესობა?

- ა. კუნთებში;
- ბ. კანქვეშ;
- გ. ტრანსდერმული;
- დ. ორალური;
- ე. ინტრავენური.

სწორი პასუხია ე. პლაზმაში ანტიდოტის სასურველი კონცენტრაციის სწრაფად განვითარების საჭიროებისას ყველაზე უპრიანია მისი ინტრავენურად შეყვანა.

1.2. ქლოროთიაზიდი სუსტი მჟავაა ($pK_a=6,5$). კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის რომელ ნაწილში შეინოვება იგი უკეთესად ორალურად გამოყენების შემთხვევაში?

- ა. პირის ღრუ ($pH=7,0$);
- ბ. კუჭი ($pH=2,5$);
- გ. თორმეტგოჯა ნაწლავი ($pH=6,01$);
- დ. მღივი ნაწლავი ($pH=8,0$);
- ე. ილუესი ($pH=7,0$).

1.3. ნამლების ქვემოთ ჩამოთვლილ ტიპებს შორის რომელს ახასიათებს მაქსიმალური ორალური ბიოშელწევადობა?

- ა. მაღალი „პირველი გავლის“ მეტაბოლიზმის ნამლები;
- ბ. ძლიერ ჰიდროფილური ნამალი;
- გ. ძალზე ჰიდროფობური, ჯერ კიდევ წყლოვან გარემოში ხსნადი;
- დ. ქიმიურად არასტაბილური ნამლები;
- ე. P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატები.

1.4. ჰემატოენცეფალური ბარიერის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია მართებული?

- ა. ჰემატოენცეფალური ბარიერის ენდოთელურ უჯრედებს შორის არსებობს ნაპრალები;
- ბ. ჰემატოენცეფალურ ბარიერს ადვილად გადალახავს იონიზირებული ან პოლარული ნაერთები;
- გ. ნამლები ვერ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს სპეციფიკური ტრანსპორტერების მეშვეობით;
- დ. ლიპიდებში ხსნადი ნამლები ადვილად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს;
- ე. ჰემატოენცეფალური ბარიერის კაპილარების სტრუქტურა ღვიძლისა და ელენთის კაპილარების სტრუქტურის მსგავსია.

1.5. 40 წლის მამაკაცს (70 კგ) დაუდგინდა მეთიცილინ-რეზისტენტული *S. aureus*-ით გამოწვეული ინფექცია. დარტყმითი დოზის სახით, მას ინტრავენურად დაენიშნა ვანკომიცინის 2000 მგ. ვანკომიცინის კონცენტრაციის პიკი პლაზმაში 28.5 მგ/ლ-ის ტოლია. ნამლის განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა ტოლი იქნება:

სწორი პასუხია ბ. ქლოროთიაზიდი სუსტი მჟავაა ($pK_a=6,5$). კუჭში ($pH=2,5$) იგი უპირატესად არაიონიზირებულ ფორმაშია. სუსტი მჟავების არაიონიზირებულ ფორმებს უჯრედულ მემბრანებში სწრაფი განვლადობა ახასიათებს.

სწორი პასუხია გ. ძლიერ ჰიდროფილური ნამლების ორალური ბიოშელწევადობა ძალზე დაბალია, რადგან მათ არ გააჩნია ლიპიდებით მდიდარ მემბრანებში შეღწევის უნარი. ძლიერ ლიპოფილურ (ჰიდროფობურ) ნამლებსაც ორალური დაბალი ბიოშელწევადობა ახასიათებს, რადგან კუჭის თხევად გარემოში უხსნადობის გამო, ისინი ვერ აღწევენ უჯრედების ზედაპირამდე. მაგრამ, ძლიერ ჰიდროფობური ნამალი, რომელიც ჯერ კიდევ ხსნადია წყლოვან გარემოში, კარგად შეიწოვება და მაღალი ორალური ბიოშელწევადობით ხასიათდება.

სწორი პასუხია დ. ენდოთელური უჯრედების მემბრანებში ადვილად ხსნადობის გამო, ლიპიდებში ხსნადი ნამლები ადვილად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. იონიზირებული ან პოლარული ნამლები, ენდოთელურ უჯრედებს შორის ნაპრალების არარსებობის გამო, ვერ გადიან ჰემატოენცეფალურ ბარიერს.

სწორი პასუხია ა. $V_d = D/C = 2000\text{მგ}/28,5\text{მგ/ლ} = 70,1$ ლ. პაციენტის სხეულის წონაა 70კგ, ნამლის განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა ლ/კგ-ში ტოლია დაახლოებით 1ლ/კგ (70.1ლ/70კგ).

- ა. 1ლ/კგ;
- ბ. 10ლ/კგ;
- გ. 7ლ/კგ;
- დ. 70ლ/კგ;
- ე. 14ლ/კგ.

1.6. 65 წლის ქალს (60კგ), რომელსაც ანამნეზით იშემიური ინსულტი აქვს გადატანილი, პრევენციისთვის კლოპიდოგრელი დაენიშნა. 6 თვის შემდეგ იგი კვლავ მიიყვანეს ჰოსპიტალში განმეორებითი ინსულტით. აღნიშნეთ კლოპიდოგრელით მკურნალობისადმი მდგრადობის მიზეზი.

- ა. CYP2D6-ით განპირობებული სუსტი მეტაბოლიზმი;
- ბ. CYP1A2-ით განპირობებული სწრაფი მეტაბოლიზმი;
- გ. CYP2E1-ით განპირობებული სუსტი მეტაბოლიზმი;
- დ. CYP3A2-ით განპირობებული სწრაფი მეტაბოლიზმი;
- ე. CYP2C19-ით განპირობებული სუსტი მეტაბოლიზმი.

1.7. ქვემოთ ჩამოთვლილი მეტაბოლიზმის ფაზა II რეაქციებიდან რომელი აადვილებს ფაზა I რეაქტივების შედეგად მიღებული მეტაბოლიტების ექსკრეციას?

- ა. დაჟანგვა;
- ბ. აღდგენა;
- გ. გლუკურონიდაცია;
- დ. ჰიდროლიზი;
- ე. ალკოჰოლის დეჰიდროგენაცია.

1.8. ფენობარბიტალით (სუსტი მჟავა) მონამვლის შემთხვევაში მიმართავენ შარდის გატუტიანებას ბიკარბონატით. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელი აღწერს ასეთ შემთხვევებში შარდის გატუტიანების მნიშვნელობას?

- ა. ფენობარბიტალის მილაკოვანი რეაბსორბციის დაქვეითება;
- ბ. ფენობარბიტალის იონიზაციის შემცირება;
- გ. ფენობარბიტალის გლომერალური ფiltrაციის გაზრდა;
- დ. პროქსიმალურ მილაკებში სეკრეციის დაქვეითება;
- ე. ფენობარბიტალის მილაკოვანი რეაბსორბციის გაზრდა.

სწორი პასუხია ე. კლოპიდოგრელი „პრონა-მალია“ და იგი CYP2C19-ით მეტაბოლიზმის შემდეგ აქტიურდება. კლოპიდოგრელის ფონზე კარდიო-ვასკულური გართულებები (მაგ.: ინსულტი, მიოკარდიუმის ინფარქტი) უფრო ხშირად CYP2C19-ის დეფიციტის პირობებში ვლინდება.

სწორი პასუხია გ. მეტაბოლიზმის ფაზა I რეაქტივების შედეგად მიღებული მრავალი მეტაბოლიტი საკმაოდ ლიპოფილურია, ამიტომ თირკმელების მილაკებში ჩერდება. ენდოგენურ სუბსტრატებთან, მაგ.: გლუკურონის მჟავასთან მათი შემდგომი კონიუგაციის (ფაზა II რეაქცია) შედეგად, წარმოიქმნება წყალში უფრო მეტად ხსნადი კონიუგატები, რომლებიც ადვილად ექსკრეტირდება შარდთან ერთად.

სწორი პასუხია ა. ზოგადად, ფენობარბიტალის მსგავსი სუსტი მჟავა-წამლები შარდის გატუტიანების შემთხვევაში უფრო სწრაფად ელიმინირდება. ბიკარბონატი იწვევს შარდის გატუტიანებას, რაც ხელს უწყობს ფენობარბიტალის იონიზაციას და ამცირებს მის რეაბსორბციას.

1.9. ინტრავენური ინფუზიის სახით ორგანიზმში შეჰყავთ წამალი, რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი 10 საათია. რა დროა საჭირო პლაზმაში მისი საბოლოო სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარებისთვის?

- ა. 10 საათი;
- ბ. 20 საათი;
- გ. 33 საათი;
- დ. 40 საათი;
- ე. 60 საათი.

1.10. გადაწყდა, რომ 55 წლის მამაკაცს (70კგ) უნდა უმკურნალონ ექსპერიმენტული X ანტიარითმული საშუალებით. როგორი იქნება ამ წამლის სასურველი დარტყმითი დოზა, თუ მისი $V_d=1$ ლ/კგ, სასურველი პლაზმური კონცენტრაცია 2,5 მგ/ლ-ია?

- ა. 175 მგ;
- ბ. 70 მგ;
- გ. 28 მგ;
- დ. 10 მგ;
- ე. 1 მგ.

სწორი პასუხია დ. წამლის საბოლოო სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარებისთვის საჭიროა დაახლოებით ოთხი-ხუთი ნახევარდაშლის პერიოდი. აქედან გამომდინარე, წამალს, რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი 10 საათია, სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარებისათვის დასჭირდება 40 საათი.

სწორი პასუხია ა. ინტრავენური ინფუზიის დროს დარტყმითი დოზა $= V_d \times X$ (სასურველი პლაზმური კონცენტრაცია). ამ შემთხვევაში პაციენტის წონა ტოლია 70 კგ-ის, ამიტომ $V_d=70$ ლ-ს, აქედან გამომდინარე, დარტყმითი დოზა $= 70 \text{ ლ} \times 2,5 \text{ მგ/ლ} = 175 \text{ მგ-ს}$.

ნამლებისა და რეცეპტორების ურთიერთქმედება და ფარმაკოდინამიკა

ჯოანა პერის

2

I. შესავალი

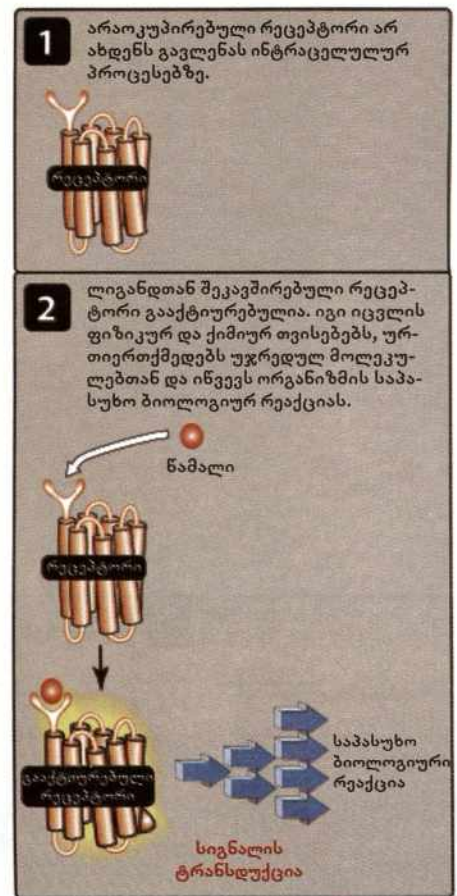
ფარმაკოდინამიკა შეისწავლის ნამლის ზემოქმედებას ორგანიზმზე და ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის ხარისხის დამოკიდებულებას ნამლის კონცენტრაციაზე. ნამალთა უმრავლესობის როგორც სასურველი ეფექტები, ისე, არასასურველი გვერდითი მოვლენები, რეცეპტორებისა და ნამლების ურთიერთქმედების შედეგად ვითარდება. რეცეპტორები (სპეციფიკური სამიზნე მოლეკულები) ლოკალიზებულია ან უჯრედების შიგნით ან მათ ზედაპირზე. ნამლებისა და რეცეპტორების ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი კომპლექსები სათავეა მოვლენათა განვითარების იმ ჯაჭვური პროცესის, რომელიც უჯრედის ბიოქიმიურ და/ან ბიოფიზიკურ აქტივობას ცვლის. ამ პროცესს სიგნალის ტრანსდუქცია ეწოდება (სურათი 2.1).

II. სიგნალის ტრანსდუქცია

ნამლები ასრულებს სასიგნალო მოლეკულების ფუნქციას, რეცეპტორები კი სიგნალის დეტექტორებისა. რეცეპტორისა და ლიგანდის შეკავშირების შემდეგ იწყება ჯაჭვური რეაქცია, რომელიც უჯრედშიდა სპეციფიკური პასუხით სრულდება [შენიშვნა: ტერმინი „აგონისტი“ იმ პატარა, ბუნებრივ მოლეკულას, ან ნამალს გულისხმობს, რომელიც რეცეპტორის ცილის გარკვეულ უბანს უკავშირდება და იწვევს მის გააქტიურებას]. „მეორადი მესენჯერები“, ანუ ეფექტური მოლეკულები, აგონისტისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედების შედეგად განვითარებული მოვლენათა კასკადის ნაწილია, და ისინი აგონისტის რეცეპტორთან შეკავშირების უჯრედულ პასუხად გარდაქმნაზე პასუხისმგებელი.

ა. ნამლისა და რეცეპტორის კომპლექსი

უჯრედები სხვადასხვა ტიპის რეცეპტორებისგან შედგება. თითოეული მათგანი სპეციფიკურია გარკვეული აგონისტის მიმართ და პასუხისმგებელია ორგანიზმის უნიკალურ საპასუხო რეაქციაზე. მაგ.: გულის უჯრედების მემბრანებზე ლოკალიზებულია ნორეპინეფრინისა და ეპინეფრინისადმი



სურათი 2.1

რეცეპტორის მიერ ნამლის იდენტიფიკაცია ორგანიზმის ბიოლოგიური საპასუხო რეაქციის ხელშემწყობი ფაქტორია.

მგრძნობიარე β ადრენორეცეპტორები, აგრეთვე, აცეტილქოლინის მიმართ მგრძნობიარე მუსკარინული რეცეპტორები. ამ განსხვავებული რეცეპტორების დინამიკური ურთიერთქმედება გულის სასიცოცხლო ფუნქციას აკონტროლებს.

ბიოლოგიური საპასუხო რეაქციის ხარისხი ნამალ-რეცეპტორთა კომპლექსების რაოდენობის პირდაპირპროპორციულია. ეს კონცეფცია ფერმენტი/სუბსტრატის, ან ანტიგენ/ანტისხეულის კომპლექსების წარმოქმნის კონცეფციის მონათესავეა. ამ ურთიერთქმედებებს მრავალი საერთო თვისება აქვს, რომელთაგან, სავარაუდოდ, ყველაზე მნიშვნელოვანი ამა თუ იმ აგონისტის მიმართ რეცეპტორის სპეციფიკურობაა. რეცეპტორთა უმრავლესობას სახელი მიენიჭა იმ აგონისტის მიხედვით, რომელთანაც იგი ყველაზე კარგად ურთიერთქმედებს. მაგ., ჰისტამინისადმი მგრძნობიარე რეცეპტორს ჰისტამინორეცეპტორი ეწოდება. მიუხედავად იმისა, რომ წიგნის მოცემული თავი ძირითადად ნამლებისა და სპეციფიკური რეცეპტორების ურთიერთქმედებას წარმოგიდგენთ, გვსურს საგანგებოდ აღვნიშნოთ, რომ არსებობს ნამლები, რომელთა ეფექტს სპეციფიკურ რეცეპტორთან ურთიერთქმედება არ განაპირობებს, მაგ.: ანტაციდები. ისინი ქიმიურად ანეიტრალებს მარილმჟავას და ხელს უწყობს ისეთი სიმპტომის მოხსნას, როგორიც არის „გულძმარვა“.

ბ. რეცეპტორის მდგომარეობა

რეცეპტორს ახასიათებს ორო მდგომარეობა – არააქტიური (R) და აქტიური (R^*), რომელთა შორის, არააქტიური რეცეპტორების უპირატესობით, ჩვეულებრივ, დამყარებულია შექცევადი ნონასწორობა (ეკვილიბრიუმი). აგონისტთან შეკავშირების შემდეგ ეკვილიბრიუმი R-დან R^* -სკენ იხრება, რის შედეგადაც ვლინდება ბიოლოგიური ეფექტი. რეცეპტორებს ანტაგონისტები R^* ფრაქციის გაზრდის გარეშე უკავშირდება. უფრო მეტიც, მათ აქვს რეცეპტორის არააქტიურ მდგომარეობაში დაფიქსირების უნარი. ზოგიერთი ნამალი (ნაწილობრივი აგონისტი), აგონისტის მსგავსად, იწვევს გადახრას – R-დან R^* -სკენ (აგონისტისგან განსხვავებით, გაცილებით დაბალი R^* ფრაქციით, მაგრამ ანტაგონისტზე გაცილებით მაღალი R^* ფრაქციით). საპასუხო ბიოლოგიური რეაქციის ხარისხი გააქტიურებული რეცეპტორების (R^*) ფრაქციის პირდაპირპროპორციულია. ლიგანდები ან მოლეკულები, რომლებიც რეცეპტორის გამააქტიურებელ უბანთან შეკავშირების უნარით ხასიათდება – აგონისტი, ანტაგონისტი და ნაწილობრივი აგონისტი.

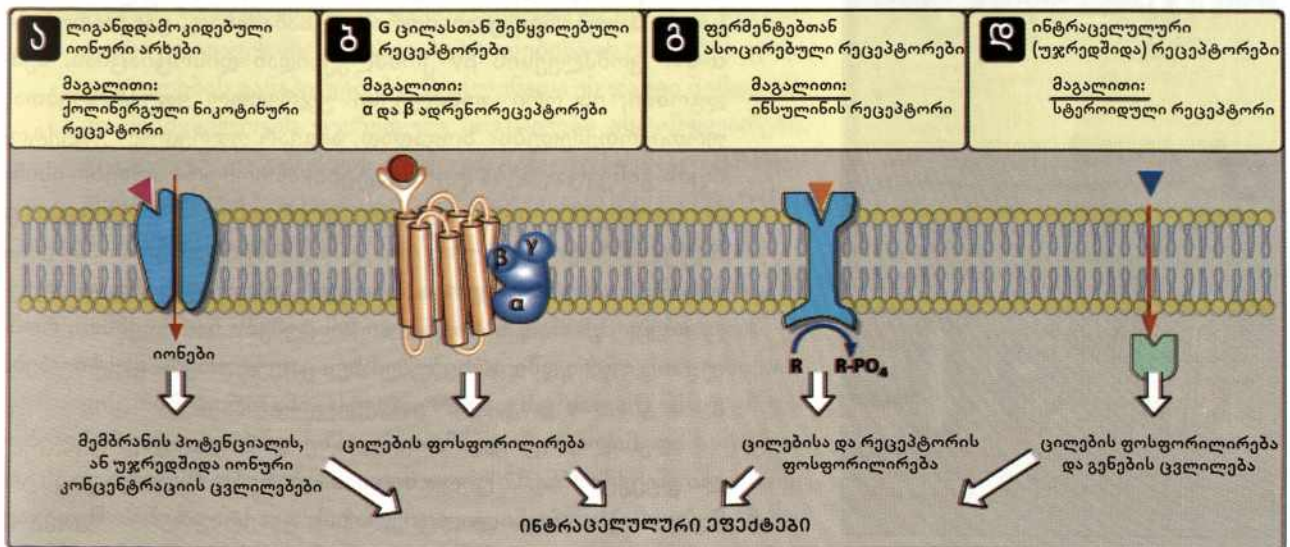
გ. რეცეპტორთა ძირითადი ოჯახები

ფარმაკოლოგიაში რეცეპტორი ეწოდება ნებისმიერ ბიოლოგიურ მოლეკულას, რომელსაც ნამალი უკავშირდება და ამ ურთიერთქმედების შედეგად, საპასუხო რეაქციას იწვევს.

აქედან გამომდინარე, ფერმენტებმა, ნუკლეინის მჟავებმა თუ სტრუქტურულმა ცილებმა შესაძლოა, შეასრულოს ნამღებობისა და ენდოგენური ლიგანდების რეცეპტორების ფუნქცია. თერაპიულად ყველაზე გავრცელებული ფარმაკოლოგიური რეცეპტორია ექსტრაცელულური სიგნალის ინტრაცელულურ პასუხად გარდამქმნელი რეცეპტორები. ისინი წარმოდგენილია ოთხი ოჯახით: 1) ლიგანდ-დამოკიდებული იონური არხები; 2) G ცილებთან ასოცირებული რეცეპტორები; 3) ფერმენტებთან შეჭიდებული რეცეპტორები და 4) უჯრედშიდა (ინტრაცელულური) რეცეპტორები (სურათი 2.2). ლიგანდის მიერ ამა თუ იმ მორეაგირე რეცეპტორის შერჩევა ლიგანდის ქიმიურ ბუნებაზეა დამოკიდებული: ჰიდროფილური ლიგანდები უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებულ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს (ოჯახი 1, 2 და 3; სურათი 2.2 ა, ბ, გ), ჰიდროფობური ლიგანდები კი კვეთს უჯრედული მემბრანების ლიპიდურ შრეს და უჯრედის შიგნით ლოკალიზებულ რეცეპტორებზე მოქმედებს (ოჯახი 4; სურათი 2.2დ).

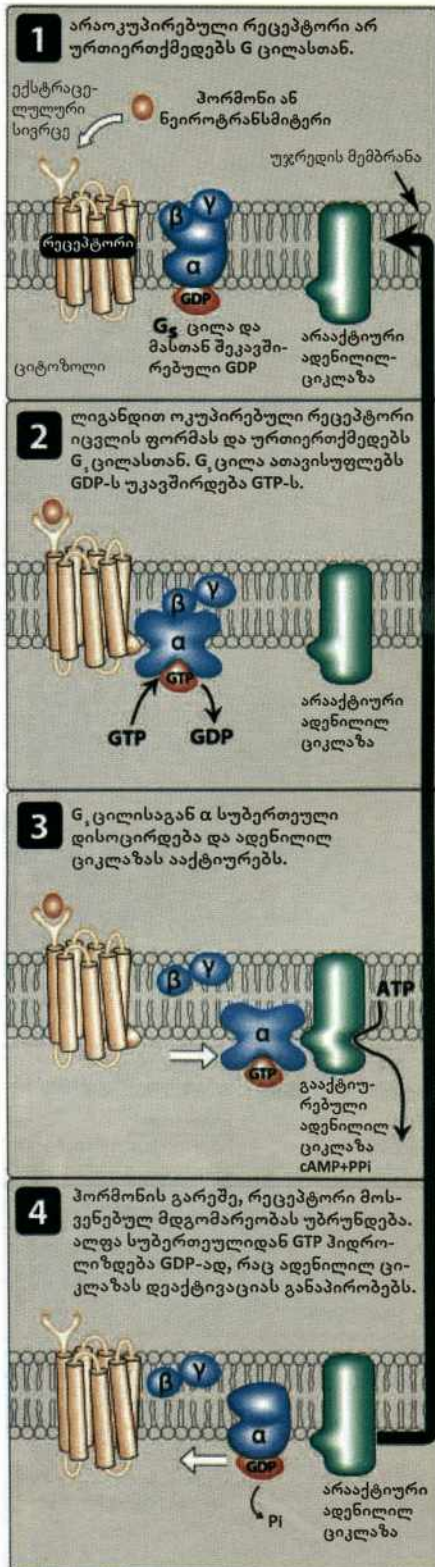
1. ტრანსმემბრანული ლიგანდ-დამოკიდებული იონური

არხები: ლიგანდ-დამოკიდებული იონური არხის უჯრედგარეთა ნაწილი შეიცავს ლიგანდთან დამაკავშირებელ უბანს. ეს უბანი იმ ფორმას არეგულირებს, რომლის მეშვეობითაც იონური ნაკადები მემბრანების გასწვრივ მოძრაობს (სურათი 2.2ა). ჩვეულებრივ, რეცეპტორის აგონისტით გააქტიურებამდე, არხი დახურულია, აგონისტთან ურთიერთქმედების შემდეგ კი, რამდენიმე მილისეკუნდით იხსნება. არხებში იონური ნაკადების მოძრაობის ცვლი-



სურათი 2.2

ტრანსმემბრანული სასიგნალო მექანიზმები: ა) ლიგანდი უკავშირდება ლიგანდ-დამოკიდებული არხის ექსტრაცელულურ დომენს; ბ) ლიგანდი უკავშირდება G ცილასთან შეწყვილებულ სერპანტინულ რეცეპტორს; გ) ლიგანდი უკავშირდება კინაზების გამააქტიურებელი რეცეპტორის ექსტრაცელულურ დომენს; დ) ლიპიდები ხსნადი ლიგანდი მემბრანის გასწვრივ დიფუნდირებს და ინტრაცელულურ რეცეპტორთან ურთიერთქმედებს. R-არააქტიური ცილა.



სურათი 2.3

G ცილასთან შეწყვილებულ მემბრანულ რეცეპტორთან მიერ ქიმიური სიგნალის ამოცნობა იწვევს ადენილილციკლაზას აქტივობის ზრდას (უფრო იშვიათად დაქვეითებას). PPI – არაორგანული პიროფოსფატი.

ლების გამო, რეცეპტორები სხვადასხვა ფუნქციის მოდიფიცირებაში მონაწილეობს, მათ შორის, ნერვული გადაცემისა და გულის კუნთის შეკუმშვის პროცესში. მაგ.: ნიკოტინური რეცეპტორის სტიმულირება აცეტილქოლინით იწვევს უჯრედში ნატრიუმის ნაკადის შესვლას და უჯრედიდან კალიუმის გამოდინებას, აქტივობის პოტენციალის წარმოქმნასა და, შესაბამისად, ჩონჩხის კუნთის კუმშვადობის ზრდას. ბენზოდიაზეპინები ხელს უწყობს γ -ამინოჰერბომეფავასა და მის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ურთიერთქმედებას, რაც იწვევს უჯრედში ქლორის იონების შედინების ზრდასა და, შესაბამისად, უჯრედის ჰიპერპოლარიზაციას. არხის ფუნქციის მარეგულირებელი ლიგანდის შემაკავშირებელი უბანი შესაძლოა, ვოლტაჟ-დამოკიდებულ იონურ არხშიც არსებობდეს. მაგ.: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები უკავშირდება ნატრიუმის ვოლტაჟ-დამოკიდებულ არხს, თრგუნავს ნატრიუმის უჯრედში შესვლას და ამცირებს ნეირონულ გამტარობას.

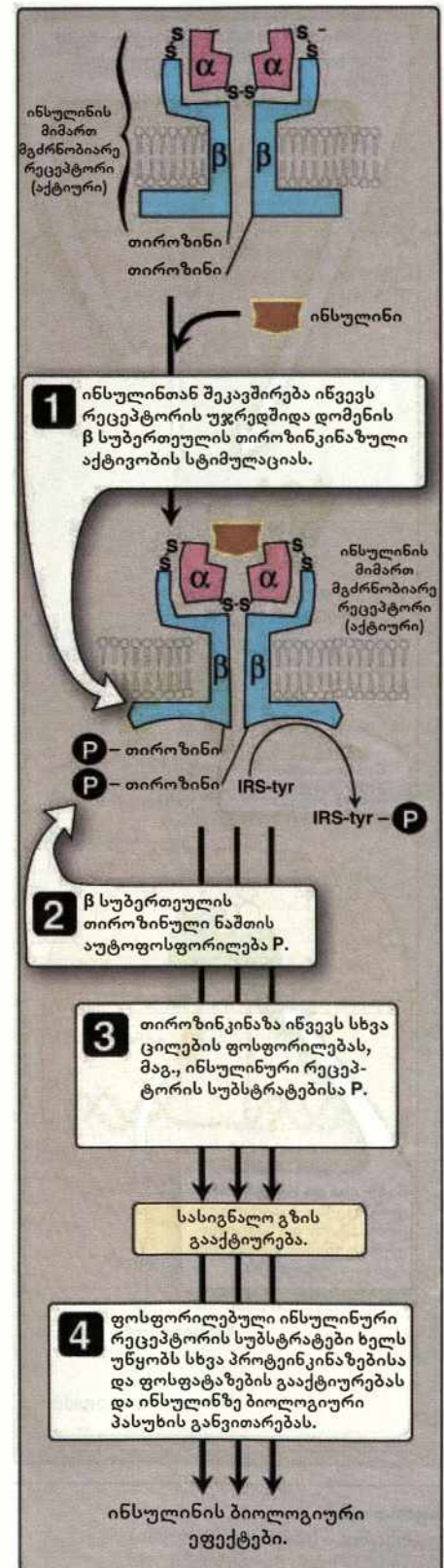
2. G ცილებთან შეწყვილებული ტრანსმემბრანული რეცეპტორები: ამ რეცეპტორების უჯრედგარეთა დომენი შეიცავს ლიგანდთან დამაკავშირებელ უბანს, უჯრედშიდა დომენი კი ეფექტორული მოლეკულის G ცილასთან ურთიერთქმედებს. არსებობს G ცილის მრავალი სახეობა (მაგ., G_s, G_i, G_q და სხვ.). ნებისმიერი G ცილა სამი სუბერთეულისგან შედგება: α სუბერთეული, რომელიც იერთებს გუანოზინ ტრიფოსფატს (GTP), აგრეთვე, β და γ სუბერთეულები, რომლებიც G ცილას უჯრედის მემბრანაში აკავებს (სურათი 2.3). აგონისტისა და რეცეპტორის შეკავშირება ამყარებს კავშირს GTP-სა და α სუბერთეულს შორის, შესაბამისად, განაპირობებს α -GTP კომპლექსის $\beta\gamma$ კომპლექსიდან დისოციაციას. შემდგომში, ეს ორი კომპლექსი უჯრედულ ეფექტორებთან ურთიერთქმედებს. ზოგადად, ამგვარ უჯრედულ ეფექტორებს განეკუთვნება ფერმენტები, ან იონური არხები. ისინი პასუხისმგებელია მომდევნო უჯრედშიდა მოქმედებაზე. ჩვეულებრივ, საპასუხო რეაქციის ხანგრძლივობა რამდენიმე წამი ან ერთი წუთია. ზოგჯერ, გააქტიურებული ეფექტორები მეორად სასიგნალო სისტემებს წარმოქმნის, რომლებიც უჯრედში არსებულ სხვა ეფექტორებს ააქტიურებს და სიგნალის კასკადურ ეფექტს განაპირობებს.

ადენილილციკლაზა ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ეფექტორია. G_s ცილა მას აინჰიბირებს, G_i ცილა კი ასტიმულირებს. ადენილილციკლაზას გააქტიურების შედეგად ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (c-AMP) წარმოიქმნება. იგი ცილების ფოსფორილების მარეგულირებელი მეორადი სასიგნალო სისტემაა. G_q ცილა ფოსფოლიპაზა C-ს ააქტიურებს. ეს უკანასკნელი პასუხისმგებელია სხვა ორ მეორად სასიგნალო სისტემაზე, კერძოდ კი, ინოზიტოლ 1,4,5-ტრი-

ფოსფატისა (IP_3) და დიაცილგლიცეროლის (DAG) წარმოქმნაზე. DAG და c-AMP სხვადასხვა პროტეინ კინაზას უჯრედის შიგნით ააქტიურებს და მრავალ ფიზიოლოგიურ ეფექტს იწვევს. IP_3 არეგულირებს უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციასა და ზოგიერთ პროტეინკინაზას.

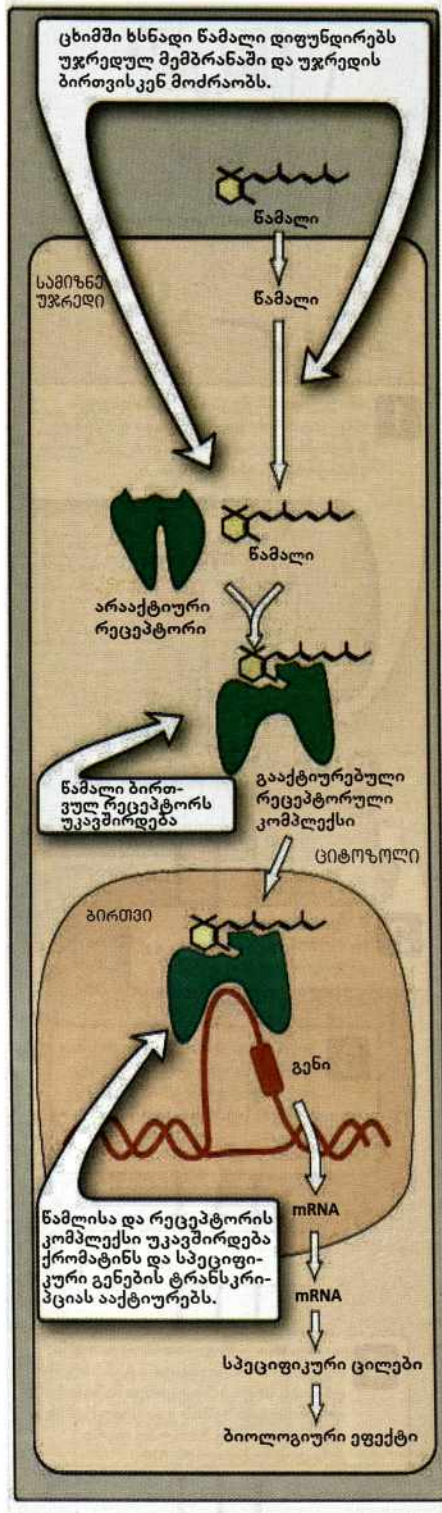
3. ფერმენტებთან დაკავშირებული რეცეპტორები: რეცეპტორთა ეს ოჯახი შედგება ცილისგან და წარმოქმნის დიმერს, ან მრავალი სუბერთეულისგან შემდგარ კომპლექსს. გააქტიურების შედეგად რეცეპტორი კონფორმაციულ ცვლილებას განიცდის და ზრდის ციტოზოლურ ფერმენტულ აქტივობას. საპასუხო რეაქცია, რომელიც რამდენიმე წუთიდან რამდენიმე საათამდე გრძელდება ფერმენტის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე დამოკიდებული (**სურათი 2.4**). ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ფერმენტდამოკიდებული რეცეპტორების (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი, თრომბოციტური ზრდის ფაქტორი, ატრიული ნატრიურეზული პეპტიდი, ინსულინი და სხვ.) სტრუქტურის ნაწილი თიროზინკინაზული აქტივობაა. გააქტიურებული რეცეპტორი იწვევს ჯერ საკუთარი (აუტოფოსფორილება), შემდეგ კი სხვა სპეციფიკური ცილების თიროზინის ნაშთის ფოსფორილებას (**სურათი 2.4**). ფოსფატური ჯგუფის ჩართვა სამიზნე ცილის სამგანზომილებიანი სტრუქტურის მყარ მოდიფიცირებას განაპირობებს, რის შედეგადაც იგი მოლეკულური „ჩამრთველის“ ფუნქციას ასრულებს. მაგ., პეპტიდური ჰორმონი *ინსულინი* მასზე მგძრნობიარე რეცეპტორის ორ სუბერთეულს უკავშირდება. რეცეპტორის შინაგანი თიროკინაზული აქტივობა იწვევს თვითონ რეცეპტორის აუტოფოსფორილებას, ფოსფორილებული რეცეპტორი კი, თავის მხრივ, სხვა პეპტიდებისა ან ცილების ფოსფორილებას განაპირობებს. მოვლენათა ეს ჯაჭვი შემდგომში მნიშვნელოვან უჯრედულ სიგნალებს ასტიმულირებს. გააქტივებათა კასკადის შედეგად სანყისი სიგნალი მრავლდება (მულტიპლიკაცია), რაც G ცილასთან რეცეპტორების შეწყვილებისას განვითარებული პროცესის მსგავსია.

4. უჯრედშიდა რეცეპტორები: რეცეპტორთა მეოთხე ოჯახი ძირითადად განსხვავდება დანარჩენი სამი ჯგუფისგან. ეს რეცეპტორები ლოკალიზებულია უჯრედის შიგნით. იმისათვის, რომ ლიგანდი რეცეპტორს დაუკავშირდეს, მან უჯრედში უნდა შეაღწიოს (**სურათი 2.5**). შესაბამისად, საჭიროა, ლიგანდმა გადალახოს უჯრედული მემბრანა, ამისთვის იგი ცხიმში საკმაოდ ხსნადი უნდა იყოს. ამ ლიგანდ-რეცეპტორის კომპლექსის უშუალო სამიზნე ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორებია. ლიგანდის შეკავშირება რეცეპტორთან იწვევს შემაკავშირებელი ცილებიდან მის დისოციაციასა და გააქტიურებას. ამის შემდეგ ლიგანდ-რეცეპტორის გააქტიურებული კომპლექსი ბირთვისკენ გადაადგილდება.



სურათი 2.4

ინსულინის მიმართ მგძრნობიარე რეცეპტორი. ინსულინის მიმართ მგძრნობიარე რეცეპტორი (არააქტიური)



სურათი 2.5

უჯრედშიდა (ინტრაცელულური) რეცეპტორების მექანიზმები.

გენების ექსპრესიის მარეგულირებელ ტრანსკრიფციულ ფაქტორთან შეკავშირებამდე, ხშირად იგი დიმერიზაციას ექვემდებარება. ამ ფაქტორების გააქტიურება ან აქტივობის დაკარგვა იწვევს დნმ-ის რნმ-ად ტრანსკრიფციასა და რნმ-ის ცილების მასივად ტრანსლაციას. მაგ.: სამიზნე უჯრედებზე სტეროიდული ჰორმონები ამ რეცეპტორული მექანიზმით მოქმედებს. უჯრედშიდა ლიგანდების სხვა სამიზნეები სტრუქტურული ცილები, ფერმენტები, რნმ და რიბოსომებია. მაგ.: სიმსივნის სანინალმდეგო პრეპარატის პაკლიტაქსელის (იხ. თავი 46) სამიზნე ტუბულინია, ანტიმიკრობული საშუალება ტრიმეტოპრიმის – დიჰიდროფოლატრედუქტაზა (იხ. თავი 40), ხოლო მაკროლიდური ანტიბიოტიკის, ერითრომიცინის სამიზნე ბაქტერიული რიბოსომის 50S სუბერთეულია (იხ. თავი 39).

დ. სიგნალების ტრანსდუქციის ზოგიერთი თავისებურება

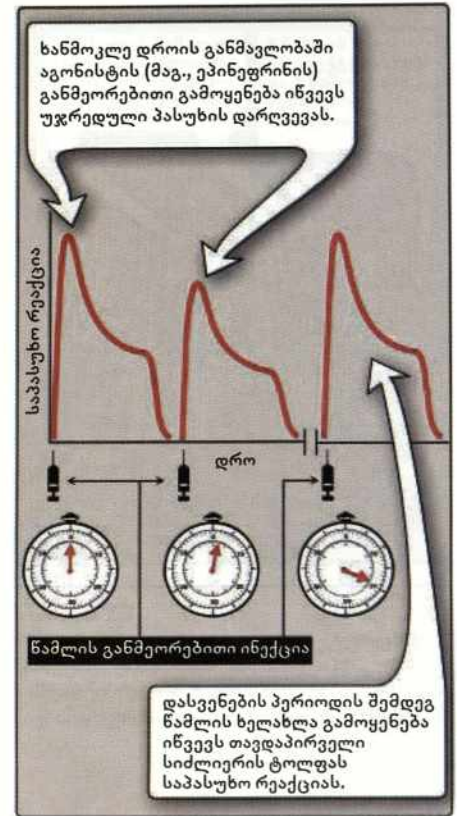
სიგნალის ტრანსდუქცია ორი მნიშვნელოვანი თავისებურებით გამოირჩევა: 1. დაბალი სიგნალის გაძლიერების უნარითა (ამპლიფიკაცია) და 2. ჭარბი სიგნალისგან უჯრედის დამცავი მექანიზმებით.

1. **სიგნალის გაძლიერება (ამპლიფიკაცია):** G ცილასთან და ფერმენტთან შეწყვილებულ რეცეპტორებს ახასიათებს სიგნალების ინტენსივობისა და მათი ხანგრძლივობის გაზრდის უნარი. მაგ.: აგონისტ-რეცეპტორის სასიგნალო კომპლექსი მრავალ G ცილასთან ურთიერთქმედების უნარით ხასიათდება, შესაბამისად თავდაპირველ სიგნალს ამრავლებს. გარდა ამისა, გააქტიურებული G ცილა ამ მდგომარეობაში გაცილებით ხანგრძლივად რჩება, ვიდრე თავდაპირველად წარმოქმნილი აგონისტ-რეცეპტორის კომპლექსი, მაგ.: ალბუტეროლის რეცეპტორთან კავშირი მილისეკუნდებს ითვლის მაშინ, როდესაც G ცილა აქტიურ მდგომარეობაში ასობით მილისეკუნდის განმავლობაში რჩება. საწყისი სიგნალის გახანგრძლივებასა და გაძლიერებას განაპირობებს G ცილისა და მისი უჯრედშიდა სამიზნეების ურთიერთქმედება. ამპლიფიკაციის გამო, უჯრედისგან მაქსიმალური საპასუხო რეაქციის მისაღებად ლიგანდმა რეცეპტორთა მხოლოდ გარკვეული ნაწილი უნდა დააკავოს. ამგვარად მოქმედი სისტემები „სათადარიგო“ რეცეპტორებს შეიცავს. ამ სისტემითაა წარმოდგენილი ინსულინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორები. დადგენილია, რომ მათი 99% „სათადარიგო“, რაც ძალზე დიდი ფუნქციური რეზერვია და უჯრედებში გლუკოზის ადეკვატური რაოდენობის შესვლას უზრუნველყოფს. მეორე მხარეა – ადამიანის გულში არსებული β ადრენორეცეპტორები. β ადრენორეცეპტორების მხოლოდ 5-10%-ია სათადარიგო. ამ ფაქტის არსობრივი მნიშვნელობა არის ის, რომ გულის უკმარისობის დროს

ფუნქციური რეზერვი მცირეა, ამიტომ გულის კუნთის მაქსიმალური შეკუმშვისთვის აუცილებელია, რეცეპტორების უმრავლესობა ლიგანდმა დაიკავოს.

2. რეცეპტორების დესენსიტიზაცია და „დაუნრეგულაცია“:

აგონისტის (ან ანტაგონისტის) ხანგრძლივი და განმეორებითი გამოყენების შედეგად იცვლება რეცეპტორების საპასუხო რეაქცია. არსებობს უჯრედის ჭარბი სტიმულაციისგან დამცავი რამდენიმე მექანიზმი (მაგ.: კალციუმის მაღალი კონცენტრაცია უჯრედების დალუშვას იწვევს). დამცავი მექანიზმები ხელს უშლის უჯრედის პოტენციურ დაზიანებას. აგონისტის განმეორებითი გამოყენებისას რეცეპტორის მგრძნობელობა ქვეითდება (დესენსიტიზაცია, **სურათი 2.6**) და აგონისტის ეფექტი მცირდება. ამ ფენომენს ტაქიფილაქსია ეწოდება. ტაქიფილაქსიის საფუძველია ფოსფორილება, ან მისი მსგავსი სხვა ქიმიური მოვლენა. ამ დროს უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებული რეცეპტორი ლიგანდის მიმართ უგრძნობი ხდება. გარდა ამისა, აგონისტის მიერ ხანგრძლივი სტიმულაციის პირობებში შესაძლოა, მოხდეს რეცეპტორების „დაუნ-რეგულაცია“ – ენდოციტოზის მეშვეობით რეცეპტორის უჯრედის შიგნით სეკვესტრირება და აგონისტთან მომდევნო ურთიერთქმედებისგან იზოლირება. უჯრედის მემბრანაზე რეცეპტორები შეიძლება ხელახლა გადამუშავდეს – აღდგეს მათი მგრძნობელობა, ან ალტერნატიულად გაგრძელდეს დეგრადაციის პროცესი, რომელიც ხელმისაწვდომი რეცეპტორების საერთო რაოდენობის შემცირებით ვლინდება. ხელახალი გააქტიურებისთვის ზოგიერთ რეცეპტორს (უპირატესად კი ვოლტაჟ-დამოკიდებული იონურ არხს) სტიმულაციის შემდგომი მოსვენების პერიოდი ესაჭიროება. აღდგენის ფაზის პერიოდში მყოფ რეცეპტორებს „რეფრაქტერულ“ ან „უპასუხო“ რეცეპტორებს უწოდებენ. რეცეპტორისა და ანტაგონისტის განმეორებითი ურთიერთობის შედეგად რეცეპტორების „აპ-რეგულაცია“ ხდება. ამ დროს რეცეპტორთა რეზერვი მემბრანებში იზუდება და ხელმისაწვდომი რეცეპტორების საერთო რაოდენობა იზრდება. რეცეპტორების „აპ-რეგულაციის“ დროს უჯრედის მგრძნობელობა აგონისტის მიმართ იზრდება, ანტაგონისტის მიმართ კი ქვეითდება.



სურათი 2.6

რეცეპტორების დესენსიტიზაცია.

III. დოზა-პასუხის ურთიერთდამოკიდებულება

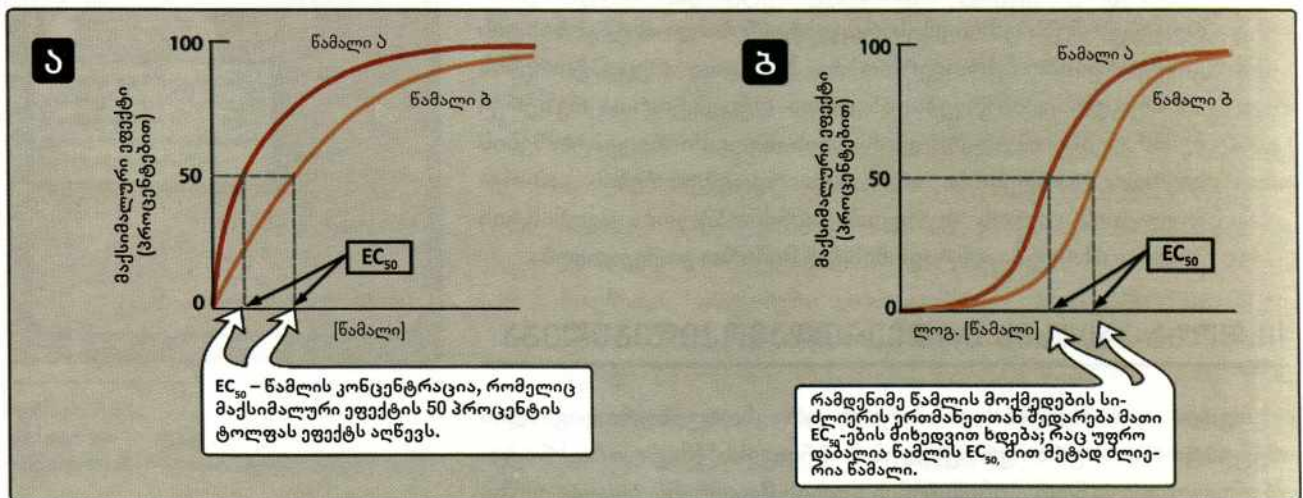
აგონისტი წამალი ბაძავს სპეციფიკური ენდოგენური ლიგანდის რეცეპტორთან ურთიერთქმედების პროცესს (მაგ.: *იზოპროტერენოლი* ბაძავს ნორეპინეფრინის გულის β -ადრენორეცეპტორზე მოქმედების პროცესს). ეფექტის ინტენსივობა დამოკიდებულია წამლის კონცენტრაციაზე რეცეპტორის უბანზე, ხოლო ამ უკანასკნელის განმსაზღვრელი კი მიღებული დოზა და წამლის

ფარმაკოკინეტიკური პროფილია (აბსორბცია, დისტრიბუცია, მეტაბოლიზმი და ელიმინაცია).

ა. დოზა-პასუხის მზარდი (ხარისხობრივი) დამოკიდებულება

წამლის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად მისი ფარმაკოლოგიური ეფექტის ინტენსივობაც იზრდება. მას შემდეგ რაც წამალი ყველა რეცეპტორს დაიკავებს ეფექტი აღარ ძლიერდება (მაქსიმალური ეფექტი). დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი დამოკიდებულების გრაფიკზე გადატანით ვიღებთ დოზა-ეფექტის ხარისხობრივ მრუდს (სურ. 2.7ა.). მრუდი სწორკუთხოვანი ჰიპერბოლაა, იგი საკმაოდ ფართოდ გამოიყენება ბიოლოგიის დარგში, რადგან მოსახერხებელია სხვადასხვა ბიოლოგიური პროცესის (მაგ., ფერმენტული აქტივობა და ფარმაკოლოგიური საშუალების საპასუხოდ განვითარებული რეაქცია) შესაფასებლად. დოზა-ეფექტის ხარისხობრივი მრუდის მეშვეობით განისაზღვრება წამლის ორი მნიშვნელოვანი მახასიათებელი – ძალა და ეფექტურობა.

1. **ძალა:** წამლის ძალა განისაზღვრება მისი იმ რაოდენობით, რომელიც საჭიროა გარკვეული სიმძლავრის ეფექტის მისაღწევად. წამლის ძალის დასადგენად კონცენტრაციის იმ მაჩვენებელს იყენებენ, რომელიც მაქსიმალური ეფექტის 50%-ის (EC_{50}) ტოლფას ეფექტს იწვევს. **სურათზე 2.7** მოცემულია ა და ბ წამლების EC_{50} . ა წამალი ბ წამალთან შედარებით ძლიერია, რადგან მაქსიმალური ეფექტის 50%-ის მისაღწევად მისი უფრო მცირე რაოდენობაა საჭირო. აქედან გამომდინარე, ერთი და იგივე თერაპიული გამოყენების წამლები შესაძლოა, განსხვავებული სიძლიერით მოქმედებდეს. მაგ., კანდესარტანი და ირბესარტანი ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორებია და ისინი სამედიცინო პრაქტიკაში დამოუკიდებლად ან კომბინირებულად გამო-



სურათი 2.7

წამლის დოზის გავლენა მისი ფარმაკოლოგიური ეფექტის ინტენსივობაზე. ა – ხაზობრივი გრაფიკი. ბ – იმავე მონაცემების სემილოგარითმული გრაფიკი. EC_{50} – წამლის დოზა, რომელიც საჭიროა მაქსიმალური საპასუხო რეაქციის 50%-იანი ეფექტის მისაღწევად.

იყენება, არტერიული ჰიპერტენზიის საკონტროლოდ გამოიყენება. კანდესარტანი ირბესარტანთან შედარებით ძლიერია, რადგან მისი დოზის დიაპაზონი 4 – 32 მგ-ია, ხოლო ირბესარტანის დოზის დიაპაზონი კი 75 – 300 მგ-ია (მას EC_{50} -ის გაცილებით დაბალი მაჩვენებელი ახასიათებს, ისეთი, როგორიც ა ნამალს **სურათზე 2.7**). ჩვეულებრივ, ნამლის კონცენტრაციის დიაპაზონი (მაქსიმალური პასუხის 1%-დან 99%-მდე) რამდენიმე რიგს მოიცავს. დოზის მთელი დიაპაზონის გრაფიკზე გადასატანად აღნიშნავენ დოზის სემილოგარითმულ მნიშვნელობას. მრუდი სიგმოიდური ფორმის ხდება (**სურ. 2.7**), რაც აადვილებს დოზა-პასუხის (EC_{50}) ინტერპრეტაციას.

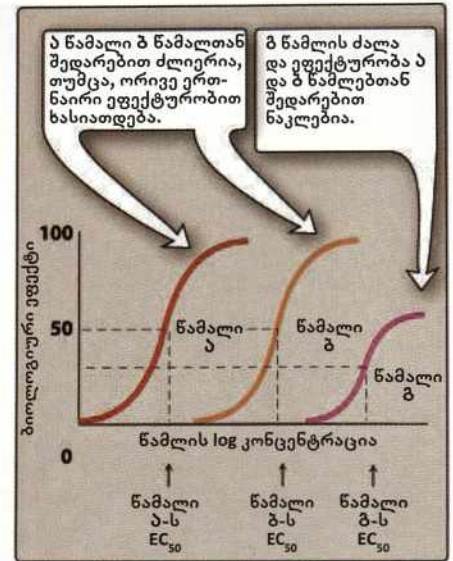
2. **ეფექტურობა:** რეცეპტორისა და ნამლის ურთიერთქმედების შედეგად განპირობებული საპასუხო რეაქციის ინტენსივობას ნამლის ეფექტურობა ეწოდება. ეფექტურობა დამოკიდებულია წარმოქმნილი კომპლექსების (ნამალი-რეცეპტორი) რაოდენობასა და ნამლის შინაგან აქტივობაზე (რეცეპტორის გააქტიურებისა და უჯრედული საპასუხო რეაქციის გამოწვევის უნარი). მაქსიმალური საპასუხო რეაქციის (E_{max}) გამოვლენისას ნამალზე მორეაგირე ყველა რეცეპტორი ნამლით არის დაკავებული, ამიტომ ნამლის დოზის ზრდა საპასუხო რეაქციას აღარ ცვლის. აქედან გამომდინარე, სრული და ნაწილობრივი აგონისტების ეფექტურობა განსხვავებულია, იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც ნამალს დაკავებული აქვს რეცეპტორთა 100%, რაც მსგავსია ანტაგონისტის მიერ რეცეპტორების 100%-ის დაკავების პროცესისა, ანუ როდესაც რეცეპტორების გააქტიურება შეუძლებელია და E_{max} ნულის ტოლია. კლინიკურად ნამლის ეფექტურობა მისი მოქმედების სიძლიერეზე გაცილებით მნიშვნელოვანი მახასიათებელია, რადგან ეფექტური ნამალი ძლიერ ნამალთან შედარებით დიდი თერაპიული სარგებლით ხასიათდება. **სურათი 2.8** – განსხვავებული ეფექტურობისა და ძალის ნამლების დოზა-ეფექტის ხარისხობრივი მრუდები.

ბ. წამლის კონცენტრაციის გავლენა რეცეპტორებთან შეკავშირებაზე

რაოდენობრივი დამოკიდებულება წამლის კონცენტრაცია-სა და რეცეპტორების შეკავშირებას შორის წამლისა და რეცეპტორების მოლეკულების კინეტიკის მასების მოქმედების კანონს ექვემდებარება:

ნამალი + რეცეპტორი ⇌ ნამალი/რეცეპტორი კომპლექსი ⇌
⇌ ბიოლოგიური პასუხი

დავუშვათ, ნამლის ერთი მოლეკულის შეკავშირება არ მოქმედებს მომდევნო მოლეკულების შეკავშირებაზე და მასების მოქმედების კანონის მიხედვით მიმდინარეობს. ასეთ შემთხვევაში შეკავშირებული რეცეპტორების პროცენტულ რაოდენ-



სურათი 2.8

განსხვავებული ძალისა და ეფექტურობის ნამღებების დოზა-პასუხის მრუდი (EC_{50} – ნამღის დოზა, რომელიც იწვევს მაქსიმალურ საპასუხო რეაქციის 50%-ს).



ნობასა (ფრაქციის) და წამლის კონცენტრაციას შორის დამოკიდებულება მათემატიკურად ამგვარად გამოისახება:

$$\frac{[DR]}{[R_t]} = \frac{[D]}{K_d + [D]} \quad (1)$$

$[D]$ – წამლის თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაცია; $[DR]$ – წამლის შეკავშირებული ფრაქციის კონცენტრაცია; $[R_t]$ – რეცეპტორების ტოტალური კონცენტრაცია, რომელიც თავისუფალი და შეკავშირებული რეცეპტორების ჯამის ტოლია, ხოლო K_d კი რეცეპტორიდან წამლის დისოციაციის კონსტანტაა. K_d -ს მნიშვნელობა წამლის რეცეპტორის მიმართ აფინურობის საზომად გამოიყენება. აფინურობა გამოხატავს ლიგანდსა და მის რეცეპტორს შორის ურთიერთობის სიძლიერეს: რაც მეტია K_d -ს მნიშვნელობა, მით სუსტია რეცეპტორსა და წამალს შორის ურთიერთქმედება, შესაბამისად, ნაკლებია აფინურობაც; და პირიქით, რაც უფრო ნაკლებია K_d -ს მნიშვნელობა, მით მეტად ძლიერია რეცეპტორსა და წამალს შორის ურთიერთქმედება და მეტია აფინურობაც. განტოლება (1) განსაზღვრავს მრუდს, რომელსაც სწორკუთხოვანი ჰიპერბოლის ფორმა აქვს (სურათი 2.9). წამლის თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად შეკავშირებულ რეცეპტორებსა და რეცეპტორების ტოტალურ რაოდენობას შორის თანაფარდობა 1-ს უახლოვდება. რეცეპტორთან წამლის შეკავშირებით იწყება მოვლენათა თანმიმდევრული განვითარება, რომელიც ბიოლოგიური პასუხით სრულდება. აქედან გამომდინარე, არ არის გასაკვირი, რომ სურათზე 2.9 ასახული მრუდი დოზა-ეფექტის მრუდს (სურათი 2.7) ემსგავსება.

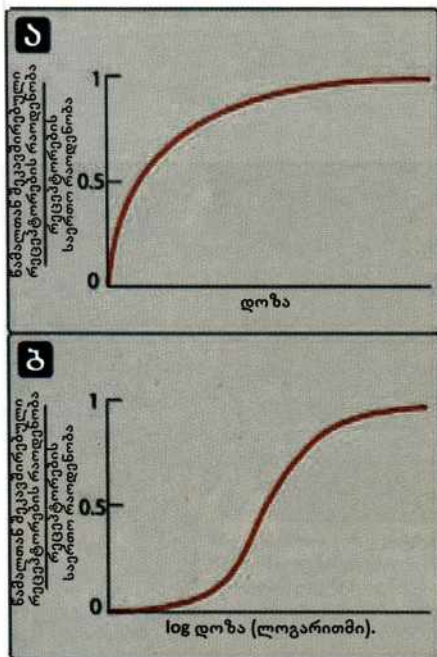
გ. დამოკიდებულება წამლის ეფექტსა და რეცეპტორებთან მის შეკავშირებას შორის

კონცენტრაციასა და რეცეპტორთან წამლის შეკავშირების ამსახველ მათემატიკურ მოდელს დოზისა (წამლის კონცენტრაცია) და პასუხის (ან ეფექტი) შესაფასებლად იყენებენ. მოდელი სავარაუდო დასკვნის გამოტანის საშუალებას იძლევა: 1. პასუხის ინტენსივობა შეკავშირებული (ანუ ოკუპირებული) რეცეპტორების პირდაპირპროპორციულია; 2. E_{max} მაშინ მიიღწევა, როდესაც წამალს ყველა ხელმისაწვდომი რეცეპტორი დაკავებული აქვს და 3. თუ წამლისა და რეცეპტორის შეკავშირება კოოპერატიული პროცესი არ არის მაშინ:

$$\frac{[E]}{[E_{max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]} \quad (2)$$

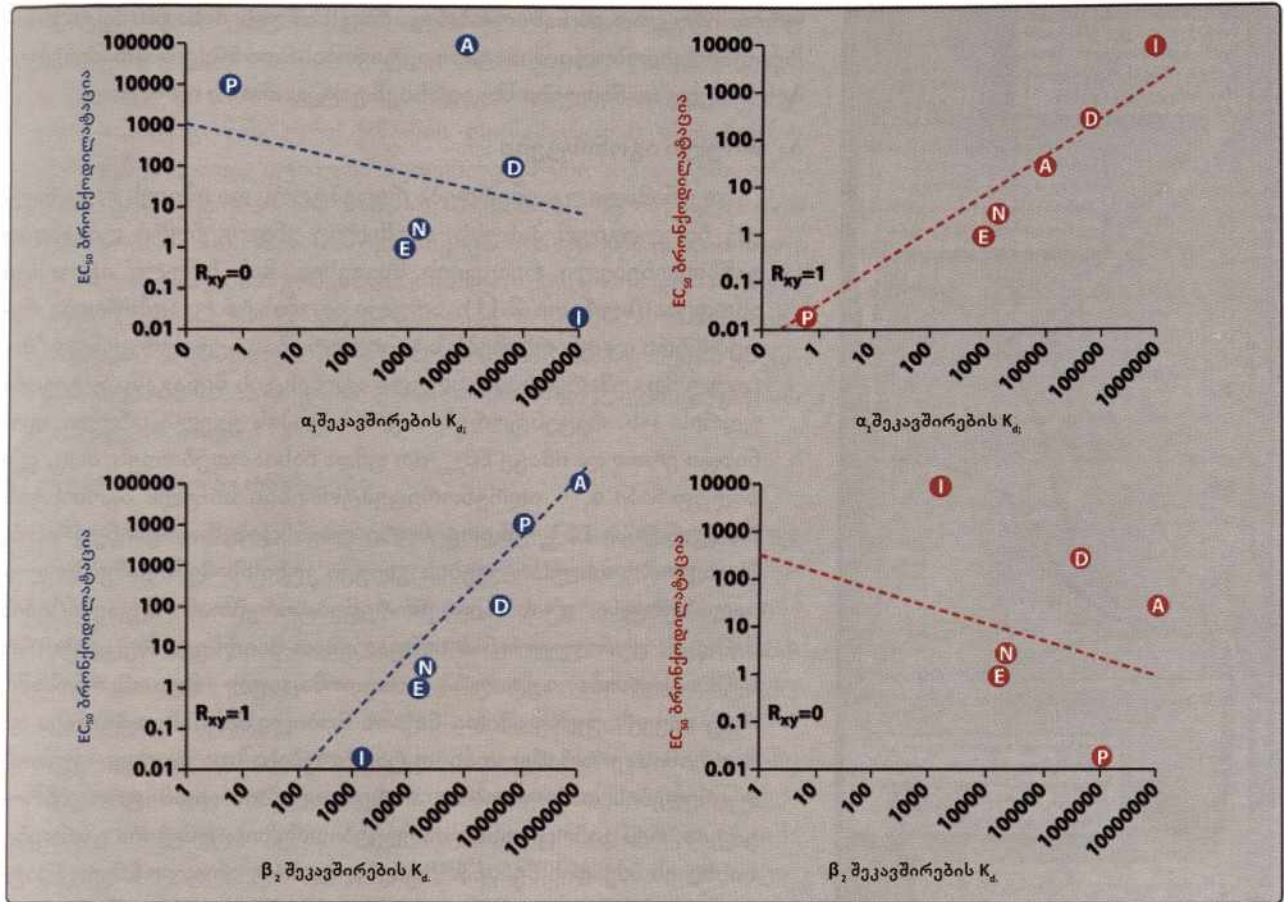
$[E]$ – წამლის ეფექტია $[D]$ კონცენტრაციის პირობებში, ხოლო $[E_{max}]$ კი, წამლის მაქსიმალური ეფექტი.

აქედან გამომდინარე, თუ ფიზიოლოგიური ეფექტი დამოკიდებულია რეცეპტორების სპეციფიკურ პოპულაციაზე, მაშინ აგონისტის ამ რეცეპტორებთან შეკავშირების აფინურობა დამოკიდებული უნდა იყოს წამლის ფიზიოლოგიური ეფექტის გამომწვევ ძალაზე. საჭიროა გვახსოვდეს, რომ წამლებისა და



სურათი 2.9

წამლის დოზის გავლენა მისი რეცეპტორთან შეკავშირების ხარისხზე.



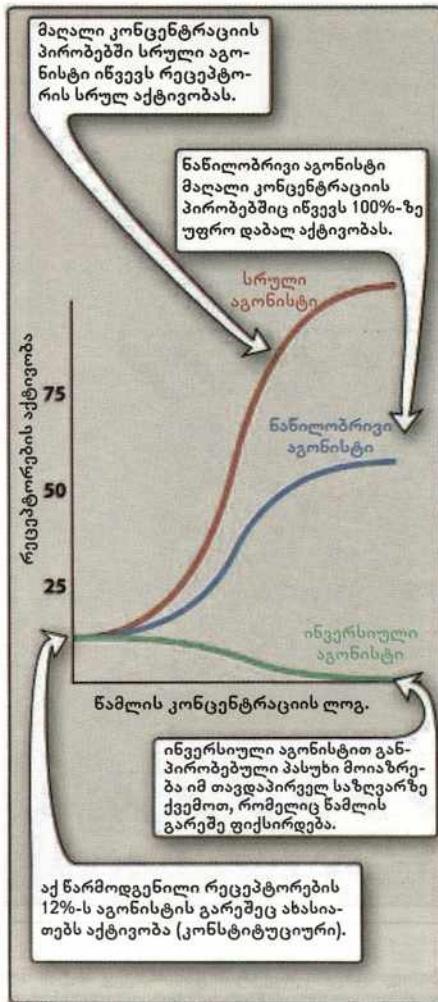
სურათი 2.10

კორელაციური კავშირი რეცეპტორთან წამლის შეკავშირების აფინურობასა და ფიზიოლოგიური ეფექტის გამომწვევ ძალას შორის. დადებითი კორელაციური კავშირი უნდა გამოვლინდეს სპეციფიკური რეცეპტორის ქვეტიპთან წამლის შეკავშირების აფინურობასა (K_d) და ამ რეცეპტორთან პოპულაციით განპირობებული ფიზიოლოგიური საპასუხო რეაქციის გამომწვევ ძალას (EC_{50}) შორის. მაგ., მრავალი წამალი აფინურია α და β ადრენორეცეპტორების მიმართ. წრებში მოთავსებული ასოები α და β ადრენორეცეპტორების მიმართ განსხვავებული აფინურობის აგონისტებს გამოხატავს. თუმცა, მონაცემების მიხედვით ნათელია, რომ α რეცეპტორები მხოლოდ არტერიული წნევის ცვლილებებს იწვევს, β_2 რეცეპტორები კი მხოლოდ ბრონქოდილატაციას.

ნეიროტრანსმიტერების უმრავლესობა ერთზე მეტ რეცეპტორთან ამყარებს კავშირს, ამიტომ ისინი იწვევს, როგორც სასურველ თერაპიულ ეფექტებს ისე, არასასურველ მოვლენებს. წამლის მიერ რეცეპტორის ერთი კერძო ქვეტიპის დაკავებასა და ამ ურთიერთქმედების შედეგად მიღებულ ბიოლოგიურ პასუხს შორის ურთიერთდამოკიდებულების დადგენის მიზნით ხშირად იყენებენ მრუდს, რომელიც ასახავს რეცეპტორის აფინურობისა და წამლის ძალის კორელაციურ დამოკიდებულებას (სურათი 2.10).

IV. შინაგანი აქტივობა

უკვე გასაგებია, რომ აგონისტი უკავშირდება რეცეპტორს და იწვევს ბიოლოგიურ პასუხს. ამ პასუხის მოცულობა აგონისტის კონცენტრაციასა და გააქტიურებული რეცეპტორების ფრაქციაზეა დამოკიდებული. წამალმა შესაძლოა, რეცეპტორი გაააქტი-



სურათი 2.11

სრული, ნაწილობრივი და ინვერსიული აგონისტების ზეგავლენა რეცეპტორების აქტივობაზე.

უროს სრულად ან ნაწილობრივ, რაც წამლის შინაგან აქტივობაზე დამოკიდებული. შინაგანი აქტივობისა და EC_{max} -ის მნიშვნელობის მიხედვით წამლები სხვადასხვა კატეგორიად იყოფა.

ა. სრული აგონისტები

თუ წამალი უკავშირდება რეცეპტორს და იწვევს მაქსიმალურ ბიოლოგიურ პასუხს, რომელიც ენდოგენური ლიგანდით განპირობებული რეაქციის მსგავსია, მას სრული აგონისტი ეწოდება (სურათი 2.11). სრული აგონისტი უკავშირდება რეცეპტორს და უნარჩენებს სტაბილურობას აქტიურ კონფორმაციულ მდგომარეობაში. სრული აგონისტის შინაგანი აქტივობა უდრის 1-ს. რეცეპტორების ერთი ტიპის ყველა სრული აგონისტი ერთი და იმავე EC_{max} -ით უნდა ხასიათდებოდეს, მაგ., ფენილეფრინი α_1 - ადრენორეცეპტორების სრული აგონისტი, რადგან მისი EC_{max} ენდოგენური ლიგანდის, ნორეპინეფრინის, მსგავსია. სისხლძარღვების გლუვი კუნთის მემბრანებზე ლოკალიზებული α_1 -ის ადრენორეცეპტორებთან შეკავშირების შემდეგ, ფენილეფრინის საშუალებით მიიღწევა რეცეპტორის სტაბილურობა აქტიურ კონფორმაციულ მდგომარეობაში, რაც იწვევს უჯრედშიდა Ca^{2+} -ის მობილიზაციას, აქტინისა და მიოზინის ერთმანეთთან დაკავშირებასა და გლუვი კუნთის უჯრედების დამოკლებას. არტერიოლების დიამეტრი ვიწროვდება, რის გამოც სისხლძარღვების რეზისტენტობა იზრდება. სისხლის ნაკადის შესანარჩუნებლად არტერიული წნევაც მატულობს. ამ მოკლე აღწერილობიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ აგონისტი მრავალ გაზომვად ეფექტს ახდენს უჯრედშიდა მოლეკულებზე, უჯრედებზე, ქსოვილებზე, აგრეთვე, ინტაქტურ ორგანიზმზე. ყოველივე ეს განპირობებულია წამლისა და რეცეპტორების მოლეკულების ურთიერთქმედებით. სრული აგონისტების რეცეპტორთან შეკავშირებისა და ყველა ბიოლოგიური პასუხის დოზა-ეფექტის მრუდები შედარებადი უნდა იყოს.

ბ. ნაწილობრივი აგონისტები

ნაწილობრივი აგონისტის შინაგანი აქტივობა ნულზე მაღალია, მაგრამ 1-ზე დაბალი (სურათი 2.11). ყველა ხელმისაწვდომი რეცეპტორის დაკავების შემდეგაც კი, ისინი სრული აგონისტის მსგავსი სიმაღლის E_{max} -ს ვერ აღწევენ. თუმცა, ნაწილობრივი აგონისტს შესაძლოა, ახასიათებდეს სრული აგონისტის ტოლფასი, მასზე მაღალი ან დაბალი აფინურობა. ასეთი წამლის უნიკალურობა იმაში მდგომარეობს, რომ გარკვეულ სიტუაციაში იგი შესაძლოა, სრული აგონისტის ანტაგონისტი გახდეს. განვიხილოთ, თუ როგორ შეიცვლება სრული აგონისტის E_{max} ნაწილობრივი აგონისტის მზარდი კონცენტრაციის პირობებში (იმ შემთხვევაში, თუ რეცეპტორები გაჯერებულია აგონისტით, სურათი 2.12). ნაწილობრივი აგონისტის მიერ დაკავებული რეცეპტორების რაოდენობის ზრდასთან ერთად

Emax-ის მნიშვნელობა ქვეითდება მანამ, სანამ იგი ნაწილობრივი აგონისტის Emax-ს არ გაუტოლდება. შესაძლებელია ნაწილობრივი აგონისტის ამ ორმაგი მოქმედების (აგონისტური და ანტაგონისტური) უნარის თერაპიული მიზნებისთვის გამოყენება, მაგ.: ატიპური ნეიროლეფსური საშუალება არიპიპრაზოლი დოპამინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორის ნაწილობრივი აგონისტია. იგი იწვევს ზეაქტიური დოპამინერგული გზების დათრგუნვას და დაბალი აქტივობის დოპამინერგული გზების სტიმულაციას. სწორედ ამ მექანიზმით აიხსნება არიპიპრაზოლის თვისება – შიზოფრენიის სიმპტომების გაუმჯობესება არასასურველი ექსტრაპირამიდული მოვლენების გარეშე (იხ. თავი 11).

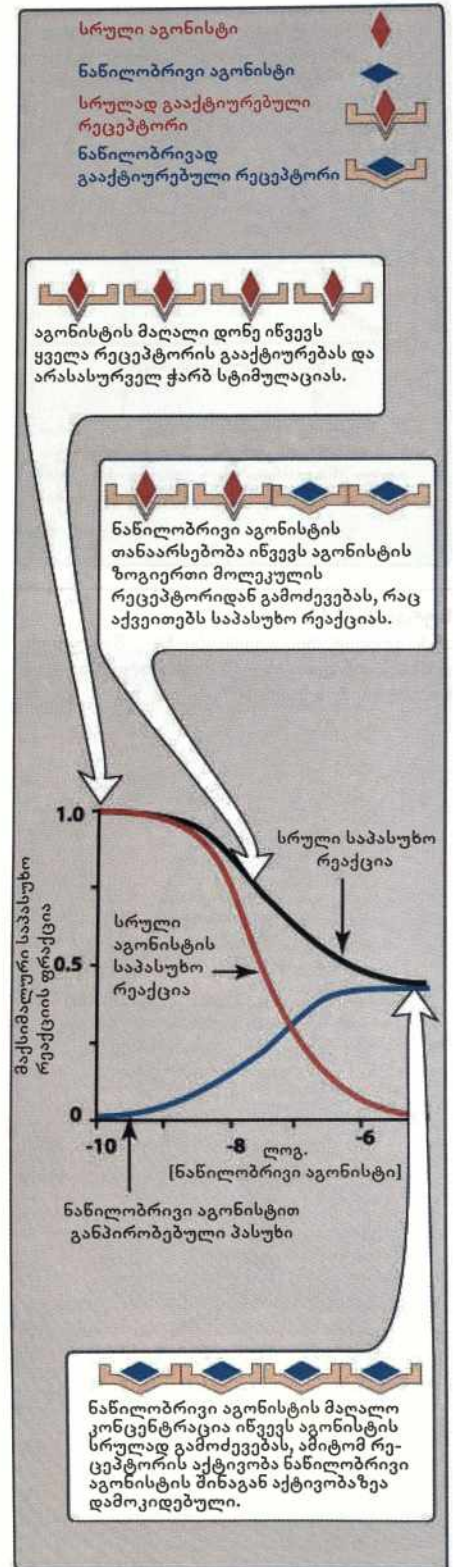
გ. ინვერსიული აგონისტები

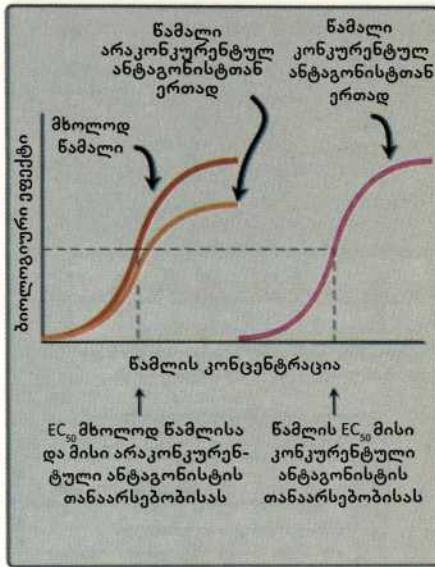
ზოგადად, შეუკავშირებელი რეცეპტორი არააქტიურია და აქტიურ კონფორმაციას მხოლოდ აგონისტთან ურთიერთქმედების შემდეგ იწყებს. თუმცა, ზოგიერთი რეცეპტორი აგონისტის გარეშეც, სპონტანურად იცვლის კონფორმაციას და R-დან R*-ში გადადის (რაც იმას ნიშნავს, რომ აგონისტის გარეშეც აქტიურდება). სრული აგონისტისგან განსხვავებით, ინვერსიული აგონისტი იწვევს რეცეპტორების არააქტიურ, R ფორმაში სტაბილიზაციას. ინვერსიული აგონისტის მოქმედების შედეგად კონსტიტუციურად აქტიური ყველა რეცეპტორი არააქტიურ მდგომარეობაში გადადის (R*-დან R-ში). ეს იწვევს აქტიური რეცეპტორების რაოდენობის შემცირებას (იმაზე მეტად, ვიდრე ეს ნამლის მიღებამდე აღინიშნებოდა, სურათი 2.11). აქედან გამომდინარე, ინვერსიული აგონისტის შინაგანი აქტივობა ნულზე დაბალია. იგი აუკუღმართებს რეცეპტორების კონსტიტუციურ აქტივობას და აგონისტის საპირისპირო ფარმაცოლოგიურ ეფექტს ავლენს.

დ. ანტაგონისტები

ანტაგონისტებს რეცეპტორებთან დაკავშირების მაღალი აფინურობა, მაგრამ ნულოვანი შინაგანი აქტივობა ახასიათებს. აგონისტის გარეშე ანტაგონისტი ვერ იწვევს ფარმაცოლოგიურ ეფექტს, მაგრამ აგონისტთან თანაარსებობისას იგი ამცირებს აგონისტის ეფექტს. ანტაგონიზმი ვლინდება ან აგონისტის რეცეპტორთან შეკავშირების უნარის ინჰიბირებით, ან რეცეპტორის გააქტიურების უნარის ბლოკირებით.

1. კონკურენტული ანტაგონისტები: თუ აგონისტი და ანტაგონისტი რეცეპტორის ერთსა და იმავე უბანს უკავშირდება, მაშინ ანტაგონისტს „კონკურენტული“ ეწოდება. კონკურენტული ანტაგონისტი ხელს უშლის აგონისტისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედებას და ინარჩუნებს რეცეპტორის არააქტიურ მდგომარეობას. მაგ., ანტიჰიპერტენზული საშუალება ტერაზოზინი ხელს უშლის ენდოგენური ლიგანდის, ნორეპინეფრინისა და α_1 -ადრენორეცეპტორის





სურათზე 2.13

ანტაგონისტების ეფექტები. EC₅₀ - ნამლის ის დოზა, რომელიც იწვევს მაქსიმალური საპასუხო რეაქციის 50%-ს.

ურთიერთქმედებას, ამიტომ იწვევს სისხლძარღვების გლუვი კუნთის მოდუნებას და, შესაბამისად, არტერიული წნევის დაქვეითებას. აღსანიშნავია, რომ კონკურენტული ანტაგონისტი ცვლის აგონისტის დოზა-ეფექტის მრუდს – იწვევს მის გადახრას მარჯვნივ (ზრდის EC₅₀-ს), Emax-ის ცვლილების გარეშე (სურათი 2.13).

2. შეუქცევადი ანტაგონისტები: შეუქცევადი ანტაგონისტები კოვალენტურად უკავშირდება რეცეპტორის აქტიურ უბანს, ამიტომ ამცირებს აგონისტისთვის ხელმისაწვდომ რეცეპტორთა რაოდენობას. შეუქცევადი ანტაგონისტი იწვევს Emax-ის დაქვეითებას, დოზის აბსცისას ღერძზე მრუდის მარჯვნივ გადახრის გარეშე (სათადარიგო რეცეპტორების არარსებობის შემთხვევაში EC₅₀-ის ცვლილების გარეშე). კონკურენტული ანტაგონისტის მოქმედების შეწყვეტა შესაძლებელია აგონისტის დოზის გაზრდით. მისგან განსხვავებით, აგონისტის დოზის მატება არ ახდენს გავლენას შეუქცევადი ანტაგონისტის ეფექტზე (სურათი 2.13). ამდენად, შეუქცევად და ალოსტერულ ანტაგონისტებს (იხ. ქვემოთ) არაკონკურენტულ ანტაგონისტებსაც უწოდებენ. კონკურენტულ და არაკონკურენტულ ანტაგონისტებს ერთმანეთისგან განასხვავებს ის, რომ კონკურენტული ანტაგონისტი აქვეითებს აგონისტის ძალას (ზრდის EC₅₀-ს), ხოლო არაკონკურენტული ანტაგონისტი აქვეითებს აგონისტის ეფექტურობას (ამცირებს Emax-ს).

3. ალოსტერული ანტაგონისტები: ალოსტერული ანტაგონისტიც აქვეითებს Emax-ს, აგონისტის EC₅₀-ის ცვლილების გარეშე. ანტაგონისტის ეს ტიპი რეცეპტორის აგონისტისგან განსხვავებულ უბანს უკავშირდება (“ალოსტერულ უბანს”) და ხელს უშლის რეცეპტორის აქტიურ უბანთან აგონისტის დაკავშირებას. ალოსტერული ანტაგონისტის მაგალითია პიკროტოქსინი, რომელიც ქლორის იონების მოძრაობის მაკონტროლებელ გაემ-რეცეპტორს შიდა მხრიდან უკავშირდება. პიკროტოქსინის რეცეპტორთან შიდა მხრიდან შეკავშირება ხელს უშლის ქლორის იონების უჯრედში შესვლას, გაემ-ის მიერ რეცეპტორის გააქტიურების შემთხვევაშიც კი.

4. ფუნქციური ანტაგონიზმი: ანტაგონისტი შეიძლება სულ სხვა რეცეპტორზე მოქმედებდეს და იწვევდეს აგონისტის საპირისპირო ეფექტებს. ფუნქციური ანტაგონიზმის კლასიკური მაგალითია ჰისტამინით განპირობებული ბრონქოკონსტრიქციის მოხსნა ეპინეფრინით. ჰისტამინი უკავშირდება ბრონქების გლუვ კუნთზე ლოკალიზებულ H₁ ჰისტამინორეცეპტორს და იწვევს ბრონქული ხის ბრონქოკონსტრიქციას. ეპინეფრინი კი ბრონქების გლუვი კუნთის β₂ ადრენორეცეპტორის აგონისტია და იწვევს ბრონქოდილა-

ტაციას. ფუნქციურ ანტაგონიზმს „ფიზიოლოგიურ ანტაგონიზმსაც“ უწოდებენ.

V. დოზა-პასუხის რაოდენობრივი დამოკიდებულება

დოზა-ეფექტის მეორე მნიშვნელოვანი დამოკიდებულებაა ნამლის ერთი და იმავე დოზის ზეგავლენა სხვადასხვა ინდივიდზე. ნამალზე ამ სახის პასუხს რაოდენობრივი ეფექტი ეწოდება. ნამლის გარკვეული დოზა საპასუხო რეაქციას ან იწვევს ან არ იწვევს. ხარისხობრივი საპასუხო რეაქციაც შესაძლოა, განვიხილოთ რაოდენობრივად, თუ ხარისხობრივი პასუხის დონე წინასწარ არის განსაზღვრული და მიღებულია იმ ამოსავალ წერტილად, რომელზეც საპასუხო რეაქცია ან ვლინდება, ან არ ვლინდება. მაგ., გარკვეულ პოპულაციაში უნდა დადგინდეს ანტიჰიპერტენზული საშუალება ატენოლოლის დოზა-პასუხის რაოდენობრივი დამოკიდებულება. დადებით საპასუხო რეაქციად დადგენილია დიასტოლური წნევის 5 მმ. ვწ. სვეტით დაქვეითება. დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი დამოკიდებულის აღმნიშვნელი მრუდი პრეპარატის იმ დოზის განსაზღვრაში გვეხმარება, რომელიც პოპულაციის დიდ ნაწილში დადებით საპასუხო რეაქციას იწვევს. აქვს log დოზა-პასუხის მსგავსი მრუდი, ED_{50} კი ნამლის ის დოზაა, რომელიც პოპულაციის 50%-ში თერაპიულ საპასუხო რეაქციას იწვევს.

ა. თერაპიული ინდექსი

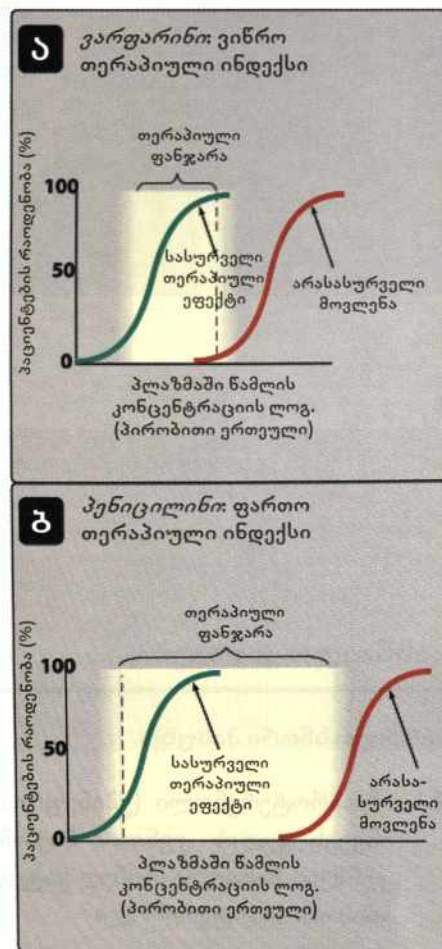
ნამლის თერაპიული ინდექსი (TI) დოზათა ფარდობაა – ტოქსიკური დოზის (TD_{50}) თანაფარდობა იმ დოზასთან, რომელიც პოპულაციის ნაწილში იწვევს კლინიკურად სასურველ ეფექტს:

$$\text{თერაპიული ინდექსი} = TD_{50}/ED_{50}$$

თერაპიული ინდექსი ნამლის უსაფრთხოების საზომია, რადგან მისი მაღალი მაჩვენებელი ეფექტურ და ტოქსიკურ დოზებს შორის არსებულ ფართო დიაპაზონზე მიუთითებს.

ბ. თერაპიული ინდექსის კლინიკური მნიშვნელობა

ადამიანთა ნამლის თერაპიული ინდექსის განსაზღვრა კვლევების შედეგებსა და ნამლის შესახებ მიღებულ კლინიკურ გამოცდილებას ეფუძნება. ჩვეულებრივ, თერაპიული ინდექსი ნამლის ეფექტური დოზების დიაპაზონისა და ტოქსიკური დოზების (ზოგჯერ გადამფარავ) მერყეობაზე მიუთითებს. დაბალი თერაპიული ინდექსის მიუხედავად, ზოგიერთი ნამალი მაინც გამოიყენება რუტინულად. მაგ.: გარკვეული ლეტალური დაავადების (მაგ., ჰოჯკინის ლიმფომა) სამკურნალოდ დაბალი თერაპიული ინდექსის ნამლები ინიშნება; მაგრამ, დაუშვებელია დაბალი თერაპიული ინდექსის ნამლების დანიშვნა მარტივი პრობლემის გადასაჭრელად, მაგ.: თავის ტკივილის დროს. **სურათზე 2.14** მოცემულია დაბალი თერაპიული ინდექსის ორალური ანტიკოაგულანტის, ვარფარინისა და მაღალი



სურათი 2.14

ვარფარინისა და პენიცილინის განსხვავებულ პლაზმურ კონცენტრაციაზე მორეაგირე პაციენტების ჯამური მაჩვენებელი.

თერაპიული ინდექსის ანტიბიოტიკის, *პენიცილინის* საპასუხო რეაქციები.

1. ვარფარინი (დაბალი თერაპიული ინდექსის წამლის მაგალითი): ვარფარინის დოზის მატებასთან ერთად მასზე მოქმედებებს პაციენტების რაოდენობაც იზრდება, მაღალ დოზის გამოყენებისას ყველა პაციენტში მიიღწევა სასურველი ეფექტი (ამ წამლის სასურველი ეფექტი პროთრომბინის დროის ორჯერ-სამჯერ გაზრდაა) (იხ. **სურათი 2.14 ა**). მაგრამ მაღალი დოზებით გამოყენებისას, პრეპარატი ტოქსიკურ რეაქციას იწვევს, კერძოდ სისხლის შედედების უნარის მნიშვნელოვნად დაქვეითების გამო, ვითარდება სისხლდენა [შენიშვნა: დაბალი თერაპიული ინდექსის წამლების შემთხვევაში შესაძლებელია, წამლების ეფექტურმა და ტოქსიკურმა საპასუხო რეაქციებმა ერთმანეთი გადაფაროს კონცენტრაციის დიაპაზონში. კონკრეტულად *ვარფარინის* შემთხვევაში, გარკვეულ კონცენტრაციაზე ზოგჯერ სისხლდენა იწყება, ზოგჯერ კი პროთრომბინის დრო ორჯერ ხანგრძლივდება]. აქედან გამომდინარე, პაციენტებს შორის საპასუხო რეაქციების ვარიაბელობა უფრო მეტად დაბალი თერაპიული ინდექსის წამლებს ახასიათებს, რადგან მათი თერაპიული და ტოქსიკური კონცენტრაციები ერთმანეთის მსგავსია. დაბალი თერაპიული ინდექსის წამლების (რომელთა დოზის შერჩევას კრიტიკული მნიშვნელობა აქვს) თერაპიულ ეფექტებზე უდიდეს გავლენას ახდენს მათი ბიოშელწევადობა (იხ. **თავი 1**).

2. პენიცილინი (მაღალი თერაპიული ინდექსის წამლის მაგალითი): *პენიცილინის* მსგავსი უსაფრთხო წამლები (**სურათი 2.14ბ**) ხშირად მინიმალური სასურველი ეფექტის შესაბამის დოზაზე გაცილებით მაღალი დოზით (ათჯერ მაღალი დოზა) ინიშნება. ასეთ შემთხვევაში წამლის ბიოშელწევადობა მის თერაპიულ ან კლინიკურ ეფექტებზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ვერ ახდენს.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

2.1. იზოპროტერენოლი (ეპინეფრინის მსგავსად) იწვევს გულის კუნთის მაქსიმალურად შეკუმშვას. წამალთა რომელ კატეგორიას ეკუთვნის იზოპროტერენოლი?

- ა. სრული აგონისტი;
- ბ. ნაწილობრივი აგონისტი;
- გ. კონკურენტული ანტაგონისტი;
- დ. შეუტყვევადი ანტაგონისტი;
- ე. ინვერსიული აგონისტი.

სწორი პასუხია ა. სრულ აგონისტს ენდოგენური ლიგანდის მსგავსი Emax ახასიათებს. ნაწილობრივი აგონისტი იწვევს ნაწილობრივ ეფექტს. ანტაგონისტი აინჰიბირებს ან აქვეითებს ენდოგენური აგონისტის ეფექტებს და იწვევს ენდოგენური ლიგანდის საპირისპირო მოვლენებს. ინვერსიული აგონისტი აუკუღმართებს რეცეპტორების კონსტიტუციურ აქტივობას და რეცეპტორის აგონისტის საპირისპირო ფარმაცოლოგიურ ეფექტებს განაპირობებს.

2.2. დავუშვათ, ნაპროქსენის 10 მგ და იბუპროფენის 100 მგ ავლენს ერთსა და იმავე ანალგეზიურ ეფექტს. ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ნაპროქსენი იბუპროფენზე ეფექტურია;
- ბ. ნაპროქსენი იბუპროფენზე ძლიერია;
- გ. ნაპროქსენი სრული აგონისტია, იბუპროფენი კი ნაწილობრივი აგონისტი;
- დ. ნაპროქსენი კონკურენტული ანტაგონისტია;
- ე. ნაპროქსენი იბუპროფენთან შედარებით გაცილებით ეფექტური ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებაა.

2.3. თუ მორფინის 10 მგ, იბუპროფენის ნებისმიერ დოზაზე გაცილებით მნიშვნელოვან ანალგეზიურ ეფექტს ახდენს, მაშინ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელი იქნება სწორი?

- ა. მორფინი იბუპროფენზე ნაკლებად ეფექტურია;
- ბ. მორფინი იბუპროფენზე სუსტია;
- გ. მორფინი სრული აგონისტია, იბუპროფენი კი ნაწილობრივი აგონისტი;
- დ. იბუპროფენი კონკურენტული ანტაგონისტია;
- ე. მორფინი იბუპროფენთან შედარებით, ეფექტური ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებაა.

2.4. ნალოქსონის თანაარსებობისას, მორფინის გაცილებით მაღალი დოზაა საჭირო ანალგეზიური ეფექტის მისაღებად. თვითონ ნალოქსონს მსგავსი ეფექტი არ ახასიათებს. ამ წამლის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ნალოქსონი კონკურენტული ანტაგონისტია;
- ბ. მორფინი სრული აგონისტია, ნალოქსონი კი ნაწილობრივი აგონისტი;
- გ. მორფინი ნალოქსონზე ნაკლებად ეფექტურია;
- დ. მორფინი ნალოქსონზე სუსტია;
- ე. ნალოქსონი არაკონკურენტული ანტაგონისტია.

2.5. პენტაზოცინის თანაარსებობისას, სრული ანალგეზიური ეფექტის მისაღწევად მორფინის მაღალი დოზაა საჭირო. პენტაზოცინის

სწორი პასუხია ბ. შეუძლებელია წამლის ეფექტურობასა და მის შინაგან აქტიუობაზე მსჯელობა, წამლის მაქსიმალური ეფექტურობის შესახებ მონაცემის გარეშე. პასუხი ე. მცდარია, რადგან მკურნალობის დროს მნიშვნელოვანია წამლისაგან მაქსიმალური ეფექტის მიღება.

სწორი პასუხია ე. მოცემული ინფორმაციის საფუძველზე იმის შესახებ, რომ მორფინი იბუპროფენზე ეფექტურია, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მას ტკივილის გაყუჩება უკეთ შეუძლია. ამ ორი წამლის განსხვავებული გვერდითი მოვლენების შესახებ ინფორმაციის არარსებობის გამო, მორფინი შესაძლოა, უკეთეს საშუალებად მივიჩნიოთ. პასუხი გ. იმ შემთხვევაში იქნება სწორი, თუ ეს ორი წამალი რეცეპტორთა ერთსა და იმავე პოპულაციაზე იმოქმედებდა, რაც სიმართლეს არ შეესაბამება. პასუხებში მოცემული სხვა მტკიცებულებები არ არის სწორი.

სწორი პასუხია ა. რადგან ნალოქსონი ანალგეზიური ეფექტით არ ხასიათდება, ამიტომ ბ. და გ. პასუხები არასწორია. ნალოქსონი აქვეითებს აგონისტის ეფექტს, მაგრამ ამის გამოსწორება შესაძლებელია მორფინის მაღალი დოზით გამოყენებით. შეიძლება დავასკვნათ, რომ ნალოქსონი კონკურენტული ანტაგონისტია. წამლების ძალის შესახებ ინფორმაცია მოცემული არ არის.

მაღალ დოზებს მორფინზე დაბალი ანალგეზიური ეფექტი ახასიათებს. ამ წამლების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. პენტაზოცინი კონკურენტული ანტაგონისტია;
- ბ. მორფინი სრული აგონისტია, პენტაზოცინი კი ნაწილობრივი აგონისტია;
- გ. მორფინი პენტაზოცინზე ნაკლებად ეფექტურია;
- დ. მორფინი პენტაზოცინზე სუსტია;
- ე. პენტაზოცინი არაკონკურენტული ანტაგონისტია.

სწორი პასუხია ბ. პენტაზოცინს მორფინზე დაბალი Emax აქვს, თუმცა გარკვეული ეფექტურობა მასაც ახასიათებს. აქედან გამომდინარე, იგი ნაწილობრივი აგონისტია. მიუხედავად იმისა, რომ პენტაზოცინი აინჰიბირებს მორფინის ზოგიერთ მოქმედებას, ის არ შეიძლება იყოს ანტაგონისტი, რადგან გარკვეული ტკივილდამაყუჩებელი ეფექტი ახასიათებს. ინფორმაცია წამლების ძალის შესახებ მოცემული არ არის.

2.6. პიკროტოქსინის თანაარსებობისას, დიაზეპამი, მიუხედავად დოზისა, გაცილებით დაბალ სედაციურ ეფექტს იწვევს. პიკროტოქსინის, მაღალ დოზებსაც კი არ ახასიათებს სედაციური ეფექტი. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. პიკროტოქსინი კონკურენტული ანტაგონისტია;
- ბ. დიაზეპამი სრული აგონისტია, პიკროტოქსინი კი ნაწილობრივი აგონისტია;
- გ. დიაზეპამი პიკროტოქსინზე ნაკლებად ეფექტურია;
- დ. დიაზეპამი პიკროტოქსინზე უფრო სუსტია;
- ე. პიკროტოქსინი არაკონკურენტული ანტაგონისტია.

სწორი პასუხია ე. პიკროტოქსინი არაეფექტურია, აქედან გამომდინარე, ბ. და გ. პასუხები სწორი არ არის. იგი აქვეითებს დიაზეპამის მაქსიმალურ ეფექტს, ამიტომ არაკონკურენტული ანტაგონისტია. ინფორმაცია წამლების ძალის შესახებ მოცემული არ არის.

2.7. ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელი აღწერს ზუსტად „სათადარიგო რეცეპტორებით“ მახასიათებელ სისტემას?

- ა. წამლის მაქსიმალური ეფექტი „სათადარიგო რეცეპტორების“ რაოდენობაზეა დამოკიდებული;
- ბ. „სათადარიგო რეცეპტორები“ ციტოზოლშია სეკვესტრირებული;
- გ. წამალ-რეცეპტორის ერთჯერადი ურთიერთქმედება მრავალი უჯრედული მოპასუხე ელემენტის გააქტიურებას განაპირობებს;
- დ. „სათადარიგო რეცეპტორები“ აგონისტის თანაარსებობის გარეშეც აქტიურია;
- ე. არასათადარიგო რეცეპტორებთან შედარებით, „სათადარიგო რეცეპტორების“ მიმართ აგონისტების აფინურობა დაბალია.

სწორი პასუხია გ. „სათადარიგო რეცეპტორების“ შესახებ ერთ-ერთი განმარტების მიხედვით, აგონისტ-რეცეპტორის ნებისმიერი ერთი კომპლექსი იწვევს მორეაგირე მრავალი უჯრედული ელემენტის გააქტიურებას. აქედან გამომდინარე, მაქსიმალური უჯრედული პასუხის მისაღწევად საჭიროა წამალთან ტოტალური რეცეპტორების მხოლოდ მცირე ნაწილის შეკავშირება. სათადარიგო რეცეპტორების შესახებ პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა მტკიცებულებები არ არის სწორი.

2.8. რა გამოიწვევს პოსტინაფსური β_1 -ადრენორეცეპტორების „აპ-რეგულაცია“?

- ა. ნორეპინეფრინის გამომათავისუფლებელი ამფეტამინის ყოველდღიური გამოყენება;
- ბ. დაავადება, რომელიც იწვევს ნორეპინეფრინული ნეირონების აქტივობის გაზრდას;
- გ. β_1 რეცეპტორების აგონისტის, იზოპროტერენოლის, ყოველდღიური გამოყენება;
- დ. β_2 რეცეპტორების აგონისტის, ფორმოტეროლის, ყოველდღიური გამოყენება;
- ე. β_1 რეცეპტორების ანტაგონისტის, პროპრანოლოლის, ყოველდღიური გამოყენება.

სწორი პასუხია ე. რეცეპტორების „აპ-რეგულაცია“ მათი ნორმალურზე ნაკლები აქტივობის პირობებში ვითარდება. ეს ხდება რეცეპტორების ანტაგონისტების ხანგრძლივად გამოყენებისას. რეცეპტორების „დაუნ-რეგულაცია“ მათი ნორმალურზე მაღალი აქტივობის პირობებში ვითარდება (რეცეპტორების აგონისტების ხანგრძლივად გამოყენებისას).

ავტონომიური ნერვული სისტემა

რაჯან რადჰაკრიშნანი

3

I. შესავალი

ორგანიზმის ფუნქციების რეგულირებისა და ინტეგრაციის მაკოორდინირებელი ენდოკრინული და ავტონომიური ნერვული სისტემებია (ანს). ენდოკრინული სისტემა სისხლში მოცირკულირე ჰორმონების საშუალებით სიგნალს აწვდის სამიზნე ქსოვილებს. მისგან განსხვავებით, ნერვული სისტემა მოქმედებს ნერვულ ბოჭკოებში ელექტრული იმპულსების სწრაფი გავრცელების გზით (ნერვული ბოჭკოები ბოლოვდება ეფექტორულ უჯრედებთან, რომლებიც სპეციფიკურად პასუხობს ნერვული დაბოლოებებიდან გამოთავისუფლებულ ნეირომედიატორებს). წამლებს, რომელთა პირდაპირი თერაპიული ეფექტი განპირობებულია ავტონომიური ნერვული სისტემის ფუნქციის ცვლილებით ავტონომიურ წამლებს უწოდებენ. ავტონომიური წამლები, რომლებსაც მოცემული წიგნის მომდევნო ოთხ თავში განვიხილავთ, ავტონომიური ნერვული სისტემის გარკვეული ნაწილის სტიმულირებას ან ინჰიბირებას იწვევს. წიგნის ამ თავში აღწერილია ავტონომიური ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიის ფუნდამენტური საკითხები, განხილულია ნეიროტრანსმიტერების ფუნქცია უჯრედშიდა ქიმიურ ცვლილებებსა და უჯრედგარეთა მოვლენებს შორის კომუნიკაციაში.

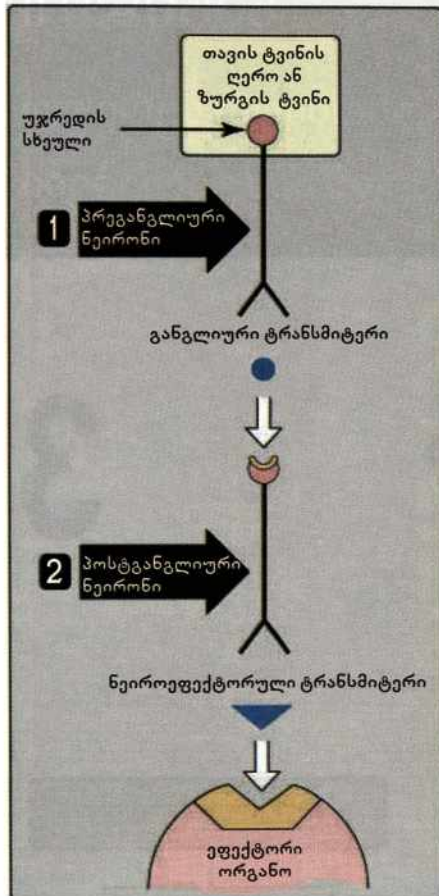
II. ნერვული სისტემა

ნერვული სისტემა ორ ანატომიურ ნაწილად იყოფა: ცენტრალური ნერვული სისტემა (ცნს), რომელიც თავისა და ზურგის ტვინს მოიცავს და პერიფერიული ნერვული სისტემა, რომელ-



სურათი 3.1

ნერვული სისტემის ორგანიზაცია.



სურათი 3.2

ავტონომიური ნერვული სისტემის ეფერენტული ნეირონი.

იც აერთიანებს ცნს-ის გარეთ ლოკალიზებულ ნეირონებს, ანუ ცნს-ში შემავალ ან გამომავალ ნებისმიერ ნერვს (**სურათი 3.1**). პერიფერიული ნერვული სისტემა ეფერენტული (ცნს-იდან პერიფერიული ქსოვილებისკენ სიგნალების გამავრცელებელი ნეირონები) და აფერენტული (პერიფერიული ქსოვილებიდან ცნს-ში ინფორმაციის მიმწოდებელი ნეირონები) ნაწილებისგან შედგება. აფერენტული ნეირონები სენსორული სიგნალების მეშვეობით ინვეს რეფლექსურ მოქმედებას (რეფლექსური ნეირონული რკალები) და ამოძღვრებს პერიფერიული ნერვული სისტემის ეფერენტული ნაწილის ფუნქციას.

ა. ნერვული სისტემის ფუნქციური ნაწილები

პერიფერიული ნერვული სისტემის ეფერენტული ნაწილი ორი ძირითადი ფუნქციური ქვედივიზიისგან შედგება – სომატური და ავტონომიური სისტემებისგან (**სურათი 3.1**). სომატური ეფერენტული ნეირონები მონაწილეობს ფუნქციების ნებით კონტროლში, მაგ.: მოძრაობისთვის აუცილებელი ჩონჩხის კუნთების შეკუმშვის პროცესში. ავტონომიური სისტემა არეგულირებს ორგანიზმის იმ ყოველდღიურ სასიცოცხლო ფუნქციებს, რომლებიც ცნობიერების მონაწილეობას არ საჭიროებს. უნებლიე ბუნებისა და ფუნქციების გამო, მას ვისცერულ, ვეგეტაციურ ან ინვოლუნტარულ ნერვულ სისტემასაც უწოდებენ. იგი შედგება ვისცერული გლუვი კუნთის, გულის, სისხლძარღვებისა და ეგზოკრინული ჯირკვლების მაინერვირებელი ეფერენტული ნეირონებისგან, აქედან გამომდინარე, ავტონომიური ნერვული სისტემა აკონტროლებს საჭმლის მონელებას, გულის წუთმოცულობას, სისხლის მიმოქცევასა და ჯირკვლოვან სეკრეციას.

ბ. ავტონომიური ნერვული სისტემის ანატომია

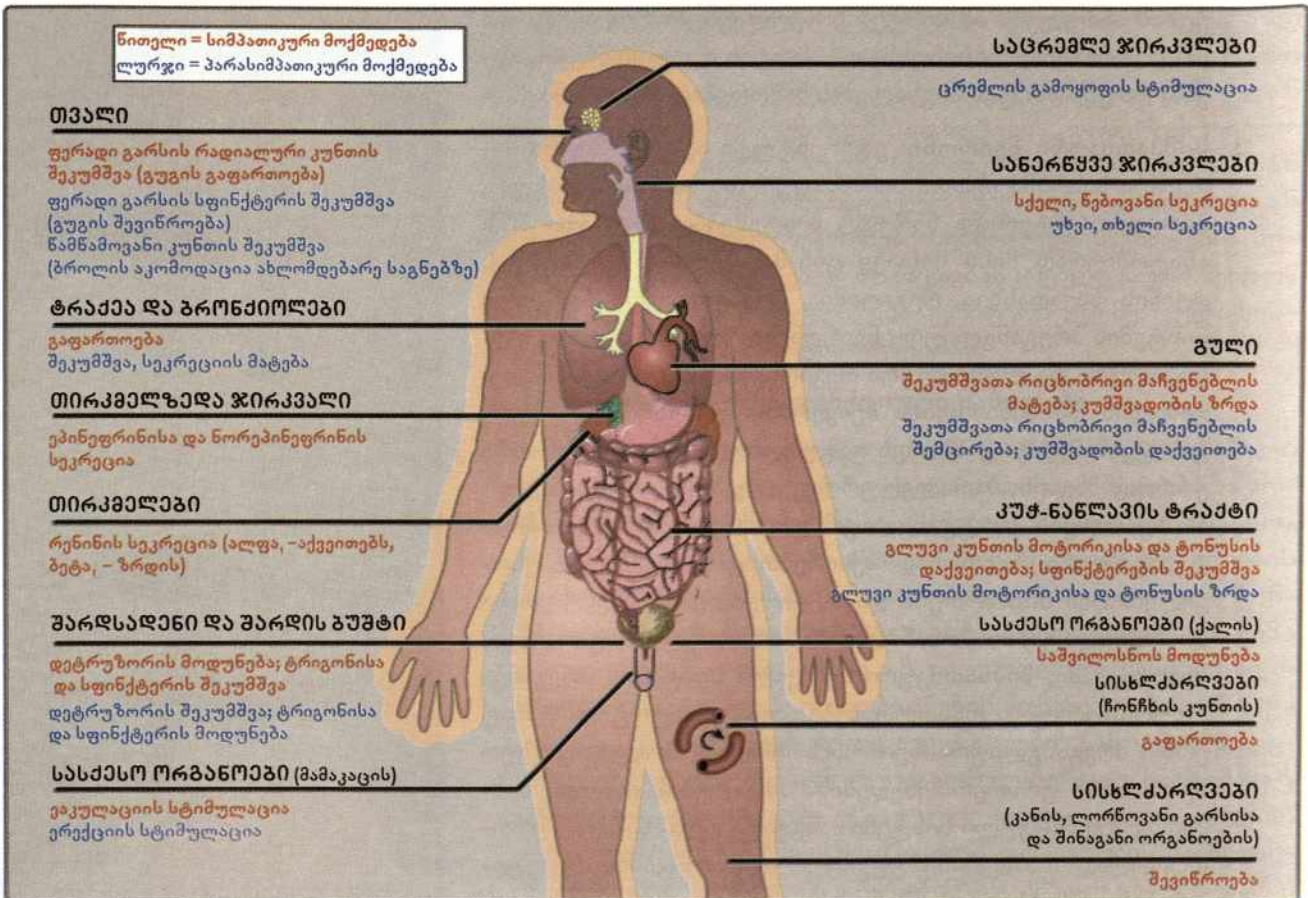
1. **ეფერენტული ნეირონი:** ნერვული იმპულსები ავტონომიურ ნერვულ სისტემას ცნს-დან ეფეტორული ორგანოებისკენ ორი ტიპის (პრეგანგლიონური და განგლიური) ეფერენტული ნეირონის მეშვეობით გადააქვს (**სურათი 3.2**). პირველი ნერვული უჯრედის სხეული, პრეგანგლიონური ნეირონი, ლოკალიზებულია ცნს-ში. პრეგანგლიონური ნეირონის სათავე თავის ტვინის ღერო ან ზურგის ტვინია, საიდანაც იგი განგლიაში (პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში ლოკალიზებული ნერვული უჯრედების სხეულების ერთობა) გადადის და იქ სინაფსურ შენაერთს ქმნის. განგლია პირველ (პრეგანგლიურ) და მეორე (პოსტგანგლიურ) ნეირონს შორის გადამცემის ფუნქციას ასრულებს. პოსტგანგლიონური ნეირონი უჯრედული სხეულის განგლიაშია ლოკალიზებული. ზოგადად, იგი არამიელინირებულია და ეფეტორულ ორგანოში ბოლოვდება (მაგ., ვისცერული გლუვი კუნთი, გულის კუნთი, ეგზოკრინული ჯირკვლები).

2. **აფერენტული ნეირონი:** ავტონომიური ნერვული სისტემის აფერენტული ნეირონები (ბოჭკოები) მნიშვნელოვან ფუნ-

ქციას ასრულებს ამ სისტემის რეფლექსურ რეგულაციასა (მაგ.: კაროტიდულ სინუსსა და აორტის რკალში წნევის აღქმა) და ცნს-ისთვის სიგნალების მიწოდების პროცესში.

3. სიმპათიკური ნეირონი: ეფერენტული ავტონომიური ნერვული სისტემა იყოფა სიმპათიკურ და პარასიმპათიკურ, აგრეთვე, ენტერულ ნერვულ სისტემებად (**სურათი 3.1**). ანატომიურად მისი სათავე ცნს-ში, კერძოდ კი ზურგის ტვინის სხვადასხვა რეგიონშია. სიმპათიკური ნერვული სისტემის პრეგანგლიური ნეირონები ზურგის ტვინის თორაკალური და ლუმბალური რეგიონებიდან (T1-დან-L2-მდე) გამოდის და სინაფსების მეშვეობით უკავშირდება ზურგის ტვინის ორივე მხარეს განლაგებულ განგლიების ორი ქორდის მსგავს, პარალელურ წყვილ ჯაჭვს. პრეგანგლიური ნეირონები პოსტგანგლიურ ნეირონებზე მოკლეა. პოსტგანგლიური ნეირონის აქსონები განგლიებიდან ქსოვილებისკენ მიემართება და ამ ქსოვილების ინერვაციასა და რეგულაციაში მონაწილეობს (**იხ. თავი 6**). უმრავლეს შემთხვევაში, სიმპათიკური ნერვული სისტემის პრეგანგლიური ნერვული დაბოლოებები ძალზე დატოტილია, რაც ერთი პრეგანგლიური ნეირონის მრავალ პოსტგანგლიურ ნეირონთან ურთიერთქმედების საშუალებას იძლევა. სიმპათიკური ნერვული სისტემის ამგვარი ორგანიზაცია ერთდროულად რამდენიმე ეფექტორული ორგანოს გააქტიურებას უწყობს ხელს [**შენიშვნა: სიმპათიკური განგლიის მსგავსად, თირკმელზედა ჯირკვალიც სიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოებით ინერვირდება. განგლიური ნეიროტრანსმიტერით (აცეტილქოლინით) განპირობებული სტიმულაციის საპასუხოდ აქსონებს მოკლებული თირკმელზედა ჯირკვალი უშუალოდ სისხლში გამოყოფს ჰორმონ ეპინეფრინს (რომელიც ადრენალინის სახელითაც არის ცნობილი), აგრეთვე, მცირე რაოდენობით ნორეპინეფრინს, რომლითაც სხვა ორგანოებზე ახდენს გავლენას**].

4. პარასიმპათიკური ნეირონი: პარასიმპათიკური პრეგანგლიური ნეირონები ზურგის ტვინის კრანიული (III-ოკულომოტორული, VII-სახის, IX-გლოსოფარინგეული და X-ვაგუსი) და საკრალური (S2-დან-S4-მდე) რეგიონებიდან იწყება და ეფექტორული ორგანოებთან ახლოს, განგლიასთან, სინაფსებით ბოლოვდება [პრეგანგლიური პარასიმპათიკური ბოჭკოების 90%-მდე ვაგუსს ეკუთვნის. ნერვის პოსტგანგლიური ნეირონები გულ-მკერდისა და მუცლის ღრუს უმრავლეს ორგანოს აინერვირებს]. სიმპათიკური სისტემის პრეგანგლიური და პოსტგანგლიური ბოჭკოებისგან განსხვავებით, პარასიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოები გრძელია, პოსტგანგლიური კი მოკლე, ხოლო განგლია ლოკალიზებულია ინერვირებად ორგანოსთან ახლოს ან თვით ორგანოში. უფრო ხშირად პრეგანგლიური და პოსტგანგ-



სურათი 3.3

სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ნერვული სისტემების გავლენა ეფექტორულ ორგანოებზე.

ლიური ნეირონების ერთმანეთთან ერთი-ერთზე დაკავშირებული, რაც ნერვული სისტემის ამ ნაწილის წყვეტილი პასუხის შესაძლებლობას იძლევა.

5. ენტერული ნეირონი: ენტერული ნერვული სისტემა ავტონომიური ნერვული სისტემის მესამე ნაწილია. იგი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, პანკრეასისა და ნაღვლის ბუშტის მაინერვირებელი ნერვული ბოჭკოების კრებულია. სხვაგვარად ნაწლავების „ტვინსაც“ უწოდებენ. ეს სისტემა ცნს-ისგან დამოუკიდებლად ფუნქციონირებს და აკონტროლებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკას, ეგზოკრინულ და ენდოკრინულ სეკრეციას, აგრეთვე, მიკროცირკულაციას. იგი მოდულირებულია ავტონომიური ნერვული სისტემის როგორც სიმპათიკური ისე, პარასიმპათიკური ნაწილებით.

გ. სიმპათიკური ნერვული სისტემის ფუნქციები

მიუხედავად იმისა, რომ ავტონომიური ნერვული სისტემის სიმპათიკური ნაწილი გარკვეულწილად მუდმივად აქტიურია (მაგ.: სისხლძარღვოვანი კალაპოტის ტონუსის შენარჩუნება), მას სტრესული სიტუაციის (ტრავმა, შიში, ჰიპოგლიკემია, სი-

ცივე, ფიზიკური აქტივობა) შესაგუებლად საჭირო საპასუხო რეაქციის გამოწვევის უნარიც ახასიათებს (სურათი 3.3).

1. **ავტონომიური ნერვული სისტემის სიმპათიკური ნაწილის სტიმულაციის ეფექტები:** სიმპათიკური სტიმულაცია იწვევს გულის შეკუმშვათა სიხშირისა და არტერიული წნევის მატებას, ორგანიზმის ენერგიის მარაგის მობილიზაციას, ცვლის სისხლძინებას – დევენის სისხლს კანიდან და შინაგანი ორგანოებიდან ჩონჩხის კუნთებისა და გულისკენ, რის შედეგადაც ჩონჩხის კუნთები და გული უკეთესად მარაგდება სისხლით. სიმპათიკური სტიმულაცია გუგებისა და ბრონქოლების გაფართოებასაც იწვევს (სურათი 3.3). ავტონომიური ნერვული სისტემის ეს ნაწილი გავლენას ახდენს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკასა და შარდის ბუშტისა და სასქესო ორგანოების ფუნქციაზე.

2. **საპასუხო რეაქცია „ბრძოლა“ ან „ფრენა“:** კრიტიკულ სიტუაციაში ორგანიზმში მიმდინარე ცვლილებებს „ბრძოლის“ ან „ფრენის“ რეაქცია ეწოდება (სურათი 3.4). ეს რეაქციები განპირობებულია, როგორც ეფექტორული ორგანოების მაინერვირებელი სიმპათიკური ნერვების პირდაპირი გააქტიურებით ისე, თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ ეპინეფრინის (და უფრო მცირე რაოდენობით ნორეპინეფრინის) გამოთავისუფლებით. ეს ჰორმონები სისხლში გადადის და ადრენორეცეპტორების შემცველ ორგანოებზე ზემოქმედებს (იხ. თავი 6). სიმპათიკური ნერვული სისტემა ერთი ერთეულის სახით ფუნქციონირებს, ამიტომ იგი ხშირად მთლიანი სისტემით განიმუხტება (სურათი 3.4). ამ სისტემას პოსტგანგლიური ბოჭკოების დიფუზური გავრცელება ახასიათებს და იგი მრავალფეროვანი ფიზიოლოგიური აქტივობით გამოირჩევა. იგი ამზადებს ორგანიზმის საპასუხო რეაქციებს გაურკვეველი სიტუაციებისა და მოულოდნელი გამლზიანებლების მიმართ.

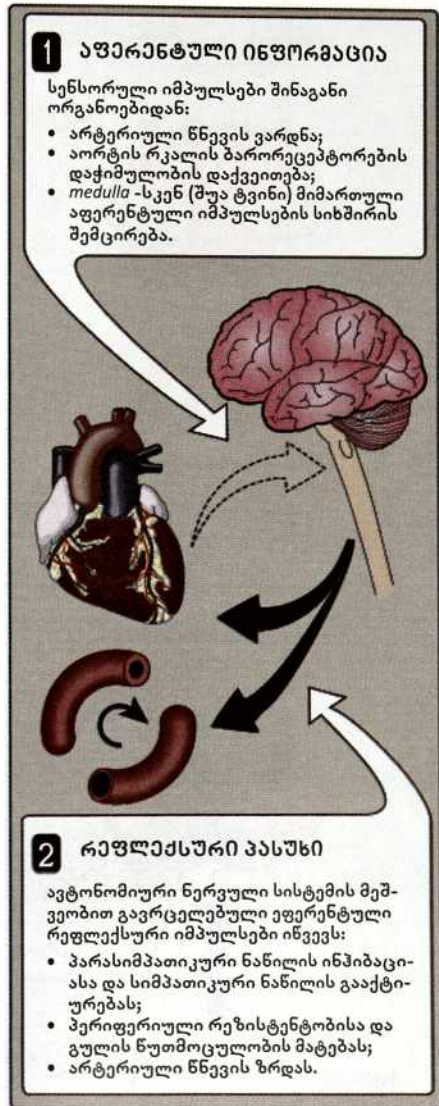
დ. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ფუნქციები

ავტონომიური ნერვული სისტემის პარასიმპათიკური ნაწილი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში მონაწილეობს. იგი ისეთ სასიცოცხლო ფუნქციებს არეგულირებს, როგორიცაა საჭმლის მონელება და ნარჩენების ელიმინაცია. ძირითადად, პარასიმპათიკური ნაწილი სიმპათიკური ნერვული სისტემის სანაალმდეგოდ, ან მის დასაბალანსებლად მოქმედებს, ამასთანავე, დომინირებს მასზე მოსვენებისა და საკვების მონელების დროს. პარასიმპათიკური სისტემა, განსხვავებით სიმპათიკურისგან, ერთი მთლიანი ერთეულის სახით არ ფუნქციონირებს და მისი მთლიანი, სისტემური განმუხტვა არასდროს ხდება. წინააღმდეგ შემთხვევაში იგი მასიურ, არასასურველ და არასასიამოვნო სიმპტომებს გამოიწვევდა, მაგ.: უნებლიე შარდვასა და დეფეკაციას. სპეციფიკური ორგანო-



სურათი 3.4

სიმპათიკური და პარასიმპათიკური მოქმედება განსხვავებული სტიმულის საპასუხოდ ვლინდება.



სურათი 3.5

ბარორეცეპტორული რეფლექსური რკალით განპირობებული საპასუხო რეაქცია არტერიული წნევის დაქვეითებაზე.

ბის (ნაწლავები, გული, თვალი) მაინერვირებელი პარასიმპათიკური ბოჭკოები ცალკე-ცალკე აქტიურდება და სისტემის ფუნქციაც ამ ორგანოებზე ინდივიდუალური ზემოქმედებაა.

ე. ცნს-ის როლი ავტონომიური ფუნქციის კონტროლში

ავტონომიური ნერვული სისტემა მოტორული სისტემაა, თუმცა, პერიფერიული სტრუქტურებიდან ორგანიზმის მდგომარეობის შესახებ ინფორმაციის მიწოდებისთვის მას სენსორული გამლიზიანებელი ესაჭიროება. ამ უკუკავშირს უზრუნველყოფს აფერენტული იმპულსების ნაკადი, რომელიც შინაგანი ორგანოებიდან და ავტონომიური ნერვული სისტემით ინერვირებული სხვა სტრუქტურებიდან ცნს-ის ინტეგრირებული ცენტრებისკენ (მაგ.: ჰიპოთალამუსი, *medulla oblongata* და ზურგის ტვინი) მიემართება. ეს ცენტრები პასუხობს სტიმულს და ეფექტორული ორგანოებისკენ აგზავნის ეფერენტულ რეფლექსურ იმპულსებს, რომლებიც ავტონომიური ნერვული სისტემის მეშვეობით ვრცელდება.

1. რეფლექსური რკალები: აფერენტული იმპულსების უმრავლესობა რეფლექსურ პასუხად გარდაიქმნება, მაგ.: არტერიული წნევის უეცარი დაქვეითებისას წნევაზე მგრძნობიარე ნეირონები (მაგ.: გულის, ღრუ ვენების, აორტის რკალისა და კაროტიდული სინუსის ბარორეცეპტორები) აგზავნის აფერენტულ იმპულსებს თავის ტვინის კარდიოვასკულარული ცენტრებისკენ. ეს უზრუნველყოფს რეფლექსურ საპასუხო რეაქციას – ძლიერდება გულისა და სისხლძარღვების სიმპათიკური ტონუსი (პარასიმპათიკურის შემცირებით), არტერიული წნევა კომპენსატორულად იზრდება, ვითარდება ტაქიკარდია (სურათი 3.5) [შენიშვნა: ავტონომიური ნერვული სისტემის თითოეული, ცალკეული რეფლექსური რკალი წარმოდგენილია სენსორული (აფერენტული) და მოტორული (ეფერენტული, ეფექტორული) ნაწილებით.

2. ემოციები და ავტონომიური ნერვული სისტემა: ძლიერი ემოციების აღმძვრელ სტიმულს (მაგ., განრისხება, შიში, სიამოვნება) ავტონომიური ნერვული სისტემის აქტივობის მოდიფიცირებაც შეუძლია.

ვ. ავტონომიური ნერვული სისტემით განხორციელებული ინერვაცია

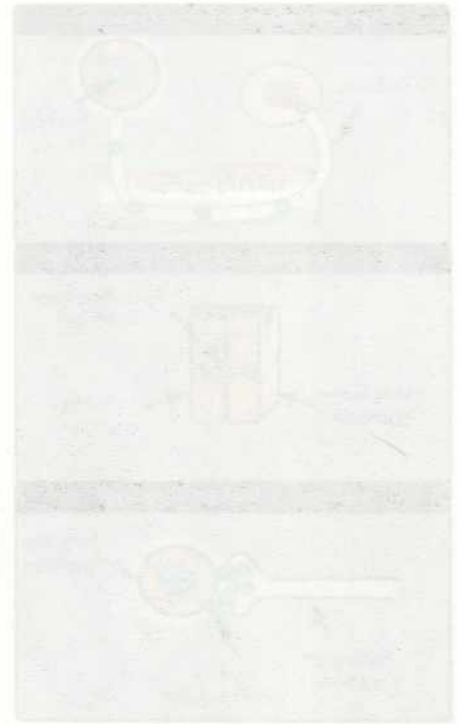
1. ორმაგი ინერვაცია: ორგანოთა უმრავლესობა ავტონომიური ნერვული სისტემის ორივე ნაწილით ინერვირდება. მაგ.: ვაგუსური პარასიმპათიკური ინერვაცია იწვევს გულის შეკუმშვათა სიხშირის გაიშვიათებას, სიმპათიკური ინერვაცია კი პირიქით – ზრდის გულის შეკუმშვათა სიხშირეს. ორმაგი ინერვაციის შემთხვევაში, კონკრეტული ორგანოს აქტივობის კონტროლის პროცესში ერთ-ერთი მათგანი ყოველთვის დომინირებს. მაგ.: გულის რითმს უპირატესად ცდომილი ნერვი (*vagus*) აკონტროლებს. ანტაგონიზმის ეს ტიპი დინ-

ამიკურია ნებისმიერ დროს და „ჩართვა-გამორთვის“ მექანიზმით არეგულირებს ორგანოების ჰომეოსტაზურ ფუნქციას.

- 2. მხოლოდ სიმპათიკური ნაწილით ინერვირებული ორგანოები:** მართალია, თითქმის ყველა ქსოვილს ორმაგი ინერვაცია ახასიათებს, მაგრამ არსებობს გამონაკლისიც: ზოგიერთი ეფექტორული ორგანო, მაგ.: თირკმელზედა ჯირკვავი, თირკმელები, პილმომოტორული კუნთები და საოფლე ჯირკვლები, მხოლოდ სიმპათიკური სისტემიდან იღებს იმპულსებს.

ზ. სომატური ნერვული სისტემა

სომატური ეფერენტული ნერვული სისტემა განსხვავდება ავტონომიური ნერვული სისტემისგან, კერძოდ მისი ერთი მიეღინირებული მოტორული ნეირონი განგლიის „შუამავლობის“ გარეშე მიემართება ცნს-დან პირდაპირ ჩონჩხის კუნთისკენ. როგორც აღვნიშნეთ, სომატური ნერვული სისტემა ნებით კონტროლს ექვემდებარება, ავტონომიური კი ნებით კონტროლს არ საჭიროებს. სომატური ნერვული სისტემით განპირობებული საპასუხო რეაქციები გაცილებით სწრაფია ავტონომიური ნერვული სისტემის რეაქციებთან შედარებით.



ზ. სომატური ნერვული სისტემა

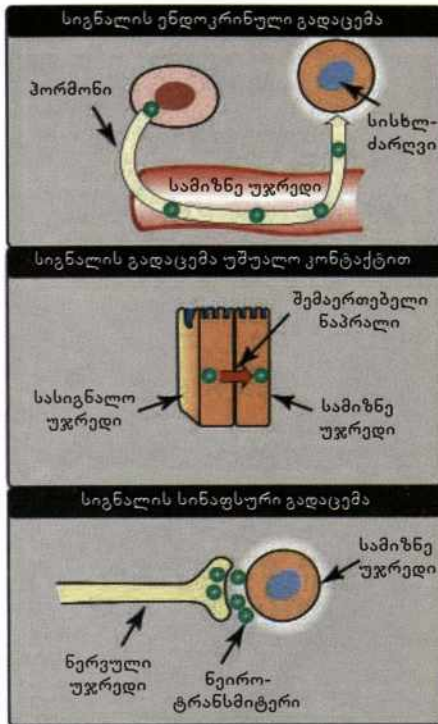
თ. სიმპათიკური, პარასიმპათიკური და მოტორული ნერვების სხვაობის შეჯამება

ავტონომიური სხვაობა ნეირონთა შორის ავტონომიური ნერვული სისტემის თითოეული ნაწილის ფუნქციის ვარიირებას განაპირობებს (სურათი 3.6). სიმპათიკური ნერვული სისტემა ფართოდ არის გავრცელებული და ორგანიზმის თითქმის ყველა ეფექტორულ სისტემას აინერვირებს. მისგან განსხვავებით, პარასიმპათიკური ნაწილის გავრცელების არე შეზღუდულია. სიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოები პარასიმპათიკურ პრეგანგლიურ ბოჭკოებთან შედარებით მეტ პოსტგანგლიურ ბოჭკოს უკავშირდება (სინაფსების საშუალებით), ამიტომ იგი

სიმპათიკური		პარასიმპათიკური
ზურგის ტვინიდან გამოსვლის ადგილები	გულ-მკერდისა და წელის მიდამო (თორაკოლუმბალური)	თავისა და კუდუსუნის მიდამო (კრანოსაკრალური)
ბოჭკოების სიგრძე	პრეგანგლიური მოკლე პოსტგანგლიური გრძელი	პრეგანგლიური გრძელი პოსტგანგლიური მოკლე
განგლიის ლოკალიზაცია	ზურგის ტვინის სიახლოვეს	ეფექტორული ორგანოს სიახლოვეს ან მის შიგნით
პრეგანგლიური ბოჭკოების დატოტვა	მნიშვნელოვანი	მინიმალური
გავრცელება	ფართო	შეზღუდული
საპასუხო რეაქციის ტიპი	დიფუზური	დისკრეტული

სურათი 3.6

სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ნერვული სისტემების შედარებითი დახასიათება



სურათი 3.7

უჯრედებს შორის მარეგულირებელი სიგნალის გადაცემის ზოგიერთი მექანიზმი.

გაცილებით მძლავრი გავლენით ხასიათდება. ამ ტიპის სტრუქტურა სიმპათიკური ნერვული სისტემის დიფუზურ განმუხტვას უზრუნველყოფს. პარასიმპათიკური ინერვაცია უფრო შეზღუდულია, უპირატესად „ერთი-ერთზე“ ურთიერთქმედებით. მისი განგლია ინერვირებად ორგანოსთან ახლოს, ან უშუალოდ ორგანოშია ლოკალიზებული, რაც ზღუდავს ნერვული სისტემის ამ ნაწილის დატოტვას [მნიშვნელოვანი გამოწვევაა მიენტერული წნული, რომლის ერთი პრეგანგლიური ნეირონი 8000 ან მეტ პოსტგანგლიურ ბოჭკოსთან ურთიერთქმედებს]. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის განსხვავებულ ფუნქციონირებას ანატომიური აგებულება განაპირობებს. სომატური ნერვული სისტემა ჩონჩხის კუნთებს აინერვირებს. სომატური მოტორული ნეირონის ერთი აქსონი ძალზე დატოტილია და მისი ერთი ტოტი კუნთის ერთ ბოჭკოს აინერვირებს. აქედან გამომდინარე, ერთ სომატურ ნეირონს კუნთის 100-ზე მეტი ბოჭკოს ინერვირება შეუძლია. ამ სტრუქტურული ორგანიზაციის შედეგად მთლიანი მოტორული ერთეული წარმოიქმნება. მოტორულ ნეირონს არ გააჩნია განგლია და მიეღინის გარსი, რაც სომატური ნერვული სისტემის სწრაფ ფუნქციონირებას განაპირობებს.

III. უჯრედებს შორის ქიმიური კომუნიკაცია

ავტონომიურ ნერვულ სისტემაში მიმდინარე ნერვული გადაცემა უჯრედებს შორის ქიმიური კომუნიკაციის მაგალითია. ნერვული გადაცემის გარდა, სიგნალის ქიმიური გადაცემის მაგალითებია ჰორმონების სეკრეცია და ადგილობრივი მედიატორების გამოთავისუფლება (სურათი 3.7).

ა. ჰორმონები

სპეციალიზებული ენდოკრინული უჯრედები ჰორმონებს პირდაპირ სისხლის ნაკადში ასეკრეტირებს. სისხლის მეშვეობით ჰორმონი მთელ სხეულში ვრცელდება და ორგანიზმში მრავლად გავრცელებულ სამიზნე უჯრედებზე ზემოქმედებს (იხ. თავები 24-27).

ბ. ადგილობრივი მედიატორები

ორგანიზმის უჯრედთა უმრავლესობა ლოკალურად მოქმედ ქიმიურ ნაერთებს ასეკრეტირებს და მათ ახლომდებარე გარემოში ათავისუფლებს. ეს ქიმიური ნაერთები ან ძალზე სწრაფად იშლება, ან კი მოქმედების ადგილს ისე სწრაფად ტოვებს, რომ ვერ ასწრებს სისხლში გადასვლას და ორგანიზმში გავრცელებას. ჰისტამინი (იხ. თავი 30) და პროსტაგლანდინები ლოკალური მედიატორების მაგალითებია.

გ. ნეიროტრანსმიტერები

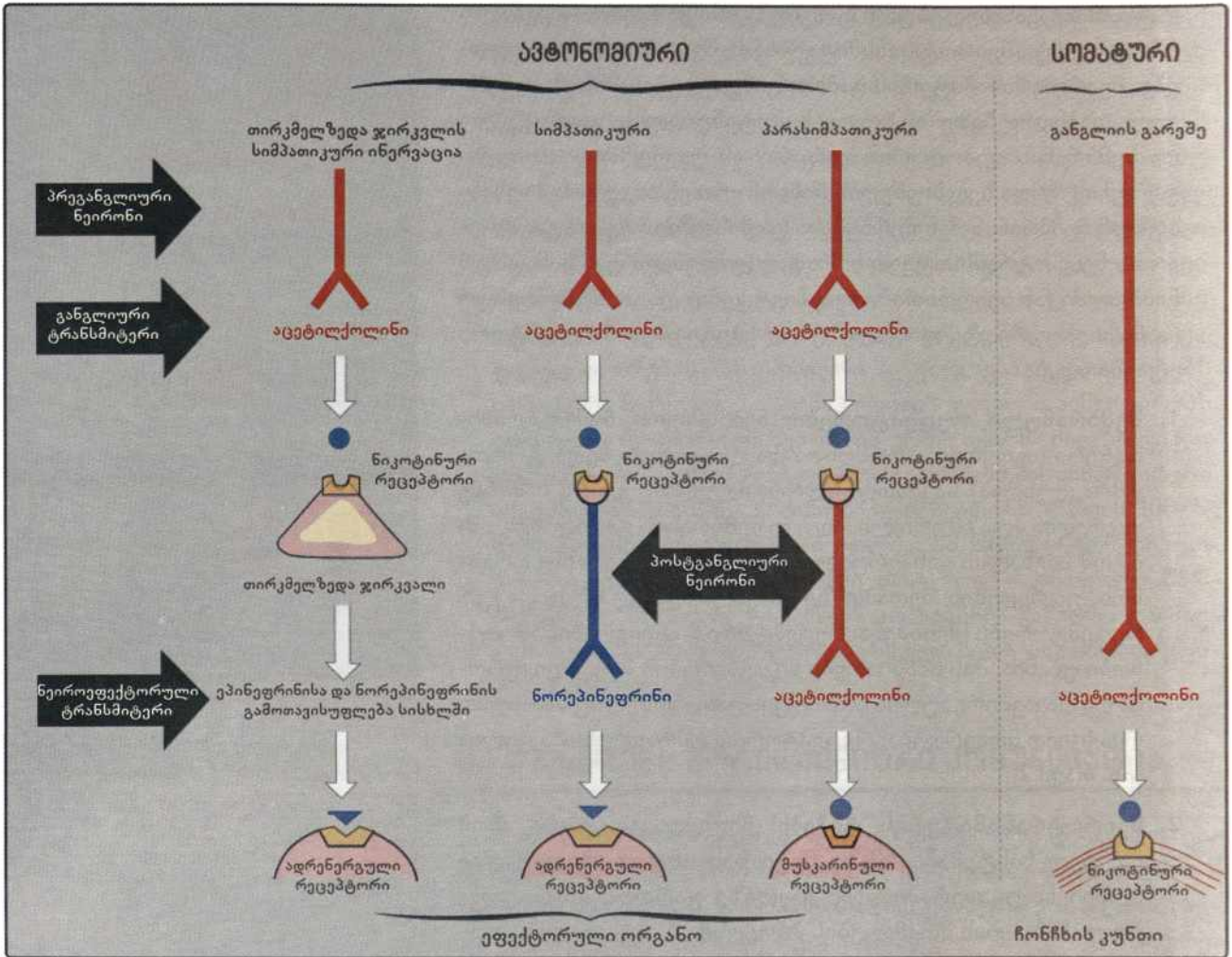
ნერვულ უჯრედებს, აგრეთვე, ნერვულ უჯრედსა და ეფექტორულ ორგანოს შორის კომუნიკაცია ნერვული ტერმინალი-

დან გამოთავისუფლებული სპეციფიკური ქიმიური სასიგნალო მოლეკულის (ნეიროტრანსმიტერის) მეშვეობით ხორციელდება. ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების მიზეზად ნერვულ დაბოლოებაზე აქტივობის პოტენციალის გავრცელება და მემბრანის დეპოლარიზაცია. Ca^{2+} -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის ზრდა ხელს უწყობს სინაფსური ვეზიკულის პრესინაფსურ მემბრანასთან შერწყმასა და მისი შიგთავსის გადმოღვრას. ნეიროტრანსმიტერი სწრაფად დიფუნდირებს სინაფსურ ნაპრალში (ან ნეირონთაშორის სივრცეში) და პოსტსინაფსურ (სამიზნე) უჯრედზე ლოკალიზებულ სპეციფიკურ რეცეპტორს უკავშირდება.

1. მემბრანული რეცეპტორები: ნებისმიერი ნეიროტრანსმიტერი (აგრეთვე, ჰორმონთა და ლოკალურ მედიატორთა უმრავლესობა) საკმაოდ ჰიდროფილურია, უჭირს სამიზნე უჯრედის პლაზმური ლიპიდური მემბრანის გადალახვას, ამიტომ სიგნალის გასავრცელებლად იყენებს სამიზნე ორგანოს, უჯრედების ზედაპირზე ლოკალიზებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებს [შენიშვნა: რეცეპტორი ნივთიერების ამომცნობი უბანია. მას ახასიათებს შეკავშირების სპეციფიკურობა და დაკავშირებულია იმ პროცესთან, რომელიც საპასუხო რეაქციით მთავრდება. რეცეპტორთა უმრავლესობა ცილაა (იხ. თავი 2)].

2. ნეიროტრანსმიტერის ტიპები: მიუხედავად იმისა, რომ ნერვულ სისტემაში 50-ზე მეტი სასიგნალო მოლეკულაა აღმოჩენილი, თერაპიულად ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ნაშთების მოქმედების პროცესში 6 ძირითადი სასიგნალო ნივთიერება მონაწილეობს (ნორეპინეფრინი და მასთან მიახლოებული ეპინეფრინი, აცეტილქოლინი, დოპამინი, სეროტონინი, ჰისტამინი და გამა-ამინო-ერბომჟავა). თითოეული მათგანი რეცეპტორთა სპეციფიკურ ოჯახს უკავშირდება. ავტონომიური ნერვული სისტემის ძირითადი სასიგნალო ქიმიური მოლეკულები აცეტილქოლინი და ნორეპინეფრინია. ცნს-ის ნერვულ გადაცემაში მრავალი ნეიროტრანსმიტერი მონაწილეობს.

ა. აცეტილქოლინი: გამოთავისუფლებული ნეიროტრანსმიტერის ქიმიური ბუნების მიხედვით ავტონომიური ნერვული ბოჭკოები ორ ჯგუფად იყოფა: ქოლინერგულ და ადრენერგულ ბოჭკოებად. თუ ნერვულ გადაცემაში აცეტილქოლინია ჩართული, მაშინ ნეირონს ქოლინერგულს უწოდებენ (სურათი 3.8 და იხ. თავი 4 და 5). აცეტილქოლინის მეშვეობით ნერვული იმპულსი ვრცელდება როგორც სიმპათიკურ ისე, პარასიმპათიკურ ავტონომიურ განგლიაში; აცეტილქოლინი ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას ასრულებს თირკმელზედა ჯირკვალში. ამასთანავე, იგი მონაწილეობს ნერვული იმპულსის გადაცემის პროცესში პარასიმპათიკური სისტემის



სურათი 3.8

ავტონომიური და სომატური ნერვული სისტემების ნეიროტრანსმიტერები, რეცეპტორთა და ნეირონთა ტიპები. ქოლინერგული ნეირონები მოცემულია ნივთიერი შეფერილობით, ადრენერგული კი ლურჯი შეფერილობით [შენიშვნა: სქემაზე ნაჩვენებია არ არის, რომ პარასიმპათიკური განგლია ეფექტორული ორგანოს სიახლოვეს ან მის ზედაპირზეა ლოკალიზებული და რომ ზოგადად, პარასიმპათიკური პოსტგანგლიონური ბოჭკოები პრეგანგლიონ ბოჭკოებზე გაცილებით მოკლეა. სიმპათიკური განგლია ახლოსაა ზურგის ტვინთან, ამიტომ სიმპათიკური პოსტგანგლიონური ბოჭკოები გაცილებით გრძელია და მათი განშტოებები ერთზე მეტ სისტემას აინერვირებს. აქედან გამომდინარე, სისტემას ერთი მთლიანი ერთეულის სახით განმუხტვა შეუძლია]. *თირკმელ ზედა ჯირკვალის ეპინეფრინის 80%-სა და ნორეპინეფრინის 20%-ს გამოყოფს].

ავტონომიური პოსტგანგლიონური ნერვიდან ეფექტორულ ორგანოზე (და ზოგიერთი სიმპათიკური სისტემით ინერვირებულ ორგანოებზე). ქოლინერგულია აგრეთვე ნერვული იმპულსის გავრცელება სომატური ნერვული სისტემის ნერვ-კუნთოვან შენაერთში (ნერვული ბოჭკოებსა და ნებით კუნთებს შორის) (იხ. სურათი 3.8).

- ბ. ნორეპინეფრინი და ეპინეფრინი:** თუ ნერვული იმპულსის გადაცემა ნეიროტრანსმიტერების, ნორეპინეფრინის ან ეპინეფრინის მეშვეობით ხორციელდება, მაშინ ბოჭკოებს ადრენერგულს უწოდებენ (ადრენალინი ეპინეფრინის მეორე სახელია) (სურათი 3.8 და იხ. თავი 6 და 7). სიმპათიკურ ნერვულ სისტემაში ნერვული იმპულ-

სი ნორეპინეფრინის მეშვეობით ვრცელდება (ავტონომიური პოსტგანგლიური ნერვიდან ეფექტორულ ორგანოზე) [შენიშვნა: ზოგიერთი სიმპათიკური ბოჭკო ქოლინერგულია (მაგ.: საოფლე ჯირკვლების მაინერვირებელი) და ისინი **სურათზე 3.8** გამოსახული არ არის].

IV. სიგნალის გადაცემა ეფექტორულ უჯრედზე

რეცეპტორებთან ქიმიური სასიგნალო მოლეკულების შეკავშირება ააქტიურებს უჯრედულ მემბრანებში მიმდინარე ფერმენტულ პროცესებს, რომლებიც უჯრედული პასუხით სრულდება, მაგ.: უჯრედშიდა ცილების ფოსფორილება, ან იონური არხების განვლადობის შეცვლა.

სიგნალის ფუნქციას ასრულებს ნეიროტრანსმიტერი, ხოლო რეცეპტორი სიგნალის დეტექტორისა (აღმოჩენი) და ტრანსდუსერის (გადამცემი) ფუნქციებს ითავსებს. ნეიროტრანსმიტერისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი მეორადი სასიგნალო სისტემა უჯრედგარეთა სიგნალის უჯრედულ პასუხად „გადათარგმნას“ ემსახურება. უჯრედში პასუხი შესაძლოა გამრავლდეს, ან გაძლიერდეს. თითოეული კომპონენტი უჯრედგარეთა მოვლენებსა და უჯრედშიდა ქიმიურ ცვლილებებს შორის არსებული კომუნიკაციის შემაკავშირებელი რგოლია (**იხ. თავი 2**).

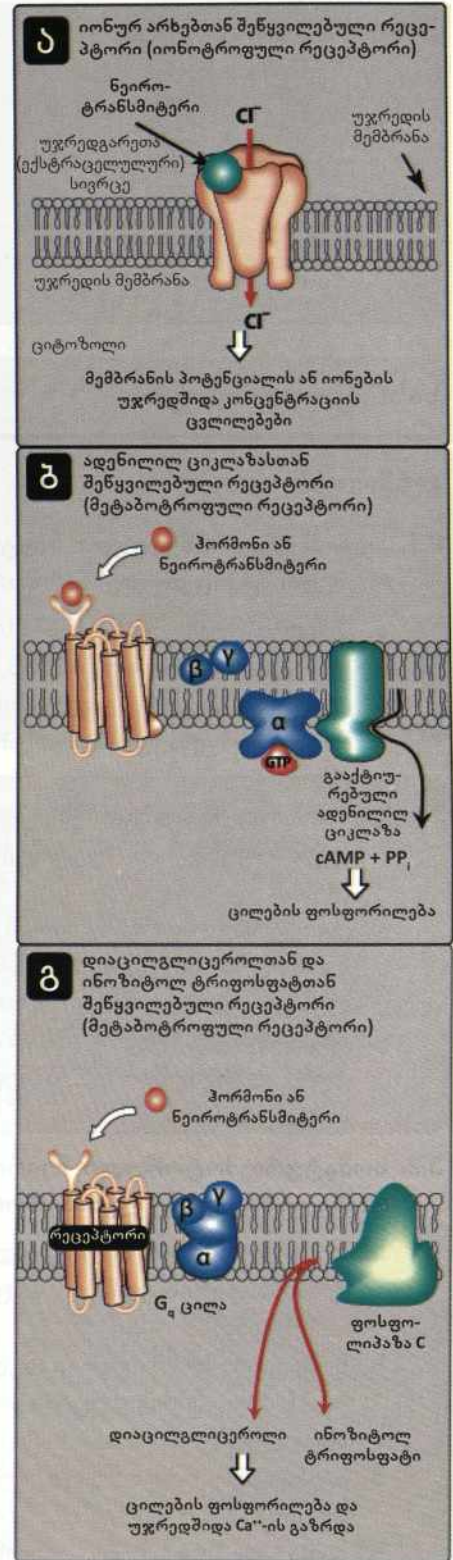
ა. იონურ განვლადობაზე მოქმედი მემბრანული რეცეპტორები (იონოტროპული რეცეპტორები)

ნეიროტრანსმიტერების მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორები მემბრანული ცილებია, რომლებსაც აქვს ნეიროტრანსმიტერის მოლეკულების ამოცნობი და შემაკავშირებელი უბნები.

ზოგიერთი რეცეპტორი (მაგ., ჩონჩხის კუნთის უჯრედის პოსტსინაფსური ნიკოტინური რეცეპტორი) უშუალოდ დაკავშირებულია მემბრანულ არხთან. ნეიროტრანსმიტერთან მისი შეკავშირება ძალზე სწრაფად ხდება (მილისეკუნდზე უფრო სწრაფად) და უშუალო ზემოქმედებას ახდენს იონურ განვლადობაზე (**სურათი 3.9 ა**). ამ ტიპის რეცეპტორებს იონოტროპული რეცეპტორები ეწოდება.

ბ. მეორადი სასიგნალო სისტემით განპირობებული რეგულირება (მეტაბოტროპული რეცეპტორები)

მრავალი რეცეპტორი მემბრანულ არხებთან უშუალოდ არ არის დაკავშირებული. ნეიროტრანსმიტერის ამოცნობის შემდეგ იწყება რეაქციათა სერია, რომელიც სპეციფიკური უჯრედშიდა პასუხით მთავრდება. მეორადი სასიგნალო მოლეკულების სახელი მათ ბუნებას გამოხატავს – ისინი ორიგინალური (პირველადი) სიგნალისა (ნეიროტრანსმიტერი ან ჰორმონი) და საბოლოო უჯრედული პასუხის შუამავლები და იმ მოვლენათა კასკადის ნაწილია, რომლებიც ნეიროტრანს-



სურათი 3.9

ნეიროტრანსმიტერით განპირობებული უჯრედული ეფექტის სამი მექანიზმი.

მიტერისა და რეცეპტორის შეკავშირების უჯრედულ პასუხად „თარგმნას“ ემსახურება (რაც ძირითადად G ცილის მეშვეობით ხორციელდება). ადენილილ ციკლაზა და კალციუმ/ფოსფატიდილინოზიტოლის სისტემა ორი ყველაზე გავრცელებული მეორადი სასიგნალო სისტემებია (**სურათი 3.9 ბ და 3.9 ზ**). მეორად სასიგნალო სისტემასთან დაწყვილებულ რეცეპტორებს მეტაბოტროპული რეცეპტორები ეწოდება. მეტაბოტროპული რეცეპტორების მაგალითებია მუსკარინული და ადრენერგული რეცეპტორები.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

3.1. ავტონომიური ნერვული სისტემის შესახებ რომელი მტკიცებულებაა სწორი?

- ა. აფერენტული ნეირონები სიგნალს ცნს-დან ეფექტორული ორგანოსკენ ატარებს;
- ბ. პარასიმპათიკურ განგლიაში ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას ნორეპინეფრინი ასრულებს;
- გ. სიმპათიკურ განგლიაში ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას აცეტილქოლინი ასრულებს;
- დ. ეფექტორულ ორგანოებთან სიმპათიკური ნეირონები აცეტილქოლინს ათავისუფლებს;
- ე. ეფექტორულ ორგანოებთან პარასიმპათიკური ნეირონები ნორეპინეფრინს ათავისუფლებს.

სწორი პასუხია გ: როგორც სიმპათიკურ ისე, პარასიმპათიკურ განგლიაში ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას აცეტილქოლინი ასრულებს. ეფექტორულ უჯრედებთან სიმპათიკური ნეირონები ნორეპინეფრინს ათავისუფლებს, ხოლო პარასიმპათიკური ნეირონები ათავისუფლებს აცეტილქოლინს. აფერენტული ნეირონები სიგნალს პერიფერიიდან ცნს-სკენ ატარებს.

3.2. სომატური მოტორული ნეირონის შესახებ რომელი მტკიცებულებაა სწორი?

- ა. სომატურ მოტორულ განგლიაში ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას აცეტილქოლინი ასრულებს;
- ბ. სომატურ მოტორულ განგლიაში ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას ნორეპინეფრინი ასრულებს;
- გ. სომატური მოტორული ნეირონი გლუვ კუნთებს აინერვირებს;
- დ. სომატურ მოტორულ ნეირონს განგლია არ გააჩნია;
- ე. სომატური მოტორული ნეირონით განპირობებული საპასუხო რეაქცია გაცილებით სწორია ავტონომიური ნერვული სისტემის საპასუხო რეაქციასთან შედარებით.

სწორი პასუხია დ: სომატური მოტორული ნეირონი ჩონჩხის კუნთებს აინერვირებს (და არა გლუვ კუნთებს) და მას განგლია არ გააჩნია, აქედან გამომდინარე, პასუხები ა. და ბ. არ არის სწორი. აგრეთვე, ავტონომიური ნერვული სისტემის საპასუხო რეაქციასთან შედარებით, სომატური მოტორული ნეირონით განპირობებული საპასუხო რეაქცია გაცილებით სწრაფია (რადგან სომატურ ნერვს განგლია არ გააჩნია).

3.3. ადამიანზე დათვის თავდასხმის შემთხვევაში, რომელი ფიზიოლოგიური ცვლილება იჩენს თავს?

- ა. გულის შეკუმშვათა გახშირება;
- ბ. ცრემლდენა (ლაკრიმაცია);
- გ. გუგების შევიწროება (მიოზი);
- დ. კუჭ-ნაწლავის მოტორიკის გაძლიერება.

3.4. რომელი ცვლილება იჩენს თავს ფარმაკოლოგიური საშუალებით პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ინჰიბირების შემთხვევაში?

- ა. გულის შეკუმშვათა გაიშვიათება;
- ბ. გუგების შევიწროება (მიოზი), ცრემლდენა (ლაკრიმაცია);
- გ. კუჭ-ნაწლავის მოტორიკის გაძლიერება;
- დ. პირის სიმშრალე (ქსეროსტომია);
- ე. შარდის ბუშტის დეტრუზორული კუნთის შეკუმშვა.

3.5. სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის შესახებ რომელი მტკიცებულებაა სწორი?

- ა. აცეტილქოლინი ააქტიურებს მუსკარინულ რეცეპტორებს;
- ბ. აცეტილქოლინი ააქტიურებს ადრენერგულ რეცეპტორებს;
- გ. ნორეპინეფრინი ააქტიურებს მუსკარინულ რეცეპტორებს;
- დ. სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტიურება იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას.

3.6. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერი ნორეპინეფრინია;
- ბ. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა ერთი მთლიანი ფუნქციური სისტემის სახით განიშუბტება;
- გ. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა აკონტროლებს აკომოდაციას, საკვების მოძრაობას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში და შარდვას;
- დ. სიმპათიკურ პოსტგანგლიურ ბოჭკოებთან შედარებით, პარასიმპათიკური პოსტგანგლიური ბოჭკოები გაცილებით გრძელია.

სწორი პასუხია ა: „ბრძოლისა და ფრენის“ რეაქციის დროს (მაგ.: დათვის თავდასხმისას) სიმპათიკური სისტემა აქტიურდება, რაც იწვევს გულის შეკუმშვათა გახშირებასა და არტერიული წნევის მატებას, აგრეთვე, კუჭ-ნაწლავის მოტორიკის დაქვეითებას (და არა გაძლიერებას). სიმპათიკური სისტემის გააქტიურებისას გუგები ფართოვდება (და არა ვიწროვდება), ცრემლდენა კი ითრგუნება.

სწორი პასუხია დ: პარასიმპათიკური სისტემის გააქტიურება იწვევს გულის შეკუმშვათა გაიშვიათებას, გუგების შევიწროებას, კუჭ-ნაწლავის მოტორიკის გაძლიერებასა და სალივაციას, აგრეთვე, შარდის ბუშტის კუნთის შეკუმშვას. აქედან გამომდინარე, პარასიმპათიკური სისტემის ინჰიბირება ზრდის გულის შეკუმშვათა რიცხობრივ მაჩვენებელს, აფართოებს გუგებს, ახანგრძლივებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკას, ადუნებს დეტრუზორულ კუნთს და იწვევს პირის სიმშრალეს.

სწორი პასუხია ა: აცეტილქოლინი ქოლინერგული სისტემის ნეიროტრანსმიტერია და იგი მუსკარინულ და ნიკოტინურ ქოლინორეცეპტორებს ააქტიურებს (და არა ადრენორეცეპტორებს). ნორეპინეფრინი ააქტიურებს ადრენორეცეპტორებს და არა მუსკარინულ რეცეპტორებს. სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტიურება, გულზე მასტიმულირებელი ზეგავლენის გამო, ვაზოკონსტრიქციისა და არტერიული წნევის ზრდას იწვევს.

სწორი პასუხია გ: პარასიმპათიკური ინერვაცია უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს ისეთი სასიცოცხლოდ აუცილებელი ფუნქციების შენარჩუნებაში, როგორებიცაა მხედველობა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში საკვების მოძრაობა და შარდვა. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერი აცეტილქოლინია. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ბოჭკოები ცალკე-ცალკე განიშუბტება. სიმპათიკურ პოსტგანგლიურ ბოჭკოებთან შედარებით, პარასიმპათიკური პოსტგანგლიური ბოჭკოები გაცილებით მოკლეა. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის სეკრეციას აკონტროლებს სიმპათიკური ნერვული სისტემა.

3. პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა აკონტროლებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის სეკრეციას.

3.7. ნეიროტრანსმიტერებისა და ნერვული გადაცემის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ნეიროტრანსმიტერები პრესინაფსური ნერვული ტერმინალებიდან თავისუფლდება;
- ბ. ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლების მიზეზი იმ აქტივობის პოტენციალია, რომელმაც პოსტინაფსურ მემბრანამდე მიაღწია;
- გ. ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებამდე ნეირონში უჯრედშიდა კალციუმის დონე ქვეითდება;
- დ. სეროტონინი და დოპამინი ავტონომიური ნერვული სისტემის ძირითადი ნეიროტრანსმიტერებია.

3.8. კარვედილოლის (α_1 , β_1 და β_2 ადრენორეცეპტორების ბლოკატორი, რომელიც ეწინააღმდეგება ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის მოქმედებას) მაღალი დოზით გამოყენების გამო, გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში ხანდაზმული მამაკაცი მიიყვანეს. რა შეანუხებს პაციენტს?

- ა. გულისცემის გახშირება (ტაქიკარდია);
- ბ. გულისცემის გაიშვიათება (ბრადიკარდია);
- გ. გუგების გაფართოება (მიდრიაზი);
- დ. არტერიული წნევის მატება.

3.9. ავტონომიური ფუნქციების ცენტრალური კონტროლის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელი არ არის სწორი?

- ა. წნევის დეტექტორები, ბარორეცეპტორები ლოკალიზებულია კარდიოვასკულარული სისტემის სხვადასხვა უბანზე;
- ბ. არტერიული წნევის უეცარი ვარდნის შემთხვევაში ცნს ააქტიურებს პარასიმპათიკურ სისტემას;

სწორი პასუხია ა: ნეიროტრანსმიტერები პრესინაფსური ნერვული ტერმინალებიდან თავისუფლდება და ამის მიზეზი პრესინაფსურ (და არა პოსტინაფსურ) მემბრანამდე მიღწეული აქტივობის პოტენციალია, რომელიც ხსნის ნეირონის მემბრანაზე ლოკალიზებულ კალციუმის არხებს და ამალავს უჯრედშიდა კალციუმის დონეს (ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებამდე). აცეტილქოლინი და ნორადრენალინი ავტონომიური ნერვული სისტემის ძირითადი ნეიროტრანსმიტერებია.

სწორი პასუხია ბ: α_1 რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს მიდრიაზს, ვაზოკონსტრიქციასა და არტერიული წნევის ზრდას. β_1 რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს გულისცემის გახშირებას, გულის კუნთის კუმშვის სიმძლავრის გაძლიერებასა და არტერიული წნევის მატებას. β_2 რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს ბრონქოდილატაციასა და ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვების გაფართოებას. ამ რეცეპტორების დათრგუნვა იწვევს მსხვილი სისხლძარღვების გაფართოებას (α_1 ბლოკადის ეფექტი), გულისცემის გაიშვიათებას (β_1 ბლოკადის ეფექტი), გულის კუნთის კუმშვის სიმძლავრის დაქვეითებას (β_2 ბლოკადის ეფექტი), არტერიული წნევის დაქვეითებას, ბრონქოკონსტრიქციასა და ჩონჩხის კუნთების მკვებავი სისხლძარღვების შევიწროებას (β_2 ბლოკადის ეფექტი).

სწორი პასუხია ბ: არტერიული წნევის უეცარი ვარდნის შემთხვევაში ბარორეცეპტორები ცნს-სკენ აგზავნი სიგნალს, ცნს კი ააქტიურებს სიმპათიკურ სისტემას (და არა პარასიმპათიკურს), არტერიული წნევის ნორმალურ მაჩვენებლამდე აღდგენის მიზნით.

- ბ. არტერიული წნევის უეცარი მატების შემთხვევაში ცნს ააქტიურებს პარასიმპათიკურ სისტემას;
- დ. არტერიული წნევის უეცარი ვარდნის შემთხვევაში ცნს ააქტიურებს სიმპათიკურ სისტემას.

3.10. მემბრანული რეცეპტორებისა და სიგნალის გადაცემის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ავტონომიური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერები ეფექტორული უჯრედის მემბრანულ რეცეპტორებს უკავშირდება და უჯრედშიდა საპასუხო რეაქციას იწვევს;
- ბ. ქოლინერგული მუსკარინული რეცეპტორები იონოტროპული რეცეპტორებია;
- გ. ქოლინერგული ნიკოტინური რეცეპტორები მეტაბოტროპული რეცეპტორებია;
- დ. მეტაბოტროპული რეცეპტორები იონურ არხებს ააქტიურებს.

სწორი პასუხია ა: ავტონომიური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერები ეფექტორული უჯრედის მემბრანულ რეცეპტორებს უკავშირდება და უჯრედშიდა საპასუხო რეაქციას იწვევს. აცეტილქოლინი ეფექტორული უჯრედის მუსკარინულ რეცეპტორს უკავშირდება, ააქტიურებს მეორად სასიგნალო სისტემას, რომელიც თავის მხრივ, უჯრედულ მოვლენებს ახორციელებს. მეორად სასიგნალო სისტემასთან შეწყვილებულ რეცეპტორს მეტაბოტროპული ეწოდება და იგი უშუალოდ ზემოქმედებას არ ახდენს უჯრედულ არხზე. აცეტილქოლინი ნიკოტინურ რეცეპტორსაც უკავშირდება და უშუალოდ ზემოქმედებს ეფექტორული უჯრედის იონურ არხზე. იონურ არხებზე უშუალოდ მოქმედ რეცეპტორს იონოტროპული ეწოდება.

ქოლინერგული აგონისტები

რაჯან რადჰაკრიშნანი

4

I. შესავალი

მოქმედების მექანიზმის მიხედვით, ავტონომიურ ნერვულ სისტემაზე (ანს) მოქმედი საშუალებები ორ ჯგუფად იყოფა. წიგნის ამ და მომდევნო თავებში განხილული ქოლინერგული საშუალებები აცეტილქოლინზე მოპასუხე რეცეპტორებზე მოქმედებს. პრეპარატების მეორე ჯგუფი, ადრენერგული საშუალებები (თავი 6,7) კი ნორეპინეფრინზე ან ეპინეფრინზე მოპასუხე რეცეპტორებზე ახდენს გავლენას. როგორც ადრენერგული ისე, ქოლინერგული საშუალებები ავტონომიური ნერვული სისტემის რეცეპტორების სტიმულირებას ან ბლოკირებას იწვევს. **სურათზე 4.1** მოცემულია წიგნის ამ თავში განხილული ქოლინერგული აგონისტების კლასიფიკაცია.

II. ქოლინერგული ნეირონი

აცეტილქოლინი ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას ასრულებს თირკმელზედა ჯირკვლის მაინერვირებელ პრეგანგლიურ ბოჭკოებში, ორივე ავტონომიურ განგლიასა (როგორც სიმპათიკურ ისე, პარასიმპათიკურ) და ავტონომიური ნერვული სისტემის პარასიმპათიკური ნაწილის პოსტგანგლიურ ბოჭკოებში (**სურათი 4.2**). სიგნალის გადაცემა საოფლე ჯირკვლების მაინერვირებელი სიმპათიკური ნერვების პოსტგანგლიური ბოჭკოებშიც აცეტილქოლინზეა დამოკიდებული. გარდა ამისა, ქოლინერგული ნეირონი სომატური სისტემის კუნთებსაც აინერვირებს და მნიშვნელოვნად განაპირობებს ცნს-ის ფუნქციონირებას.

ა. ნერვული იმპულსის გავრცელება ქოლინერგულ ნეირონებში

ქოლინერგულ ნეირონებში ნერვული იმპულსის გავრცელება ექვს თანმიმდევრულ საფეხურად მიმდინარეობს: 1) აცეტილქოლინის სინთეზი; 2) აცეტილქოლინის შენახვა; 3) აცეტილქოლინის გამოთავისუფლება; 4) აცეტილქოლინის რეცეპტორთან დაკავშირება; 5) აცეტილქოლინის ჰიდროლიზი სინაფსურ ნაპრალში (ნერვულ დაბოლოებასა და ნერვებსა თუ ეფექტორულ ორგანოებზე ლოკალიზებულ რეცეპტორებს შორის არსებული სივრცე); 6) ქოლინისა და აცეტიტის გადამუშავება (**სურათი 4.3**).

პირდაპირი მოქმედადის

აცეტილქოლინი მიოქოლი-E
ბეტანექოლი ურემოლინი
კარბაქოლი მიოსტატი, ისოპტო
კარბაქოლი
ცევიმელინი ევოქსაქი
პილოკარპინი სალაგინი, იზოპტო
კარპინი
ნიკოტინი ნიკოტინი

არაპირდაპირი მოქმედადის (შეძევადი)

ამბენოზიმი მიტოლასი
დონეპეზილი არიცეპტი
ედროფონიმი ენლონი
გალანტამინი რაზადინი
ნეოსტიგმინი პროსტიგმინი
ფიზოსტიგმინი ანტილირიუმი
პირიდოსტიგმინი მესტინონი
რივასტიგმინი ექსელონი

არაპირდაპირი მოქმედადის (შეუძევადი)

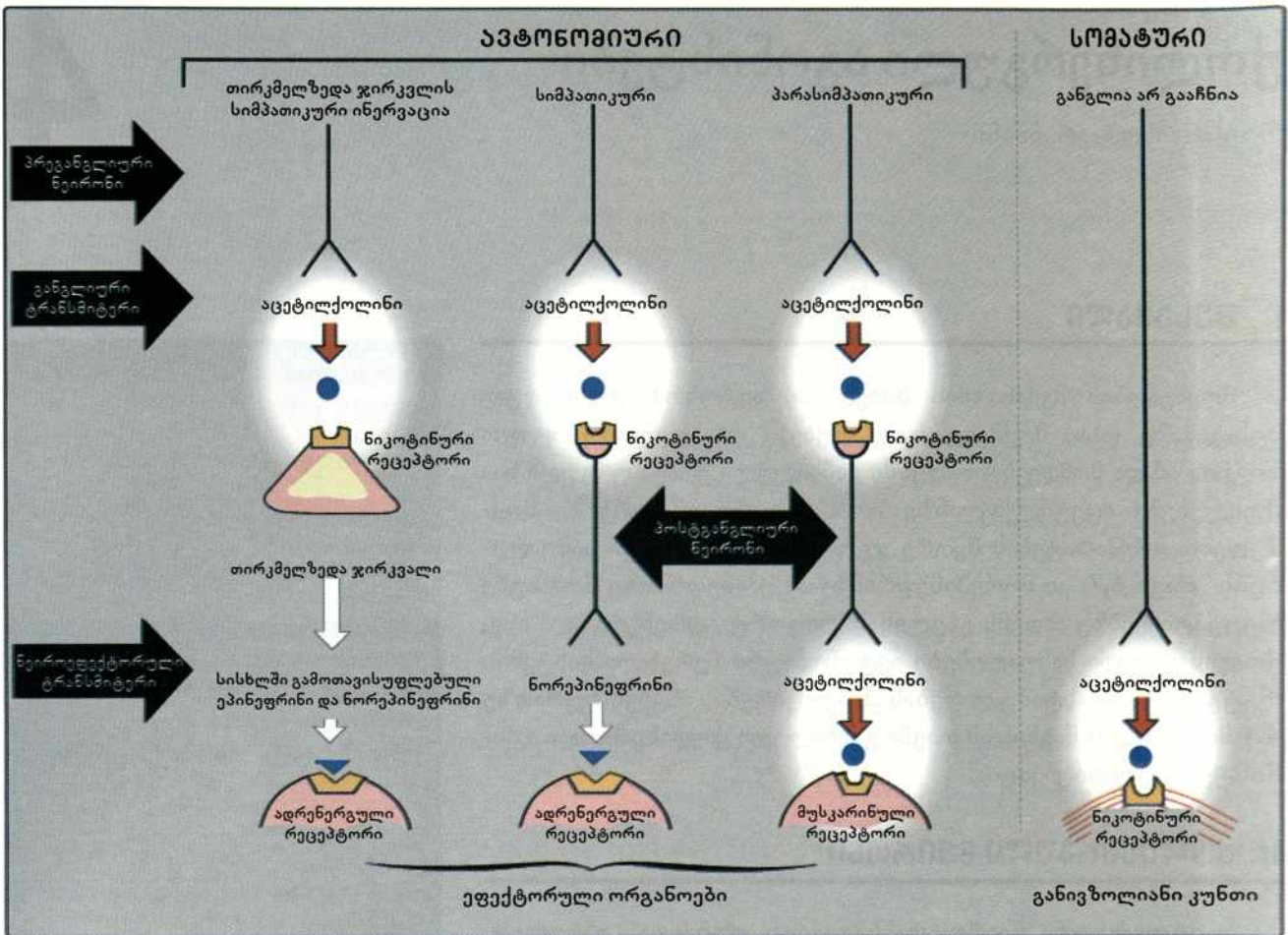
ექოთიოფატი ფოსფოლინ იოლიდი

აცეტილქოლინსთარაზას რეაქტივატორი

პრალიდოქსიმი პროტოპამი

სურათი 4.1

ქოლინერგული აგონისტების კლასიფიკაცია

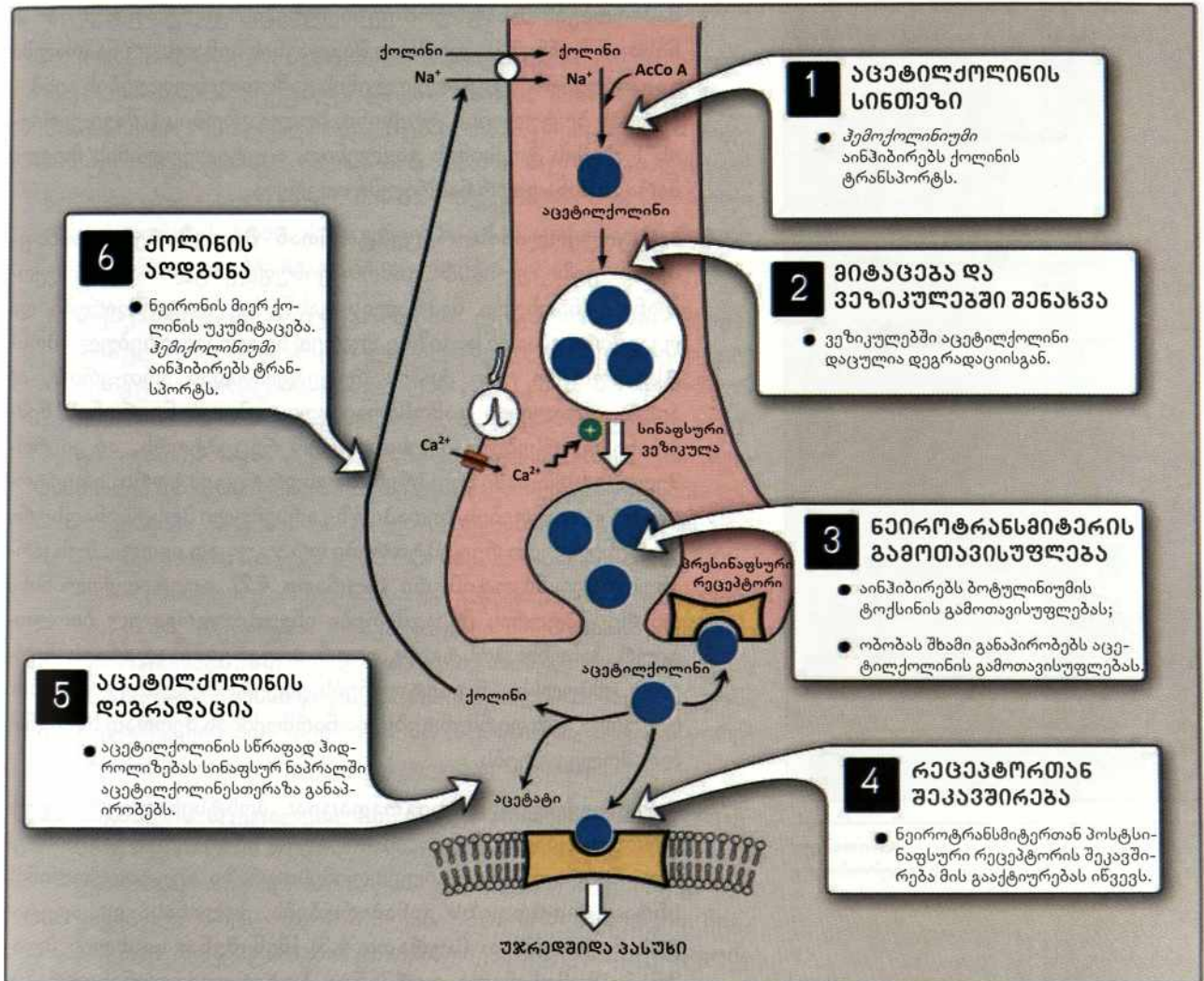


სურათი 4.2

ქოლინერგული აგონისტების მოქმედების ადგილები ავტონომიურ და სომატურ ნერვულ სისტემებში.

1. **აცეტილქოლინის სინთეზი:** ექსტრაცელულური სითხიდან ციტოპლაზმაში ქოლინის ტრანსპორტს ემსახურება ქოლინერგული ნეირონის ენერგიადამოკიდებული სატრანსპორტო სისტემა, რომელიც ნატრიუმის კოტრანსპორტირებას. *ჰემოქოლინიუმი* ამ სატრანსპორტო სისტემის ინჰიბიტორია [შენიშვნა: ქოლინი შეიცავს მეოთხეულ აზოტს და მუდმივად დადებითად არის დამუხტული, ამიტომ მას მემბრანის გადალახვის უნარი არ გააჩნია]. ქოლინის მიტაცება აცეტილქოლინის სინთეზის შემზღუდველი საფეხურია. ქოლინ-აცეტილტრანსფერაზა ქოლინსა და აცეტილკოენზიმ A-ს (CoA) შორის მიმდინარე რეაქციის კატალიზატორია. ამ რეაქციის შედეგად ციტოზოლში რთული ეთერი (ესთერი) აცეტილქოლინი წარმოიქმნება. აცეტილკოენზიმ A მიტოქონდრიაში კრებლის ციკლის ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის შედეგად მიიღება.

2. **ვეზიკულებში აცეტილქოლინის დეპონირება:** პრესინაფსურ ვეზიკულებში აცეტილქოლინის შესვლა და დეპონირება პროტონების ნაკადის ეფლუქსთან შეწყვილებული აქ-



სურათი 4.3

ქოლინერგულ ნეირონში აცეტილქოლინის სინთეზი და მისი გამოთავისუფლება. AcCoA – აცეტილ კოენზიმ A.

ტიური ტრანსპორტირების პროცესის მეშვეობით ხორციელდება. მომწიფებული ვეზიკულა, აცეტილქოლინის გარდა, ადენოზინ ტრიფოსფატსა (ATP) და პროტეოგლიკანსაც შეიცავს. ავტონომიურ ნეირონებში კოტრანსმიტერების არსებობა კანონზომიერია, რადგან სინაფსური ვეზიკულების უმრავლესობა შეიცავს პირველად ნეიროტრანსმიტერსა (ამ შემთხვევაში აცეტილქოლინს) და კოტრანსმიტერს. კოტრანსმიტერი ზრდის ან აქვეითებს პირველადი ნეიროტრანსმიტერის ეფექტს.

3. აცეტილქოლინის გამოთავისუფლება: ვოლტაჟ-მგრძნობიარე ნატრიუმის არხების გახსნა იწვევს ნერვულ დაბოლოებაზე მოქმედების პოტენციალის გავრცელებასა და პრესინაფსურ მემბრანაზე ლოკალიზებულ ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხების გახსნას. ამის შედეგად იზრდება კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაცია, რაც გა-

ნაპირობებს სინაფსური ვეზიკულების უჯრედულ მემბრანასთან შერწყმასა და მათი შიგთავსის სინაფსურ ნაპრალში გადმოღვრას. აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას აინჰიბირებს ბოტულინის ტოქსინი, ხოლო ობობის („შავი ქვრივის“) შხამის ტოქსინის გავლენით, აცეტილქოლინის მთელი მარაგი სინაფსურ ნაპრალში იღვრება.

4. აცეტილქოლინის რეცეპტორთან შეკავშირება: სინაფსური ვეზიკულიდან გამოთავისუფლებული აცეტილქოლინი სინაფსური ნაპრალის გასწვრივ დიფუნდირებს და უკავშირდება: ან სამიზნე უჯრედზე ლოკალიზებული პოსტსინაფსური ორი ტიპის რეცეპტორიდან ერთ-ერთს, ან აცეტილქოლინის გამომთავისუფლებელი ნეირონის მემბრანაზე არსებულ პრესინაფსურ რეცეპტორს, ან კი რომელიმე სხვა სამიზნე პრესინაფსურ რეცეპტორს. ეფექტორული ორგანოების ზედაპირზე არსებული პოსტსინაფსური ქოლინერგული რეცეპტორები ორ ჯგუფად იყოფა: მუსკარინული და ნიკოტინური (სურათი 4.2). აცეტილქოლინისა და რეცეპტორის შეკავშირება იწვევს უჯრედულ ბიოლოგიურ პასუხს: პოსტგანგლიურ ბოჭკოებში აღძრავს ნერვულ იმპულსს, ან აქტიურებს ეფექტორული უჯრედების სპეციფიკურ ფერმენტებს და წარმოქმნის მეორად სასიგნალო მოლეკულებს.

5. აცეტილქოლინის დეგრადაცია: პოსტსინაფსურ ეფექტორულ უბანზე სიგნალი სწრაფად ქრება, რადგან სინაფსურ ნაპრალში აცეტილქოლინესთერაზა აცეტილქოლინის სწრაფ ჰიდროლიზს განაპირობებს, ქოლინისა და აცეტატის წარმოქმნით (სურათი 4.3) [შენიშვნა: სისხლის პლაზმაში აღმოჩენილი ფერმენტი ბუტირილქოლინესთერაზა, ანუ ფსევდოქოლინესთერაზა არ არის პასუხისმგებელი აცეტილქოლინის სინაფსში მიმდინარე ჰიდროლიზზე].

6. ქოლინის აცეტილქოლინად აღდგენა: ქოლინის უკუმიტაცებას (უკან, ნეირონისაკენ) ახორციელებს პოსტსინაფსური მოლეკულის ტრანსპორტზე პასუხისმგებელი, მაღალაფინური „მიმტაცებელი“ სისტემა (ნატრიუმთან შეწყვილებული). ამ სისტემაში ქოლინი აცეტილქოლინად აცეტილირდება და აქტივობის მომდევნო პოტენციალის აღმოცენებამდე ინახება.

III. ქოლინერგული რეცეპტორები (ქოლინოცეპტორები)

ქოლინორეცეპტორების ორი ოჯახია აღმოჩენილი. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდება აცეტილქოლინის მოქმედების მიმბაძველი ნივთიერებების (ქოლინომიმეტიური ნივთიერებები, ან პარასიმპათომიმეტიური საშუალებები) მიმართ მეტ-ნაკლები აფინურობის მიხედვით.

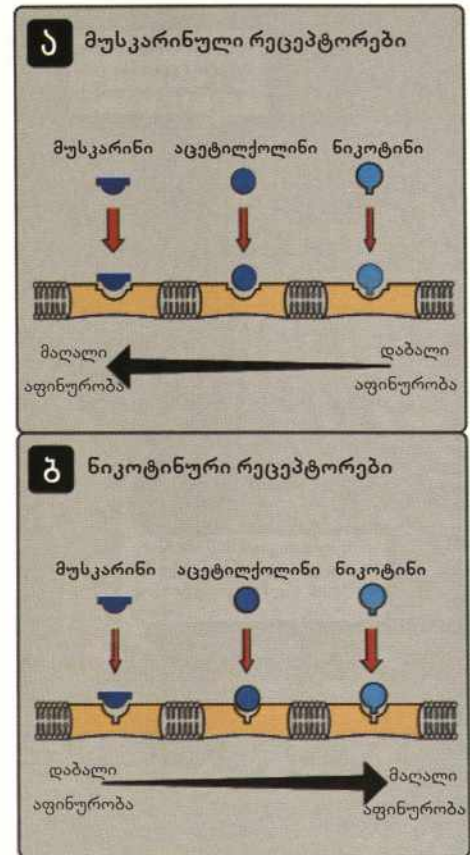
ა. მუსკარინული რეცეპტორები

მუსკარინული რეცეპტორები G-ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორებია. აცეტილქოლინის გარდა, ისინი ზოგიერთი შხამიანი სოკოს ალკალოიდს, მუსკარინსაც შეიცნობს. მუსკარინულ რეცეპტორებს ნიკოტინის მიმართ ძალზე დაბალი აფინურობა ახასიათებს (სურ. 4.4 ა). დადგენილია მუსკარინული რეცეპტორების ხუთი ქვეჯგუფი, მაგრამ ფუნქციურად აღწერილია მხოლოდ M_1 , M_2 და M_3 ჯგუფები.

1. მუსკარინული რეცეპტორების ლოკალიზაცია: მუსკარინული რეცეპტორები ლოკალიზებულია პერიფერიული ნერვული სისტემის განგლიებსა და ისეთ ავტონომიურ ეფექტორულ ორგანოებზე, როგორებიც არის გული, გლუვი კუნთი, თავის ტვინი, ეგზოკრინული ჯირკვლები. ნეირონებზე აღმოჩენილია მუსკარინული რეცეპტორების ხუთივე ტიპი, კუჭის პარიეტულ უჯრედებზე – M_1 , გულისა და გლუვი კუნთების უჯრედებზე – M_2 , ხოლო შარდის ბუშტის, ეგზოკრინული ჯირკვლებისა და გლუვი კუნთის უჯრედებზე კი M_3 [შენიშვნა: მუსკარინული მოქმედების ნამღებები უპირატესად ამ ქსოვილების მუსკარინულ რეცეპტორებს ასტიმულირებს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ მაღალი კონცენტრაციის პირობებში ისინი ნიკოტინური რეცეპტორების მიმართაც გარკვეულ აქტივობას ავლენს].

2. სიგნალის აცეტილქოლინური ტრანსდუქციის (გადაცემის) მექანიზმი: აცეტილქოლინის მიერ რეცეპტორის დაკავებით გამოწვეული სიგნალის გადაცემა რამდენიმე განსხვავებული მოლეკულური მექანიზმით ხორციელდება, მაგ.: M_1 და M_3 რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს მათ კონფორმაციულ ცვლილებასა და ურთიერთქმედებას G ცილასთან (G_i), რომელიც შემდგომ ფოსფოლიპაზა C-ს ააქტიურებს. ეს განაპირობებს ფოსფატიდილინოზიტოლ – (4,5) – ბიფოსფატის ჰიდროლიზს, დიაცილგლიცეროლისა და ინოზიტოლ – (1,4,5) – ტრიფოსფატის წარმოქმნას. ორივე მათგანი მეორადი სასიგნალო მოლეკულაა. ინოზიტოლ – (1,4,5) – ტრიფოსფატი ხელს უწყობს ინტრაცელულური Ca^{++} -ის მატებას. შემდგომში ეს კათიონი იწვევს ფერმენტების სტიმულაციას ან ინჰიბირებას, ჰიპერპოლარიზაციას, სეკრეციასა და შეკუმშვას. დიაცილგლიცეროლი ააქტიურებს პროტეინკინაზა C-ს, ფერმენტს, რომელიც იწვევს მრავალი ცილის უჯრედშიდა ფოსფორილებას. ამის საპირისპიროდ, გულის კუნთის M_2 რეცეპტორების გააქტიურება ასტიმულირებს G ცილას (G_s), რომელიც აინჰიბირებს ადენილილციკლაზას და ზრდის K^+ -ის განვლადობას, რასაც გული პასუხობს შეკუმშვის ძალის დაქვეითებითა და შეკუმშვათა სიხშირის გაიშვით.

3. მუსკარინული აგონისტები: მუსკარინული არასელექციური აგონისტის მაგალითია *პილოკარპინი*. იგი კლინიკურ



სურათი 4.4

ქოლინერგული რეცეპტორების ტიპები.



პრაქტიკაში გლაუკომისა და ქსეროსტომიის სამკურნალოდ გამოიყენება. ამჟამად, მედიკოსები ცდილობენ შექმნან ისეთი მუსკარინული აგონისტი და ანტაგონისტი, რომლებიც უშუალოდ იმოქმედებს სპეციფიკური რეცეპტორების ქვეტიპებზე. მიმდინარეობს კვლევა M_1 რეცეპტორების სელექციური აგონისტების ალცჰეიმერის დაავადების, ხოლო M_3 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების კი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების სამკურნალოდ გამოყენების მიმართულებით [შენიშვნა: ჯერჯერობით არ არსებობს M_4 -სა და M_5 რეცეპტორებზე სელექციურად მოქმედი კლინიკურად ეფექტური ნამდებები].

ბ. ნიკოტინური რეცეპტორები

აცეტილქოლინთან შეკავშირების გარდა, ნიკოტინური რეცეპტორები ნიკოტინსაც უკავშირდება, თუმცა მუსკარინის მიმართ მათ საკმაოდ დაბალი აფინურობა ახასიათებს (სურათი 4.4ბ). ნიკოტინური რეცეპტორი ხუთი სუბერთეულისგან შედგება და ლიგანდ-დამოკიდებული იონური არხის სახით ფუნქციონირებს. აცეტილქოლინის ორ მოლეკულასთან შეკავშირება იწვევს რეცეპტორის კონფორმაციულ ცვლილებას, რაც ხელს უწყობს ნატრიუმის იონების უჯრედში შესვლას და ეფექტორული უჯრედის დეპოლარიზაციას. ნიკოტინი (ან აცეტილქოლინი) თავდაპირველად იწვევს რეცეპტორის ჯერ სტიმულირებას, ხოლო შემდეგ კი ბლოკირებას. ნიკოტინური რეცეპტორები ლოკალიზებულია ცნს-ში, თირკმელზედა ჯირკვალში, ავტონომიურ განგლიებსა და ნერვ-კუნთოვან შენაერთში. ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ნიკოტინურ რეცეპტორებს N_M -ით აღნიშნავენ, სხვა დანარჩენს კი N_N -ით. ავტონომიური განგლიების ნიკოტინური რეცეპტორი განსხვავდება ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ნიკოტინური რეცეპტორისაგან, მაგ.: მეკამილა-მინი იწვევს განგლიური რეცეპტორების სელექციურ ბლოკადას, ხოლო ატრაკურიუმი კი სპეციფიკურად აინჰიბირებს ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ნიკოტინურ რეცეპტორებს.

IV. პირდაპირი მოქმედების ქოლინერგული აგონისტები

ქოლინერგული აგონისტები (რომლებიც ცნობილია, აგრეთვე, პარასიმპათომიმეტიური საშუალებების სახელით) აცეტილქოლინს ბაძავს და უშუალოდ უკავშირდება ქოლინორეცეპტორებს. შესაძლებელია საშუალებების ორ ჯგუფად კლასიფიცირება: 1. ქოლინური ესთერები, რომელთაც განეკუთვნება აცეტილქოლინი და ქოლინის სინთეზური ესთერები, მაგ.: კარბაქოლი და ბეთანექოლი და 2. ბუნებრივი ალკალოიდები, მაგ.: ნიკოტინი და პილოკარპინი (სურათი 4.5). პირდაპირი მოქმედების ნებისმიერ ქოლინერგულ საშუალებას აცეტილქოლინზე ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს. თერაპიულად ეფექტური ზოგიერთი ქოლინერგული აგონის-

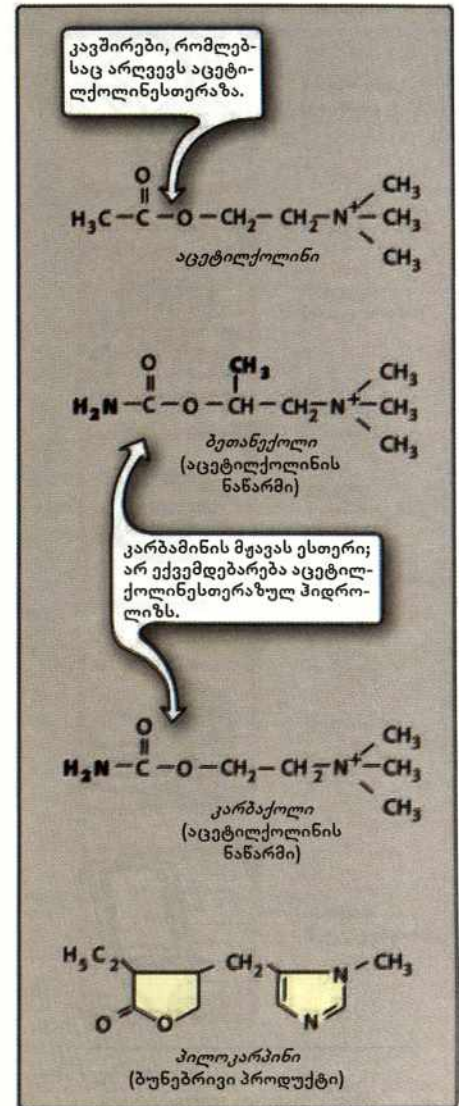
ტი (პილოკარპინი და ბეთანეკოლი) უპირატესად მუსკარინულ რეცეპტორებს უკავშირდება, ამიტომ მათ ხშირად მუსკარინულ საშუალებებსაც უწოდებენ [შენიშვნა: მუსკარინული რეცეპტორები უპირველესად (მაგრამ არა მხოლოდ) პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ნეიროეფექტორულ შენაერთებზეა ლოკალიზებული]. აღსანიშნავია, რომ პირდაპირი მოქმედების აგონისტების ჯგუფის არც ერთ პრეპარატს არ აქვს სპეციფიკური მოქმედების უნარი, რაც მათ კლინიკურ ღირებულებას აქვეითებს.

ა. აცეტილქოლინი

აცეტილქოლინი მეოთხეული ამონიუმის ნაერთია, რის გამოც უჭირს მემბრანების გადალახვა. მიუხედავად იმისა, რომ იგი პარასიმპათიკური და სომატური ნერვების, აგრეთვე, ავტონომიური განგლიის ძირითადი ნეიროტრანსმიტერია, მრავალფეროვანი ეფექტისა (რომლებიც ინვეს დიფუზურ მოვლენებს) და ქოლინესთერაზას მიერ სწრაფი ინაქტივაციის გამო, სამკურნალოდ არ გამოიყენება. აცეტილქოლინის ახასიათებს, როგორც მუსკარინული ისე, ნიკოტინური აქტივობა. მისი ეფექტები:

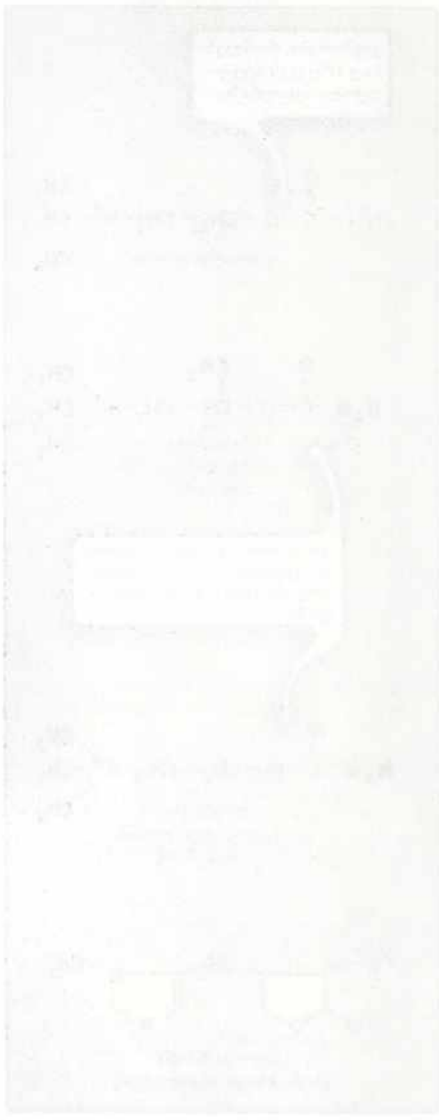
1. გულის ნუთმოცულობისა და შეკუმშვათა სიხშირის შემცირება: გულზე აცეტილქოლინის ეს მოქმედება ცდომილი ნერვის სტიმულაციის მსგავსია. მაგ.: აცეტილქოლინის ინტრავენური ინექცია გულის შეკუმშვათა სიხშირის ძალზე ხანმოკლე გაიშვიათებასა (უარყოფითი ქრონოტროპული ეფექტი) და დარტყმითი მოცულობის დაქვეითებას ინვეს, რაც განპირობებულია სინოატრიალური კვანძის განმუხტვათა სიხშირის დაქვეითებით [შენიშვნა: აღსანიშნავია, რომ ცდომილი ნერვი გულის მუშაობას აცეტილქოლინის სინოატრიალური კვანძში გამოთავისუფლებით არეგულირებს].

2. არტერიული წნევის დაქვეითება: აცეტილქოლინის ინექცია ინვეს ვაზოდილატაციასა და არტერიული წნევის დაქვეითებას, რაც განპირობებულია აცეტილქოლინის არაპირდაპირი მოქმედებით. აცეტილქოლინი ააქტიურებს სისხლძარღვების გლუვი კუნთის ენდოთელურ უჯრედებში არსებულ M_3 რეცეპტორებს, რის შედეგადაც არგინინიდან აზოტის ოქსიდი წარმოიქმნება. აზოტის ოქსიდი სისხლძარღვის გლუვი კუნთის უჯრედებისკენ დიფუნდირებს და პროტეინკინაზა G-ის წარმოქმნას ასტიმულირებს, რაც ჰიპერპოლარიზაციასა და გლუვი კუნთის რელაქსაციას ინვეს (ფოსფოდიესთერაზა 3-ის ინჰიბირებით). აცეტილქოლინის დიდი რაოდენობა უშუალოდ სისხლში არასდროს თავისუფლდება, ამიტომ სისხლძარღვების ქოლინერგული რეცეპტორების ფუნქციონირება მხოლოდ ქოლინერგული საშუალებების მიღების შემდეგ აღინიშნება. ატროპინი ბლოკავს მუსკარინულ რეცეპტორებს, ამიტომ აინჰიბირებს აცეტილქოლინით განპირობებულ ვაზოდილატაციას.



სურათი 4.5

ზოგიერთი ქოლინერგული აგონისტის სტრუქტურული დახასიათება.



3. სხვა ეფექტები: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში აცეტილქოლინი ზრდის ნერწყვისა და ნაწლავურ სეკრეციას, აგრეთვე, ასტიმულირებს ნაწლავების პერისტალტიკას. აცეტილქოლინის გავლენით ხშირდება ბრონქული სეკრეციაც. შარდსასქესო სისტემაში აცეტილქოლინი ზრდის შარდის ბუშტის დეტრუზორული კუნთის ტონუსს, რაც იწვევს შარდის გამოდევნას. აცეტილქოლინი ასტიმულირებს თვალის წამწამოვანი კუნთის კუმშვადობას, რაც განაპირობებს ახლომდებარე საგნებისადმი თვალის ფოკუსირების უნარის ზრდას. იგი ასტიმულირებს, აგრეთვე, ფერადი გარსის ირგვლივ კუნთს და იწვევს მيوზს (გუგის მნიშვნელოვანი შევიწროება). მيوზის გამოწვევის მიზნით, თვალზე ქირურგიული პროცედურის ჩატარების დროს მიმართავენ აცეტილქოლინის (1% ხსნარი) ინსტალაციას თვალის წინა საკანში.

ბ. ბეთანექოლი

ბეთანექოლი სტრუქტურულად აცეტილქოლინის მსგავსია. მის სტრუქტურაში აცეტატი ჩანაცვლებულია კარბამატით, ხოლო ქოლინი მეთილირებულია (*სურათი 4.5*), აქედან გამომდინარე, იგი აცეტილქოლინესთერაზას გავლენით ვერ ჰიდროლიზდება (კარბამის მჟავას გამო) და მისი ინაქტივაცია სხვა ესთერაზებზეა დამოკიდებული. მიუხედავად დამახასიათებელი ძლიერი მუსკარინული აქტივობისა, *ბეთანექოლი* ვერ მოქმედებს ნიკოტინურ რეცეპტორებზე (მეთილური ჯგუფის გამო). *ბეთანექოლის* მოქმედება ძირითადად შარდის ბუშტის გლუვ კუნთსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე ვრცელდება. *ბეთანექოლის* მოქმედების ხანგრძლივობა 1 საათია.

1. მოქმედება: *ბეთანექოლი* უშუალოდ ასტიმულირებს მუსკარინულ რეცეპტორებს. ის ზრდის ნაწლავების ტონუსს, ახშირებს პერისტალტიკას და ასტიმულირებს შარდის ბუშტის დეტრუზორს, ხოლო ტრიგონსა და სფინქტერს ადუნებს, შესაბამისად, ხელს უწყობს შარდვას.

2. თერაპიული გამოყენება: უროლოგიურ პრაქტიკაში *ბეთანექოლი* ატონური შარდის ბუშტის სტიმულაციის მიზნით ინიშნება, განსაკუთრებით მშობიარობის დროს და ოპერაციების შემდგომ პერიოდში, აგრეთვე, შარდის არაობსტრუქციული შეკავებისას. *ბეთანექოლი* გამოიყენება ნეიროგენული ატონიისა და მეგაკოლონის შემთხვევებშიც.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ბეთანექოლი* იწვევს ქოლინერგულ გენერალიზებულ სტიმულაციას (*სურათი 4.6*) – ოფლიანობას, ნერწყვდენას, წამოწითლებას, არტერიული წნევის დაქვეითებას, გულისრევას, მუცლის ტკივილს, ფაღარათსა და ბრონქოსპაზმს. *ბეთანექოლით* განპირობებული კარდიოვასკულარული მოვლენების ან ბრონქოსპაზმის საწინააღმდეგოდ რეკომენდებულია *ატროპინის* სულფატის გამოყენება.

გ. კარბაქოლი (კარბამილქოლინი)

კარბაქოლს ახასიათებს როგორც მუსკარინული ისე, ნიკოტინური აქტივობა. ბეტანექოლის მსგავსად, კარბაქოლიც კარბამის მჟავას ესთერია (იხ. სურათი 4.5), ამიტომ აცეტილქოლინესთერაზასათვის ის სუსტი სუბსტრატია. ისიც სხვა ესთერაზების მიერ ბიოტრანსფორმირდება, მაგრამ ბეტანექოლთან შედარებით, ეს პროცესი უფრო ხანგრძლივია.

- 1. მოქმედება:** განგლიომასტიმულირებელი აქტივობის გამო, კარბაქოლი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს, როგორც გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე ისე, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ იგი თავდაპირველად ასტიმულირებს ამ სისტემებს, ხოლო შემდეგ კი აინჰიბირებს. ნიკოტინური აქტივობის გამო, იგი ხელს უწყობს ეპინეფრინის გამოთავისუფლებას თირკმელზედა ჯირკვლიდან. თვალში ლოკალურად გამოყენებისას კარბაქოლი იმეორებს აცეტილქოლინის მახასიათებელ მოვლენებს – ინვევს მიოზსა და აკომოდაციის სპაზმს (თვალის წამწამოვანი კუნთის ხანგრძლივი შეკუმშვა).
- 2. თერაპიული გამოყენება:** მაღალი სიძლიერის, არასელექციურობისა და შედარებით ხანგრძლივი ეფექტების გამო, თერაპიულ პრაქტიკაში კარბაქოლი იშვიათად გამოიყენება. გამოწვეულია გლაუკომის შემთხვევები, რომლის სამკურნალოდაც იგი მიოზური საშუალების სახით მოიხმარება (ავიწროებს გუგებს და აქვეითებს თვალშიდა წნევას).
- 3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ოფთალმოლოგიური დოზებით გამოყენებისას კარბაქოლი არ შეინოვება (მეოთხეული ამინია) და ამიტომ მას სისტემური გვერდითი მოვლენები თითქმის არ ახასიათებს.

დ. პილოკარპინი

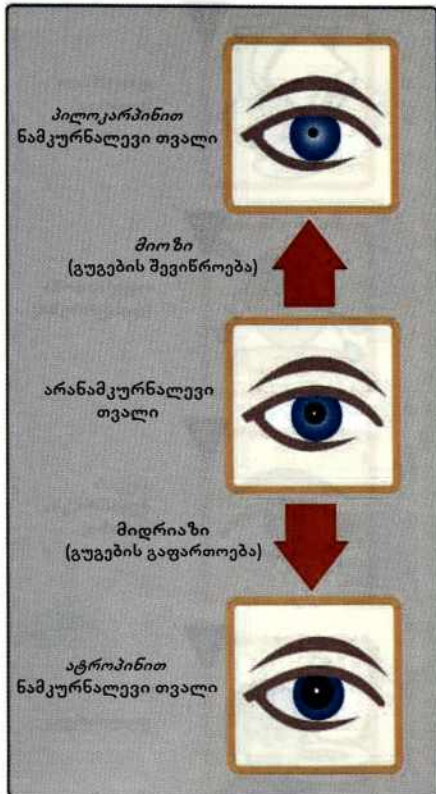
აღკალოიდი პილოკარპინი მესამეული ამინია. იგი მდგრადია აცეტილქოლინესთერაზით განპირობებული ჰიდროლიზის მიმართ (სურათი 4.5). აცეტილქოლინთან და მის ნაწარმებთან შედარებით, პილოკარპინი გაცილებით სუსტია, თუმცა, მუხტი არ გააჩნია და ამიტომ მისი თერაპიული დოზებიც კი ადვილად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერის. პილოკარპინი ავლენს მუსკარინულ აქტივობას და ძირითადად ოფთალმოლოგიურ პრაქტიკაში გამოიყენება.

- 1. მოქმედება:** თვალში ადგილობრივად გამოყენებისას პილოკარპინისწრაფად ინვევს მიოზსა და წამწამოვანი კუნთის შეკუმშვას. თვალის გუგა ვიწროვდება და ვითარდება აკომოდაციის სპაზმი; მხედველობა ფიქსირდება გარკვეულ დისტანციაზე და შეუძლებელი ხდება საგნის ფოკუსირება (სურათი 4.7) [შენიშვნა: მუსკარინობლოკატორის, ატროპინის, საპირისპირო ეფექტები თვალზე]. პილოკარპინი სეკრეცი-



სურათი 4.6

ქოლინერგული საშუალებების ზოგიერთი არასასურველი ეფექტი.



ურათი 4.7

პილოკარპინისა და ატროპინის ზეგავლენა თვალის ფერად გარსსა და წამწამოვან კუნთზე.

ის ერთ-ერთი ყველაზე ძლიერი სტიმულატორია, მაგ.: ოფლის, ნერწყვისა ცრემლდენის, მაგრამ არასელექციურობის გამო, ამ მოვლენების გამოწვევის მიზნით არ ინიშნება. თუმცა, სალივაციის გასაძლიერებლად, რეკომენდებულია მისი გამოყენება თავისა და კისრის მიდამოს დასხივებით გამოწვეული ქსეროსტომიის საწინააღმდეგოდ. „შაგრენის“ სინდრომს, რომელსაც პირისა და თვალბის სიმშრალე ახასიათებს, ორალური პილოკარპინითა (ტაბლეტებით) და ქოლინერგული ცევიმელინით მკურნალობენ (ცევიმელინი ქოლინერგული საშუალებაა, რომლის გამოყენებაც ასევე შეზღუდულია მისი არასპეციფიკური მოქმედების გამო).

2. თერაპიული გამოყენება გლაუკომის დროს: პილოკარპინი გლაუკომის სამკურნალოდ გამოიყენება. იგი არჩევის პრეპარატია გლაუკომის ორივე ფორმის დროს (როგორც ვიწროკუთხოვანი, ანუ დახურულკუთხოვანი ისე, ღიაკუთხოვანი) დროს თვალშიდა წნევის გადაუდებელი, ძალზე სწრაფი დაქვეითების საჭიროებისას. პილოკარპინი განსაკუთრებით ეფექტურად ხსნის შლემის არხის გარშემო არსებულ ტრამბეკულურ ბადეს, აძლიერებს თვალის ნამის დრენირებას და დაუყოვნებლივ (რამდენიმე წუთში) აქვეითებს თვალშიდა წნევას. ამ ეფექტის ხანგრძლივობა 4-8 საათია. დასაშვებია მისი განმეორებით მიღება. ორგანოფოსფატი ექოთიოპატი აინჰიბირებს აცეტილქოლინესთერაზას და იწვევს იმავე, მაგრამ უფრო ხანგრძლივ ეფექტს [შენიშვნა: კარბოანჰიდრაზას ადგილობრივი ინჰიბიტორი დორზოლა-მიდი და ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორი თიმოლოლი გლაუკომის ქრონიკულად სამკურნალო ეფექტური საშუალებებია, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ისინი თვალშიდა წნევის სწრაფი დაქვეითების მიზნით არასდროს გამოიყენება]. პილოკარპინის მიოზური მოქმედება ატროპინით განპირობებული მიდრიაზის საწინააღმდეგოდაც მოიხმარება.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: პილოკარპინი იწვევს მხედველობის გაორებას, ღამის სიბრმავესა და წარბის ტკივილს. ამ წამლით განპირობებულ მოწამვლას ახასიათებს ისეთი პარასიმპათური მოვლენების გაძლიერება, როგორიცაა ოფლის პროფუზული დენა (დიაფორეზი) და სალივაცია. იგივე მოვლენები ახასიათებს Inocybe-ს სახეობის სოკოთი მოწამვლას. პილოკარპინით მოწამვლის დროს პარენტერული ატროპინის ჰემატო-ენცეფალური ბარიერის გადამკვეთი დოზა ინიშნება.

V. არაპირდაპირი მოქმედების ქოლინერგული აგონისტები: ანტიქოლინესთერაზულაზი (შეატევადი)

ფერმენტი აცეტილქოლინესთერაზა სპეციფიკურად მოქმედებს აცეტილქოლინზე – ანეიტრალებს მის მოქმედებას, რადგან შლის ქოლინად და აცეტატად. მემბრანასთან შეკავშირებული

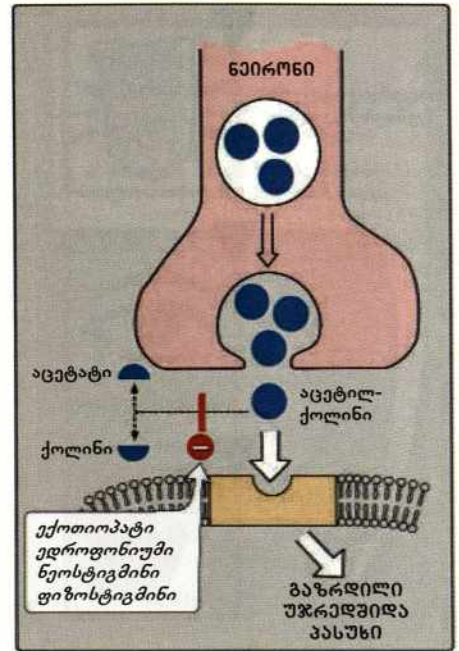
აცეტილქოლინესთერაზა როგორც პრესინაფსურად ისე, პოსტსინაფსურად ნერვულ დაბოლოებაშია ლოკალიზებული. არაპირდაპირი ზეგავლენით, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ავლენს ქოლინერგულ მოქმედებას: ისინი ახანგრძლივებს ენდოგენური აცეტილქოლინის არსებობას ქოლინერგულ ნერვულ ტერმინალში, ამიტომ ხელს უწყობს სინაფსურ ნაპრალში ენდოგენური აცეტილქოლინის დაგროვებას (სურათი 4.8). ამ ნამლებს ახასიათებს აცეტილქოლინის მოქმედების გაძლიერება სხეულში ლოკალიზებულ ყველა ქოლინორეცეპტორზე, ანუ როგორც ავტონომიური ნერვული სისტემის მუსკარინულ და ნიკოტინურ რეცეპტორებზე ისე, თავის ტვინსა და ნერვ-კუნთოვან შენაერთში ლოკალიზებულ ქოლინორეცეპტორებზე. მოქმედების ხანგრძლივობის მიხედვით, აცეტილქოლინესთერაზას შექცევადი ინჰიბიტორები ორ ჯგუფად იყოფა: ხანმოკლე და საშუალო ხანგრძლივობის საშუალებებად.

ა. ედროფონიუმი

ედროფონიუმი აცეტილქოლინესთერაზას შექცევადი, ხანმოკლე მოქმედების ინჰიბიტორების პროტოტიპია. იგი შექცევადად უკავშირდება აცეტილქოლინესთერაზას აქტიურ ცენტრს, რითიც ხელს უშლის აცეტილქოლინის ჰიდროლიზს. *ედროფონიუმი* სწრაფად შეიწოვება, ხოლო სწრაფი თირკმლის-მიერი ელიმინაციის გამო მისი მოქმედება ხანმოკლეა (10-დან – 20 წუთამდე). *ედროფონიუმი* მეოთხეული ამინია, ამიტომ მხოლოდ პერიფერიულად მოქმედებს. იგი „მიასთენია გრავის“ დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება. ამ აუტოიმუნური დაავადების დროს ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ნიკოტინური რეცეპტორების სანაწილმდეგო ანტისხეულები გამომუშავდება. დეგრადაციის გამო, რეცეპტორების მხოლოდ მცირე რაოდენობა ურთიერთქმედებს ნეიროტრანსმიტერთან. *ედროფონიუმის* ინტრავენური ინექცია კუნთების ძალის გარდამავალ გაძლიერებას იწვევს. მისი მოხმარებისას საჭიროა სიფრთხილე, რადგან ნამლის ზედმეტმა რაოდენობამ შესაძლოა, ქოლინერგული კრიზი გამოიწვიოს (ანტიდოტად *ატროპინი* გამოიყენება). *ედროფონიუმის* გამოყენება შესაძლებელია აგრეთვე ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობის შესაფასებლად, ქოლინერგული და მიასთენიური კრიზების დიფერენცირებისა და არადეპოლარიზაციული მიორელაქსანტების მოქმედების შეწყვეტის მიზნით. ამჟამად ხელმისაწვდომია უფრო უსაფრთხო და მოსახერხებელი სხვა საშუალებები და ამიტომ *ედროფონიუმი* შეზღუდულად გამოიყენება.

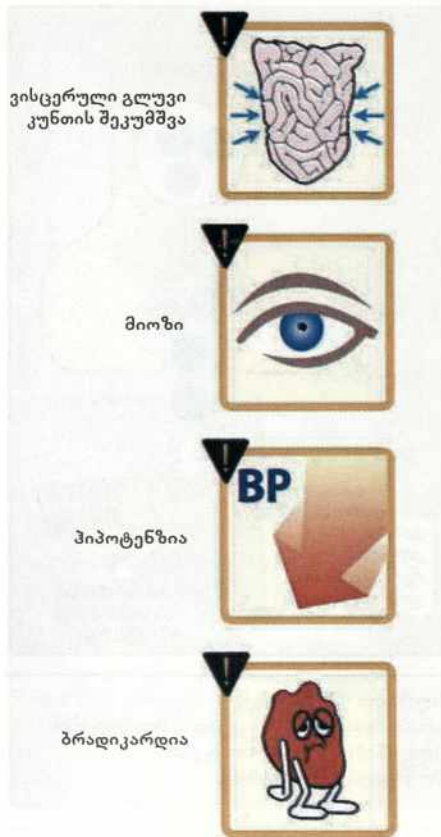
ბ. ფიზოსტიგმინი

მესამეული ამონიუმის ნაერთი *ფიზოსტიგმინი* აზოტოვანი კარბამის მჟავას ეთერია. იგი ფერმენტ აცეტილქოლინესთერაზას სუბსტრატია და ბუნებრივად მცენარეებში გვხვდება. აცეტილქოლინესთერაზას მეშვეობით *ფიზოსტიგმინი* კარბამოილებულ, შედარებით მდგრად შუალედურ პროდუქტად გარდაიქმნება და ფერმენტის დროებით, შექცევად ინაქტივა-



სურათი 4.8

არაპირდაპირი (შექცევადი) მოქმედების ქოლინერგული აგონისტების მოქმედების მექანიზმი.



სურათი 4.9

ფიზოსტიგმინის ზოგიერთი მოქმედება.

ციას განაპირობებს. შედეგად, მთელ ორგანიზმში იზრდება ქოლინერგული აქტივობა.

- 1. მოქმედება:** ფიზოსტიგმინი ავტონომიური ნერვული სისტემის მუსკარინულ და ნიკოტინურ რეცეპტორებთან ერთად, ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ნიკოტინურ რეცეპტორებსაც ასტიმულირებს, რის გამოც მას მრავალფეროვანი ეფექტი ახასიათებს. მიჩნეულია, რომ ფიზოსტიგმინი საშუალო ხანგრძლივობის პრეპარატია და მისი მოქმედება 30 წთ-დან 2 საათამდე გრძელდება. ფიზოსტიგმინი გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და ასტიმულირებს ცნს-ის ქოლინერგულ უბნებს.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** ფიზოსტიგმინი აძლიერებს ნაწლავების პერისტალტიკას და ზრდის შარდის ბუშტის ტონუსს, რის გამოც ინიშნება ამ ორგანოების ატონიის დროს (სურათი 4.9). ფიზოსტიგმინი ანტიქოლინერგული მოქმედების ისეთი ნამღლებით მონამვლის დროსაც გამოიყენება, როგორიც არის ატროპინი.
- 3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ცნს-ზე ზეგავლენის გამო, ფიზოსტიგმინის მაღალი დოზით გამოყენებისას ვითარდება კრუნჩხვა. მან შესაძლებელია გამოიწვიოს ბრადიკარდია და გულის წუთმოცულობის დაქვეითება. ჩონჩხის კუნთების ნერვ-კუნთოვანი შენაერთების აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბირება განაპირობებს აცეტილქოლინის დაგროვებას, რის შედეგადაც შესაძლოა, განვითარდეს ჩონჩხის კუნთების დამბლა. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ პრეპარატის თერაპიული დოზებით გამოყენებისას ზემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი მოვლენები იშვიათად ვლინდება.

გ. ნეოსტიგმინი

სინთეზური ნაერთი ნეოსტიგმინიც კარბამის მჟავას ეთერი. ფიზოსტიგმინის მსგავსად, ნეოსტიგმინიც შექცევადად აინჰიბირებს აცეტილქოლინესთერაზას.

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ფიზოსტიგმინისაგან განსხვავებით, ნეოსტიგმინი შეიცავს მეოთხეულ აზოტს, რის გამოც იგი უფრო მეტად პოლარულია, ამიტომ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ცუდად შეიწოვება, ვერ კვეთს ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და არ მოქმედებს ცნს-ზე. ფიზოსტიგმინთან შედარებით, ნეოსტიგმინი უფრო ძლიერად მოქმედებს ჩონჩხის კუნთებზე და მას დამბლის გამოწვევამდე შეუძლია კუმშვადობის სტიმულირება. ნეოსტიგმინის მოქმედება საშუალო ხანგრძლივობისაა – 30 წუთიდან 2 საათამდე.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** ნეოსტიგმინი კუჭ-ნაწლავისა და შარდის ბუშტის სტიმულაციის მიზნით გამოიყენება. იგი ტუბოკურარინისა და ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის სხვა კონკურენტული ბლოკატორების ანტიდოტია. ნეოსტიგმინი მიასთენია გრავის სიმპტომური მკურნალობისთვისაც ინიშნება.

$$\text{RSH} = (\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-H.}$$

აცეტილქოლინის აქტივობის აღდგენა ფერმენტის ახალი მოლეკულების სინთეზის შემდეგ ხდება, რასაც გარკვეული დრო ესაჭიროება. აცეტილქოლინის კოვალენტური მოდიფიკაციის შემდეგ, ფოსფორილებული ფერმენტი თავის ერთ-ერთ ეთილურ ჯგუფს ნელ-ნელა ათავისუფლებს. ალკილური ჯგუფის დაკარგვას „დაბერება“ ეწოდება. „დაბერების“ პროცესში შეუძლებელია ფერმენტისა და ნამალს შორის კავშირის გაწყვეტა, ამიტომ „დაბერება“ ხელს უშლის ფერმენტის ქიმიური რეაქტივატორების, მაგ.: *პრა-ლიდოქსიმის* (იხ. ქვემოთ) მოქმედებას.

2. გვერდითი მოვლენები: პრეპარატი იწვევს ქოლინერგულ გენერალიზებულ სტიმულაციას, მოტორული ფუნქციის დამბლასა (რაც იწვევს სუნთქვის გაძნელებას) და კრუნჩხვას. *ექოთიოპატი* იწვევს მნიშვნელოვნად გამოხატულ მი-

ბეთანექოლი - გამოიყენება შარდის შეკაფების სამკურნალოდ. - ძირითადად მუსკარინულ რეცეპტორებს უკავშირდება.	ფიზოსტიგმინი - ზრდის ნაწლავებისა და შარდის ბუშტის აქტივობას. - ენინალმდგეგება ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ცნს-ისა და გულისმიერ მოვლენებს. - ენინალმდგეგება ატროპინის ცნს-ის მხრივ ეფექტებს. - დაუმუხტავი, მესამეული ამინია, რომელიც ცნს-ში გადადის.	რივასტიგმინი, გალანტამინი და დონეპეზილი. - ალცჰეიმერის დაავადების სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია, თუმცა მისი სარგებელი უმნიშვნელოა. - არ ამცირებს ჯანდაცვის ხარჯებს და არ აყოვნებს ინსტიტუციონალიზაციას. - დაავადების საშუალო და მძიმე მიმდინარეობის დროს შესაძლებელია მისი გამოყენება <i>მემანტინთან</i> (N-მეთილ-D-ასპარტატ ანტაგონისტი) ერთად.
კარბაქოლი - თვალის ქირურგიის დროს იწვევს მიოზს. - ღია და დახურულკუთხოვანი გლაუკომის დროს, <i>პილოკარპინის</i> მიმართ ტოლერანტობის შემთხვევაში, გამოიყენება ადგილობრივად თვალში და წნევის დაქვეითების მიზნით.	ნეოსტიგმინი - ამცირებს მუცლის პოსტოპერაციულ დაჭიმულობასა და შარდის შეკაფებას. - გამოიყენება მიასთენია გრავის სამკურნალოდ. <i>ტუბოკურარინის</i> ანტიდოტია - ახასიათებს ხანგრძლივი მოქმედება (0.5 – 2 საათი)	ექოთიოპატი - გამოიყენება ღიაკუთხოვანი გლაუკომის სამკურნალოდ. - ახასიათებს ხანგრძლივი მოქმედება (100 საათი).
პილოკარპინი - გამოიყენება ღია და დახურულკუთხოვანი გლაუკომის დროს, თვალში და წნევის დაქვეითების მიზნით. - უპირატესად მუსკარინულ რეცეპტორებს უკავშირდება. - დაუმუხტავი, მესამეული ამინია, რომელიც ცნს-ში გადადის.	ედროფონიუმი - გამოიყენება მიასთენია გრავის დიაგნოსტიკისთვის. <i>ტუბოკურარინის</i> ანტიდოტია. - ახასიათებს ხანმოკლე მოქმედება (10 – 20 წუთი).	აცეტილქოლინი თვალის ქირურგიის დროს მიოზის გამოწვევის მიზნით.

სურათი 4.11

ზოგიერთი ქოლინერგული აგონისტის მოქმედება ცნს – ცენტრალური ნერვული სისტემა.

ოზს, რის გამოც მას თერაპიულად იყენებენ. თვალში და წნევის ვარდნა თვალის ნამის გაადვილებული მოძრაობის შედეგია. *ატროპინის* მაღალი დოზა ანეიტრალებს *ეკოთიოფატის* მრავალ მუსკარინულ და ზოგიერთ ცენტრალურ ეფექტს.

- 3. თერაპიული გამოყენება:** *ეკოთიოფატის* თვალის წვეთები ღიაკუთხოვანი გლაუკომის მკურნალობისათვის გამოიყენება. ერთჯერადი გამოყენებისას *ეკოთიოფატის* ეფექტის ხანგრძლივობა ერთ კვირამდე გრძელდება. გლაუკომის სამკურნალოდ *ეკოთიოფატი* იშვიათად ინიშნება, რადგან სხვა მრავალ გვერდით მოვლენასთან ერთად, მას კატარაქტის განვითარების რისკიც ახასიათებს. **სურათზე 4.11** მოცემულია ზოგიერთი ქოლინერგული აგონისტის მოქმედება.

VII. აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების ტოქსიკოლოგია

აშშ-ში აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ძირითადად სოფლის მეურნეობაში გამოიყენება, ინსექტიციდების სახით, ამიტომ ხშირია ამ აგენტებით განპირობებული მონამვლის შემთხვევები. გარდა ამისა, ისინი ხშირად სუიციდისა და მკვლელობის მიზნითაც მოიხმარება. სერინის მსგავს ორგანოფოსფატურ ნეირო-პარალიზურ აირებს ქიმიური ტერორიზმისთვისაც იყენებენ. ამ ნაერთების ტოქსიკურობა ნიკოტინური და მუსკარინული სიმპტომებითა და ნიშნებით ვლინდება (ქოლინერგული კრიზისი). ზოგიერთი პრეპარატი პერიფერიულ მოვლენებს იწვევს, ზოგი მათგანის მოქმედება კი მთელ ორგანიზმზე ვრცელდება.

ა. აცეტილქოლინესთერაზას რეაქტივაცია

პრალიდოქსიმს ახასიათებს ინჰიბირებული აცეტილქოლინესთერაზას აღდგენის უნარი. აღსანიშნავია, რომ პრეპარატი ცნს-ში ვერ ხვდება, ამიტომ ორგანოფოსფატებით განპირობებული ცნს-ის მოვლენების სამკურნალოდ არ გამოიყენება. დამუხტული ჯგუფის არსებობა *პრალიდოქსიმს* ფერმენტის ანიონურ უბანთან მიახლოების საშუალებას აძლევს, რის შემდეგაც იგი ორგანოფოსფატიდან აძევებს ფოსფატურ ჯგუფს და ხელს უწყობს ფერმენტის აღდგენას. ალკილირებული ფერმენტის „დაბერებამდე“ გამოყენებისას *პრალიდოქსიმი* ანეიტრალებს ორგანოფოსფატების პერიფერიულ (და არა ცნს-ის) მუსკარინულ, აგრეთვე, ნიკოტინურ ეფექტებს. *პრალიდოქსიმი* ნაკლებად ეფექტურია, შედარებით ახალი ნერვულ-პარალიზური საშუალებებით მონამვლის დროს, რადგან ეს ნაერთები რამდენიმე წამში იწვევს ფერმენტის კომპლექსის „დაბერებას“. *პრალიდოქსიმი* აცეტილქოლინესთერაზას სუსტი ინჰიბიტორია და მისი მაღალი დოზებით გამოყენებისას შესაძლოა, განვითარდეს აცეტილქოლინესთერაზას სხვა ინ-

ჰიპოტორების მსგავსი გვერდითი მოვლენები (სურათები 4.6 და 4.9). გარდა ამისა, პრაღიდოქსიმი არ არის ეფექტური ქოლინესთერაზას შექცევადი ინჰიბიტორებით (მაგ.: ფიზოსტიგმინით) მონამვლის დროს.

ბ. სხვა მკურნალობა

ატროპინი ორგანოფოსფატების მუსკარინული გვერდითი მოვლენების საწინააღმდეგოდ ინიშნება. ეს მოვლენებია: ბრონქიალური სეკრეციის ზრდა და ნერწყვის გამოყოფის მატება, ბრონქოკონსტრიქცია და ბრადიკარდია. კრუნჩხვის საწინააღმდეგოდ დიაზეპამი ინიშნება. შესაძლოა, შეიქმნას ისეთი ზოგადი დამხმარე ღონისძიებების ჩატარების აუცილებლობა, როგორიც არის სასუნთქი გზების გათავისუფლება, ჟანგბადის მიწოდება და ხელოვნური სუნთქვა.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

4.1. ბოტულიზმის ტოქსინი აინჰიბირებს აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას ქოლინერგული ნერვული ტერმინალიდან. ქვემოთ ჩამოთვლილი მოვლენებიდან რომლის გამოწვევა შეუძლია ბოტულიზმის ტოქსინს?

- ა. ჩონჩხის კუნთების დამბლა;
- ბ. მიასთენია გრავის სიმპტომების გაუმჯობესება;
- გ. ნერწყვის სეკრეციის გაძლიერება;
- დ. გულისცემის სიხშირის გაიშვიათება.

სწორი პასუხია ა: ქოლინერგული ნერვული ტერმინალებიდან გამოთავისუფლებული აცეტილქოლინი მოქმედებს ჩონჩხის კუნთების ნიკოტინურ რეცეპტორებზე და იწვევს მათ შეკუმშვას. აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების დათრგუნვა იწვევს დამბლას. მიასთენია გრავის აუტოიმუნური დაავადებაა, რომლის დროსაც გამოიშვება ნიკოტინური რეცეპტორების საწინააღმდეგო ანტისხეულები. აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების დაქვეითება მიასთენია გრავის მიმდინარეობას ამძიმებს (და არა – გაუმჯობესებს). აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების დათრგუნვა ბოტულიზმის ტოქსინით იწვევს სეკრეციის, მათ შორის, ნერწყვის გამოყოფის დაქვეითებას (და არა – გაძლიერებას) და პირის სიმშრალეს, აგრეთვე, გულისცემის სიხშირის, მატებას (და არა – გაიშვიათებას), რასაც ვაგუსის აქტივობის დაქვეითება განაპირობებს.

4.2. ორალური ქირურგიული პროცედურის წინ სტომატოლოგმა გადაწყვიტა პაციენტის მომზადება. ქვემოთ ჩამოთვლილი სტრატეგიებიდან რომელი გამოიწვევს ნერწყვის გამოყოფის დაქვეითებას?

- ა. სანერწყვე ჯირკვლების ნიკოტინური რეცეპტორების გააქტიურება;
- ბ. სანერწყვე ჯირკვლების ნიკოტინური რეცეპტორების ბლოკადა;

სწორი პასუხია ბ: სანერწყვე ჯირკვლები შეიცავს მუსკარინულ რეცეპტორებს (და არა – ნიკოტინურს). სანერწყვე ჯირკვლების მუსკარინული რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს ნერწყვის სეკრეციის ზრდას. სანერწყვე ჯირკვლების ნიკოტინური რეცეპტორების ბლოკადა, მაგ.: ატროპინით, აქვეითებს ნერწყვის სეკრეციას და იწვევს პირის სიმშრალეს.

- გ. სანერწყვე ჯირკვლების მუსკარინული რეცეპტორების გააქტიურება;
- დ. სანერწყვე ჯირკვლების მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკადა.

4.3. აღნიშნეთ მუსკარინული აგონისტის და-მახასიათებელი სისტემური მოვლენა:

- ა. გულისცემის სიხშირის გაიშვიათება (ბრა-დიკარდია);
- ბ. არტერიული წნევის მატება;
- გ. მიდრიაზი (გუგების გაფართოება);
- დ. შარდვის გაიშვიათება;
- ე. ყაბზობა.

4.4. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან ან ფარმაცოლოგიური ჯგუფებიდან თეორიულად რომელი უნდა გამოიყენოს ოფთალმოლოგმა გუგების გასაფართოებლად, თვალის ფსკერის დათვალიერების მიზნით?

- ა. მუსკარინული რეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებები (აგონისტები);
- ბ. მუსკარინული რეცეპტორების დამთრგუნველი საშუალებები (ანტაგონისტები);
- გ. აცეტილქოლინი;
- დ. პილოკარპინი;
- ე. ნეოსტიგმინი.

4.5. ალცჰეიმერის დაავადების დროს დაქვეითებულია თავის ტვინის ქოლინერგული ნეირონების ფუნქცია. ქვემოთ ჩამოთვლილი სტრატეგიებიდან თეორიულად რომელი იქნება ეფექტური ალცჰეიმერის დაავადების სიმპტომების სამკურნალოდ?

- ა. მუსკარინული რეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებები (აგონისტები);
- ბ. მუსკარინული რეცეპტორების დამთრგუნველი საშუალებები (ანტაგონისტები);
- გ. აცეტილქოლინი;
- დ. პილოკარპინი;
- ე. ნეოსტიგმინი.

სწორი პასუხია ა: მუსკარინული აგონისტი უკავშირდება გააქტიურებულ მუსკარინულ რეცეპტორს გულში, ენდოთელურ უჯრედში (სისხლძარღვების), ნაწლავებში, თვალის ფერადი გარსის სფინქტერში, შარდის ბუშტის კედლის კუნთსა და რამდენიმე სხვა ქსოვილში. მუსკარინული რეცეპტორების გააქტიურება აგონისტით იწვევს გულისცემის სიხშირის გაიშვიათებას, თვალის ფერადი გარსის სფინქტერის კუნთის შეკუმშვასა და მიოზს, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკის ზრდას (ფაღარათი და არა ყაბზობა), შარდის ბუშტის კუნთის შეკუმშვას და ახშირებს შარდვას (და არა – აიშვიათებს). სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებში მუსკარინული რეცეპტორების გააქტიურება განაპირობებს აზოტის ჟანგის გამოთავისუფლებას, სისხლძარღვების გაფართოებას და არტერიული წნევის დაქვეითებას (და არა – ზრდას).

სწორი პასუხია ბ: მუსკარინული აგონისტები (მაგ.: აცეტილქოლინი, პილოკარპინი) უკავშირდება თვალის ფერადი გარსის მუსკარინულ რეცეპტორს და იწვევს თვალის ფერადი გარსის სფინქტერის კუნთის შეკუმშვასა და მიოზს. აცეტილქოლინის დონის გაზრდის გამო, ანტიქოლინესთერაზულებიც (მაგ.: ნეოსტიგმინი, ფიზოსტიგმინი) იწვევს მიოზს. მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტები ადუნებს თვალის ფერადი გარსის ირგვლივ კუნთს და აფართოებს გუგას (მიდრიაზი).

სწორი პასუხია გ: ალცჰეიმერის დაავადების დროს ქვეითდება თავის ტვინის ქოლინერგული ნეირონების ფუნქცია, ამიტომ ქოლინერგული რეცეპტორების ინჰიბირება ან აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების დათრგუნვა მდგომარეობას დაამძიმებს. ასევე დაამძიმებს მდგომარეობას აცეტილქოლინესთერაზას გააქტიურება. აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები კი, ამაღლებს აცეტილქოლინის დონეს თავის ტვინში და ამსუბუქებს დაავადების სიმპტომას.

4.6. ფერმაში მცხოვრები ხანდაზმული ქალი მძიმე მდგომარეობით მიიყვანეს გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში. სავარაუდოდ, თვითმკვლელობის მიზნით მან მიიღო რომელიღაც ნაერთი, რადგან მის სანოლთან ნახეს ცარიელი ბოთლი წარწერის გარეშე. მას აღენიშნება ფალარათი, ხშირი შარდვა, კრუნჩხვა, სუნთქვის გაძნელება, მიოზი და ნერწყვდენა. ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელი ესადაგება ამ პაციენტის მდგომარეობას?

- ა. სავარაუდოდ, მან მიიღო ორგანოფოსფატური პესტიციდი;
- ბ. მისი სიმპტომები განპირობებულია სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტიურებით;
- გ. მისი სიმპტომების სამკურნალოდ შესაძლებელია ანტიქოლინესტერაზული საშუალების გამოყენება;
- დ. მისი სიმპტომების სამკურნალოდ შესაძლებელია ქოლინერგული აგონისტის გამოყენება.

4.7. ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორი ზარინი ნერვულ-პარალიზური აქროლადი ნაერთია. ქვემოთ ჩამოთვლილი სიმპტომებიდან რომელი აღენიშნება ზარინით მოწამლულ პაციენტს?

- ა. შარდის შეკავება;
- ბ. ტაქიკარდია;
- გ. გუგების შევიწროება (მიოზი);
- დ. გუგების გაფართოება (მიდრიაზი);
- ე. პირის სიმშრალე.

4.8. სიმსივნის დროს თავისა და კისრის მიდამოს დასხივება იწვევს ნერწყვის გამოყოფის დაქვეითებასა და პირის სიმშრალეს. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან ან ფარმაცოლოგიური ჯგუფებიდან რომელი არ გამოიყენება ამ მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად?

- ა. მუსკარინული ანტაგონისტები;
- ბ. მუსკარინული აგონისტები;
- გ. ანტიქოლინესტერაზული საშუალებები;
- დ. პილოკარპინი;
- ე. ნეოსტიგმინი.

სწორი პასუხია ა: სიმპტომების მიხედვით სავარაუდოდ, პაციენტს ქოლინერგული კრიზისი აღენიშნება. რადგან პაციენტი ცხოვრობს ფერმაში, ხოლო სიმპტომების მიხედვით ქოლინერგული კრიზისი დგინდება (ჩვეულებრივ, ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორებით განპირობებული), შესაძლოა დავუშვათ, რომ მან ორგანოფოსფატური პესტიციდი (ქოლინესტერაზას შეუქცევადი ინჰიბიტორი) მიიღო. აქედან გამომდინარე, ანტიქოლინესტერაზული საშუალება, ან ქოლინერგული აგონისტი დაამძიმებს მის მდგომარეობას. სიმპტომები არ უნდა იყოს გამომწვეული სიმპათიკური აქტივაციით, რადგან ამ მდგომარეობას ქოლინერგული კრიზისის საპირისპირო ნიშნები ახასიათებს.

პრეპარატების სიმსივნის მდგომარეობის მართვად

სწორი პასუხია გ: ზარინი ნერვულ-პარალიზური აქროლადი აირია. იგი აინჰიბირებს ქოლინესტერაზას და ამაღლებს აცეტილქოლინის დონეს. აქედან გამომდინარე, ზარინით მოწამლულ პაციენტს აღენიშნება ქოლინერგული კრიზისი (გაძლიერებული შარდვა, ბრადიკარდია, გაძლიერებული სეკრეცია, გუგების შევიწროება და ა.შ.). შარდის შეკავება, ტაქიკარდია, მიდრიაზი და პირის სიმშრალე ჩვეულებრივ მუსკარინული ანტაგონისტებისთვის დამახასიათებელი გვერდითი მოვლენებია.

სწორი პასუხია ა: სანერწყვე ჯირკვლების მუსკარინული რეცეპტორების სტიმულაცია იწვევს ნერწყვის გამოყოფის გაძლიერებას. თეორიულად, ამის მიღწევა შესაძლებელია ისეთი მუსკარინული აგონისტების გამოყენებით, როგორებიც არის პილოკარპინი ან ანტიქოლინესტერაზული საშუალებები, მაგ.: ნეოსტიგმინი (ამაღლებს აცეტილქოლინის დონეს). მუსკარინული ანტაგონისტები (ანტიქოლინერგული) აქვეითებს ნერწყვის გამოყოფას, ამიტომ ისინი გააუარესებს მდგომარეობას.

4.9. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან ან ფარმაკოლოგიური ჯგუფებიდან რომელი გამოიყენება მიასთენია გრავის სიმპტომური მკურნალობისთვის?

- ა. ნიკოტინური ანტაგონისტები;
- ბ. მუსკარინული აგონისტები;
- გ. მუსკარინული ანტაგონისტები;
- დ. ანტიქოლინესთერაზული საშუალებები.

4.10. მცენარე *Atropa belladonna* შეიცავს ატროპინს (მუსკარინულ ანტაგონისტს). ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან ან ფარმაკოლოგიური ჯგუფებიდან რომელი გამოიყენება *Atropa belladonna*-თი მოწამვლის დროს?

- ა. მალათიონი;
- ბ. ფიზოსტიგმინი;
- გ. მუსკარინული ანტაგონისტები;
- დ. ნიკოტინური ანტაგონისტები.

სწორი პასუხია დ: მიასთენია გრავის აუტოიმუნური დაავადებაა. ნიკოტინური რეცეპტორების საწინააღმდეგო ანტისხეულები აქვეითებს ჩონჩხის კუნთების ნიკოტინური რეცეპტორების ფუნქციას. სიმპტომატიკის შემსუბუქება ნერვ-კუნთოვან შენაერთში შესაძლებელია აცეტილქოლინის დონის ასამაღლებელი ნებისმიერი წამლით. მუსკარინული აგონისტები არ მოქმედებს მიასთენია გრავის სიმპტომებზე, ნიკოტინური ანტაგონისტები კი, ამძიმებს დაავადების მიმდინარეობას.

სწორი პასუხია გ: ატროპინი მუსკარინული რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტია და იგი ანტიქოლინერგულ მოვლენებს იწვევს. მუსკარინული აგონისტები და აცეტილქოლინის დონის ასამაღლებელი ნებისმიერი ნაერთი ანეიტრალებს ატროპინისეულ მოვლენებს, მაგ.: ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები, როგორებიც არის მალათიონი და ფიზოსტიგმინი. მაგრამ მალათიონი აცეტილქოლინესთერაზას შეუქცევადი ინჰიბიტორია და პაციენტების სისტემური მკურნალობისთვის არ გამოიყენება. მუსკარინული ანტაგონისტები დაამძიმებს ატროპინით მოწამვლის სიმპტომებს. ნიკოტინური ანტაგონისტები იმოქმედებს პარასიმპათიკური განგლიების ნიკოტინურ რეცეპტორებზე, შეზღუდავს აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას და დაამძიმებს პაციენტის მდგომარეობას.

ქოლინერგული ანტაგონისტები

რაჯან რადჰაკრიშნანი, თომას ბ. ვალენი

5

I. შესავალი

„ქოლინერგული ანტაგონისტები“ ზოგადი ტერმინია, ის მოი-
აზრებს იმ ნივთიერებებს, რომლებიც ქოლინორეცეპტორებს უკა-
ვშირდება (მუსკარინულს ან ნიკოტინურს) და ხელს უშლის აცე-
ტილქოლინის, ან სხვა ქოლინერგული აგონისტების მოქმედებას.
ამ ნაერთებიდან კლინიკურად ყველაზე ფართოდ მუსკარინული
რეცეპტორების სელექციური ბლოკატორები გამოიყენება. ხში-
რად, მათ ანტიქოლინერგულ (მცდარი ტერმინია, რადგან ისინი
მხოლოდ მუსკარინულ რეცეპტორებს აინჰიბირებს), ანტიმუს-
კარინულ (უფრო ზუსტი ტერმინია), ან პარასიმპათოლიზურ სა-
შუალებებსაც უწოდებენ. ისინი პარასიმპათიკური ინერვაციის
გავლენას სიმპათიკურ ინერვაციაზე გავლენის გარეშე თრგუნავს.
ქოლინერგული ანტაგონისტების მეორე ჯგუფი, განგლიობლოკა-
ტორები, უპირატესად პარასიმპათიკური და სიმპათიკური განგ-
ლიების ნიკოტინურ რეცეპტორებზე მოქმედებს. ანტიქოლინერ-
გული საშუალებების ეს ჯგუფი კლინიკურად ყველაზე ნაკლებად
გამოიყენება. ქოლინერგული ანტაგონისტების მესამე ჯგუფი,
ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორები (პერიფერიული მიო-
რელაქსანტები), ხელს უშლის ჩონჩხის კუნთებისკენ ეფერენტუ-
ლი იმპულსების გადაცემას. ისინი საანესთეზიო საშუალებების
დამხმარე აგენტების სახით გამოიყენება ქირურგიული პროცე-
დურების დროს. წიგნის მოცემულ თავში განხილული ქოლინერ-
გული ანტაგონისტები შეჯამებულია სურათზე 5.1.

II. ანტიმუსკარინული საშუალებები

ანტიმუსკარინული საშუალებების სახელით ცნობილი პრეპა-
რატები (მაგ.: ატროპინი და სკოპოლამინი) ბლოკავს მუსკარინულ
რეცეპტორებს (სურათი 5.2), რის შედეგადაც მთლიანად აინჰიბი-
რებს მუსკარინულ ფუნქციას. ამასთანავე, ისინი თრგუნავს ტრან-
სმიტერის მიხედვით ქოლინერგულ, რამდენიმე განსხვავებულ
სიმპათიკურ ნეირონს, მაგ.: სანერწყვე და საოფლე ჯირკვლების
მაინერვირებელ ნეირონებს. არ მოქმედებს ნიკოტინურ რეცეპ-
ტორებზე, ამიტომ ანტიქოლინერგული საშუალებები (უფრო
ზუსტად ანტიმუსკარინული) თითქმის არ ახდენს გავლენას ნერვ-
კუნთოვან შენაერთსა და ავტონომიურ განგლიაზე. ქოლინობლო-
კატორები მრავალი კლინიკური სიტუაციის დროს გამოიყენე-
ბა [შენიშვნა: აღსანიშნავია, რომ ანტიმუსკარინული აქტივობა

ანტიმუსკარინული საშუალებები

ატროპინი	იზოპროპი	ატროპინი
ბენზტროპინი	კოპრინი	
ციკლოპენტოლატი	აკ-პენტოლატი,	ციკლოპენტი
დარიფენაცილი	ენაგლასი	
ფესოტეროლინი	ტოპირაზი	
იპრატროპიუმი	ატროპინი	
ოქსიბუტინინი	დიტროპინი, გალნიპი,	ოქსიტროპინი
სკოპოლამინი	იზოპროპილინი, სკოპოპი,	ტრანსდერმ
	სკოპი	
სოლიფენაცილი	პეზიპარა	
ტიოტროპიუმი	საიპრა პენდინაგლი	
ტოლტროლინი	დარტოლი	
ტრიპეფსიფენიდილი	არტანი	
ტროპიკამიდი	მიდრიატილი,	ტროპიკამიდი
	ტროპიკამიდი	
ტროსპიუმი	ქოლინერგული საშუალებები	

განგლიობლოკატორები

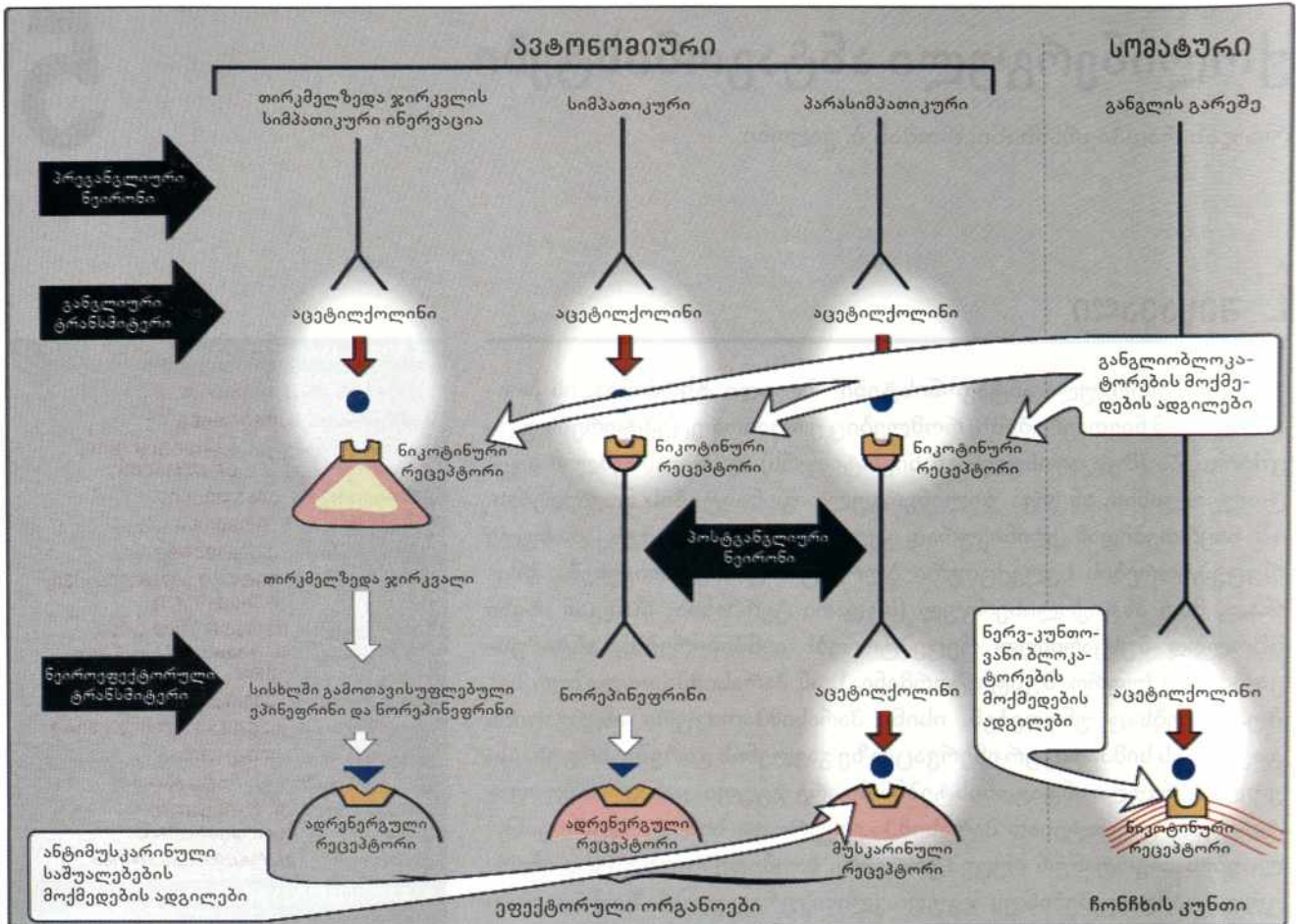
ნიკოტინი	კოპრინი, ნიკოტინი, ნიკოტინი,	ნიკოტინი
	ნიკოტინი	

ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორები

ციკლოპენტოლატი	ნიკოტინი	
პანკურონიუმი	პანკურონი	
როკურონიუმი	ზამპრონი	
სუქცინილქოლინი	ანატილინი, პეპლიტინი	
ვეკურონიუმი	გოლოლ გენერალური	

სურათი 5.1

ქოლინერგული ანტაგონისტები.



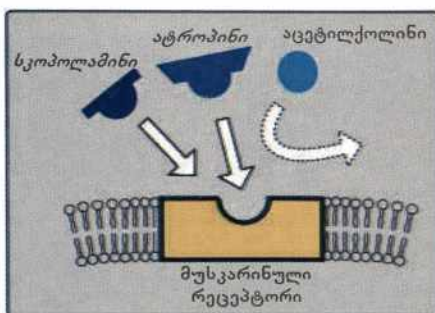
სურათი 5.2

ქოლინერგული ანტაგონისტების მოქმედების ადგილები.

მრავალ ანტიჰისტამინურ საშუალებასა და ანტიდებრესანტებს (ძირითადად ტრიციკლებს) ახასიათებს).

ა. ატროპინი

შმაგას (*Belladonna*) ალკალოიდი *ატროპინი* მესამეული ამინია. მას მუსკარინული რეცეპტორების მიმართ მაღალი აფინურობა ახასიათებს, ამიტომ უკავშირდება მათ და კონკურენციას უწევს აცეტილქოლინისა და მუსკარინული რეცეპტორების ურთიერთქმედებას (სურათი 5.3). *ატროპინი* მოქმედებს როგორც ცენტრალურად ისე, პერიფერიულად. ზოგადად, *ატროპინის* მოქმედება 4 საათის განმავლობაში გრძელდება, თუმცა თვალზე მისი ადგილობრივი გავლენა გაცილებით ხანგრძლივია და თვალის წვეთების სახით გამოყენებისას *ატროპინის* მოქმედება რამდენიმე დღის განმავლობაში გრძელდება. ნეიროეფექტორულ ორგანოებს *ატროპინის* მიმართ განსხვავებული მგრძნობელობა ახასიათებს – ყველაზე მაღალი მაინჰიბირებელი ეფექტი ვლინდება ბრონქულ ქსოვილზე, აგრეთვე, ოფლისა და ნერწყვის სეკრეციაზე (სურათი 5.4)



სურათი 5.3

ატროპინი და *სკოპოლამინი* კონკურენციას უწევს აცეტილქოლინს მუსკარინული რეცეპტორის დაკავებაში.

1. მოქმედება

ა. **თვალის:** ატროპინი აინჰიბირებს ნებისმიერ მუსკარინულ აქტივობას თვალზე, რის შედეგადაც იწვევს მიდრიაზს (გუგების გაფართოება), სინათლის მიმართ გუგების მგრძნობელობის დაკარგვასა და ციკლოპლეგიას (ახლომდებარე საგნების ფოკუსირების უნარის დაკარგვა). დახურულკუთხოვანი გლაუკომის დროს ატროპინმა შესაძლოა, თვალშიდა წნევის სახიფათო დონემდე ზრდა გამოიწვიოს.

ბ. **კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი (კნტ):** ატროპინის (აქტიური იზომერის, L-ჰიოსცამინის სახით) გამოყენება შესაძლებელია ანტისპაზმოიდურ საშუალებად – კნტ-ის აქტივობის დასაქვეითებლად. ამ ეფექტის გამომწვევ ხელმისაწვდომ წამლებს შორის, ატროპინი და სკოპოლამინი (განხილულია ქვემოთ) სავარაუდოდ, ყველაზე ძლიერი პრეპარატებია. ატროპინი და სკოპოლამინი აქვეითებს კუჭის მოტორიკას, მაგრამ მნიშვნელოვნად ვერ თრგუნავს მარილმჟავას სეკრეციას, ამიტომ ისინი არ გამოიყენება პეპტიური წყლულის სამკურნალოდ [შენიშვნა: M_1 -მუსკარინული რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტი – პირენზეპინი სხვა სისტემებზე ანტაგონისტური გავლენის გარეშე აქვეითებს მარილმჟავას სეკრეციას]. სპაზმების მომხსნელი დოზით გამოყენებისას ატროპინი ამცირებს ნერწყვის გამოყოფას, მოქმედებს აკომოდაციასა და შარდვაზე. ამ მოვლენების გამო ხშირად ძნელდება პაციენტების დათანხმება ატროპინით მკურნალობაზე.

გ. **გულ-სისხლძარღვთა სისტემა:** კარდიოვასკულურ სისტემაზე ატროპინი დოზა-დამოკიდებულ გავლენას ახდენს და არასასურველ გვერდით მოვლენებს იწვევს (სურათი 5.4). მცირე დოზით მიღების შემთხვევაში, იგი აიშვიათებს გულის შეკუმშვათა სიხშირეს (ბრადიკარდია). ეს განპირობებულია ნეირონების პრესინაფსური, მაინჰიბირებელი M_1 რეცეპტორების ბლოკადითა და აცეტილქოლინის გამოთავისუფლების ზრდით. დიდი დოზით მიღების შემთხვევაში ატროპინი ბლოკავს სინოატრიული კვანძის M_2 რეცეპტორებს და იწვევს გულის შეკუმშვათა სიხშირის პროგრესულ მატებას.

დ. **სეკრეცია:** ატროპინი ბლოკავს სანერწყვე ჯირკვლების სეკრეციას და აშრობს პირის ღრუს ლორწოვან გარსს (ქსეროსტომია). სანერწყვე ჯირკვლები განსაკუთრებულად მგრძნობიარეა ატროპინის მიმართ. ატროპინი მოქმედებს საოფლე და საცრემლე ჯირკვლებზეც [შენიშვნა: ატროპინის მიერ საოფლე ჯირკვლების ფუნქციის დათრგუნვა იწვევს სხეულის ტემპერატურის მომატე-



სურათი 5.4
ატროპინის დოზა-დამოკიდებული ეფექტები.

ბას, რაც განსაკუთრებით სახიფათოა ბავშვებისა და ხან-
დაზმულებისათვის].

2. თერაპიული გამოყენება:

ა. **ოფთალმოლოგიური:** ადგილობრივად გამოყენებისას, *ატროპინი* იწვევს როგორც მიდრიაზულ ისე, ციკლო-
პლეგურ ეფექტებს. იგი თვალის აკომოდაციურ ფუნქ-
ციაზე მნიშვნელოვანი გავლენის გარეშე, იძლევა თვა-
ლის რეფრაქციული დარღვევების კვლევის საშუალე-
ბას. ხანმოკლე მოქმედების (6-დან 24 საათამდე) ანტი-
მუსკარინულმა საშუალებებმა (*ციკლოპენტოლატი* და
ტროპიკამიდი) ფართოდ ჩაანაცვლა *ატროპინი*, რადგან
ატროპინით განპირობებული მიდრიაზის ხანგრძლივობა
7-დან 14 დღემდე გრძელდება [შენიშვნა: ციკლოპლეგი-
ის აუცილებლობის არარსებობის შემთხვევაში, გუგების
გასაფართოებლად უპირატესად *ფენილეფრინს* ან მის
მსგავს α -ადრენერგულ საშუალებებს იყენებენ].

ბ. **სპაზმოლიზური:** კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოსადუნებ-
ლად, *ატროპინი* სპაზმოლიზური საშუალების სახით გა-
მოიყენება.

გ. **გულ-სისხლძარღვთა:** *ატროპინი* სხვადასხვა ეტიოლო-
გიის ბრადიკარდიის სამკურნალოდ ინიშნება.

დ. **სეკრეციის სანინალმდეგო საშუალება:** ზოგჯერ, ზე-
და და ქვედა სასუნთქი გზების სეკრეციის დათრგუნვის
მიზნით *ატროპინი* ქირურგიული პროცედურის წინ გა-
მოიყენება ანტისეკრეტორული საშუალების სახით.

ე. **ქოლინერგული აგონისტების ანტიდოტი:** ორგანოფო-
სფატებით (ინსექტიციდები და ნეირო-პარალიზური
აირები), მედიცინაში აპრობირებული ქოლინესთერაზას
ინჰიბიტორებითა და ზოგიერთი სოკოთი (კერძოდ, სო-
კოები, რომლებიც შეიცავს ქოლინესთერაზას მაინჰი-
ბირებელი თვისების მქონე ქოლინერგულ ნივთიერე-
ბებს) მოწამვლის დროს *ატროპინი* ინიშნება. მოწამვლის
შემთხვევაში საჭიროა ანტაგონისტის მასიური დოზის
ხანგრძლივად გამოყენება. *ატროპინის* ჰემატოენცეფა-
ლური ბარიერის გადაკვეთის უნარს განსაკუთრებით
დიდი მნიშვნელობა აქვს ანტიქოლინესთერაზულებით
გამოწვეული ცნს-ის ტოქსიკური მოვლენების მკურნა-
ლობისთვის.

3. **ფარმაკოკინეტიკა:** *ატროპინი* კარგად შეიწოვება, ღვიძლ-
ში ნაწილობრივ მეტაბოლიზდება და ძირითადად, შარდ-
თან ერთად ელიმინირდება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი
დაახლოებით 4 საათია.

4. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ატროპინს* დოზა-
დამოკიდებული გვერდითი მოვლენები ახასიათებს. იგი
იწვევს პირის სიმშრალეს, მხედველობის დაბინდვას, თვა-

ლების სიმშრალესა და „ქვიშიანი თვლების“ შეგრძნებას, ტაქიკარდიას, შარდის შეკავებასა და ყაბზობას. გვერდითი მოვლენები ცნს-ის მხრივ – მოუსვენრობა, ცნობიერების დაბინდვა (კონფუზია), ჰალუცინაცია და დელირიუმი. ამ სიმპტომების პროგრესირების შემთხვევაში ვითარდება გულ-სისხლძარღვთა, სასუნთქი სისტემების უკმარისობა და გამოსავალი არის ლეტალური. ატროპინის ტოქსიკურობის საწინააღმდეგოდ შესაძლებელია ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორის, *ფიზოსტიგმინის*, დაბალი დოზის გამოყენება. პრეპარატმა შესაძლოა, გამოიწვიოს შარდის პრობლემური შეკავება. ბავშვები ძალზე მგრძნობიარენი არიან *ატროპინის* მიმართ, კერძოდ, პრეპარატმა შეიძლება გამოიწვიოს სხეულის ტემპერატურის ძალზე სწრაფი და საშიში ზრდა.



სურათი 5.5

სკოპოლამინი ზღვის დაავადების ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა.

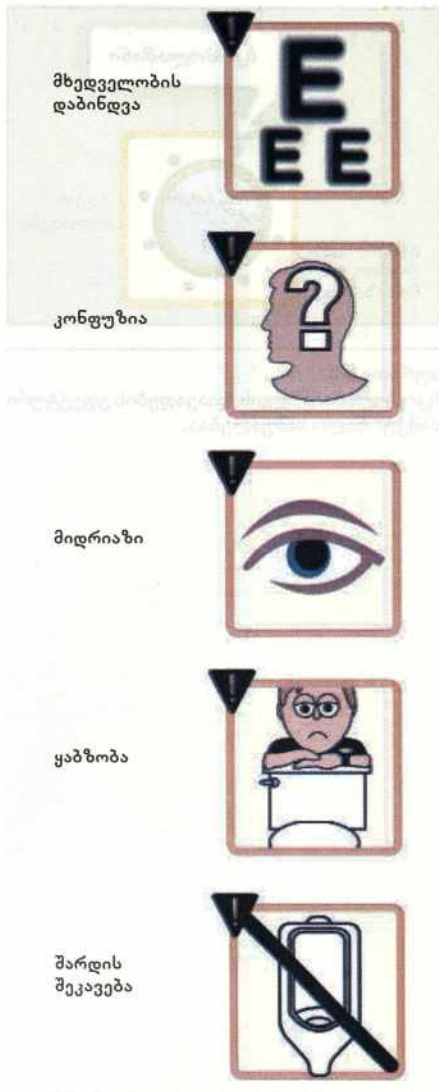
ბ. სკოპოლამინი

შმაგას (*Belladonna*) კიდევ ერთი ალკალოიდი, მესამეული ამინი *სკოპოლამინი* *ატროპინის* მსგავს პერიფერიულ ეფექტებს იწვევს, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ *ატროპინთან* შედარებით, ცნს-ზე გაცილებით მნიშვნელოვნად და ხანგრძლივად მოქმედებს (*ატროპინისაგან* განსხვავებით, მისი თერაპიული დოზაც კი გავლენას ახდენს ცნს-ზე). ქვემოთ აღწერილია მხოლოდ *სკოპოლამინისათვის* დამახასიათებელი განსაკუთრებული მოქმედება.

1. **ეფექტები:** ზღვის დაავადების სამკურნალო ამჟამად არსებულ საშუალებებს შორის *სკოპოლამინი* ყველაზე ეფექტურია (**სურათი 5.5**). მეხსიერების ხანმოკლე ბლოკადა *სკოპოლამინისათვის* დამახასიათებელი განსაკუთრებული თვისებაა. *ატროპინისაგან* განსხვავებით, *სკოპოლამინი* განაპირობებს სედაციურ მოვლენებს, თუმცა მაღალი დოზებით მიღების შემთხვევაში შესაძლოა, ცნს-ის ალგზნებაც გამოიწვიოს. *სკოპოლამინი* იწვევს ეიფორიას და მისი მიღებისას შესაძლოა, განვითარდეს წამალდამოკიდებულების სინდრომი.

2. **თერაპიული გამოყენება:** მიუხედავად იმისა, რომ *სკოპოლამინი* ძალზე ჰგავს *ატროპინს*, მისი გამოყენება შეზღუდულია და იგი მხოლოდ ზღვის დაავადების, პოსტოპერაციული გულისრევისა და ღებინების დროს გამოიყენება. ზღვის დაავადების საწინააღმდეგოდ მოიხმარება *სკოპოლამინის* კანის ადგილობრივი ემპლასტრო, რომლის ეფექტი 3 დღის განმავლობაში გრძელდება [შენიშვნა: ზღვის დაავადების სამკურნალო სხვა წამლების მსგავსად, *სკოპოლამინიც* უფრო მეტად პროფილაქტიკური საშუალებაა, ვიდრე უკვე გამოვლენილი დაავადების სამკურნალო პრეპარატი].

3. **ფარმაკოკინეტიკა და არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ამ ასპექტებით *სკოპოლამინი* *ატროპინის* მსგავსია.



სურათი 5.6

ქოლინერგული ანტაგონისტების ხშირი გვერდითი მოვლენები.

გ. იპრატროპიუმი და ტიოტროპიუმი

ატროპინის მეოთხეული ნაწარმები *იპრატროპიუმი* და *ტიოტროპიუმი* (ინჰალაციური) ბრონქოდილატატორების სახით გამოიყენება ფილტვების ქრონიკულ ობსტრუქციულ დაავადებასთან (ფშმდ) ასოცირებული ბრონქოსპაზმის სამკურნალოდ. *იპრატროპიუმი* ასთმასთან ასოცირებული მწვავე ბრონქოსპაზმის მიმდინარეობის დროსაც ინიშნება. *იპრატროპიუმი* და *ტიოტროპიუმი* ინჰალაციური გზით გამოიყენება. დადებითი მუხტის გამო, ისინი ვერ ხვდება სისტემურ ცირკულაციასა და ცნს-ში, ამიტომ მათი ეფექტი იზოლირებულად, მხოლოდ სასუნთქ სისტემაზე ვრცელდება. *ტიოტროპიუმის* უპირატესობა მის ხანგრძლივ მოქმედებაშია, რაც პრეპარატის დღეში ერთხელ გამოყენების საშუალებას იძლევა. *იპრატროპიუმი* ხანმოკლე მოქმედებისაა, ამიტომ ზოგჯერ დღეში ოთხჯერაც ინიშნება. მუსკარინული ანტაგონისტების მნიშვნელოვანი მახასიათებლები მოცემულია სურათებზე 5.6 და 5.7.

დ. ტროპიკამიდი და ციკლოპენტოლატი

ატროპინის მსგავსად, ეს პრეპარატებიც მიდრიაზისა და ციკლოპლეგიის გამოწვევის მიზნით, ოფთალმოლოგიურ ხსნარის (თვალის წვეთების) სახით გამოიყენება. მათ ახასიათებს ატროპინთან შედარებით, ხანმოკლე მოქმედება – ტროპიკამიდით განპირობებული მიდრიაზის ხანგრძლივობა 6 საათია, ხოლო ციკლოპენტოლატით კი 24 საათი.

ე. ბენზტროპინი და ტრიპექსიფენიდილი

ცენტრალურად მოქმედი ანტიმუსკარინული საშუალებები პარკინსონის დაავადებისა და პარკინსონის სინდრომის (მათ შორის, ანტიფსიქოზურებით განპირობებული ექსტრაპირამიდული სინდრომი) სამკურნალოდ გამოიყენება სხვა ანტიპარკინსონულ საშუალებებთან ერთად (დამატებითი სამკურნალო საშუალებების სახით) (იხ. თავი 8).

ვ. დარიფენაცინი, ფესოტეროდინი, ოქსიბუტინინი, სოლიფენაცინი, ტოლტეროდინი და ტროსპიუმის ქლორიდი

ატროპინის მსგავსი სინთეზური საშუალებები ჰიპერაქტიური შარდის ბუშტის სამკურნალოდ გამოიყენება. ისინი აინჰიბირებს შარდის ბუშტის მუსკარინულ რეცეპტორებს, რაც იწვევს ბუშტში და წნევის დაქვეითებასა და შარდის ბუშტის მოცულობის ზრდას. აქედან გამომდინარე, შარდის ბუშტის შეკუმშვების სიხშირე მცირდება. ამ პრეპარატების ხანგრძლივად გამოყენებისას ვლინდება მათი გვერდითი მოვლენები, მაგ.: პირის სიმშრალე, ყაბზობა და მხედველობის დაბინდვა, ეს კი წამლისადმი პაციენტების ტოლერანტობას აქვეითებს. ხელმისაწვდომია *ოქსიბუტინინის* ტრანსდერმული ფარმაცევტული ფორმა (ადგილობრივი ემპლასტრი). მას ნაკლებად ახასიათებს გვერდითი მოვლენები ამიტომ ორალურ ფორმასთან შე-

დარებით, უპირატესობა ტრანსდერმულ ფორმას ენიჭება. ეს ანტიმუსკარინული საშუალებები მსგავსი ეფექტურობით ხასიათდება.

III. განგლიოზლოკატორები

განგლიოზლოკატორები სპეციფიკურად მოქმედებს პარასიმპათიური და სიმპათიური ავტონომიური განგლიების ნიკოტინურ რეცეპტორებზე. ზოგიერთი მათგანი ავტონომიური განგლიების იონურ არხებსაც აინჰიბირებს. ისინი არ ავლენს სელექციურობას რომელიმე ერთ-ერთი (პარასიმპათიური ან სიმპათიური) განგლიის მიმართ, ასევე არ მოქმედებს ნერვ-კუნთოვან გადაცემაზე. აქედან გამომდინარე, ეს ნაშლები მთლიანად წყვეტს ავტონომიური ნერვული სისტემაში იმპულსების გავრცელებას ნიკოტინური რეცეპტორების დონეზე. ნიკოტინის გარდა, ამ კატეგორიის ნებისმიერი ნაშალი არადეპოლარიზაციული, კონკურენტული ანტაგონისტია. არადეპოლარიზაციული ბლოკატორების გავლენა კომპლექსურია, ამიტომ მათ მიერ განპირობებული ფიზიოლოგიური საპასუხო რეაქცია ორგანოთა სისტემების უპირატეს ტონუსზეა დამოკიდებული. აქედან გამომდინარე, განგლიოზლოკატორები იშვიათად ინიშნება თერაპიულად, თუმცა ექსპერიმენტულ ფარმაკოლოგიაში ისინი ხშირად გამოიყენება.

ა. ნიკოტინი

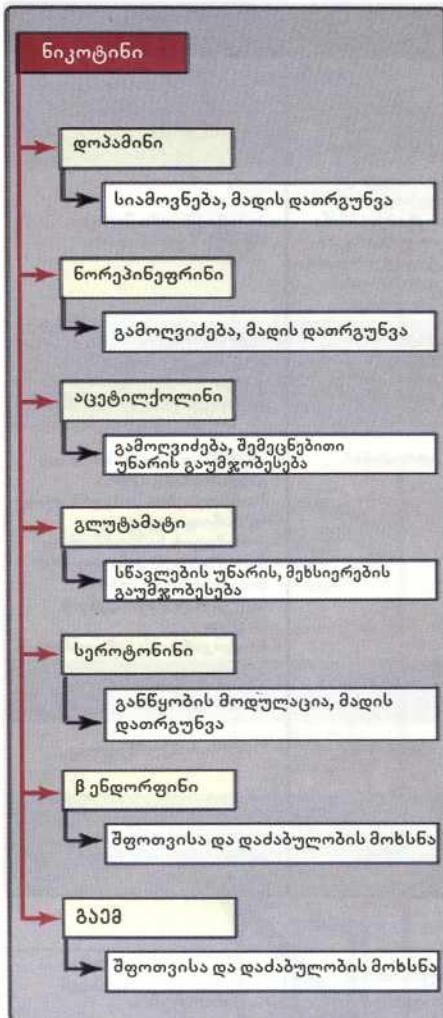
სიგარეტის კვამლის კომპონენტი, ნიკოტინი შხამია, რომელიც მრავალი არასასურველი მოქმედებით ხასიათდება. მას არავითარი თერაპიული ღირებულება არ გააჩნია, პირიქით, ჯანმრთელობისთვის მრავალგვარი ზიანის მოტანა შეუძლია. ნიკოტინი იწვევს ავტონომიური განგლიების დეპოლარიზაციას და განაპირობებს დოზადამოკიდებულ მოვლენებს: თავდაპირველად ახდენს განგლიების სტიმულირებას, შემდგომ კი განაპირობებს დამბლას. ორივე განგლიაზე (სიმპათიურსა და პარასიმპათიურზე) გავლენის გამო, ნიკოტინის მასტიმულირებელი ზეგავლენა კომპლექსურია და ასოცირებულია ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებასთან (სურათი 5.8). მაგ.: დოპამინისა და ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლების გაზრდა ასოცირებულია სიამოვნების შეგრძნებასა და მადის დათრგუნვასთან. ნიკოტინზე ფიზიოლოგიური სისტემების საბოლოო პასუხი მისი მასტიმულირებელი და მაინჰიბირებელი ეფექტების ჯამია. ეს ეფექტებია: არტერიული წნევისა და გულის შეკუმშვათა სიხშირის მატება (ადრენერგული ნერვული ტერმინალებიდან და თირკმელზედა ჯირკვლიდან კატექოლამინების გამოძევების გამო), პერისტალტიკისა და სეკრეციის გაძლიერება. მაღალი დოზებით მიღებისას, განგლიების ბლოკადის გამო, ქვეითდება როგორც არტერიული წნევა ისე, კნტისა და შარდის ბუშტის მუსკულატურის აქტივობა (ნიკოტინის შესახებ სრული ინფორმაციის მისაღებად იხ. თავი 16).

ნაშალი	თერაპიული გამოყენება
მუსკარინული ბლოკატორები	
ტრიპეფსიდინი დილი ბენზტროპინი	• პარკინსონის დაავადების მკურნალობა
დარიფენაცინი ფესოტეროდინი ოქსიბუტინინი სოლიფენაცინი ტოლტეროდინი ტროსპიუმის ქლორიდი	• შიპერაქტიური შარდის ბუშტის მკურნალობა
ციკლოპენ- ტოლათი ტროსპიკამიდი ატროპინი*	• ოფთალმოლოგიაში, რეფრაქციის ხარვეზის კვლევის წინ, მიდრიაზისა და ციკლოპლეგიის მიზნით
ატროპინი*	• კნტ-ისა და ქვედა საშარდე გზების სპასტიკური დაავადებების სამკურნალოდ • ორგანოფსიატებით მოწამვლის სამკურნალოდ • ქირურგიული პროცედურის წინ, სასუნთქ გზებში სეკრეციის დათრგუნვის მიზნით • ბრადიკარდიის სამკურნალოდ
სკოპოლამინი	• ზღვის დაავადების პრევენცია
იპრატროპიუმი	• ფშვლ-ის მკურნალობა
განგლიოზლოკატორები	
ნიკოტინი	• თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტა

სურათი 5.7

ქოლინერგული ანტაგონისტების შემაჯამებელი დახასიათება.

* – უკუნაჩვენებია დახურულ კუთხოვანი გლაუკომის დროს. კნტ – კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი; ფშვლ – ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება.



სურათი 5.8

ნიკოტინის ნეირო-ქიმიური ეფექტები.
გაემ – γ ამინოზუტირის მჟავა.

IV. ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორები

ეს ნამლები აინჰიბირებს ქოლინერგული იმპულსების გადაცემას მოტორულ ნერვულ ტერმინალსა და ჩონჩხის კუნთის საბოლოო ფირფიტის ნიკოტინურ რეცეპტორის შორის (**იხ. სურათი 5.2**). სტრუქტურულად ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორები აცეტილქოლინის მსგავსია, ამიტომ ისინი ჩონჩხის კუნთის საბოლოო ფირფიტის ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ნიკოტინური რეცეპტორების ან აგონისტები (დეპოლარიზაციული ტიპის), ან ანტაგონისტებია (არადეპოლარიზაციული ტიპის). ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორები კლინიკურად ქირურგიული პროცედურების დროს ინიშნება და მათი მოხმარების მიზანია კუნთების სრული რელაქსაცია, საანესთეზიო ნივთიერებების მაღალი დოზების გამოყენების გარეშე.

ა. არადეპოლარიზაციული (კონკურენტული) ბლოკატორები

ჩონჩხის კუნთების ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ინჰიბირების გამომწვევ ნამლებს შორის პირველად კურარე აღმოაჩინეს. მას სამხრეთ ამერიკის ამაზონის აბორიგენები ნადირობის დროს იყენებდნენ. 1940-იანი წლების დასაწყისში კლინიკურ პრაქტიკაში განმედილი პრეპარატის სახით დაინერგა *ტუბოკურარინი*. მიუხედავად იმისა, რომ *ტუბოკურარინი* ამ ჯგუფის პროტოტიპია, გვერდითი მოვლენების გამო, იგი ამჟამად ჩანაცვლებულია სხვა ნამლებით (*ცისატრაკურიუმი*, *პანკურონიუმი*, *როკურონიუმი* და *ვეკურონიუმი*). ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ბლოკატორებმა მნიშვნელოვნად გაზარდა ანესთეზიის უსაფრთხოების მაჩვენებელი, ვინაიდან, ისინი საანესთეზიო საშუალებების შედარებით მცირე დოზით გამოყენების საშუალებას იძლევა, რაც ხელს უწყობს ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ორგანიზმის სწრაფ და სრულ რეაბილიტაციას. დაუშვებელია ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორის გამოყენება ანესთეზიის არასაკმარისი სიღრმის ჩასანაცვლებლად.

1. მოქმედების მექანიზმი:

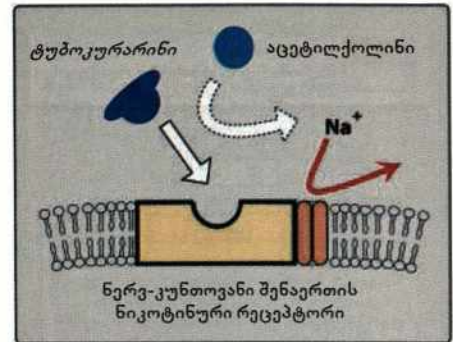
ა. დაბალი დოზებით გამოყენებისას: არადეპოლარიზაციული ტიპის ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორები ხელს უშლის ნიკოტინური რეცეპტორების აცეტილქოლინთან შეკავშირებას (**სურათი 5.9**). ისინი კონკურენტულად უწევს აცეტილქოლინის რეცეპტორთან შეკავშირებას, არ აძლევს მემბრანას დეპოლარიზაციის საშუალებას და აინჰიბირებს კუნთის შეკუმშვას. მათ მიერ გამოწვეული მოვლენების განეიტრალება შესაძლებელია სინაფსურ ნაპრალში აცეტილქოლინის კონცენტრაციის გაზრდით, მაგ.: ქოლინესთერაზას ისეთი ინჰიბიტორებით, როგორებიც არის *ნეოსტიგმინი* და *ედროფონიუმი*. ანესთეზიოლოგები ამ სტრატეგიას ხშირად მიმართავენ ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორების მოქმედების ხანგრძლივობის შესამცირებლად. გარდა ამისა, არადეპოლარ-

იზაციული ტიპის ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორების დაბალი დოზებით გამოყენებისას, კუნთის საპასუხო რეაქცია უშუალო გამღიზიანებელზე (პერიფერიული ნერვის ელექტრული სტიმულაცია) არ იკარგება, რაც ნერვ-კუნთოვანი ბლოკადის ხარისხზე დაკვირვების საშუალებას იძლევა.

ბ. მაღალი დოზებით გამოყენებისას: არადეპოლარიზაციული ტიპის ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორები აინჰიბირებს ჩონჩხის კუნთის საბოლოო ფირფიტის იონურ არხებს. ისინი ასუსტებს ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის სიმძლავრეს და აქვეითებს აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების ნერვ-კუნთოვანი არადეპოლარიზაციული ბლოკატორების მოქმედების გამანეიტრალებელ უნარს. სრული ბლოკადის შემთხვევაში, იკარგება კუნთის საპასუხო რეაქციაც პირდაპირ გამღიზიანებელზე.

2. გვერდითი მოვლენები: კონკურენტული ბლოკატორების მიმართ კუნთები განსხვავებული მგრძნობელობით ხასიათდება: ყველაზე მგრძნობიარეა სახისა და თვალის პატარა, სწრაფად კუმშვადი კუნთები, ამიტომ უპირველესად ისინი დამბლავდება. მათ შემდეგ პრეპარატების მოქმედება თითების, კიდურების, კისრისა და ტორსის კუნთებზე ვრცელდება, უფრო მოგვიანებით – ნეკნთაშუა კუნთებზე, ბოლოს კი დიაფრაგმაზე. კუნთების ტონუსის აღდგენა საპირისპირო მიმართულებით მიმდინარეობს (დიაფრაგმა, ნეკნთა შუა, ტორსის, კისრის, კიდურებისა და თითების კუნთები).

3. ფარმაკოკინეტიკა: ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორების ორალური აბსორბცია მინიმალურია, ამიტომ ისინი ძირითადად ინტრავენურად ინიშნება, ძალზე იშვიათად კი, ინტრამუსკულურად. დიდ სტრუქტურულ რგოლში ისინი ორ, ან მეტ მეოთხეულ ამინს შეიცავს, რაც ხელს უშლის მათ შეწოვას ნაწლავებში. პრეპარატები ძალზე ძნელად გადის მეტბრანებს, ამიტომ ვერ შედის უჯრედებში და ვერ ახერხებს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერის გადალახვას. ბლოკატორთა უმრავლესობა არ მეტაბოლიზდება და მათი მოქმედება რედისტრიბუციით სრულდება (სურათი 5.10), მაგ.: *პანკურონიუმი* შეუცვლელი სახით ექსკრეტირდება შარდთან ერთად. *ცისატრაკურიუმი* პლაზმაში ესთერული ჰიდროლიზის მეშვეობით სპონტანურად დეგრადირდება [შენიშვნა: *ატრაკურიუმი* ჩანაცვლებულია თავისივე იზომერით, *ცისატრაკურიუმით*. *ატრაკურიუმი* ჰისტამინს ათავისუფლებს. გარდა ამისა, იგი მეტაბოლიზდება ლაუდანოზინად, რომელსაც კრუნჩხვის გამოწვევის პოტენცია ახასიათებს. *ატრაკურიუმის* მსგავსი ფარმაკოკინეტიკის პრეპარატი *ცისატრაკურიუმი* ამ მოვლენებს არ იწვევს]. ამინოსტეროიდები (*ვეკურონიუმი* და *როკურონიუმი*) ღვიძლში დეაციტილირდება, რის გამოც ღვიძლის დაავადების



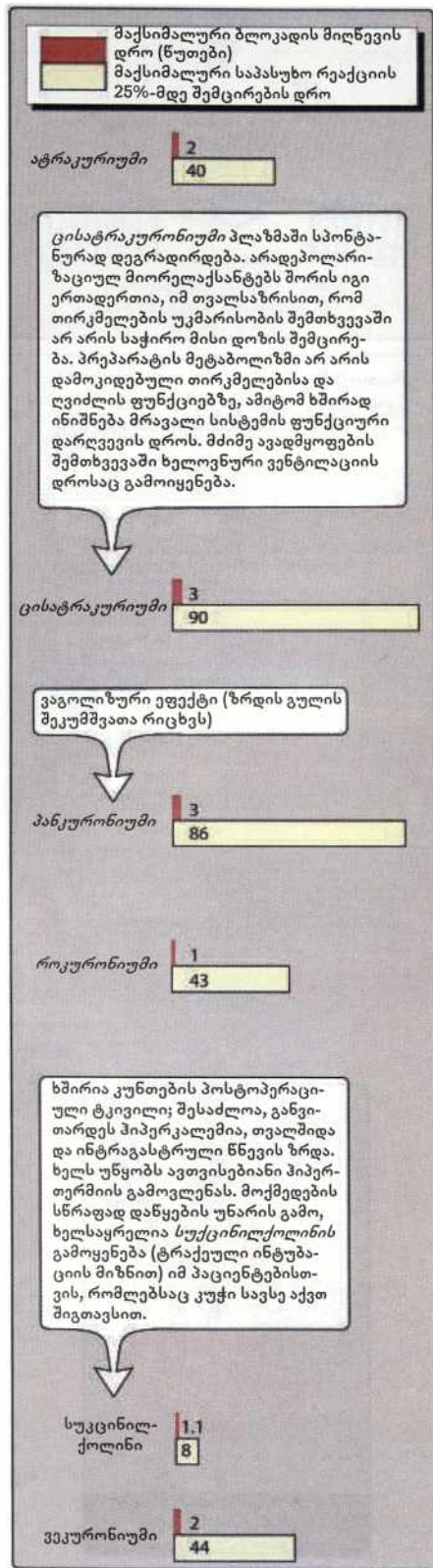
სურათი 5.9

კონკურენტული ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორების მოქმედების მექანიზმი.



სურათი 5.10

ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორების ფარმაკოკინეტიკა. IV – ინტრავენური.



სურათი 5.11

ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორების მოქმედების დაწყება და ხანგრძლივობა.

დროს მათი კლირენსი ხანგრძლივდება. ისინი უცვლელი სახით ნალველთან ერთადაც გამოიყოფა. პაციენტისათვის პრეპარატის შერჩევა მიორელაქსაციის სისწრაფისა და ხანგრძლივობის საჭიროების მიხედვით ხდება. ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორების მოქმედების დაწყების დრო, ხანგრძლივობა და სხვა მახასიათებლები მოცემულია **სურათზე 5.11**.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ზოგადად, ეს საშუალებები უსაფრთხოა და მათ მინიმალური გვერდითი მოვლენები ახასიათებს. ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ცალკეული ბლოკატორის გვერდითი მოვლენები მოცემულია **სურათზე 5.11**.

5. ნამალთშორისი ურთიერთქმედება:

ა. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები: *ნეოსტიგმინი, ფიზოსტიგმინი, პირიდოსტიგმინი და ედროფონიუმი* ანეიტრალურებს ნერვ-კუნთოვანი, არადეპოლარიზაციული ბლოკატორების მოქმედებას, მაგრამ გასათვალისწინებელია, რომ ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების მაღალი დოზები ზრდის აცეტილქოლინის კონცენტრაციას ჩონჩხის კუნთის საბოლოო ფირფიტასთან, ამიტომ იწვევს დეპოლარიზაციულ ბლოკს. ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორის იონურ არხში შესვლისა და დაფიქსირების შემდეგ ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების ეფექტურობა მცირდება (ბლოკადის მოხსნის თვალსაზრისით).

ბ. ჰალოგენიზებული ნახშირწყალბადოვანი საანესთეზიო საშუალებები: ნერვ-კუნთოვან შენაერთზე მასტაბილიზებული გავლენის გამო, *ჰალოტანი* იწვევს ნერვ-კუნთოვან ბლოკადას, ამიტომ იგი ზრდის ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის მგრძნობელობას მიორელაქსანტების მიმართ.

გ. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკები: კალციუმის იონებთან კონკურენციის გამო, *გენტამიცინი* და *ტობრამიცინი* აინჰიბირებს ქოლინერგული ნერვული ტერმინალიდან აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას. ისინი *ტუბოკურარინისა* და სხვა კონკურენტული ბლოკატორების სინერგისტებია, ამიტომ აძლიერებს ბლოკადას.

დ. კალციუმის არხების ბლოკატორები: ეს აგენტები აძლიერებს *ტუბოკურარინისა* და სხვა კონკურენტული ბლოკატორების, აგრეთვე, დეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს.

ბ. დეპოლარიზაციული ბლოკატორები

დეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტი (აცეტილქოლინის მსგავსად) იწვევს კუნთის პლაზმური მემბრანის დეპოლარიზაციას. ეს პრეპარატები აცეტილქოლინთან შედარებით

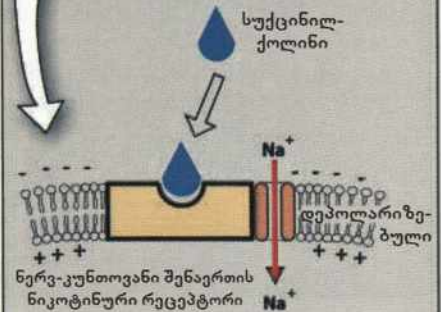
მეტად მდგრადია აცეტილქოლინესთერაზას მიმართ, რის გამოც ისინი კუნთის ბოჭკოს უფრო მყარ დეპოლარიზაციას განაპირობებს. ამჟამად, დეპოლარიზაციული მიორელაქსანტებიდან მხოლოდ *სუქცინილქოლინი* გამოიყენება.

1. მოქმედების მექანიზმი: ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის დეპოლარიზაციული ბლოკატორი *სუქცინილქოლინი* უკავშირდება ნიკოტინურ რეცეპტორს და აცეტილქოლინის მსგავსად იწვევს ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის დეპოლარიზაციას (**სურათი 5.12**). აცეტილქოლინისაგან (რომელსაც ქოლინერსთერაზა მყისიერად აჰიდროლიზებს) განსხვავებით, სინაფსურ ნაპრალში დეპოლარიზაციული ბლოკატორის მაღალი კონცენტრაცია გროვდება და შედარებით ხანგრძლივად რჩება რეცეპტორთან შეკავშირებული, რის გამოც რეცეპტორის მდგრად სტიმულაციას განაპირობებს [შენიშვნა: *სუქცინილქოლინის* მოქმედების ხანგრძლივობა დამოკიდებულია მოტორული საბოლოო ფირფიტის დიფუზიასა და პლაზმის ფსევდოქოლინესთერაზათი აჰიდროლიზზე]. თავდაპირველად დეპოლარიზაციული ბლოკატორი იწვევს ნიკოტინურ რეცეპტორებთან ასოცირებული ნატრიუმის არხების გახსნას, რის შედეგადაც რეცეპტორი დეპოლარიზდება (ფაზა I). ეს განაპირობებს კუნთების ხანმოკლე, გარდამავალ შეკუმშვას (ფასციკულაცია). რეცეპტორთან დეპოლარიზაციული ბლოკატორის ხანგრძლივად შეკავშირება აკარგვინებს რეცეპტორს შემდგომი იმპულსების გადაცემის უნარს. დროთა განმავლობაში, მდგრადი დეპოლარიზაცია თანდათანობითი რეპოლარიზაციით იცვლება, რაც ასოცირებულია ბლოკთან ან ნატრიუმის არხების დახურვასთან. ეს კი დეპოლარიზაციის მიმართ მდგრადობას (ფაზა II) და ღუნე დამბლას იწვევს.

2. ეფექტები: ისე, როგორც კონკურენტული ანტაგონისტების შემთხვევაში, სუნთქვით პროცესში მონაწილე კუნთები ყველაზე ბოლოს დამბლავდება. *სუქცინილქოლინი* თავდაპირველად კუნთების ხანმოკლე ფასციკულაციებს იწვევს, რამდენიმე წუთში კი დამბლას. *სუქცინილქოლინამდე* არადეპოლარიზაციული მიორელაქსანტის დაბალი დოზის გამოყენებით შესაძლოა, მტკივნეული ფასციკულაციები შემიცირდეს ან საერთოდ არ განვითარდეს. ჩვეულებრივ, *სუქცინილქოლინის* მოქმედება ძალზე ხანმოკლეა, რადგან მას სწრაფად ამეტაბოლიზებს პლაზმის ფსევდოქოლინესთერაზა. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ნერვ-კუნთოვან შენაერთში შეღწეულ *სუქცინილქოლინზე* აცეტილქოლინესთერაზა ვერ ახდენს გავლენას და იგი ასწრებს ნიკოტინურ რეცეპტორთან დაკავშირებას. პრეპარატის მომდევნო მეტაბოლიზმისთვის აუცილებელია მისი პლაზმაში რედისტრიბუცია (თერაპიული ეფექტების ხანგრძლივობა მხოლოდ რამდენიმე წუთით შემოიფარგლება) [შენიშვნა: პლაზმის

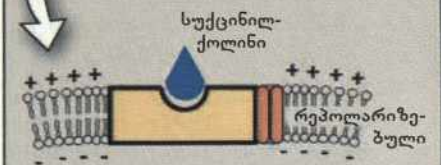
ფაზა I

მემბრანის დეპოლარიზაცია იწვევს სანყის განმუხტვას, რის შედეგადაც თავდაპირველად ვლინდება გარდამავალი ფასციკულაციები, ხოლო შემდეგ კი ღუნე დამბლა.



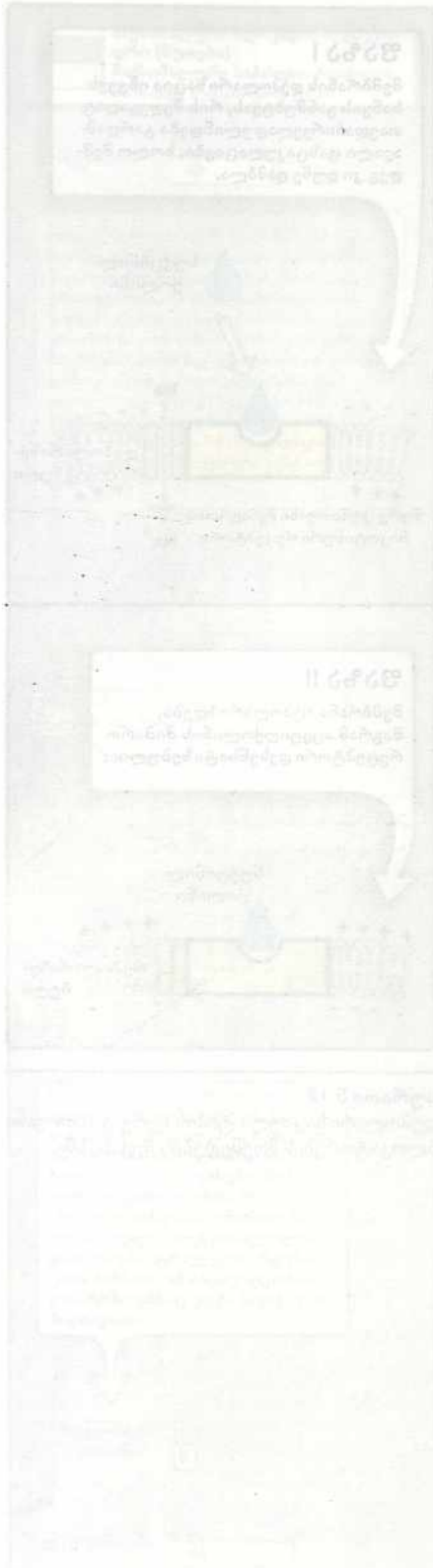
ფაზა II

მემბრანა რეპოლარიზდება, მაგრამ აცეტილქოლინის მიმართ რეცეპტორი დესენსიტივებულია;



სურათი 5.12

დეპოლარიზაციული ტიპის ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორების მოქმედების მექანიზმი.



ფსევდოქოლინესთერაზას გენეტიკური ვარიანტურობის (რაც პლაზმაში ფერმენტის დაბალი დონით ან მისი არარსებობით ვლინდება) დროს *სუქცინილქოლინით* გამოწვეული დამბლის მიმდინარეობის პერიოდი ხანგრძლივდება].

3. თერაპიული გამოყენება: მოქმედების სწრაფი დასაწყისისა და მისი ხანმოკლე ეფექტების გამო, ძალზე მოსახერხებელია *სუქცინილქოლინის* გამოყენება სწრაფი ენდოტრაქეული ინტუბაციის საჭიროებისას (ინტუბაციის დროს, კუჭის შიგთავსით ასპირაციის რისკის შემთხვევაში, პრეპარატის სწრაფი მოქმედება სასიცოცხლოდ აუცილებელია). *სუქცინილქოლინი* გამოიყენება, აგრეთვე, ელექტროკონვულსიური შოკური თერაპიის დროს.

4. ფარმაკოკინეტიკა: *სუქცინილქოლინი* ინტრავენურად ინიშნება. რედისტრიბუცია და პლაზმის ფსევდოქოლინესთერაზასმიერი სწრაფი ჰიდროლიზი მის სწრაფ და ხანმოკლე მოქმედებას (რამდენიმე წუთი) განაპირობებს. ზოგჯერ, ხანგრძლივი ეფექტის საჭიროებისას, იგი უწყვეტი ინტრავენური ინფუზიის სახით მოიხმარება. *სუქცინილქოლინის* ეფექტები მისი მიღების შეწყვეტისთანავე ქრება.

5. გვერდითი მოვლენები:

ა. ჰიპერთერმია: გენეტიკური განწყობის პაციენტებში *სუქცინილქოლინი* შესაძლოა, ავთვისებიანი ჰიპერთერმია გამოიწვიოს (იხ. თავი 13).

ბ. აპნოე: პლაზმის ქოლინესთერაზას გენეტიკურად განპირობებული დეფიციტის, ან ფერმენტის ატიპური ფორმის არსებობის შემთხვევაში, შესაძლოა, განვითარდეს დიაფრაგმის დამბლა და ხანგრძლივი აპნოე. ელექტროლიტური დარღვევის დროს აპნოეს მიზეზი ხშირად არის კალიუმის სწრაფი გამოთავისუფლება. *დიგოქსინის* ან შარდმდენების ფონზე (მაგ.: გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს) თავს იჩენს ელექტროლიტური დარღვევა, ამიტომ უმჯობესია *სუქცინილქოლინის* გამოყენებისაგან თავის შეკავება, ხოლო გადაუდებელი აუცილებლობისას კი მისი ძალზე ფრთხილი გამოყენებაა საჭირო.

გ. ჰიპერკალემია: *სუქცინილქოლინის* გავლენით იზრდება უჯრედშიდა მარაგიდან კალიუმის გამოთავისუფლება. ეს შესაძლოა ძალზე სახიფათო აღმოჩნდეს დამწვრობისა და ქსოვილების მასიური დაზიანების შემთხვევაში, რადგან ასეთი პაციენტები სწრაფად კარგავენ უჯრედშიდა კალიუმს.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

5.1. თვალზე ქირურგიული პროცედურის მიმდინარეობის დროს მოიზის გამოსანვევად რომელიღაც პრეპარატი გამოიყენეს. ექიმმა შეცდომით პაციენტის ისეთი წამალი მისცა, რომელმაც გუგების გაფართოება (მიდრიაზი) გამოიწვია. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელს შეეძლო ამ მოვლენის გამოწვევა?

- ა. აცეტილქოლინი;
- ბ. პილოკარპინი;
- გ. ტროპიკამიდი;
- დ. ფენტოლამინი;
- ე. ბეთანექოლი.

5.2. ნეიროპარალიზური აირი, ორგანოფოსფატი ზარინი ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორია. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი მათგანის გამოყენებაა რეკომენდებული ზარინით მოწამვლის შემთხვევაში?

- ა. პილოკარპინი;
- ბ. კარბაქოლი;
- გ. ატროპინი;
- დ. ფიზოსტიგმინი;
- ე. ნიკოტინი.

5.3. აშშ-ში ხელმისაწვდომია ფალარათის სანინალმდეგო კომბინირებული საშუალება (დიფენოქსილატი/ატროპინი), რომლის ერთ-ერთი კომპონენტი ატროპინია. ატროპინის რომელ ეფექტზეა დამოკიდებული მისი ანტიდირეული მოქმედება?

- ა. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკის გააქტიურება;
- ბ. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკის დაქვეითება;
- გ. ნერწყვის გამოყოფის მატება;
- დ. მარილმჟავას სეკრეციის გაზრდა.

სწორი პასუხია გ: მუსკარინული რეცეპტორების აგონისტები, როგორებიც არის პილოკარპინი და ბეთანექოლი, იწვევს თვალის ფერადი გარსის ირგვლივი კუნთის შეკუმშვასა და მოიზს. მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტები – ატროპინი და ტროპიკამიდი, ფერადი გარსის ირგვლივი კუნთის მოდუნებასა და მიდრიაზს იწვევს. α-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტები, მაგ.: ფენტოლამინი, თვალის ფერადი გარსის რადიალურ კუნთს ადუნებს და იწვევს მოიზს.

სწორი პასუხია გ: ორგანოფოსფატი ზარინი ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორია. იგი ზრდის აცეტილქოლინის დონეს ქსოვილებში და მუსკარინული და ნიკოტინური რეცეპტორების ალგზნების გამო, ქოლინერგულ კრიზისს იწვევს. ქოლინერგული კრიზისის სიმპტომების უმრავლესობა განპირობებულია მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების ალგზნებით, ამიტომ ზარინით მოწამვლის შემთხვევაში, ანტიმუსკარინული ატროპინი ანტიდოტის სახით გამოიყენება. ქოლინერგული აგონისტები, როგორებიც არის პილოკარპინი, კარბაქოლი და ფიზოსტიგმინი (არაპირდაპირი მოქმედების ქოლინომიმეტიური საშუალება), აგრეთვე, ნიკოტინი, დაამძიმებს ზარინით ინტოქსიკაციის სიმპტომებს.

სწორი პასუხია ბ: მუსკარინული რეცეპტორების აგონისტები ზრდის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკას, აგრეთვე, ნერწყვისა და მარილმჟავას სეკრეციას. ატროპინი მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტია, ამიტომ აქვეითებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკას, რაც ხელს უწყობს მის ფალარათის სანინალმდეგო მოქმედებას.

5.4. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს ბრონქოსპაზმის მოსახსნელად პაციენტს β_2 -აგონისტი დაენიშნა, მაგრამ ეს მკურნალობა არ აღმოჩნდა ეფექტური. ქვემოთ ჩამოთვლილი ნამლებიდან, ან ფარმაკოლოგიური ჯგუფებიდან, რომელს შეურჩევდით პაციენტს შემდგომი მკურნალობისთვის?

- ა. β_1 -აგონისტი;
- ბ. მუსკარინული რეცეპტორის აგონისტი;
- გ. ფიზოსტიგმინი;
- დ. იპრატროპიუმი;
- ე. ფენტოლამინი.

5.5. თუ პაციენტს ანუხებს ზღვის დაავადება, გემით სამოგზაუროდ წასვლის წინ, ქვემოთ ჩამოთვლილი ნამლებიდან რომლის მიღებას ურჩევდით მას?

- ა. ატროპინი;
- ბ. ტროპიკამიდი;
- გ. სკოპოლამინი;
- დ. დარიფენაცინი;
- ე. ტიოტროპიუმი.

5.6. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი განგლიობლოკატორებთან მიმართებაში?

- ა. სიმპათიკური განგლიის ბლოკადა იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას;
- ბ. პარასიმპათიკური განგლიის ბლოკადა იწვევს გულისცემის სიხშირის გაიშვიათებას;
- გ. ნიკოტინი არადეპოლარიზაციული განგლიობლოკატორია;
- დ. ატროპინი არადეპოლარიზაციული განგლიობლოკატორია.

5.7. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი ნერვ-კუნთოვან ბლოკატორებთან მიმართებაში?

- ა. არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტები ორალურად ინიშნება;
- ბ. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ამცირებს არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს;

სწორი პასუხია დ: ბრონქებში ლოკალიზებულია მუსკარინული და β_2 – ადრენორეცეპტორები. მუსკარინული რეცეპტორების გააქტიურება ბრონქოკონსტრიქციას იწვევს, აქედან გამომდინარე, მუსკარინული რეცეპტორების როგორც პირდაპირი ისე, არაპირდაპირი აგონისტი (მაგ.: ფიზოსტიგმინი) დაამძიმებს მდგომარეობას. იპრატროპიუმი მუსკარინული ანტაგონისტია და მას ბრონქების გაფართოების უნარი ახასიათებს. იპრატროპიუმს β_2 -აგონისტების არაეფექტურობის შემთხვევაშიც კი შეუძლია ბრონქოდილატაციის გამოწვევა. β_1 -აგონისტები და α_1 -ანტაგონისტები (ფენტოლამინი) არ ახდენს გავლენას ბრონქებზე.

სწორი პასუხია გ: თეორიულად, პასუხებში მოცემული ყველა ანტიმუსკარინული საშუალება ზღვის დაავადების სანაღმდეგო აქტივობით ხასიათდება, მაგრამ პრაქტიკულად ყველაზე ეფექტური სკოპოლამინია. ტროპიკამიდი ოფთალმოლოგიაში გამოიყენება, ტიოტროპიუმი – სასუნთქი გზების დაავადებების დროს (ფქოდ), დარიფენაცინი კი ჰიპერაქტიული შარდის ბუშტის სამკურნალო საშუალებაა.

სწორი პასუხია ა: თეორიულად, სიმპათიკური განგლიის სელექციური ბლოკადა იწვევს ნორეპინეფრინის გათავისუფლების დაქვეითებას, შესაბამისად, არტერიული წნევის დაქვეითებას და გულისცემის სიხშირის გაიშვიათებას. თეორიულად, პარასიმპათიკური განგლიის სელექციური ბლოკადა იწვევს აცეტილქოლინის გათავისუფლების დაქვეითებას, შესაბამისად, გულისცემის გახშირებას. ნიკოტინური რეცეპტორები ორივე განგლიაშია (როგორც სიმპათიკურ ისე, პარასიმპათიკურ) ლოკალიზებული და ამ რეცეპტორების აგონისტი ნიკოტინი იწვევს განგლიის დეპოლარიზაციულ ბლოკადას. ატროპინი მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტია, ამიტომ განგლიებზე ზემოქმედებას ვერ ახდენს.

სწორი პასუხია ბ: არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტები, როგორებიც არის ცისატრაკურიუმი და ვეკურონიუმი, პოლარული ნაერთებია. ისინი ცუდად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, ამიტომ მხოლოდ პარენტერულად გამოიყენება. არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტები კონკურენტული ანტაგონისტებია, ამიტომ ნერვ-კუნთოვან შენა-

- ბ. არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტები უპირველესად დიაფრაგმის კუნთზე მოქმედებს;
- დ. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით შესაძლებელია დეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების მოქმედების შეწყვეტა.

5.8. ნამალთშორისი ურთიერთქმედებების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი არადეპოლარიზაციულ ნერვ-კუნთოვან ბლოკატორებთან მიმართებაში?

- ა. დესფლურანი აქვეითებს არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს;
- ბ. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ზრდის არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს;
- გ. ამინოგლიკოზიდები ზრდის არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს;
- დ. კალციუმის არხების ბლოკატორები ამცირებს არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს.

5.9. ჩონჩხის კუნთების დამბლის გამოწვევის მიზნით, ქირურგიული პროცედურის წინ პაციენტს ეძლევა მიორელაქსანტი. ეს ნამალი თავდაპირველად მოქმედებს სახისა და თვალების მცირე, სწრაფად კუმშვად კუნთებზე, ბოლოს კი დიაფრაგმაზე. ნეოსტიგმინი იწვევს ამ ნამლის ეფექტის შეწყვეტას. ქვემოთ ჩამოთვლილი მიორელაქსანტებიდან რომელს შეესაბამება ეს დახასიათება?

- ა. როკურონიუმი;
- ბ. სუკცინილქოლინი;
- გ. დიაზეპამი;
- დ. ტუბოკურარინი.

ერთში აცეტილქოლინის დონის მატება ამცირებს მათ ეფექტებს. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ამალღებს აცეტილქოლინის დონეს ნერვ-კუნთოვან შენაერთში და ამცირებს არადეპოლარიზაციული მიორელაქსანტების მოქმედებას, მაგრამ ზრდის (და არა – ამცირებს) დეპოლარიზაციული მიორელაქსანტების ეფექტებს. არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტები უპირველესად მოქმედებს სახისა და კისრის მიდამოს კუნთებზე, ყველაზე ბოლოს კი, დიაფრაგმის კუნთზე.

სწორი პასუხია გ: ჰალოგენიზებული ნახშირწყალბადოვანი საანესთეზიო საშუალებები, როგორებიც არის ჰალოტანი, განაპირობებს ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის სტაბილიზაციას, რის გამოც ზრდის არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს. აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ნერვ-კუნთოვან შენაერთში ამალღებს აცეტილქოლინის დონეს და ამცირებს არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკები აქვეითებს ნერვული ტერმინალებიდან აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას, შესაბამისად, ზრდის არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს. კალციუმის არხების ბლოკატორები ზრდის არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების ეფექტებს, სავარაუდოდ, ნერვ-კუნთოვან შენაერთში იონურ ტრანსპორტზე ზემოქმედების გზით.

სწორი პასუხია ა: მიორელაქსანტები ორ ჯგუფად იყოფა – დეპოლარიზაციულ და არადეპოლარიზაციულად. დეპოლარიზაციული მიორელაქსანტები ნიკოტინური რეცეპტორების აგონისტებია, არადეპოლარიზაციული კი ანტაგონისტები. მიორელაქსანტების ორივე ტიპი თავდაპირველად მოქმედებს მცირე, სწრაფად კუმშვად კუნთებზე (მაგ., სახის, თვალების და ა.შ.) და ბოლოს დიაფრაგმაზე. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები (მაგ.: ნეოსტიგმინი) ამალღებს აცეტილქოლინის დონეს ნერვ-კუნთოვან შენაერთში და ამცირებს არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტების (და არა არადეპოლარიზაციული) ეფექტებს. აქედან გამომდინარე, სწორი პასუხია არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტი როკურონიუმი. ტუბოკურარინიც არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტია, მაგრამ იგი პრაქტიკაში არ გამოიყენება. სუქცინილქოლინი დეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტია, დიაზეპამი კი ბენზოდიამინია, რომელიც არ იწვევს ჩონჩხის კუნთების დამბლას.

5.10. ჩონჩხის კუნთების დამბლის გამონევის მიზნით, ქირურგიული პროცედურის ჩატარების წინ პაციენტს აძლევენ მიორელაქსანტს. ეს წამალი თავდაპირველად, ანუ დამბლის გამონევეამდე, იწვევს ჩონჩხის კუნთების ფასციკულაციებს. წამლისმიერ მოვლენას ნეოსტიგმინი ვერ წყვეტს. ქვემოთ ჩამოთვლილი მიორელაქსანტებიდან რომელს შეესაბამება ეს დახასიათება?

- ა. ცისატრაკურიუმი;
- ბ. სუქციინილქოლინი;
- გ. დიაზეპამი;
- დ. ტუბოკურარინი.

სწორი პასუხია გ: დამბლის გამონევეამდე, დეპოლარიზაციული მიორელაქსანტები იწვევს ჩონჩხის კუნთების ფასციკულაციებს. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები (მაგ.: ნეოსტიგმინი) არ მოქმედებს მათ მიერ განპირობებულ ეფექტებზე. არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტები არ იწვევს ფასციკულაციებს და ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები მათი ანტაგონისტებია. აქედან გამომდინარე, სწორი პასუხია დეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტი სუქციინილქოლინი. ცისატრაკურიუმი და ტუბოკურარინი არადეპოლარიზაციული ტიპის მიორელაქსანტებია. დიაზეპამი არ იწვევს ჩონჩხის კუნთების დამბლას.

ადრენერგული აგონისტები

რაფან რადჰაკრიშნანი

6

I. შესავალი

ადრენერგული აგონისტები ნორეპინეფრინისა (ნორადრენალინი) და ეპინეფრინის (ადრენალინი) მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორებზე მოქმედებს. ამ რეცეპტორებს ადრენერგული რეცეპტორები (ან ადრენოცეპტორები) ეწოდება. ადრენერგულ საშუალებას, რომელიც უშუალოდ ააქტიურებს ადრენერგულ რეცეპტორს სიმპათომიმეტიური ჰქვია, ხოლო ნამლებს, რომლებიც ხელს უშლის ადრენორეცეპტორების გააქტიურებას – სიმპათოლიზურს უწოდებენ. ზოგიერთი სიმპათომიმეტიური საშუალება უშუალოდ მოქმედებს რეცეპტორზე (პირდაპირი მოქმედების აგონისტი), ზოგი კი ააქტიურებს ნორეპინეფრინის გამთავისუფლების პროცესს, ან ხელს უშლის მის უკუმიტაცებას (არაპირდაპირი მოქმედების აგონისტი). ნიგნის მოცემულ თავში განხილული ფარმაკოლოგიური პრეპარატები იწვევს ადრენორეცეპტორების სტიმულაციას, მათზე პირდაპირი ან არაპირდაპირი ზემოქმედების გზით (სურათი 6.1). სიმპათოლიზური პრეპარატები განხილულია მე-7 თავში.

II. ადრენერგული ნეირონი

ადრენერგული ნეირონის პირველადი ნეიროტრანსმიტერი ნორეპინეფრინია. ეს ნეირონები აღმოჩენილია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს), აგრეთვე, სიმპათიკურ ნერვულ სისტემაში, სადაც ისინი განგლიისა და ეფექტორული ორგანოს დამაკავშირებელ ფუნქციას ასრულებს. ადრენერგული საშუალებები მოქმედებს ადრენერგულ ნეირონებსა და რეცეპტორებზე, რომლებიც ლოკალიზებულია პრესინაფსურად, თვითონ ნეირონზე, ან პოსტსინაფსურად, ეფექტორულ ორგანოზე (სურათი 6.2).

ა. ადრენერგულ ნეირონში ნერვული იმპულსის გადაცემა

ადრენერგულ ნეირონში ნერვული იმპულსის გატარება ქოლინერგულ ნეირონში მიმდინარე პროცესის (რომელიც აღწერილია ნიგნის წინამდებარე თავებში, იხ. თავი 4) მსგავსია, იმ განსხვავებით, რომ ადრენერგულ ნეირონში ნეიროტრანსმიტერი ნორეპინეფრინია (და არა – აცეტილქოლინი). ნერვული გადაცემის პროცესი 5 საფეხურისაგან შედგება: სინთეზი, მარაგის შენახვა, ნორეპინეფრინის რეცეპტორთან შეკავშირე-

პირდაპირი მოქმედების

ლბუტეროლი აკუნეპ, პროპილ HFA, ვენტოლინ HFA

კლონიდინი პატაპრასი, დურაპლონი

დოპამინი* დოპამინი

ეპინეფრინი* ადრენალინი, ეპინეფრინი

ფენოლდოპამინი კოროლუამინი

ფორმოტეროლი ფორადილ აეროლიზერი, პერფორმისტი

იზოპროტერენოლი* ისუპრალინი

მირაპერონი მირაპერონი

ნორეპინეფრინი* ლეპოფადი

ფენილეფრინი ნეო-სინეფრინი, სულაფადი პე

სალმეტეროლი სარეპენტ დისკუს

ტერბუტალინი

არაპირდაპირი მოქმედების

ამფეტამინი ადერალი

კოკაინი

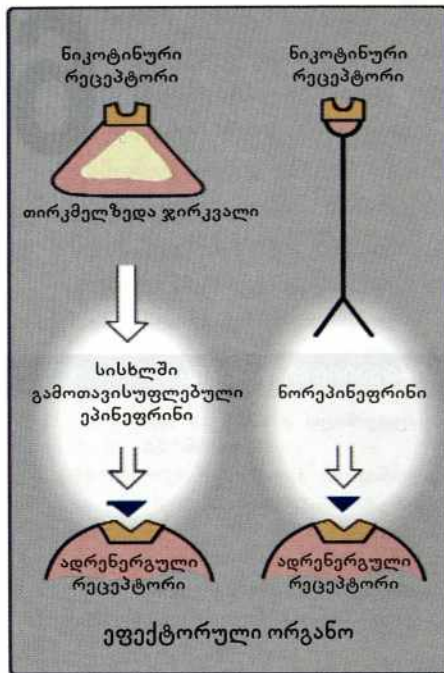
პირდაპირი და არაპირდაპირი მოქმედების (შერეული მოქმედების)

ეფედრინი სხვადასხვა

ფსევდოეფედრინი სულაფადი

სურათი 6.1

ადრენერგული საშუალებების კლასიფიკაცია. კატეგორიები აღნიშნულია ვარსკვლავით (*).

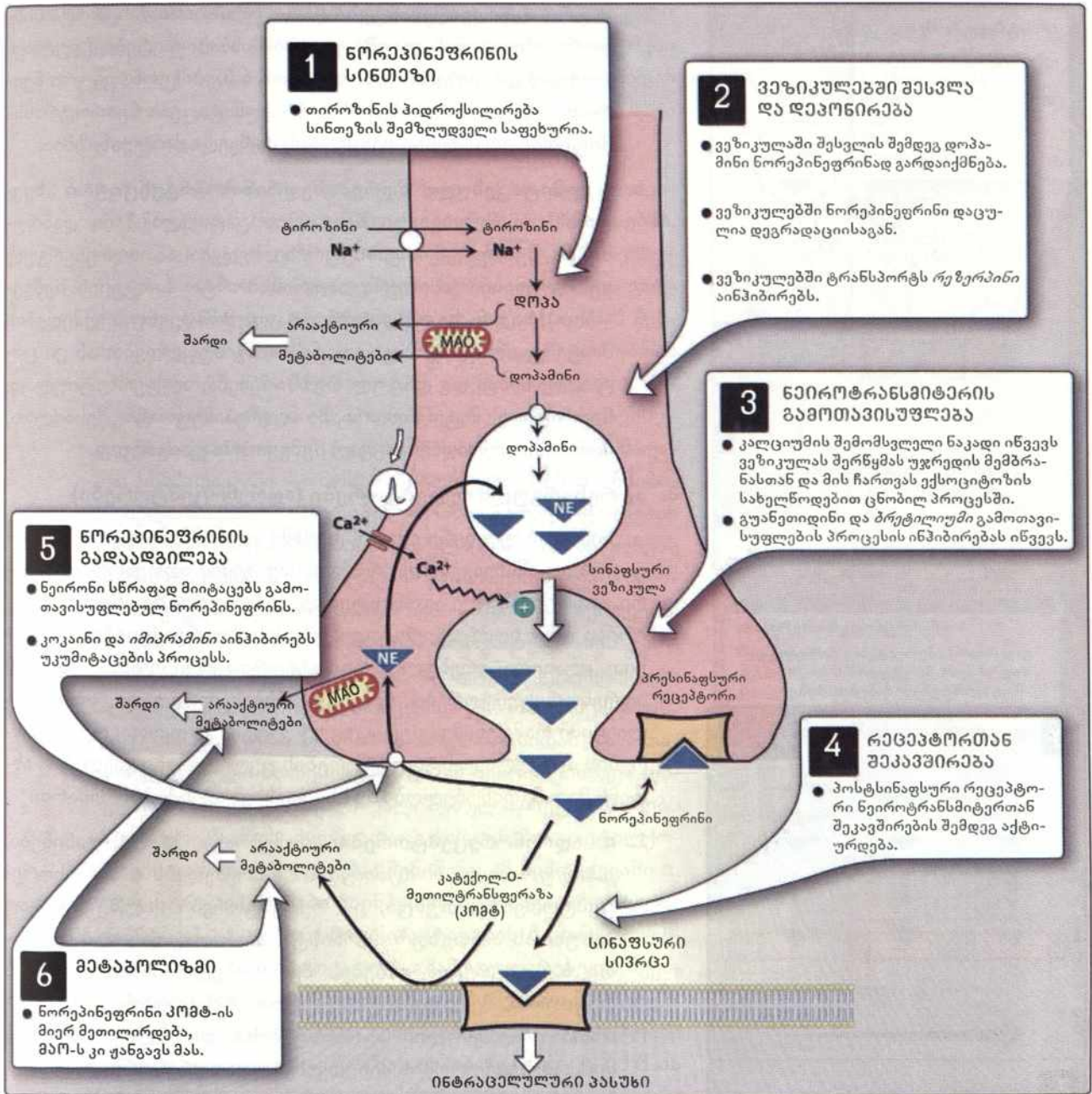


სურათი 6.2

ადრენერგული აგონისტების მოქმედების ადგილები

ბა და ნეიროტრანსმიტერის სინაფსური ნაპრალიდან განდევნა (სურათი 6.3).

- 1. ნორეპინეფრინის სინთეზი:** თიროზინის გადაადგილება ადრენერგული ნეირონის აქსოპლაზმისკენ ტრანსპორტერის მეშვეობით ხორციელდება. აქსოპლაზმაში, თიროზინი დიჰიდროქსიფენილალანინად (დოპა) გარდაიქმნება ფერმენტ თიროზინ ჰიდროქსილაზას საშუალებით. ეს პროცესი ნორეპინეფრინის სინთეზის მალიმიტირებელი საფეხურია. შემდგომში, პრესინაფსური ნეირონის ციტოპლაზმაში, დოპა დოპამინად გარდაიქმნება. ამ დეკარბოქსილების პროცესში ფერმენტი დოპა დეკარბოქსილაზა (არომატული I-ამინო მჟავა დეკარბოქსილაზა) მონაწილეობს.
- 2. ნორეპინეფრინის ვეზიკულებში შენახვა:** დოპამინის ტრანსპორტის სინაფსურ ვეზიკულებში ამინური სატრანსპორტო სისტემა ემსახურება. ამ სატრანსპორტო სისტემას რეზერვინი აინჰიბირებს (იხ. თავი 7). ფერმენტ β -ჰიდროქსილაზას მეშვეობით დოპამინი ნორეპინეფრინად ჰიდროქსილდება.
- 3. ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლება:** ნერვულ შენაერთზე გავრცელებული მოქმედების პოტენციალი ხელს უწყობს კალციუმის ნაკადის დინებას ექსტრაცელულური სითხიდან ნეირონის ციტოპლაზმისკენ. კალციუმის დონის მატება იწვევს ვეზიკულების გადაადგილებას ნეირონის შიდა ნაწილიდან მემბრანისკენ, მათ შერწყმას უჯრედის მემბრანასთან და ვეზიკულების შიგთავსის სინაფსში ჩაღვრას (ექზოციტოზი). გუანეთიდინის მსგავსი ნამლები ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებას აინჰიბირებს.
- 4. რეცეპტორთან შეკავშირება:** სინაფსური ვეზიკულიდან გამოთავისუფლებული ნორეპინეფრინი სინაფსურ სივრცეში დიფუნდირებს და უკავშირდება ან პოსტსინაფსურ რეცეპტორს, რომელიც ეფექტორულ ორგანოზეა ლოკალიზებული, ან ნერვულ დაბოლოებაზე ლოკალიზებულ პრესინაფსურ რეცეპტორს. მემბრანული რეცეპტორები ნორეპინეფრინის შეიცნობს, რაც იწვევს უჯრედშიდა მოვლენების კასკადს, რის შედეგადაც ინტრაცელულური მეორადი სასიგნალო სისტემები წარმოიშვება. მეორადი სასიგნალო სისტემების ძირითადი ფუნქციაა ნეიროტრანსმიტერსა და ეფექტორულ უჯრედში აღმოცენებულ მოქმედებას შორის კომუნიკაციის დამყარება (ტრანსდუსირება). სიგნალის ეფექტად ტრანსდუქციისათვის (გარდაქმნისათვის) ადრენერგული რეცეპტორი მეორად სასიგნალო სისტემად იყენებს, როგორც ციკლურ ადენოზინ მონოფოსფატს (ც-ამფ) ისე, ფოსფატიდილინოზიტოლის ციკლს. ნორეპინეფრინი უკავშირდება პრესინაფსურ რეცეპტორსაც (ძირითადად α_2 ქვეტიპის), რომლის ფუნქციაც ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების მოდულაციაა.



სურათი 6.3

ნორეპინეფრინის სინთეზი და ადრენერგული ნეირონიდან გამოთავისუფლება (მალ – მონოამინოქსიდაზა).

5. ნორეპინეფრინის ინაქტივაცია: ნორეპინეფრინი შესაძლოა 1. სინაფსგარეთა სივრცეში დიფუნდირდეს და სისტემურ ცირკულაციაში გადავიდეს; 2. სინაფსურ სივრცეში, პოსტსინაფსური უჯრედის მემბრანასთან ასოცირებულ კატეჟოლ O – მეთილტრანსფერაზას საშუალებით მეტაბოლიზდეს, ან 3. შესაძლოა, იგი ნეირონმა უკუმიიტაცოს. ნორეპინეფრინის ნეირონულ უკუმიიტაცებაში მონაწილეობს მემბრანული ნატრიუმ-ქლორ – (Na^+/Cl^-) დამოკიდებული ტრანსპორტერი, რომელსაც აინჰიბირებს: ტრიციკ-

ლური ანტიდებრესანტები (მაგ.: *იმპრამინი*), სეროტონინ-ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები (*დულოქ-სეტინი*) და *კოკაინი* (იხ. **სურათი 6.3**). პრესინაფსური ნეირონის მიერ ნორეპინეფრინის უკუმიტაცება ნეიროტრანს-მიტერის ეფექტების შეწყვეტის პირველადი მექანიზმია.

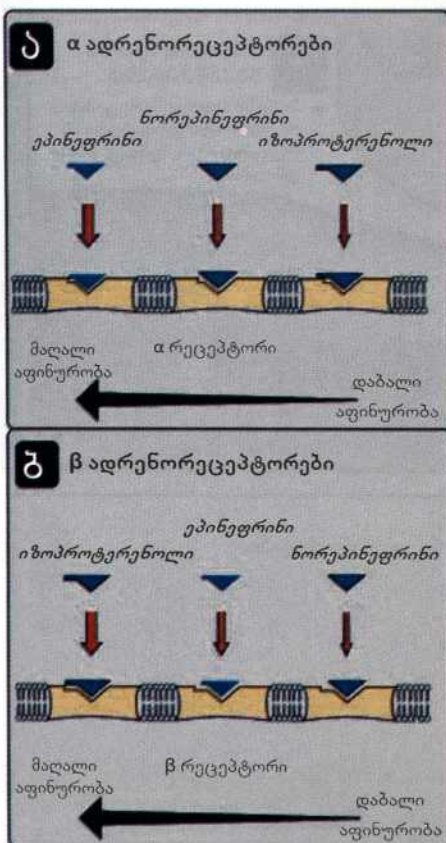
6. **უკუმიტაცებული ნორეპინეფრინის პოტენციური „ხვედრი“:** ადრენერგული ნეირონის ციტოპლაზმაში დაბრუნების შემდეგ, ნორეპინეფრინი ხვდება ან ადრენერგულ ვეზიკულებში (ამინური სატრანსპორტო სისტემის მეშვეობით), სადაც სეკვესტრირდება და მომდევნო მოქმედების პოტენციალის საპასუხოდ გამოთავისუფლდება, ან კი ციტოპლაზმაში და დაცულ აუზში რჩება. ალტერნატიულად, ნეირონულ მიტოქონდრიაში ნორეპინეფრინი შესაძლოა, მონოამინ ოქსიდაზას (მაო) მეშვეობით დაიჟანგოს.

ბ. ადრენერგული რეცეპტორები (ადრენოცეპტორები)

სიმპათიკურ ნერვულ სისტემაში აღინიშნება ფარმაკოლოგიურად განსხვავებული რამდენიმე ტიპის ადრენორეცეპტორი. ადრენერგულ აგონისტებზე, *ეპინეფრინზე*, *ნორეპინეფრინზე* და *იზოპროტერენოლზე* საპასუხო რეაქციების მიხედვით კლასიფიცირებულია რეცეპტორთა ორი ოჯახი – α და β ადრენორეცეპტორები. რეცეპტორების ძირითადი, თითოეული ტიპი რამდენიმე სპეციფიკურ ქვეტიპად იყოფა. რეცეპტორების პირველადი სტრუქტურების ცვლილებები გავლენას ახდენს მათ მგრძნობელობაზე სხვადასხვა აგენტების მიმართ.

1. **α ადრენორეცეპტორები:** ბუნებრივი კატექოლამინები, *ეპინეფრინი* და *ნორეპინეფრინი* მოქმედებს α ადრენორეცეპტორებზე, თუმცა, ეს რეცეპტორები ძალზე სუსტად პასუხობს სინთეზურ აგონისტ *იზოპროტერენოლს* (**სურათი 6.4**). α რეცეპტორების მგრძნობელობის სიმძლავრის რიგითობა შემდეგია: *ეპინეფრინი* >> *ნორეპინეფრინი* >> *იზოპროტერენოლი*. აგონისტებისა და ბლოკატორების მიმართ აფინურობის მიხედვით ალფა ადრენორეცეპტორები ორ ქვეჯგუფად იყოფა – α_1 და α_2 რეცეპტორებად. მაგ.: α_2 რეცეპტორებთან შედარებით, α_1 რეცეპტორებს *ფენილეფრინის* მიმართ გაცილებით მაღალი აფინურობა ახასიათებს. *კლონიდინი* კი სელექციურად უკავშირდება α_2 რეცეპტორებს, ხოლო α_1 რეცეპტორებზე თითქმის არ მოქმედებს.

- ა. **α_1 რეცეპტორები:** ეს რეცეპტორები ლოკალიზებულია ეფექტორული ორგანოების პოსტინაფსურ მემბრანებზე. ისინი იმ კლასიკური ეფექტების მიღწევაში მონაწილეობს, რომლებსაც ზოგადად α ადრენერგულ ეფექტებს უწოდებენ, მაგ.: გლუვი კუნთების შეკუმშვა. α_1 ადრენორეცეპტორების სტიმულაციით იწყება G ცილასთან დაკავშირებული რეაქციათა სერია, რომლის შედეგად-



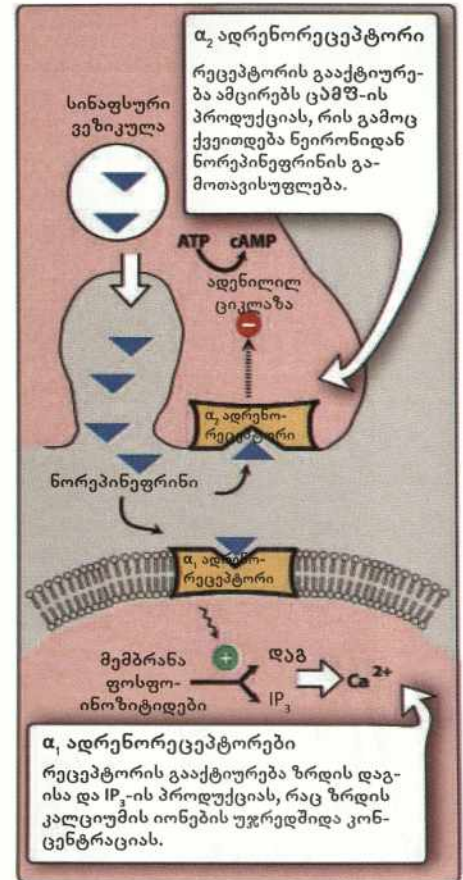
სურათი 6.4

ადრენორეცეპტორების ტიპები.

აც ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატისა (IP_3) და დიაცილგლიცეროლის (DAG) მეორადი სასიგნალო სისტემები წარმოიქმნება. IP_3 ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან ათავისუფლებს Ca^{2+} -ს, ხოლო DAG კი უჯრედში სხვა ცილების ამოქმედებას უწყობს ხელს (სურათი 6.5).

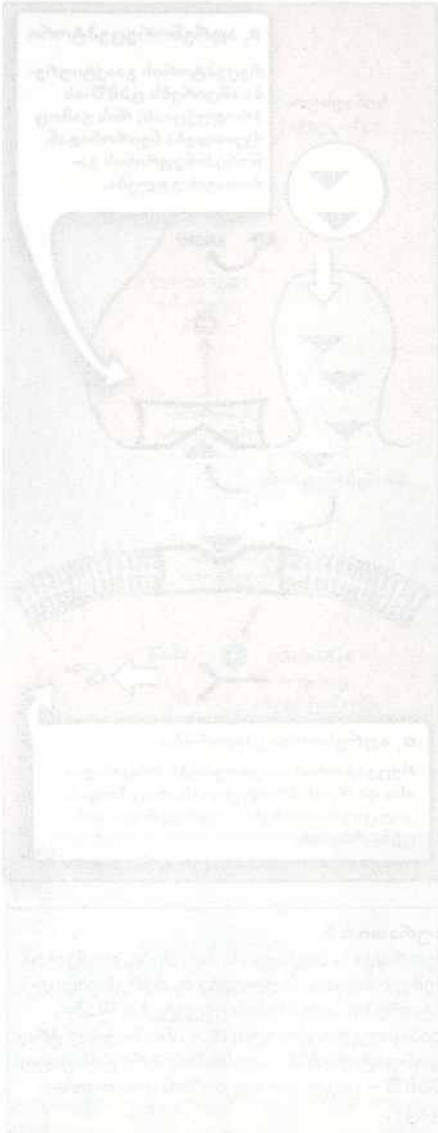
ბ. **α_2 რეცეპტორი:** ეს რეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია ნერვული დაბოლოებების პრესინაფსებში. ისინი აკონტროლებს ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას. გამოთავისუფლებული ნორეპინეფრინის გარკვეული ნაწილი უკან ბრუნდება და პრესინაფსურ მემბრანაზე ლოკალიზებულ α_2 ადრენორეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს (სურათი 6.5). გააქტიურებული α_2 რეცეპტორები თრგუნავს ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას (უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით). მაღალი სიმპათიკური ტონუსის შემთხვევაში, ეს მაინჰიბირებელი მოქმედება ნორეპინეფრინის გათავისუფლების ლოკალური მექანიზმების მოდულაციას განაპირობებს [შენიშვნა: რადგან α_2 რეცეპტორები ამ შემთხვევაში მაინჰიბირებელი აუტორეცეპტორების სახით მოქმედებს, შესაბამისად, ისინი ჩართულია ნორეპინეფრინის გათავისუფლების მექანიზმებში]. α_2 ადრენორეცეპტორები აღმოჩენილია პარასიმპათიკური ნერვის პრესინაფსშიც. სიმპათიკური ნეირონის პრესინაფსიდან გამოთავისუფლებული ნორეპინეფრინი ამ ნეირონებისკენ დიფუნდირებს და მათზე ლოკალიზებულ α_2 რეცეპტორებს ააქტიურებს, რის შედეგადაც ითრგუნება აცეტილქოლინის გამოთავისუფლება [შენიშვნა: ამ შემთხვევაში α_2 ადრენორეცეპტორები მაინჰიბირებელი პეტერორეცეპტორებია]. ეს ავტონომიური აქტივობის მაკონტროლებელი კიდევ ერთი ლოკალური მამოდულირებელი მექანიზმია. α_1 რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, α_2 რეცეპტორებთან შეკავშირების შემდეგ მიღებული ეფექტების მიზეზი ადენილილ ციკლაზას ინჰიბირება და ც-ბმწ-ის უჯრედშიდა დონის დაქვეითებაა.

გ. **რეცეპტორთა ქვეტიპები:** α_1 და α_2 რეცეპტორები წარმოდგენილია ქვეჯგუფებით: α_1 რეცეპტორები იყოფა α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} და α_{1D} ქვეჯგუფებად, ხოლო α_2 რეცეპტორები კი - α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} და α_{2D} . ეს გაფართოებული კლასიფიკაცია ზოგიერთი წამლის სელექციურობის დადგენაში გვეხმარება. მაგ.: α_{1A} ადრენორეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტი *ტამსულოზინი* წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ გამოიყენება. წამლის კლინიკური ღირებულებაა ის, რომ იგი უშუალოდ მოქმედებს საშარდე გზებსა და წინამდებარე ჯირკვალზე ლოკალიზებულ α_{1A} ადრენორეცეპტორებზე.



სურათი 6.5

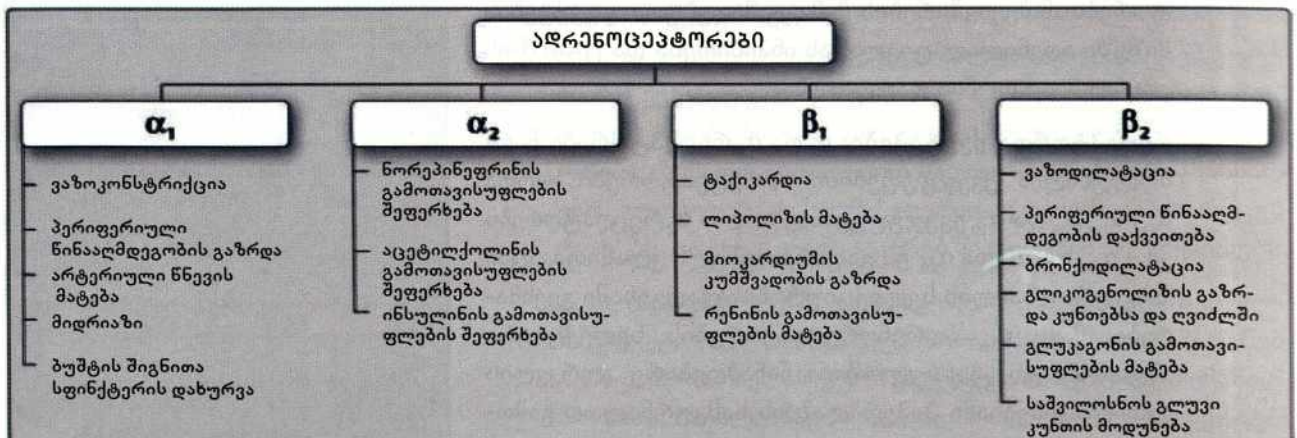
მეორადი სასიგნალო სისტემები, რომელთა მეშვეობითაც სრულდება α_1 ადრენორეცეპტორების აღგზნების ეფექტები. α_2 - დიაცილგლიცეროლი; IP_3 - ინოზიტოლ ტრიფოსფატი; α_1 - ადენოზინ ტრიფოსფატი; ც-ბმწ - ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი.



2. β ადრენორეცეპტორები: β ადრენორეცეპტორების სტიმულაციით განპირობებული საპასუხო რეაქციები მნიშვნელოვნად განსხვავდება α რეცეპტორებით გამოწვეული რეაქციებისაგან. β ადრენორეცეპტორები ძალზე მგრძნობიარეა *იზოპროტერენოლის* მიმართ, ხოლო ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის მიმართ უფრო სუსტი მგრძნობელობა ახასიათებს (იხ. **სურათი 6.4**). β ადრენორეცეპტორების მგრძნობელობის სიმძლავრის რიგითობა შემდეგია: *იზოპროტერენოლი* $>$ *ეპინეფრინი* $>$ *ნორეპინეფრინი*. ადრენერგული აგონისტებისა და ანტაგონისტების მიმართ აფინურობის მიხედვით, β ადრენორეცეპტორები სამ ძირითად ქვეტიპად იყოფა – β_1 , β_2 და β_3 . *ეპინეფრინისა* და *ნორეპინეფრინის* მიმართ β_1 ადრენორეცეპტორებს დაახლოებით ერთნაირი აფინურობა ახასიათებს, მაშინ როდესაც β_2 ადრენორეცეპტორების აფინურობა ეპინეფრინის მიმართ გაცილებით მაღალია.

ამის გამო, β_2 ადრენორეცეპტორებით მდიდარი ქსოვილები (მაგ., ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვები) პასუხისმგებელია მოცირკულირე ეპინეფრინის (თირკმელზედა ჯირკვლიდან გამოთავისუფლებულ) ჰორმონულ ეფექტებზე. ნეიროტრანსმიტერისა და ნებისმიერი β ადრენორეცეპტორის ურთიერთქმედების შედეგად ადენილილ ციკლაზა აქტიურდება და იზრდება ც-ამფ-ის უჯრედშიდა დონე.

3. ადრენორეცეპტორების გავრცელება: ჩვეულებრივ, ადრენერგული ნერვით ინერვირებულ ორგანოებსა და ქსოვილებში ერთ-ერთი ტიპის ადრენორეცეპტორი დომინირებს. მაგ.: ჩონჩხის კუნთის სისხლძარღვებში ლოკალიზებულია როგორც α_1 ისე, β_2 ადრენორეცეპტორი, მაგრამ დომინანტი β_2 -ადრენორეცეპტორია. ზოგიერთ ქსოვილში შესაძლოა, ლოკალიზებული იყოს მხოლოდ ერთ-ერთი ტი-



სურათი 6.6

ალფა და ბეტა რეცეპტორების ალგზნებით განპირობებული ეფექტები.

პის რეცეპტორი. მაგ.: გული მხოლოდ β_1 ადრენორეცეპტორებს შეიცავს.

4. ადრენორეცეპტორებით განპირობებული საპასუხო რეაქციები: ნაშლების უმრავლესობა ასტიმულირებს ან აინჰიბირებს ადრენორეცეპტორების მხოლოდ ერთ ტიპს, ამიტომ მოსახერხებელია ადრენერგული სტიმულაციით განპირობებული ფიზიოლოგიური რეაქციების დაყოფა რეცეპტორების ტიპების მიხედვით. **სურათზე 6.6** მოცემულია ადრენორეცეპტორებით განპირობებული მნიშვნელოვანი ეფექტები. ზოგადად, α_1 რეცეპტორების სტიმულაცია იწვევს ვაზოკონსტრიქციას (განსაკუთრებით კანისა და მუცლის ღრუს ვისცერული ორგანოების), ამასთანავე ზრდის პერიფერიულ რეზისტენტობასა და არტერიულ წნევას. β_1 რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს გულის სტიმულაციას (გულის შეკუმშვის ძალის გაზრდა და გულისცემის გაზრდა), ხოლო β_2 რეცეპტორების გააქტიურება კი ვაზოდილატაციასა (ჩონჩხის კუნთის სისხლძარღვთა კალაპოტის) და გლუვი კუნთების მოდუნებას განაპირობებს.

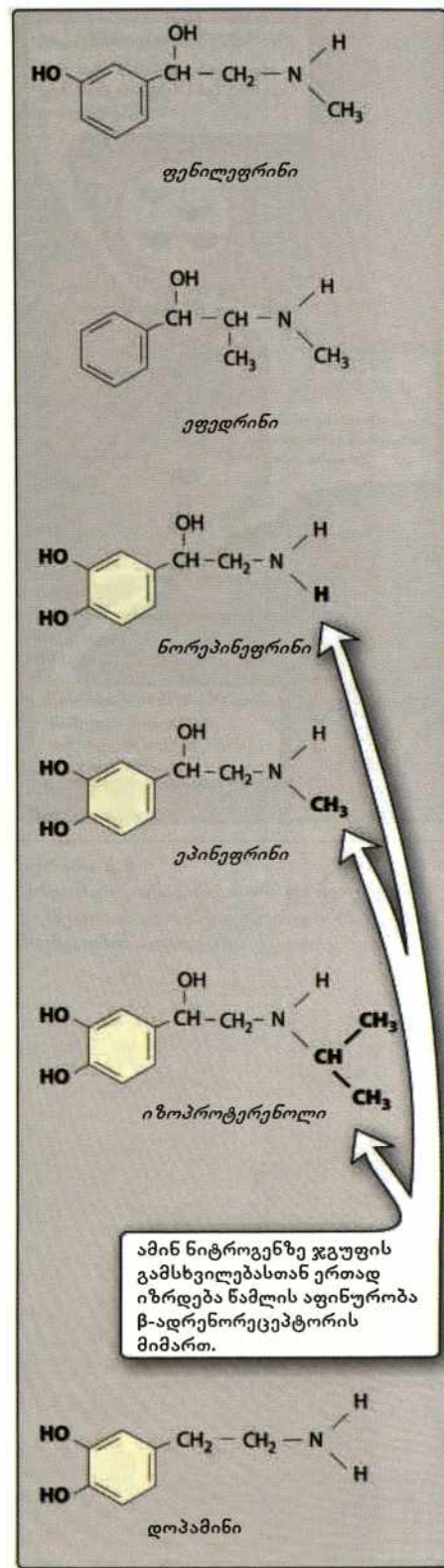
5. რეცეპტორების დესენსიტიზაცია: კატექოლამინებთან ხანგრძლივი კონტაქტის შედეგად რეცეპტორების საპასუხო რეაქცია ქვეითდება. ამ ფენომენს დესენსიტიზაცია ეწოდება. დესენსიტიზაციის ასახსნელად სამი მექანიზმი შემოთავაზებულია: 1. რეცეპტორების სეკვესტრაცია, რაც უკარგავს მათ ლიგანდთან ურთიერთქმედების უნარს; 2. რეცეპტორების დაუნ-რეგულაცია – რეცეპტორების გაქრობა მათი დესტრუქციის ან სინთეზის შემცირების გამო და 3. G პროტეინთან შეკავშირების უნარის დაკარგვა, რეცეპტორის ციტოპლაზმური უბნის ფოსფორილების შედეგად.

III. ადრენერგული აგონისტების დახასიათება

ადრენერგული საშუალებების უმრავლესობა β ფენილეთილამინის ნაწარმია (**სურათი 6.7**). ბენზენის რგოლში, ან ეთილამინის გვერდით ჯაჭვში ჩანაცვლებების შედეგად წარმოიქმნება მრავალი სხვადასხვა ნივთიერება. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდება როგორც α -ში გასვლის ისე, α და β ადრენორეცეპტორების განმასხვავებელი უნარით. ამ ნაშლების ორი მნიშვნელოვანი სტრუქტურული მახასიათებელია: 1. ბენზენის რგოლზე OH-ის ჩამნაცვლებლების რაოდენობა და ლოკალიზაცია; და 2. ამინო ნიტროგენზე ჩამნაცვლების ბუნება.

ა. კატექოლამინები

3,4 – დიჰიდროქსიბენზენის ჯგუფის შემცველ სიმპათომიმეტიურ ამინებს (როგორებიც არის *ეპინეფრინი*, *ნორეპინეფრინი*, *იზოპროტერენოლი* და *დოპამინი*) კატექოლამინებს უწოდებენ. ამ ნაერთებს შემდეგი თვისებები ახასიათებს:



სურათი 6.7

ზოგიერთი მნიშვნელოვანი ადრენერგული აგონისტის სტრუქტურა. კატექოლური რგოლი მოცემულია ყვითელ ფერში.



1. **მაღალი პოტენცია:** ნამლებს, რომლებიც კატექოლის ნაწარმს მიეკუთვნება (ბენზენის რგოლის მე-3 და მე-4 პოზიციაში OH ჯგუფით), α ან β ადრენორეცეპტორების გააქტიურების ყველაზე მაღალი პოტენციით გამოირჩევა.
2. **სწრაფი ინაქტივაცია:** პოსტსინაფსური (პომტ-ის მეშვეობით) და ინტრანეირონული (მპო-ს მეშვეობით) მეტაბოლიზმის გარდა, კატექოლამინები სხვა ქსოვილებშიც მეტაბოლიზდება. მაგ.: პომტ-ი ნაწლავების კედელშიც აღინიშნება, მპო კი ნაწლავებსა და ღვიძლში. აქედან გამომდინარე, პარენტერული გზით მიღებისას კატექოლამინებს ხანმოკლე მოქმედება ახასიათებს, ხოლო ორალურად მიღებისას საერთოდ ვერ ახდენს ეფექტს (ინაქტივაციის გამო).
3. **ცნს-ში პენეტრაციის სუსტი უნარი:** კატექოლამინები პოლარული ნაერთებია, ამიტომ მათ ცნს-ში შესვლა უჭირს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად ამისა, ამ ნამლებით გამოწვეული ზოგიერთი კლინიკური მოვლენა (შფოთვა, ტრემორი, თავის ტკივილი) სწორედ ცნს-ზე გავლენით არის განპირობებული.

ბ. არაკატექოლამინები

ნაერთები, რომლებსაც არ გააჩნია, კატექოლ ჰიდროქსილური ჯგუფი არ ექვემდებარება პომტ-ის გავლენას, ამიტომ უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. ამ ჯგუფს ეკუთვნის *ფენილეფრინი*, *ეფედრინი* და *ამფეტამინი* (სურათი 6.7). ეს ნაერთები მპო-ს (დეტოქსიფიკაციის მნიშვნელოვანი გზა) სუსტი სუბსტრატებია, ამიტომ ისინი ხანგრძლივი მოქმედებით გამოირჩევა. მრავალი არაკატექოლამინი ცხიმში კარგად ხსნადია (რადგან არ გააჩნია პოლარული ჰიდროქსილური ჯგუფი), რაც ცნს-ში მათი ადვილად შეღწევა-დობის უნარს განაპირობებს.

გ. ამინო ნიტროგენზე ჩამნაცვლებლები

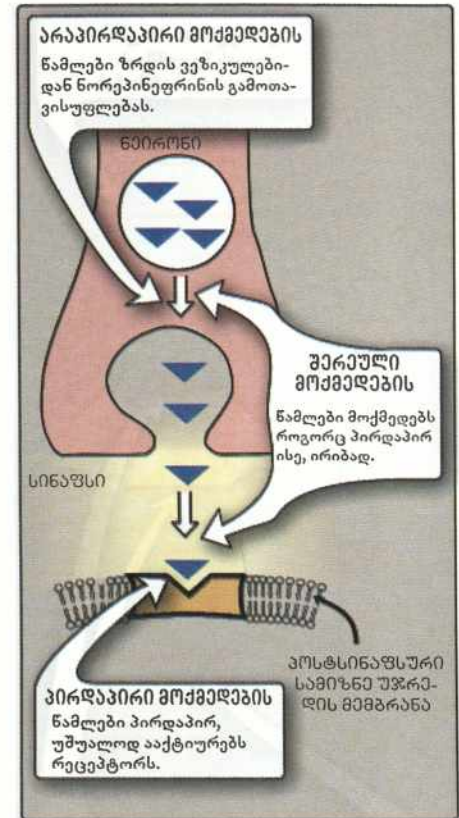
β -ადრენორეცეპტორების მიმართ აგონისტის სელექციურობა ამინო ნიტროგენზე ჩამნაცვლებლის ბუნებაზეა დამოკიდებული. მაგ.: *ეპინეფრინი*, ამინო ნიტროგენზე $-CH_3$ ჩამნაცვლებლით, უფრო მეტად აქტიურია β რეცეპტორების მიმართ, ვიდრე ნორეპინეფრინი, რომელსაც ჩაუნაცვლებელი ამინი ახასიათებს. ამის მსგავსად, *იზოპროტერენოლი*, რომლის ამინო ნიტროგენზე იზოპროპილი $CH(CH_3)_2$ ჩანაცვლებულია (სურათი 6.7), β ადრენორეცეპტორების ძლიერი აგონისტია, ხოლო α ადრენორეცეპტორების მიმართ იგი უმნიშვნელო აქტივობით ხასიათდება (სურათი 6.4).

დ. ადრენერგული აგონისტების მოქმედების მექანიზმები

1. **პირდაპირი მოქმედების აგონისტები:** ეს ნამლები უშუალოდ მოქმედებს α ან β ადრენორეცეპტორებზე და იწვევს

სიმპათიკური ნერვის სტიმულაციას, ან თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონის, *ეპინეფრინის* გამოთავისუფლებას (სურათი 6.8). პირდაპირი მოქმედების აგონისტებია *ეპინეფრინი*, *ნორეპინეფრინი*, *იზოპროტერენოლი* და *ფენილეფრინი*.

- 2. არაპირდაპირი მოქმედების აგონისტები:** ეს წამლები აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის უკუმიტაცებას, ან ხელს უწყობს ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას ადრენერგული ნეირონის ციტოპლაზმური აუზებიდან ან ვეზიკულებიდან (სურათი 6.8). სინაფსში გადმოტყორცნილი ნორეპინეფრინი უკავშირდება α ან β ადრენორეცეპტორს. უკუმიტაცების ბლოკატორებს ეკუთვნის *კოკაინი*, ხოლო ნორადრენალის გამომთავისუფლებელს კი *ამფეტამინები*.
- 3. შერეული მოქმედების აგონისტები:** *ეფედრინი* და მისი სტერეოიზომერი *ფსევდოეფედრინი*, ადრენორეცეპტორების უშუალო სტიმულაციასთან ერთად ხელს უწყობს ნორადრენალის გამოთავისუფლებას ადრენერგული ნეირონიდან (სურათი 6.8).



სურათი 6.8

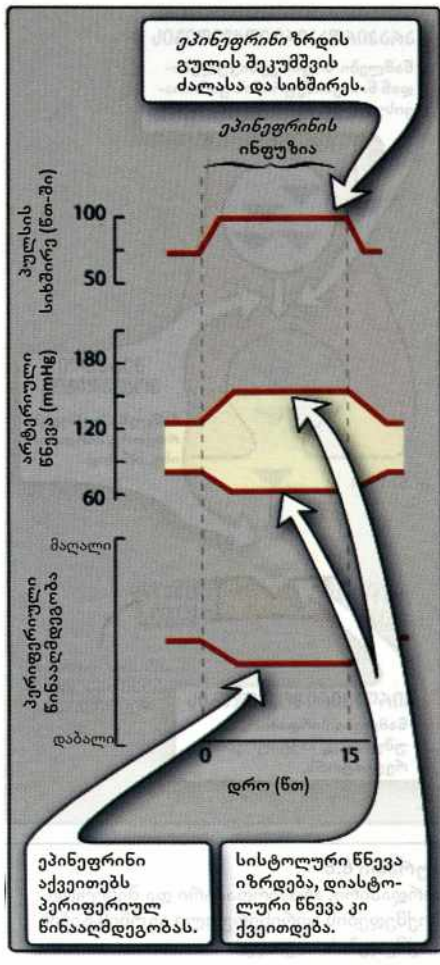
პირდაპირი, არაპირდაპირი და შერეული მოქმედების ადრენერგული აგონისტების მოქმედების ადგილები.

IV. პირდაპირი მოქმედების ადრენერგული აგონისტები

პირდაპირი მოქმედების აგონისტები პირდაპირ (პრესინაფსურ ნეირონთან ურთიერთქმედების გარეშე) უკავშირდება ეფექტორული ორგანოების ადრენორეცეპტორებს. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატები ფართოდ გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში.

ა. ეპინეფრინი

ოთხი კატექოლამინიდან (*ეპინეფრინი*, *ნორეპინეფრინი*, *დოპამინი* და *დოფეტამინი*) ერთ-ერთი, *ეპინეფრინი*, კლინიკურ პრაქტიკაში ხშირად გამოიყენება. პირველი სამი კატექოლამინი ბუნებრივად არსებობს ორგანიზმში და ისინი ნეიტრალური ფუნქციას ასრულებს; უკანასკნელი (*დოფეტამინი*) კი სინთეზური ნაერთია. თირკმელზედა ჯირკვალში ნორეპინეფრინი *ეპინეფრინად* მეთილირდება. ორივე კატექოლამინი თირკმელზედა ჯირკვლის ქრომაფინურ უჯრედებში ლოკალიზდება. სტიმულაციის შემდეგ, თირკმელზედა ჯირკვალში უშუალოდ ცირკულაციაში ათავისუფლებს 80%-მდე *ეპინეფრინს* და 20%-მდე *ნორეპინეფრინს*. *ეპინეფრინი* ორივე ადრენორეცეპტორთან (α და β) ურთიერთქმედებს. მას სისხლძარღვებზე დოზადამოკიდებული ეფექტები ახასიათებს: დაბალი დოზების შემთხვევაში ჭარბობს β ეფექტები (ვაზოდილაცია), ხოლო მაღალ დოზებს α ეფექტები (ვაზოკონსტრიქცია) ახასიათებს.



სურათი 6.9

ეპინეფრინის დაბალი დოზის ინტრავენური ინფუზიის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე.

1. ეფექტები:

ა. **გულ-სისხლძარღვთა სისტემა:** ძირითადად, *ეპინეფრინი* მოქმედებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე. იგი ზრდის მიოკარდიუმის კუმშვადასა (დადებითი ინოტროპული ეფექტი: β_1 რეცეპტორების გააქტიურება) და შეკუმშვათა სიხშირეს (დადებითი ქრონოტროპული ეფექტი: β_1 რეცეპტორების გააქტიურება), რის შედეგადაც მატულობს გულის წუთმოცულობა. ამ ეფექტების გამო მიოკარდიუმის მოთხოვნა ჟანგბადზე იზრდება. *ეპინეფრინი* ააქტიურებს თირკმელების β_1 ადრენორეცეპტორებს და იწვევს რენინის სეკრეციას. რენინი ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორის, ანგიოტენზინ II-ის სინთეზში მონაწილე ფერმენტია. *ეპინეფრინი* ავინაროებს კანის, ლორწოვანი გარსებისა და ვისცერული ორგანოების არტერიოლებს (α ეფექტები) და აფართოებს ლეიძლისა და ჩონჩხის კუნთებისკენ მიმდინარე სისხლძარღვებს (β_2 ეფექტები). ამცირებს თირკმელების სისხლის მიმოქცევას. აქედან გამომდინარე, გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე მისი კუმულაციური ეფექტი სისტოლური წნევის ზრდა და დიასტოლური წნევის მსუბუქად დაქვეითებაა (სურათი 6.9).

ბ. **სასუნთქი სისტემა:** *ეპინეფრინი* უშუალოდ მოქმედებს ბრონქების გლუვ კუნთზე და იწვევს ძლიერ ბრონქოდილაციას (β_2 ეფექტი). იგი ასევე აინჰიბირებს პოხიერი უჯრედებიდან ალერგიის მედიატორების (მაგ.: ჰისტამინის) გამოთავისუფლებას.

გ. **ჰიპერგლიკემია:** *ეპინეფრინი* ზრდის გლიკოგენოლიზს ლეიძლში (β_2 ეფექტი), განაპირობებს გლუკაგონის გამოთავისუფლებას (β_2 ეფექტი) და აქვეითებს ინსულინის გამოთავისუფლებას (α_2 ეფექტი).

დ. **ლიპოლიზი:** *ეპინეფრინით* ცხიმოვანი ქსოვილის β -ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია ხელს უწყობს ლიპოლიზს. ც-ამფ-ის მომატებული დონე ასტიმულირებს ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზში მონაწილე ჰორმონ-მგრძნობიარე ლიპაზას. ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზის შედეგად წარმოიქმნება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები და გლიცეროლი.

2. თერაპიული გამოყენება:

ა. **ბრონქოსპაზმი:** *ეპინეფრინი* უპირველესი საშუალებაა სასუნთქი გზების იმ ნებისმიერი გადაუდებელი მდგომარეობის სამკურნალოდ, როდესაც ბრონქოკონსტრიქციის გამო მნიშვნელოვნად ირღვევა აირთა ცვლა. აქედან გამომდინარე, *ეპინეფრინი* მწვავე, მძიმედ მიმდინარე ასთმისა და ანაფილაქსიური შოკის სამკურნალო

პირველი რიგის პრეპარატია. კანქვეშა გზით მიღების შემდეგ, *ეპინეფრინი* რამდენიმე წუთში მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს აირთა ცვლას. მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ასთმის მკურნალობისას უპირატესობა სელექციურ β_2 აგონისტებს ენიჭება (მაგ.: ალბუტეროლს), რადგან მათ უფრო ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს, ამასთანავე მინიმალურია მათი მასტიმულირებელი გავლენა გულზე.

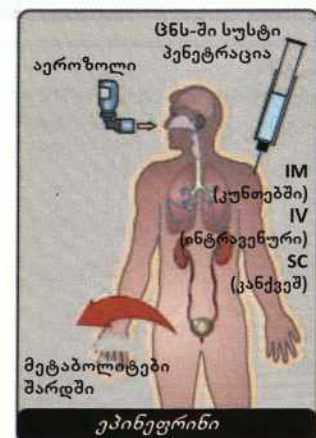
ბ. ანაფილაქსიური შოკი: *ეპინეფრინი* ალერგენზე საპასუხო I ტიპის ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქციების (მათ შორის ანაფილაქსიის) პირველი რიგის სამკურნალო პრეპარატია.

გ. გულის გაჩერება: გულის რითმის აღდგენის მიზნით, გულის გაჩერების ნებისმიერ შემთხვევაში (მიზეზის მიუხედავად), რეკომენდებულია *ეპინეფრინის* გამოყენება.

დ. ანესთეზია: ჩვეულებრივ, ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ხსნარები შეიცავს *ეპინეფრინის* დაბალ დოზას (მაგ.: გაზავებით 1:100,000). *ეპინეფრინი* მნიშვნელოვნად ზრდის ადგილობრივი ანესთეზიის ხანგრძლივობას: *ეპინეფრინით* განპირობებული ლოკალური ვაზოკონსტრიქცია ხელს უწყობს ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების ინექციის ადგილზე დაყოვნებას, ახანგრძლივებს ცირკულაციაში მის აბსორბციასა და მეტაბოლიზმს. ლორწოვანი გარსის მემბრანებიდან კაპილარული სისხლდენის შემთხვევაში, დასაშვებია *ეპინეფრინის* ძალზე სუსტი ხსნარის (1:100,000) ადგილობრივი გამოყენება.

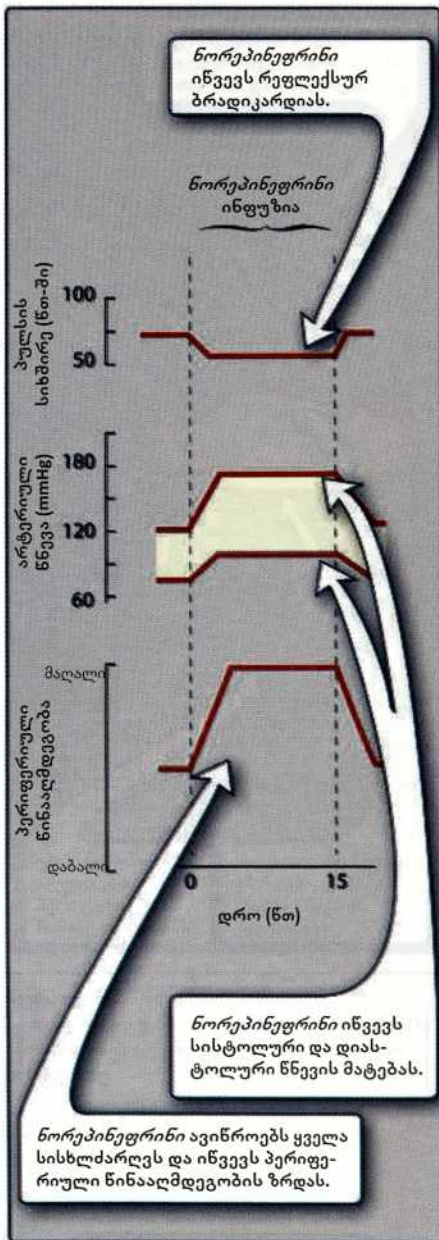
3. ფარმაკოკინეტიკა: *ეპინეფრინი* სწრაფად იწყებს მოქმედებას, მაგრამ მას ძალზე ხანმოკლე ეფექტები ახასიათებს (სწრაფი დეგრადაციის გამო). *ეპინეფრინი* ინტრამუსკულური ინექციის სახით გამოიყენება (ბარძაყის წინა ზედაპირზე). გადაუდებელ სიტუაციაში, მოქმედების უფრო სწრაფად დაწყების მიზნით, *ეპინეფრინის* ინტრავენური გზით გამოყენებას მიმართავენ. შესაძლებელია მისი მოხმარება კანქვეშა ინექციისა და ინჰალაციის სახით, აგრეთვე, ენდოტრაქეული მილით (**სურათი 6.10**). მაშ და კომბ-ი განაპირობებს *ეპინეფრინის* სწრაფად მეტაბოლიზებას. მისი მეტაბოლიტები, მეტანეფრინი და ვანილილნუშის მჟავა, ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ეპინეფრინი* იწვევს ცნს-ის გაღიზიანებას, მისი გვერდითი მოვლენებია – შფოთვა, შიში, დაძაბულობის შეგრძნება, თავის ტკივილი და ტრემორი. მან შესაძლოა, ხელი შეუწყოს გულის არითმიის განვითარებას, განსაკუთრებით საგულე გლიკოზიდებით მკურნალობის დროს. *ეპინეფრინმა* შეიძლება ფილტვების შეშუპებაც გამოიწვიოს. ჰიპერთიროიდიზმის დროს



სურათი 6.10

ეპინეფრინის ფარმაკოკინეტიკა.



სურათი 6.11

ნორეპინეფრინის ინტრავენუზური ინფუზიის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე.

იზრდება კარდიო-ვასკულარული მოვლენების გამოვლენის რისკი. ასეთი პაციენტებისთვის ეპინეფრინის გამოყენების საჭიროების შემთხვევაში, აუცილებელია პრეპარატის დოზის შემცირება. ჰიპერთიროიდიზმის დროს იზრდება სისხლძარღვების ადრენორეცეპტორების პროდუქცია, რაც ჰიპერტენზიული საპასუხო რეაქციის საფუძველია.

ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებებიც ეპინეფრინის მიმართ გულის მგრძნობელობას ზრდის. ისინი ტაქიკარდიასაც იწვევს. ეპინეფრინი პროვოცირებს ენდოგენური დეპოებიდან გლუკოზის გამოთავისუფლებას, ამიტომ დიაბეტის დროს შესაძლებელია, საჭირო გახდეს ინსულინის დოზის გაზრდა. არასელექციური β -ადრენობლოკატორების ფონზე ეპინეფრინი ველარ ურთიერთქმედებს β_2 ადრენორეცეპტორებთან (ალარ ვლინდება ვაზოდილატაციური ეფექტი), ამიტომ მისი ვაზოკონსტრიქციული ეფექტი კიდევ უფრო ძლიერდება (α ადრენორეცეპტორებზე გავლენის გამო). ეს იწვევს პერიფერიული რეზისტენტობისა და არტერიული წნევის მატებას.

ბ. ნორეპინეფრინი

ნორეპინეფრინი ადრენერგული ნერვის ნეირომედიატორია და თეორიულად, ყველა ტიპის ადრენორეცეპტორს უნდა ასტიმულირებდეს. თუმცა, პრაქტიკულად, პრეპარატ ნორეპინეფრინის თერაპიული დოზა უფრო მეტად მოქმედებს α ადრენორეცეპტორებზე.

1. გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე:

ა. ვაზოკონსტრიქცია: ნორეპინეფრინი მნიშვნელოვნად ზრდის პერიფერიულ რეზისტენტობას, რადგან ავინოებს სისხლძარღვოვან კალაპოტთა უმრავლესობას, მათ შორის თირკმელებისა (α_1 ეფექტი). შესაბამისად, მისი გავლენით მატულობს როგორც სისტოლური ისე, დიასტოლური წნევა (სურათი 6.11) [შენიშვნა: ნორეპინეფრინი ეპინეფრინზე გაცილებით ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორია, რადგან ეპინეფრინისაგან განსხვავებით, იგი არ იწვევს ჩონჩხის კუნთებისა და სხვა სისხლძარღვების β_2 ადრენორეცეპტორებით განპირობებულ, კომპენსატორულ ვაზოდილატაციას. ნორეპინეფრინის β_2 ადრენორეცეპტორების მიმართ ძალზე უმნიშვნელო აქტივობა ახასიათებს. სწორედ ამიტომ არაეფექტურია მისი გამოყენება ასთმისა და ანაფილაქსიის დროს].

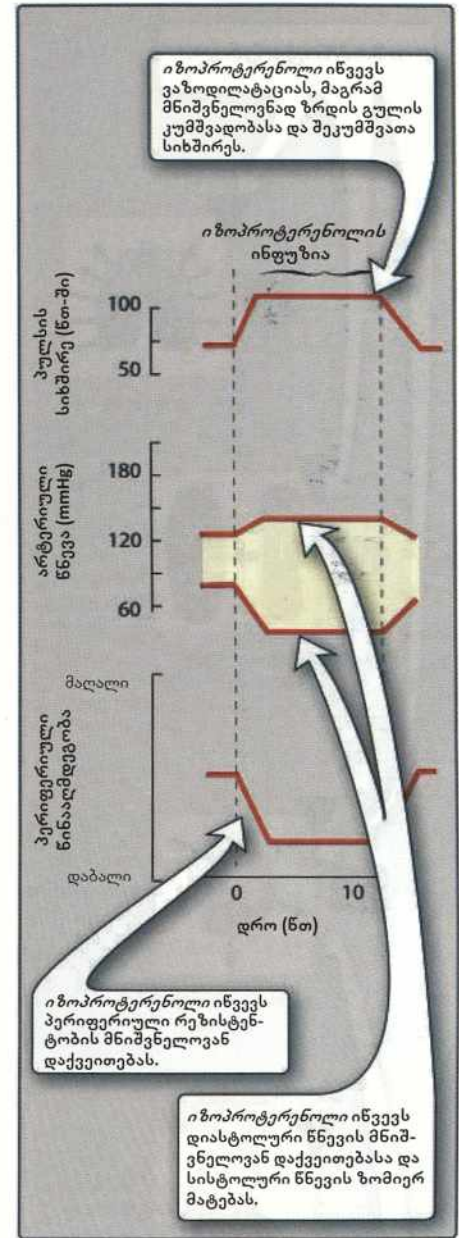
ბ. ბარორეცეპტორული რეფლექსი: ნორეპინეფრინი ზრდის არტერიულ წნევას, ასტიმულირებს ბარორეცეპტორებს და ზრდის ცდომილი ნერვის აქტივობას. ცდომილი ნერვის აქტივობის მომატების გამო ვითარდება რეფლექსური ბრადიკარდია, რაც საკმარისია საამისოდ, რომ წინააღმდეგობა გაენიოს ნორეპინეფრინის ადგი-

ლობრივ ზემოქმედებას გულზე. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ კომპენსატორული მექანიზმი ვერ ახდენს გავლენას წამლით განპირობებულ დადებით ინოტროპულ ეფექტზე (იხ. **სურათი 6.11**). *ნორეპინეფრინის* ინექციამდე ვაგუსური ეფექტების ბლოკატორის (ატროპინით) გამოყენებისას *ნორეპინეფრინის* გავლენა გულზე ტაქიკარიდიით ვლინდება.

- 2. თერაპიული გამოყენება:** პერიფერიული წინააღმდეგობისა და არტერიული წნევის გაზდრის უნარის გამო, *ნორეპინეფრინი* გამოიყენება შოკის სამკურნალოდ. *ნორეპინეფრინის* სხვა ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს კლინიკური მნიშვნელობა არ ენიჭება.
- 3. ფარმაკოკინეტიკა:** სწრაფი ეფექტის მისაღწევად *ნორეპინეფრინი* ინტრავენურად ინიშნება. ინფუზიის დასრულების შემდეგ მისი მოქმედება 1-2 წუთის განმავლობაში გრძელდება. მაშ და კომბი ახდენს მის სწრაფ მეტაბოლიზებას, ხოლო არააქტიური მეტაბოლიტები შარდთან ერთად გამოიყოფა.
- 4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ნორეპინეფრინის* და *ეპინეფრინის* მიერ გამოწვეული არასასურველი მოვლენები ერთმანეთის მსგავსია. ძლიერი ვაზოკონსტრიქციის გამო, *ნორეპინეფრინმა* შესაძლოა, ინექციის ადგილას (ვენის გასწვრივ) გამოიწვიოს კანის გაფერმკრთალება და გაუხეშება. ექსტრაავაზიის (წამლის სისხლძარღვიდან გაჟონვა ინექციის ადგილთან ახლომდებარე ქსოვილებში) შემთხვევაში, იგი იწვევს ქსოვილის ნეკროზს. არ არის სასურველი ამ პრეპარატის პერიფერიულ ვენაში შეყვანა. სისხლის მიმოქცევაზე *ნორეპინეფრინის* არასასურველი გავლენის გასაწვრივად დასაშვებია α -ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტის, *ფენტოლამინის*, გამოყენება.

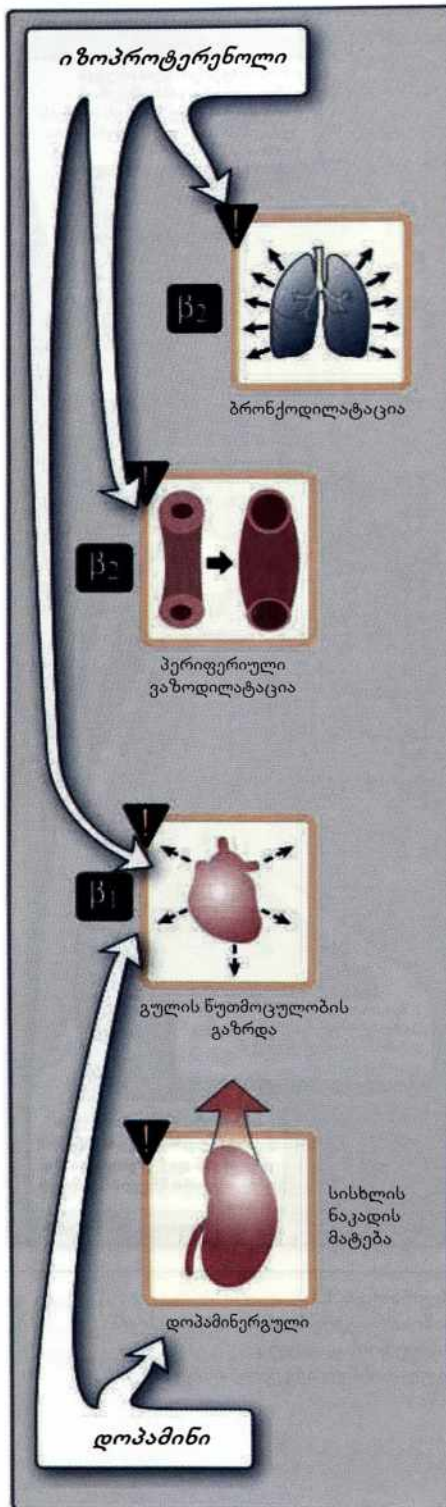
გ. იზოპროტერენოლი

იზოპროტერენოლი პირდაპირი მოქმედების სინთეზური კატეჟოლამინია, რომელიც ასტიმულირებს β_1 და β_2 ადრენორეცეპტორებს. მისი ერთ-ერთ ნაკლი არასელექციურობაა, რის გამოც კლინიკურ პრაქტიკაში იშვიათად გამოიყენება. *იზოპროტერენოლი* იწვევს გულის მნიშვნელოვან სტიმულაციას – ზრდის როგორც კუმშვადობის სიმძლავრეს ისე, შეკუმშვათა სიხშირეს, აგრეთვე, გულის წუთმოცულობას (**სურათი 6.12**). ამ აქტივობით იგი *ეპინეფრინის* მსგავსია. *იზოპროტერენოლი* აფართოებს ჩონჩხის კუნთების არტერიოლებს (β_2 ეფექტი) და აქვეითებს პერიფერიულ რეზისტენტობას. გულზე მასტიმულირებელი გავლენის გამო, მან შესაძლოა, სისტოლური წნევის მცირე მატება გამოიწვიოს, თუმცა მნიშვნელოვნად აქვეითებს საშუალო არტერიულ და დიასტოლურ წნევას (**სურათი 6.12**). *იზოპროტერენოლი* ძლიერი ბრონქოდილატატორია (β_2



სურათი 6.12

იზოპროტერენოლის ინტრავენური ინფუზიის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე.



სურათი 6.13

იზოპროტერენოლისა და დოპამინის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტები.

ეფექტი), მაგრამ ამ მიზნით აღარ ინიშნება, რადგან ამჟამად უკვე ხელმისაწვდომია მასზე უსაფრთხო ბრონქოდილატატორები. *იზოპროტერენოლის* გამოყენება დასაშვებია ატრიო-ვენტრიკულური ბლოკადის დროს. *იზოპროტერენოლს* ახასიათებს *ეპინეფრინის* მსგავსი არასასურველი მოვლენები.

დ. დოპამინი

ნორეპინეფრინის მეტაბოლური უშუალო პრეკურსორი – *დოპამინი* ბუნებრივად გვხვდება ცნს-ის ბაზალურ განგლიასა (სადაც იგი ნეიროტრანსმიტერის ფუნქციას ასრულებს) და თირკმელზედა ჯირკვალში. ის ააქტიურებს როგორც α ისე, β ადრენორეცეპტორებს. მაგ.: მაღალი დოზებით მიღებისას იწვევს α_1 ადრენორეცეპტორებით განპირობებულ ვაზოკონსტრიქციას, დაბალ დოზების შემთხვევაში კი, გულის β_1 ადრენორეცეპტორების სტიმულაციას. მეზენტერულ და თირკმელ-ების სისხლძარღვოვან კალაპოტში გვხვდება α და β ადრენორეცეპტორებისგან განსხვავებული D_1 და D_2 დოფამინერგული რეცეპტორები. დოპამინთან მათი ურთიერთქმედების შედეგად ვითარდება ვაზოდილატაცია. D_2 დოფამინერგული რეცეპტორები აღმოჩენილია ადრენერგული ნეირონის პრესინაფსურ უბანშიც და მათი გააქტიურება გავლენას ახდენს ნორადრენალინის გამოთავისუფლებაზე.

1. ეფექტები:

ა. **გულ-სისხლძარღვთა სისტემა:** *დოპამინი* ასტიმულირებს გულის β_1 ადრენორეცეპტორებს. იგი იწვევს როგორც ინოტროპილ (დადებით) ისე, ქრონოტროპილ ეფექტებს (*სურათი 6.13*). ძალიან მაღალი დოზებით მიღებისას, *დოპამინი* ააქტიურებს სისხლძარღვების α_1 ადრენორეცეპტორებს და იწვევს ვაზოკონსტრიქციას.

ბ. **თირკმელები და შინაგანი ორგანოები:** *დოპამინი* ასტიმულირებს დოპამინორეცეპტორებს და აფართოებს თირკმელებისა და შინაგანი ორგანოების არტერიოლებს, რის შედეგადაც აუმჯობესებს მათ სისხლის მიმოქცევას (*სურათი 6.13*). ამ რეცეპტორებზე α და β ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები ვერ ახდენს გავლენას. აქედან გამომდინარე, ძალზე ხელსაყრელია *დოპამინის* გამოყენება შოკის დროს ანუ, როდესაც სიმპათიკური აქტივობის მნიშვნელოვანი მატების გამო, მკვეთრად უარესდება თირკმელების ფუნქცია.

2. **თერაპიული გამოყენება:** *დოპამინი* კარდიოგენური და სეპტიკური შოკის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. იგი უწყვეტი ინფუზიის სახით გამოიყენება. *დოპამინი* ასტიმულირებს გულის β_1 ადრენორეცეპტორებს, ამიტომ ზრდის გულის წუთმოცულობასა და არტერიულ წნევას. ამასთანავე, ასტიმულირებს α_1 ადრენორეცეპტორებს და ზრდის

ტოტალურ პერიფერიულ წინააღმდეგობას. გარდა ამისა, როგორც უკვე აღინიშნა, *დოპამინი* აუშჯობებს თირკმელებისა და შინაგანი ორგანოების პერფუზიას.

თირკმელების სისხლის მიმოქცევის გაძლიერების საპასუხოდ იზრდება გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე, რაც განაპირობებს ნატრიურეზს. ამ თვალსაზრისით, *დოპამინი* გაცილებით სჯობს *ნორეპინეფრინს*, რადგან ეს უკანასკნელი აუარესებს თირკმელების სისხლის მიმოქცევას და შესაძლოა, ნატრიუმის შეკავებაც გამოიწვიოს. *დოპამინი* გამოიყენება ჰიპოტენზიისა და გულის მძიმე უკმარისობის დროს. იგი ძირითადად იმ პაციენტებს ენიშნება, რომლებსაც დაბალი ან ნორმალური პერიფერიული წინააღმდეგობა აღენიშნებათ, მას აგრეთვე მოიხმარენ ოლიგურიის დროს.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

დოპამინის მაღალი დოზებით გამოყენებას სიმპათიკური ინერვაციის სტიმულაციის მსგავსი მოვლენები ახასიათებს. მაშ-ს ან კომბ-ის მეშვეობით *დოპამინი* სწრაფად მეტაბოლიზდება ჰომოვანილის მჟავად, ამიტომ მისთვის დამახასიათებელი არასასურველი მოვლენები (გულისრევა, ჰიპერტენზია, არითმია) ხანმოკლეა.

ე. ფენოლდოპამი

ფენოლდოპამი პერიფერიული D_1 დოფამინერგული რეცეპტორების აგონისტია. იგი სწრაფად ინვევს კორონარული არტერიების, თირკმელების არტერიოლებისა და მეზენტერული არტერიების გაფართოებას, ამიტომ ენიშნება ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტებს მძიმედ მიმდინარე ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ. *ფენოლდოპამი* რაცემული ნარევეია და მისი აქტიური კომპონენტია R-იზომერი. „პირველი გავლის“ მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს განიცდის და ინტრავენური ინფუზიის დროს მისი ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი 10 წუთია. *ფენოლდოპამის* გამოყენებამ შესაძლოა, გამოიწვიოს თავის ტკივილი, სახის ჰიპერემია, თავბრუსხვევა, გულისრევა და ღებინება, აგრეთვე, ტაქიკარდია (ვაზოდილატაციის გამო).

ვ. დოპუტამინი

დოპუტამინი პირდაპირი მოქმედების სინთეზური კატექოლამინია. იგი β_1 ადრენორეცეპტორების აგონისტია. *დოპუტამინი* ზრდის გულის შეკუმშვათა სიხშირესა და წუთმოცულობას, თუმცა, სისხლძარღვებზე მას საკმაოდ უმნიშვნელო მოქმედება ახასიათებს. გულის მწვავე შეგუბებითი უკმარისობის დროს *დოპუტამინი* გულის წუთმოცულობის გაზრდის მიზნით ინიშნება (იხ. თავი 19). იგი კარდიო-ქირურგიული პროცედურის შემდეგაც გამოიყენება ინოტროპიზმის გასაძლიერებლად. პრეპარატი ზრდის გულის წუთმოცულობას,

ჟანგბადზე მოთხოვნის უმნიშვნელო მატებით, რაც ძალზე ხელსაყრელია, რადგან ჟანგბადზე მოთხოვნის მნიშვნელოვანი მატება სხვა სიმპათომიმეტიური საშუალებების ძირითადი ნაკლია. *დოპუტამინი* ზრდის ატრიოვენტრიკულურ გამტარობას, ამიტომ წინაგულოვანი ფიბრილაციის დროს განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს. მისი სხვა გვერდითი მოვლენები *ეპინეფრინის* გვერდითი მოვლენების მსგავსია. ხანგრძლივი გამოყენებისას *დოპუტამინის* მიმართ ვითარდება ტოლერანტობა.

ზ. ოქსიმეტაზოლინი

ოქსიმეტაზოლინი პირდაპირი მოქმედების სინთეზური ადრენერგული აგონისტია. იგი ასტიმულირებს როგორც α_1 ისე, α_2 ადრენორეცეპტორებს. *ოქსიმეტაზოლინი* ძირითადად, ადგილობრივი ვაზოკონსტრიქტორის სახით გამოიყენება (თვალის ან ცხვირის წვეთები). *ოქსიმეტაზოლინი* სურდოს სანინაალმდეგო, ხანმოკლე მკურნალობისთვის გამიზნული, ცხვირის შესასხურებელი (რომელიც ყოველ 12 საათში ერთხელ გამოიყენება) საშუალებების ერთ-ერთი მთავარი კომპონენტია. *ოქსიმეტაზოლინი* შეიცავს ის ოფთალმოლოგიური ხსნარიც რომელიც ცურვასთან, სურდოსთან ან კონტაქტურ ლინზებთან ასოცირებულ თვალის სინითლის სანინაალმდეგოდ ინიშნება და გაიცემა რეცეპტის გარეშე. *ოქსიმეტაზოლინი* უშუალოდ ასტიმულირებს ცხვირის ლორწოვანისა და კონიუნქტივის სისხლძარღვების α_1 ადრენორეცეპტორებს, ავინრობს სისხლძარღვებს, ამცირებს ლორწოვანი გარსის სისხლმომარაგებასა და ჰიპერემიას. ორგანიზმში ნებისმიერი გზით შეყვანის შემდეგ, *ოქსიმეტაზოლინი* სისტემურ ცირკულაციაში აბსორბირდება და ინვევს ალგზნებადობის მომატებას, თავის ტკივილსა და ძილის დარღვევას. ცხვირში ჩანწვეთების შემდეგ შესაძლოა, განვითარდეს წვის შეგრძნება და ცემინება. ხანგრძლივი გამოყენებისას კი თავს იჩენს ლორწოვანის რიკოშეტული შეშუპება და ნამლის მიმართ დამოკიდებულების სინდრომი.

თ. ფენილეფრინი

ფენილეფრინი პირდაპირი მოქმედების სინთეზური ადრენერგული აგონისტია. იგი უპირატესად α_1 ადრენორეცეპტორებს უკავშირდება. *ფენილეფრინი* ვაზოკონსტრიქტორია და განაპირობებს როგორც სისტოლური ისე, დიასტოლური წნევის მატებას. გულზე უშუალო ზემოქმედება არ ახასიათებს, მაგრამ პარენტერული გამოყენებისას ინვევს რეფლექსურ ბრადიკარდიას. ჰოსპიტალიზებულ ან ქირურგიულ პაციენტებს *ფენილეფრინი* ჰიპოტენზიის სამკურნალოდ ენიშნებათ (უპირატესად ტაქიკარდიის დროს). პრეპარატის მაღალი დოზებით გამოყენება ინვევს ჰიპერტენზიულ თავის ტკივილსა და გულის არარეგულარულ კუმშვადობას. ადგილობრივად ან ორალურად მიღებული *ფენილეფრინი* ამცირებს ცხვირის ლორწოვანი

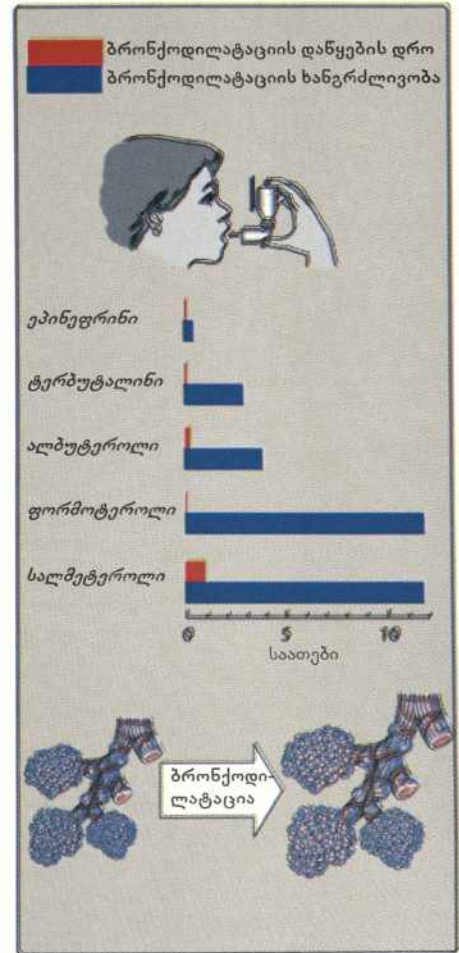
გარსის შეშუპებას. ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპების საწინააღმდეგო კომბინირებული ორალური პრეპარატების ერთ-ერთი კომპონენტი *ფსევდოეფედრინი* ამჟამად ჩანაცვლებულია *ფენილეფრინით*, რადგან *ფსევდოეფედრინის* ფართოდ იყენებენ არასამედიცინო მიზნებით, კერძოდ ამფეტამინების მისაღებად. ოფთალმოლოგიური ხსნარის სახით *ფენილეფრინი* მიდრიაზის გამოსაწვევად მოიხმარება.

ი. კლონიდინი

კლონიდინი α_2 ადრენორეცეპტორების აგონისტია. იგი ცნს-ზე მოქმედებს, ამიტომ ესენციური ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ გამოიყენება. შესაძლოა მისი გამოყენება ოპიოიდების, თამბაქოს მოხმარების ან ბენზოდიაზეპინების თავის დანებებით განპირობებული სიმპტომების მოსახსნელად. *კლონიდინი* მოქმედებს ცენტრალურად და აინჰიბირებს სიმპათიკურ ვაზომოტორულ ცენტრებს, რაც თრგუნავს სიმპათიკური იმპულსის პერიფერიისკენ გავრცელებას. *კლონიდინის* ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია ლეტარგია, სედაცია, ყაბზობა და ქსეროსტომია. დაუშვებელია *კლონიდინით* მკურნალობის სწრაფი შეწყვეტა, რადგან ასეთ შემთხვევაში არსებობს რიკოშეტული ჰიპერტენზიის განვითარების რისკი. *კლონიდინი* და α_2 ადრენორეცეპტორების მეორე აგონისტი – *მეთილდოპა* განხილულია წიგნის მე-17 თავში (ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებებთან ერთად).

კ. ალბუტეროლი და ტერბუტალინი

ალბუტეროლი და *ტერბუტალინი* β_2 ადრენორეცეპტორების ხანმოკლე მოქმედების აგონისტებია. ისინი ბრონქოდილატორებია და ძირითადად, დოზირებული ინჰალატორების სახით გამოიყენება (იხ. **სურათი 6.14**). პირდაპირი ჩვენების გარდა, *ტერბუტალინი* ნაადრევი მშობიარობის თავიდან აცილების მიზნითაც მოიხმარება (ადუნებს საშვილოსნოს გლუვ კუნთს). β_2 აგონისტების გვერდითი მოვლენები ძირითადად ასოცირებულია β_2 ადრენორეცეპტორების ჭარბ აღგზნებასთან. მათი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენა ტრემორია, თუმცა პაციენტებს ამ ეფექტის მიმართ მალე უვითარდებათ ტოლერანტობა. სხვა გვერდითი მოვლენებია მოუსვენრობა, განგაში და შფოთვა. გვერდითი მოვლენების თავიდან ასაცილებლად რეკომენდებულია მკურნალობის დაწყება დაბალი დოზებით. მათი სისტემური გამოყენებისას ვითარდება ტაქიკარდია, ან არითმია (β_1 ადრენორეცეპტორების გააქტიურების გამო), განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში კარდიოლოგიური პრობლემები აღენიშნებათ. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გვერდითი მოვლენები ძლიერდება *მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორებთან* ერთად მოხმარებისას, ამიტომ ამგვარი კომბინირებული მკურნალობა რეკომენდებული არ არის.



სურათი 6.14

საინჰალაციო ადრენერგული აგონისტების ბრონქოდილატორული ეფექტის დანყების დრო და ხანგრძლივობა.

ლ. სალმეტეროლი და ფორმოტეროლი

სალმეტეროლი და ფორმოტეროლი სელექციური, ხანგრძლივად მოქმედი β_2 -ადრენერგული აგონისტებია. მათი მშრალი ფხვნილის დოზირებული ინჰალატორის ერთჯერადი დოზა მდგრად, 12 საათიან ბრონქოდილატაციას უზრუნველყოფს, მაშინ როდესაც ალბუტეროლით განპირობებული ბრონქოდილატაციის ხანგრძლივობა 3 საათზე ნაკლებია. სალმეტეროლი ფორმოტეროლზე გვიან იწყებს მოქმედებას (სურათი 6.14). სალმეტეროლითა და ფორმოტეროლით მონოთერაპია რეკომენდებული არ არის, მაგრამ ძალზე ეფექტურია მათი გამოყენება კორტიკოსტეროიდებთან კომბინაციაში.

სალმეტეროლი და ფორმოტეროლი „ლამის“ ასთმის სიმპტომური მკურნალობის არჩევის პრეპარატებია, განსაკუთრებით იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც ასთმის სანინალმდეგოდ სხვა სამკურნალო საშუალებებსაც იყენებენ. ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტები ზრდის ასთმასთან დაკავშირებულ ლეტალობას.

მ. მირაბეგრონი

მირაბეგრონი β_3 აგონისტია. იგი ადუნებს დეტრუზორულ კუნთს და ზრდის შარდის ბუშტის მოცულობას. ინიშნება შარდის ბუშტის ქარბი აქტივობის შემთხვევაში. მირაბეგრონი მაშესაძლოა, გამოიწვიოს არტერიული წნევის მატება, ამიტომ არაკონტროლირებადი ჰიპერტენზიის დროს მისი გამოყენება რეკომენდებული არ არის. იგი ზრდის დიგოქსინის კონცენტრაციას პლაზმაში და აინჰიბირებს CYP2D6 იზოენზიმს, ამის გამო ძლიერდება პლაზმაში იმ პრეპარატების კონცენტრაცია, რომელთა მეტაბოლიზმიც დამოკიდებული ამ იზოენზიმზე (მაგ.: მეტოპროლოლი).

V. არაპირდაპირი მოქმედების ადრენერგული აგონისტები

არაპირდაპირი მოქმედების ადრენერგული აგონისტები ან ხელს უწყობს პრესინაფსური ადრენერგული ტერმინალიდან ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას, ან აინჰიბირებს მის უკუმიტაცებას (სურათი 6.8). ისინი უშუალო გავლენას ვერ ახდენს პოსტინაფსურ რეცეპტორებზე, თუმცა ენდოგენური ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის ეფექტების პოტენცირებას იწვევს.

ა. ამფეტამინი

ამ წამალზე დამოკიდებული პირები ხშირად ფიქრობენ, რომ ამფეტამინის ერთადერთი ეფექტი ცნს-ის მნიშვნელოვნად გამოხატული სტიმულაციაა, რაც არ არის სწორი. სისხლძარღვების α_1 ადრენორეცეპტორებზე მასტიმულირებელი ეფექტის გამო, ამფეტამინი მნიშვნელოვნად ზრდის არტერიულ წნევას, ხოლო β_1 ადრენორეცეპტორებზე მოქმედებით გულის სტიმულაციას

ინვეს. *ამფეტამინი* განაპირობებს ნერვული ტერმინალებიდან კატექოლამინების (დოპამინისა და ნორეპინეფრინის) არავეზიკულურ გამოთავისუფლებას. აქედან გამომდინარე, იგი არაპირდაპირი მოქმედების ადრენერგული საშუალებაა. *ამფეტამინისა* და მისი ნაწარმების ეფექტები და პრაქტიკული გამოყენება დეტალურად განხილულია **მე-16 თავში** – „ცნს-ის მასტიმულირებელი საშუალებები“.

ბ. თირამინი

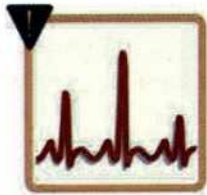
მართალია, *თირამინი* კლინიკურად არ გამოიყენება, მაგრამ მას შეიცავს ფერმენტირებული საკვები პროდუქტები (მომწიფებული ყველი, მშრალი ნითელი ღვინო) და ამდენად მნიშვნელოვან ნაერთად მოიაზრება. *თირამინი* თიროზინის ბუნებრივი მეტაბოლიზმის შუალედური პროდუქტია. ჩვეულებრივ, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში იგი მპმ-ს მეშვეობით იჟანგება, შესაბამისად, მპმ-ს ინჰიბიტორების ფონზე საკმაოდ მძიმე ვაზოპრესორულ მოვლენებს იწვევს. *ამფეტამინის* მსგავსად, *თირამინიც* ნერვულ ტერმინალში გადადის და დეპონირებულ ნორეპინეფრინს აძევებს. გამოთავისუფლებული კატექოლამინები კი მოქმედებს ადრენორეცეპტორებზე.

გ. კოკაინი

კოკაინი განსაკუთრებულია ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს შორის, რადგან ნორეპინეფრინის ნეირონული უკუმიტაციებისთვის აუცილებელი ნატრიუმ-ქლორ-დამოკიდებული (Na^+/Cl^-) ტრანსპორტერის ბლოკირების უნარით ხასიათდება. შესაბამისად, ნორეპინეფრინი სინაფსურ ნაპრალში გროვდება, რაც იწვევს სიმპათიკური აქტივობის ზრდას, აგრეთვე, *ეპინეფრინისა* და *ნორეპინეფრინის* მოქმედების პოტენცირებას. აქედან გამომდინარე, *კოკაინზე* დამოკიდებულ პირებში კატექოლამინების უმცირესი დოზებიც კი ძალზე მძიმე მოვლენებს იწვევს. ამასთანავე, ხანგრძლივდება *ეპინეფრინისა* და *ნორეპინეფრინის* მოქმედება. *ამფეტამინების* მსგავსად, α_1 და β ადრენორეცეპტორებზე მასტიმულირებელი გავლენის გამო, *კოკაინიც* ზრდის არტერიულ წნევას [შენიშვნა: *კოკაინი*, როგორც ცნს-ის მასტიმულირებელი და ნამლისმიერი დამოკიდებულების პოტენციალით გამორჩეული საშუალება განხილულია წიგნის **მე-15 თავში**].

VI. შერეული მოქმედების ადრენერგული აგონისტები

ეფედრინი და *ფსევდოეფედრინი* შერეული მოქმედების ადრენერგული აგონისტებია. ისინი არა მარტო პრესინაფსური ტერმინალიდან ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას უწყობს ხელს, არამედ ასტიმულირებს პოსტსინაფსურ მემბრანაზე ლოკალიზებულ α და β ადრენორეცეპტორებსაც (**სურათი 6.8**). აქედან



არითმია



თავის ტკივილი



ჰიპერაქტივობა



უძილობა



გულისრევა



ტრემორი

სურათი 6.15

ადრენერგული აგონისტების ზოგიერთი არასასურველი მოვლენა.

გამომდინარე, მათ ეპინეფრინის მსგავსი (თუმცა უფრო სუსტი) მრავალფეროვანი ადრენერგული მოქმედება ახასიათებს. *ეფედრინი* და *ფსევდოეფედრინი* კატექოლემების ჯგუფს არ ეკუთვნის. ისინი α_1 -ისა და α_2 -ს სუსტი სუბსტრატებია, რის გამოც უფრო ხანგრძლივი ეფექტებით ხასიათდება. ორალურად მიღების შემდეგ *ეფედრინი* და *ფსევდოეფედრინი* ძალზე კარგად შეიწოვება და მათ ჰემატო-ენცეფალური ბარიერის გადაკვეთის უნარი აქვს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ *ეფედრინთან* შედარებით, *ფსევდოეფედრინი* ნაკლებად იწვევს გვერდით მოვლენებს ცნს-ის მხრივ. *ეფედრინი* ორგანიზმიდან ძირითადად უცვლელი სახით, შარდთან ერთად გამოიყოფა. *ფსევდოეფედრინი* კი ჯერ ღვიძლის-მიერ არასრულ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება, შემდეგ კი შარდთან ერთად ელიმინირდება. ვაზოკონსტრიქციისა და გულზე მასტიმულირებელი გავლენის გამო, *ეფედრინი* განაპირობებს სისტოლური და დიასტოლური წნევის მატებას, ამიტომ მოიხმარება ჰიპოტენზიის სამკურნალოდ. *ეფედრინი* ბრონქოდილატაციასაც იწვევს, თუმცა მისი ეს ეფექტი *ეპინეფრინისა* და *იზოპროტერენოლის* ბრონქოდილატაციურ ეფექტზე გაცილებით სუსტი და ხანგრძლივია. წარსულში მას ასთმის მწვავე შეტევის ბლოკირებისთვის იყენებდნენ, ამჟამად ჩანაცვლებულია უფრო ეფექტური წამლებით. *ეფედრინი* იწვევს ცნს-ის ზომიერ სტიმულაციას, უძილობას, ამცირებს დაღლილობის შეგრძნებას [შენიშვნა: ამჟამად ხელმისაწვდომია ეფედრინზე უკეთესი, უფრო ძლიერი, ნაკლები გვერდითი მოვლენების გამომწვევი სამკურნალო საშუალებები და ამიტომ *ეფედრინის* კლინიკური გამოყენება შეზღუდულია. სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი კარდიო-ვასკულური რეაქციების გამო, აშშ-ის წამლისა და საკვების მარეგულირებელმა (FDA) აკრძალა *ეფედრინის* შემცველი მცენარეული დანამატების გამოყენება (ეფედრა-შემცველი პროდუქტები)]. *ფსევდოეფედრინი* ძირითადად ორალურად გამოიყენება ცხვირის ღრუსა და სინუსების შეშუპების მოსახსნელად. *ფსევდოეფედრინის* არალეგალურად მოიხმარენ *მეთამფეტამინის* მისაღებად, ამიტომ *ფსევდოეფედრინის* შემცველ პროდუქტებზე სპეციალური კონტროლია დაწესებული. ადრენერგული აგონისტების შედარებითი დახასიათება მოცემულია **სურათებზე 6.15, 6.16 და 6.17.**

ქსოვილი	რეცეპტორის ტიპი	ეფექტი	სანიანალმაგო მოქმედება
გული • სინუსისა და ატრიოვენტრიკულური კვანძი, • გამტარი გზები, • მიოფიბრილები,	β_1 β_1 β_1	↑ავტომატიზმი, ↑გამტარობა, ავტომატიზმი, ↑კუმშვადობა, ავტომატიზმი,	ქოლინერგული რეცეპტორები, ქოლინერგული რეცეპტორები
სისხლძარღვების გლუვი კუნთი	β_2	ვაზოდილაცია	α ადრენერგული რეცეპტორები
ბრონქების გლუვი კუნთი	β_2	ბრონქოდილაცია	ქოლინერგული რეცეპტორები
თირკმელები	β_1	↑რენინის გამოთავისუფლება	α_1 ადრენერგული რეცეპტორები
ღვიძლი	β_2	↑გლიკოგენოლიზი და გლუკონეოგენეზი	α_1 ადრენერგული რეცეპტორები
ცხიმოვანი ქსოვილი	β_2	↑ლიპოლიზი	α_2 ადრენერგული რეცეპტორები
ჩონჩხის კუნთი	β_2, α_1	↑კალიუმის კუმშვადობისა და მიტაცების გაზრდა, გლიკოგენოლიზი, ჩონჩხის კუნთების არტერიოლების დილაცაცია ტრემორი	—
თვალის წამწამოვანი კუნთი	β_2	რელაქსაცია	ქოლინერგული რეცეპტორები
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	β_2	↓პერისტალტიკა	ქოლინერგული რეცეპტორები
ნაღვლის ბუშტი	β_2	რელაქსაცია	ქოლინერგული რეცეპტორები
შარდის ბუშტის დეტრუზორი კუნთი	β_2	რელაქსაცია	ქოლინერგული რეცეპტორები
საშვილოსნო	β_2	რელაქსაცია	ოქსიტოცინი

სურათი 6.16

ბეტა ადრენერგული რეცეპტორების დახასიათება.

ნაშალი		საეცნიერო რეცეპტორის მიმართ	თერაპიული გამოყენება
კატეპოლამინები - მოქმედების სწრაფი დასაწყისი, - ხანმოკლე მოქმედება, - არ გამოიყენება ორალურად, - არ კვეთს პეპტიდ-ენციფალურ ბარიერს.	ეპინეფრინი	α_1, α_2 β_1, β_2	მწვავე ასთმა, ანაფილაქსიური შოკი, ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებთან ერთად (მათი მოქმედების გახანგრძლივების მიზნით)
	ნორეპინეფრინი	α_1, α_2 β_1	შოკის მკურნალობა
	იზოპროტერენოლი	β_1, β_2	არდო სტიმულატორის სახით
	დოპამინი	დოპამინერგული α_1, β_1	შოკის მკურნალობა, გულის შეგუებითი უკმარისობის მკურნალობა არტერიული წნევის გაზრდის მიზნით
	დოპუტამინი	β_1	გულის მწვავე შეგუებითი უკმარისობის მკურნალობა
არაკატეპოლამინები კატეპოლამინებთან შედარებით: - უფრო ხანგრძლივი მოქმედება - ნებისმიერი მათგანი გამოიყენება ორალურად, ან ინჰალაციურად	ოქსიმეტაზოლინი	α_1	ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპების მოხსნა,
	ფენილეფრინი	α_1	ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპების მოხსნა არტერიული წნევის ზრდა პაროქსიზმული უპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის მკურნალობა
	კლონიდინი	α_2	ჰიპერტენზიის მკურნალობა
	ალბუტეროლი ტერბუტალინი	β_2	ბრონქოსპაზმის მკურნალობა (ხანმოკლე მოქმედება)
	სალმეტეროლი ფორმოტეროლი	β_2	ბრონქოსპაზმის მკურნალობა (ხანგრძლივი მოქმედება)
	ამფეტამინი	$\alpha, \beta, \text{ცნს}$	ცნს-ის მასტიმულირებელი საშუალება, რომელიც გამოიყენება ბავშვებში ყურადღების დეფიციტის სინდრომისა და ნარკოლეფსიის სამკურნალოდ, აგრეთვე, მადის კონტროლისთვის
	ეფედრინი ფსევდოეფედრინი	$\alpha, \beta, \text{ცნს}$	ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპების მოხსნა არტერიული წნევის გაზრდის მიზნით

სურათი 6.17

ადრენერგული აგონისტების თერაპიული გამოყენება

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

6.1. ადრენერგული ნერვული გადაცემის შესახებ რომელი რწმუნებულებაა სწორი?

- ა. ეპინეფრინი სიმპათიკური ნერვული ტემინალის ძირითადი ნეიროტრანსმიტერია;
- ბ. ნორეპინეფრინი ძირითადად თირკმელზედა ჯირკვლიდან სეკრეტირდება;
- გ. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები და კოკაინი აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის ნეირონულ უკუმიტაცებას;
- დ. ნერვულ ტერმინალებში მონოამინ ოქსიდაზა დოპამინს ნორეპინეფრინად გარდაქმნის.

6.2. ადრენერგული რეცეპტორების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელი არ არის სწორი?

- ა. α_1 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია პოსტსინაფსურ მემბრანაზე, ეფექტორულ ორგანოებში;
- ბ. α_2 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია პრესინაფსულად, სიმპათიკურ ნერვულ ტერმინალებში;
- გ. β_1 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია გულში;
- დ. β_2 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია ცხიმოვან ქსოვილში.

6.3. ჰიპერტენზიულ პაციენტს შემთხვევით, α_1 ადრენობლოკატორის ნაცვლად α_2 აგონისტი მიაღებინეს. ამ სიტუაციას ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელი ესადაგება?

- ა. α_2 აგონისტი ზრდის სიმპათიკური ნერვული ტერმინალებიდან ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას;
- ბ. α_2 აგონისტი აქვეითებს არტერიულ წნევას;
- გ. α_2 აგონისტი ზრდის არტერიულ წნევას;
- დ. α_2 აგონისტი არ მოქმედებს არტერიულ წნევაზე.

სწორი პასუხია გ. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები და კოკაინი აინჰიბირებს სატრანსპორტო ცილას, რომელიც ნორეპინეფრინის ნეირონულ უკუმიტაცებას ემსახურება. ნორეპინეფრინი (და არა – ეპინეფრინი) სიმპათიკური ნერვული ტემინალის ძირითადი ნეიროტრანსმიტერია. ეპინეფრინი (და არა – ნორეპინეფრინი), ძირითადად, თირკმელზედა ჯირკვლიდან სეკრეტირდება. ნერვულ ტერმინალებში ნორეპინეფრინად დოპამინი დოპამინ β -ჰიდროქსილზას (და არა მონოამინ ოქსიდაზას) მეშვეობით გარდაიქმნება.

სწორი პასუხია დ. α_1 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია პოსტსინაფსურ მემბრანაზე, ეფექტორულ ორგანოებში (მაგ.: სისხლძარღვებში). α_2 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია პრესინაფსულად, სიმპათიკურ ნერვულ ტერმინალებში და მათი გააქტიურების შედეგად ნორეპინეფრინის გათავისუფლება ითრგუნება. β_1 ადრენორეცეპტორები ლოკალიზებულია გულში და მათი გააქტიურების შედეგად იზრდება გულის კუნთის შეკუმშვის ძალა და სიხშირე. β_2 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია ფილტვისა და სხვა ზოგიერთი ორგანოს ქსოვილში, მათი გააქტიურება ბრონქოდილატაციას განაპირობებს. ცხიმოვან ქსოვილში ლოკალიზებულ β_3 ადრენორეცეპტორებზე დამოკიდებულია ლიპოლიზი.

სწორი პასუხია ბ. სიმპათიკურ ნერვულ ტერმინალებში პრესინაფსულად ლოკალიზებული α_2 ადრენორეცეპტორების აგონისტები აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას და აქვეითებს არტერიულ წნევას. α_2 აგონისტები კლონიდინი და მეთილდოფა ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებია.

6.4. ადრენერგული რეცეპტორებით განპირობებული საპასუხო რეაქციების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. α_1 ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია ზრდის არტერიულ წნევას;
- ბ. α_1 ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია აქვეითებს არტერიულ წნევას;
- გ. β_2 ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია ზრდის გულის შეკუმშვის სიხშირეს (ტაქიკარდია);
- დ. β_2 ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია ავინროებს ბრონქებს.

6.5. ბრონქოსპაზმის მოსახსნელად, ასთმის მწვავე შეტევის დროს პაციენტს მიაღებინეს β არასელექციური აგონისტი. წამლის რომელი გვერდითი მოვლენები შეიძლება განუვითარდეს მას?

- ა. ბრადიკარდია;
- ბ. ტაქიკარდია;
- გ. ჰიპოტენზია (არტერიული წნევის დაქვეითება);
- დ. ბრონქოსპაზმის გაუარესება.

6.6. სისტემური გამოყენებისას, რომელი ადრენერგულია აგონისტი გამოიწვევს გვერდით მოვლენებს ცნს-ის მხრივ?

- ა. ეპინეფრინი;
- ბ. ნორეპინეფრინი;
- გ. იზოპროტერენოლი;
- დ. დოპამინი;
- ე. ეფედრინი.

6.7. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში მიიყვანეს მიწის თხილისადმი (არაქისი) ალერგიული 12 წლის ბიჭი, რომელმაც სწრაფი კვების კაფეში შემთხვევით შეჭამა მიწის თხილის შემცველი საკვები. მას ანაფილაქსიური შოკი განუვითარდა. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან ამოირჩიეთ ამ პაციენტის მდგომარეობისთვის ყველაზე მიზანშეწონილი პრეპარატი.

- ა. ნორეპინეფრინი;
- ბ. ფენილეფრინი;
- გ. დობუტამინი;
- დ. ეპინეფრინი.

სწორი პასუხია ა. α_1 ადრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებული, სისხლძარღვებში. მათი სტიმულაცია იწვევს ვაზოკონსტრიქციას და ზრდის არტერიულ წნევას. სიმპათიკურ ნერვულ ტერმინალებში პრესინაფსულად ლოკალიზებული α_2 ადრენორეცეპტორების აგონისტები აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას. β_2 ადრენორეცეპტორები არ არის გულში, ამიტომ მათი გააქტიურება არ მოქმედებს გულზე. β_2 ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია აფართოებს ბრონქებს.

სწორი პასუხია ბ. არასელექციური β აგონისტი ააქტიურებს როგორც β_1 ისე, β_2 ადრენორეცეპტორებს. β_1 ადრენორეცეპტორების გააქტიურება ზრდის გულის შეკუმშვათა სიხშირესა (ტაქიკარდია) და შეკუმშვის ძალას, შესაბამისად, მატულობს არტერიული წნევა. β_2 ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია კი ბრონქოდილატაციას იწვევს.

სწორი პასუხია ე. პასუხებში მიცემულ წამლებს შორის ეფედრინი ყველაზე ლიპოფილურია, ამიტომ სისტემურად მიღების დროს იგი ადვილად კვეთს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. აქედან გამომდინარე, ეფედრინი სხვა წამლებთან შედარებით იოლად იწვევს გვერდით მოვლენებს ცნს-ის მხრივ.

სწორი პასუხია დ. ნორეპინეფრინი უფრო მეტად α აგონისტია, მაგრამ იგი ააქტიურებს α_1 , α_2 , და β_1 ადრენორეცეპტორებს. ეპინეფრინი უფრო მეტად β აგონისტია, მაგრამ იგი ააქტიურებს α_1 , α_2 , β_1 და β_2 ადრენორეცეპტორებს. ფენილეფრინს უპირატესად α ეფექტები ახასიათებს და იგი ძირითადად α_1 ადრენორეცეპტორებს ასტიმულირებს. დობუტამინი უპირატესად β_2 ადრენორეცეპტორებზე ახდენს გავლენას. აქედან გამომდინარე, ეპინეფრინი ანაფილაქსიური შოკის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია, რადგან მას შეუძლია გულის სტიმულაციისა (β_1) და ბრონქოდილატაციის (β_2) ერთდროულად გამოწვევა.

6.8. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში მიიყვანეს 70 წლის მამაკაცი, ჩივილებით: არტერიული წნევა 76/60 მმ ვწყ.სვ., ტაქიკარდია და დაბალი წუთმოცულობა. მას დაუდგინდა დიაგნოზი: გულის მწვავე უკმარისობა. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი გააუმჯობესებს გულის ფუნქციას?

- ა. ეპინეფრინი;
- ბ. ფენოლდოპამი;
- გ. დობუტამინი;
- დ. იზოპროტერენოლი.

6.9. ყველაზე ხშირად რომელ ადრენერგულ აგონისტს შეიცავს აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გასაცემი (OTC) სურდოს სამკურნალო ცხვირის მზა კომბინირებული წვეთები?

- ა. კლონიდინი;
- ბ. ალბუტეროლი;
- გ. ოქსიმეტაზოლინი;
- დ. დობუტამინი;
- ე. ნორეპინეფრინი.

6.10. პაციენტმა, რომელსაც აქვს ზომიერი მიმდინარეობის ასთმა და ჰიპერტენზია, ასთმის სამართავად შეიძინა მცენარეული წარმოშობის წამალი. ამჯერად, იგი არ იღებს ასთმის სამკურნალო საშუალებას, არტერიული წნევის სამართავად კი მას დანიშნული აქვს β_1 სელექციური ბლოკატორი. წამლების მიღების შედეგად გამოვლინდა, რომ მცენარეული წამალი აკონტროლებს ასთმას, მაგრამ მიუხედავად β_1 ბლოკატორით მკურნალობისა, არტერიული წნევა იზრდება. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან სავარაუდოდ, რომელს შეიცავს ასთმის სამართავი მცენარეული წამალი?

- ა. ფენილეფრინი;
- ბ. ნორეპინეფრინი;
- გ. დობუტამინი;
- დ. ეფედრინი;
- ე. სალმეტეროლი.

სწორი პასუხია გ. ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის დობუტამინი ის იდეალური წამალია, რომელიც გულის მწვავე უკმარისობის დროს გულის კუნთის შეკუმშვის ძალას აძლიერებს. ფენოლდოპამი დოპამინური რეცეპტორების აგონისტია და მძიმე ჰიპერტენზიისას ინიშნება. პასუხებში მოცემული სხვა წამლები არასელექციური ადრენერგული აგონისტებია, რომლებსაც არასასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს.

სწორი პასუხია გ. ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპების მოსახსნელად, ცხვირის ღრუს სისხლძარღვებზე ვაზოკონსტრიქციული ეფექტით მახასიათებელი α_1 ადრენორეცეპტორების სელექციური აგონისტები გამოიყენება. ჩამოთვლილ პასუხებს შორის α_1 აგონისტი მხოლოდ ოქსიმეტაზოლინია. კლონიდინი α_2 აგონისტია, ალბუტეროლი – β_2 აგონისტი, დობუტამინი – β_1 აგონისტი, ხოლო ნორეპინეფრინი კი არასელექციური, ადრენერგული აგონისტი.

სწორი პასუხია დ. ასთმის მწვავე შეტევის მოხსნა შესაძლებელია ეფედრინითა და სალმეტეროლით. ისინი ბრონქების β_2 ადრენორეცეპტორებს აქტიურებს და იწვევს ბრონქოდილაციას. თუმცა, სალმეტეროლი სელექციური β_2 აგონისტია, ამიტომ არტერიულ წნევას ვერ გაზრდის. ეფედრინი ასტიმულირებს ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას, აქტიურებს, როგორც α ისე, β ადრენორეცეპტორებს, ამიტომ ბრონქოდილაციასთან ერთად არტერიულ წნევასაც ზრდის. ფენილეფრინი (არასელექციური α აგონისტი) არ იწვევს ბრონქოდილაციას. მართალია, ნორეპინეფრინი არასელექციური ადრენერგული აგონისტია, მაგრამ მას β_2 ეფექტი არ ახასიათებს. გარდა ამისა, ორალურად მიღების შემთხვევაში ნორეპინეფრინი არ არის აქტიური.

ადრენერგული ანტაგონისტები

რაჯან რადჰაკრიშნანი

7

I. შესავალი

ადრენერგული ანტაგონისტები (რომლებსაც ადრენობლოკატორებს, ან სიმპათოლიზურ საშუალებებსაც უწოდებენ) უკავშირდება ადრენორეცეპტორებს, მაგრამ არ ერევა ჩვეული, რეცეპტორ-დამოკიდებული უჯრედშიდა ეფექტების გამონევის პროცესში. ეს ნამლები შეეცევადად ან შეუეცევადად უკავშირდება ადრენორეცეპტორებს და ხელს უშლის ენდოგენური კატექოლამინებით მათ გააქტიურებას. აგონისტების მსგავსად, ადრენერგული ანტაგონისტების კლასიფიკაციის საფუძველიც მათი აფინურობაა სიმპათიკური ნერვული სისტემის α და β რეცეპტორების მიმართ. ადრენერგულ ანტაგონისტებს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს კლინიკურ მედიცინაში და ისინი ძირითადად გულ-სისხლძარღვთა სისტემასთან ასოცირებული დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება [შენიშვნა: დოფამინური რეცეპტორების ანტაგონისტები უფრო მეტად ცნს-ზე მოქმედებს, ამიტომ ისინი წიგნის შესაბამის ნაწილშია განხილული]. **სურათზე 7.1** შეჯამებულია ამ თავში განხილული ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები.

II. α ადრენობლოკატორები

α ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები დიდ გავლენას ახდენს არტერიულ წნევაზე. სისხლძარღვებისთვის ძალზე მნიშვნელოვანია α ადრენორეცეპტორებით განპირობებული ნორმალური სიმპათიკური კონტროლი. ამ რეცეპტორების ბლოკადა იწვევს სისხლძარღვების სიმპათიკური ტონუსის შემცირებასა და სისხლძარღვების პერიფერიული რეზისტენტობის დაქვეითებას. არტერიული წნევის დაქვეითებას თან სდევს რეფლექსური ტაქიკარდია [შენიშვნა: α რეცეპტორების ბლოკატორები არ მოქმედებს β ადრენორეცეპტორებზე, მათ შორის, გულის β_1 ადრენორეცეპტორებზე] α ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები, *ფენოქსიბენზამინი* და *ფენტოლამინი*, კლინიკურად ძალზე შეზღუდულად გამოიყენება.

ა. ფენოქსიბენზამინი

ფენოქსიბენზამინი არასელექციური ბლოკატორია. იგი ორივე α რეცეპტორს (როგორც პრესინაფსურ α_2 -ს ისე, პოსტსინაფსურ α_1 -ს) კოვალენტურად უკავშირდება (**სურათი 7.2**).

α ბლოკატორები

ალფუზოზინი უროქსატრალი
დოქსაზოზინი კარდურა
ფენოქსიბენზამინი დიჰანზილინი
ფენტოლამინი რაბიტინი
პრაზოზინი მინიპრასი
ტამსულოზინი ფლოვასი
ტერაზოზინი ჰიტრინი
იოპიმბინი იოკონი

β ბლოკატორები

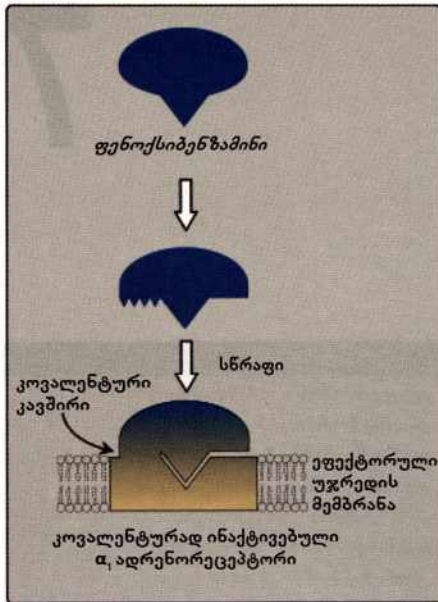
ბაცებუტოლოლი სეპტალი
ატენოლოლი ტანორომინი
ბეტაქსოლოლი ზამოპტიკ - S,
კარლონი
ბისოპროლოლი ზეპატა
კარტოლოლი კარტოლი
კარვედილოლი კორაბ, კორაბ CR
ესმოლოლი გრევიგლოკი
ლაბეტალოლი ტრანდატა
მეტოპროლოლი ლოპრასორი,
ტოპროლ-XL
ნადოლოლი კორგარდი
ნებივოლოლი გისტოლიკი
პენბუტოლოლი ლევატოლი
პინდოლოლი ვისკანი
პროპრანოლოლი ინდარალ LA
ინოპრან- XL
ტიმოლოლი გატიმოლი, ისტალოლი,
ტიმოპატიკი

ნეიროტრანსმიტერის გათავისუფ-
ლებასა თუ უკუმიტაცებაზე
მოქმედი საშუალებები

არეზერპინი სარკაზინი

სურათი 7.1

ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები, ნეიროტრანსმიტერის გათავისუფლებასა და უკუმიტაცებაზე მოქმედი საშუალებები.



სურათი 7.2

ფენოქსიბენზამინის მიერ α_1 ადრენორეცეპტორების კოვალენტური ინაქტივაცია.

რეცეპტორების ბლოკადა შეუქცევადი და არაკონკურენტულია, ამიტომ მის საწინააღმდეგოდ ორგანიზმს მხოლოდ ერთი გამოსავალი აქვს – ხდება ახალი ადრენორეცეპტორების სინთეზი, რასაც ერთ დღეზე მეტი დრო სჭირდება. აქედან გამომდინარე, ერთჯერადი გამოყენების შემდეგ ფენოქსიბენზამინის მოქმედების ხანგრძლივობა 24 საათია. ადრენორეცეპტორების ბლოკადა ფენოქსიბენზამინის ინექციის შემდეგ რამდენიმე საათში ვითარდება.

1. ეფექტები

ა. კარდიო-ვასკულარული ეფექტები: α რეცეპტორების ბლოკადის გამო, ფენოქსიბენზამინი ხელს უშლის პერიფერიული სისხლძარღვების კატექოლამინებით განპირობებულ ვაზოკონსტრიქციას. პერიფერიული რეზისტენტობის დაქვეითება იწვევს რეფლექსურ ტაქიკარდიას. გარდა ამისა, გულის პრესინაფსური, მაინჰიბირებელი α_2 ადრენორეცეპტორების ბლოკირების უნარის გამო, ფენოქსიბენზამინმა შესაძლოა, გულის ნუთმოცულობაც გაზარდოს [შენიშვნა: ამ რეცეპტორების ბლოკადა ზრდის ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას, ნორეპინეფრინი კი ასტიმულირებს გულის β_1 ადრენორეცეპტორებს, რაც იწვევს გულის ნუთმოცულობის მატებას]. აქედან გამომდინარე, არ არის მიზანშეწონილი პრეპარატის გამოყენება არტერიული ჰიპერტენზიის დროს, რის გამოც ამჟამად იგი აღარ მოიხმარება არტერიული წნევის დაქვეითებისა და შენარჩუნების მიზნით.

ბ. ეპინეფრინის ეფექტის გაუკუღმართება: α ადრენორეცეპტორების ნებისმიერი ბლოკატორი აუკუღმართებს ეპინეფრინის ეფექტებს. მაგ.: α რეცეპტორების ბლოკატორის ზეგავლენით წყდება ეპინეფრინის ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება, მაგრამ არ იბლოკება β_2 რეცეპტორების სტიმულაციით განპირობებული სისხლძარღვთა კალაპოტის დილატაცია. აქედან გამომდინარე, ფენოქსიბენზამინთან თანაარსებობისას ეპინეფრინი იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას (სურათი 7.3) [შენიშვნა: ნორეპინეფრინის მოქმედება იცვლება, მაგრამ არ უკუღმართდება, რადგან ნორეპინეფრინი მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს სისხლძარღვების β_2 რეცეპტორებზე]. ფენოქსიბენზამინი არ მოქმედებს β ადრენორეცეპტორების სუფთა აგონისტის, იზოპროტერენოლის ეფექტებზე (იხ. სურათი 7.3).

2. თერაპიული გამოყენება: ფენოქსიბენზამინი ფეოქრომოციტომის (კატექოლამინების მაპროდუცირებელი თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედებიდან წარმოშობილი სიმსივნე) სამკურნალოდ გამოიყენება. ქსოვილებზე მანიპულაციით განპირობებული ჰიპერტენზიული კრიზის თავიდან ასაცილებლად, სიმსივნის ქირურგიული მკურნალო-

ბის წინ პაციენტებს *ფენოქსიპენზამინი* ენიშნებათ. წამალი ფეოქრომოციტომის კონტროლისათვისაც გამოიყენება, განსაკუთრებით ინოპერაბელურ შემთხვევაში, როდესაც კატექოლამინების მაპროდუცირებელი უჯრედები ორგანიზმში გაბნეულია დიფუზიურად. ზოგ შემთხვევაში *ფენოქსიპენზამინი* და *ფენტოლამინი* ეფექტურია რეინოს დაავადებისა და მოყინვის დროს.

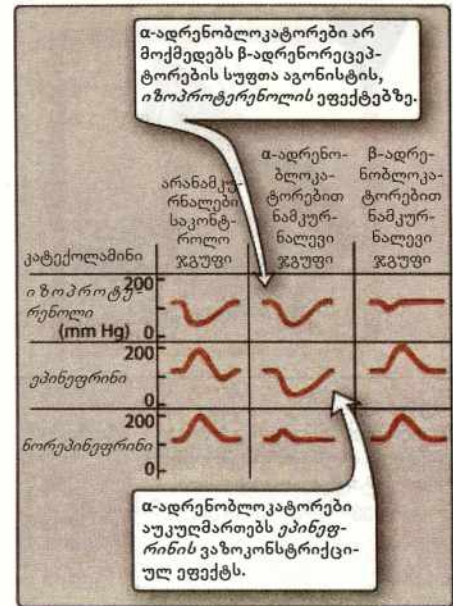
3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ფენოქსიპენზამინი* იწვევს პოსტურულ ჰიპოტენზიას, ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპებას, გულისრევასა და ღებინებას. იგი აფერხებს ეაკულაციას. პრეპარატმა შესაძლოა, გამოიწვიოს რეფლექსური ტაქიკარდია (ბარორეცეპტორული რეფლექსით განპირობებული). კორონარული და ცერებროვასკულური პერფუზიის დაქვეითების დროს *ფენოქსიპენზამინი* ძალზე ფრთხილად ინიშნება.

ბ. ფენტოლამინი

ფენოქსიპენზამინისაგან განსხვავებით, *ფენტოლამინი* α_1 და α_2 ადრენორეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტია. ერთჯერადი გამოყენების შემდეგ *ფენტოლამინის* მოქმედების ხანგრძლივობა 4 საათია. *ფენოქსიპენზამინის* მსგავსად, იგი იწვევს პოსტურულ ჰიპოტენზიასა და *ეპინეფრინის* ეფექტს უარყოფითი ეფექტით ცვლის. *ფენტოლამინისთვის* დამახასიათებელი გულის რეფლექსური სტიმულაცია და ტაქიკარდია განპირობებულია ბარორეცეპტორული რეფლექსითა და გულის სიმპათიკური ნერვის α_2 რეცეპტორების ბლოკადით. პრეპარატმა შესაძლოა, გამოიწვიოს არითმია და სტენოკარდიული ტკივილი, ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება კორონარული პერფუზიის დაქვეითების დროს. *ფენტოლამინი* ფეოქტომოციტომის ხანმოკლე კონტროლისათვისაც ინიშნება. იგი მოიხმარება, აგრეთვე, ნორეპინეფრინის ინექციის შემდგომი ექსტრავაზაციით განპირობებული კანის ნეკროზის პრევენციისთვის და იმ ჰიპერტენზიული კრიზის სამკურნალოდ, რომელიც გამოწვეულია *კლონიდინის* მიღების სწრაფად შეწყვეტით, ან მპლ-ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდში თირამინით მდიდარი საკვების მიღებით.

გ. პრაზოზინი, ტერაზოზინი, დოქსაზოზინი, ტამსულოზინი და ალფუზოზინი

პრაზოზინი, *ტერაზოზინი* და *დოქსაზოზინი* α_1 ადრენორეცეპტორების სელექციური, კონკურენტული ანტაგონისტებია. *ფენოქსიპენზამინისა* და *ფენტოლამინისაგან* განსხვავებით, ისინი ჰიპერტენზიის სამკურნალო საშუალებებია. α_1 ადრენორეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტებია აგრეთვე, *ტამსულოზინი* და *ალფუზოზინი*, რომლებიც წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალო პრეპარატებია. α_1 ადრენორეცეპტორების სელექციური ანტაგო-



სურათი 7.3

ადრენერგული ბლოკატორების გავლენა არტერიული წნევის *იზოპროტერენოლით*, *ეპინეფრინითა* და *ნორეპინეფრინით* განპირობებულ ცვლილებებზე.



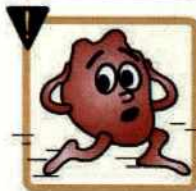
სურათი 7.4

α_1 ადრენორეცეპტორების ბლოკატორების პირველი დოზა განაპირობებს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიას, რაც იწვევს სინკოპეს (გულის წასვლას).

ორთოსტატული
ჰიპოტენზია



ტაქიკარდია



თავბრუსხვევა და
თავის ტკივილი



სექსუალური
დისფუნქცია



სურათი 7.5

α ადრენორეცეპტორების არასელექციური ბლოკატორების გვერდითი მოვლენები.

ნისტების მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოიქმნება არააქტიური მეტაბოლიტები, რომლებიც შარდთან ერთად გამოიყოფა. გამონაკლისია ყველაზე ხანგრძლივად მოქმედი α_1 სელექციური ბლოკატორი *დოქსაზოზინი*, რომლის მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა.

1. მოქმედების მექანიზმი: α_1 ადრენორეცეპტორების სელექციური ნებისმიერი ანტაგონისტი ადუნებს არტერიული და ვენური სისხლძარღვების გლუვ კუნთს და იწვევს სისხლძარღვების პერიფერიული რეზისტენტობისა და არტერიული წნევის დაქვეითებას. *ფენოქსიპენზამინისა* და *ფენტოლამინისაგან* განსხვავებით, ეს წამლები მინიმალურ გავლენას ახდენს გულის წუთმოცულობაზე, თირკმელების სისხლის მიმოქცევაზე და გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარეზე. სისხლძარღვების α_{1B} ადრენორეცეპტორებთან შედარებით, *ტამსულოზინი* წინამდებარე ჯირკვლისა და შარდის ბუშტის α_{1A} რეცეპტორების მიმართ უფრო მაღალი აფინურობით გამოირჩევა, ამიტომ α_1 სელექციურ ადრენობლოკატორებს შორის ყველაზე ნაკლებად მოქმედებს არტერიულ წნევაზე. α_{1A} ადრენორეცეპტორების ბლოკადა ადუნებს შარდის ბუშტის ყელს და წინამდებარე ჯირკვალს, ამდენად ის აუმჯობესებს შარდვას.

2. თერაპიული გამოყენება: ამ პრეპარატებით ნამკურნალევ არც ერთ ჰიპერტენზულ პაციენტს არ აღენიშნება ტოლერანტობა წამლების ეფექტების მიმართ. ამ სამკურნალო საშუალებების პირველი დოზის მიღებისას ძალზე ხშირად ვითარდება ორთოსტატული ჰიპოტენზია (სურათი 7.4), ე.წ. „პირველი დოზის ეფექტი“, რამაც შესაძლოა, სინკოპე (გულის წასვლა) გამოიწვიოს. მისი თავიდან აცილების მიზნით, მკურნალობის დასაწყისში პაციენტს ძილის წინ ეძლევა წამლის საშუალო თერაპიული დოზის ერთი მესამედი ან ერთი მეოთხედი. ჰიპერტენზიულ პაციენტებში ეს პრეპარატები ზომიერად აუმჯობესებს ლიპიდურ პროფილსა და გლუკოზის მეტაბოლიზმს. ზოგიერთი სხვა ანტიჰიპერტენზული საშუალებებისგან განსხვავებით, α_1 სელექციური ადრენობლოკატორები ვერ ახანგრძლივებს სიცოცხლეს, ამიტომ ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ მონოთერაპიულად არ გამოიყენება. წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს α_1 ადრენობლოკატორები ქირურგიული მკურნალობის ალტერნატივად ინიშნება (იხ. თავი 32).

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: α_1 ადრენობლოკატორებმა, როგორებიც არის *პრაზოზინი* და *დოქსაზოზინი* შესაძლოა, გამოიწვიოს თავბრუსხვევა, ენერგიის დეფიციტი, ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპება, თავის ტკივილი, ძილიანობა და ორთოსტატული ჰიპოტენზია (*ფენოქსიპენზამინისა* და *ფენტოლამინისაგან* განსხვავებით, გაცილებით ნაკლებად). ვაზოდილატატორებთან ან ფოსფოდი-

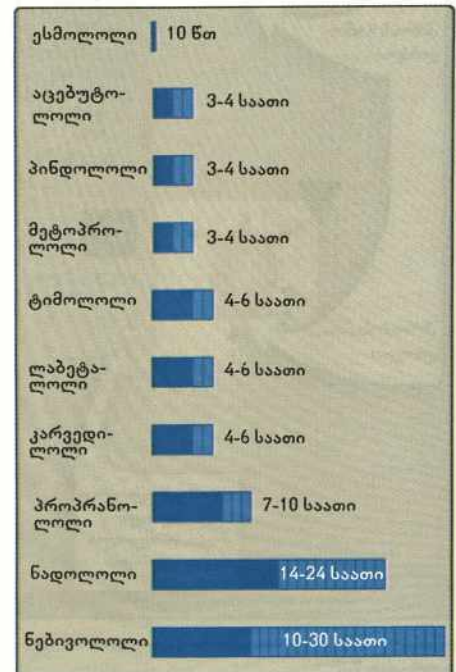
ესთერაზას ინჰიბიტორებთან (მაგ.: *სილდენაფილი*) ერთად α_1 ადრენობლოკატორების გამოყენებისას ვითარდება ძლიერი ჰიპოტენზია, რომლის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია მკურნალობის დაწყება მინიმალური დოზით, ამ დოზის ძალზე ფრთხილი ტიტრაციით. ეაკულატორული სადინარის α_1 რეცეპტორების ბლოკადისა და გლუვი კუნთის კუმშვადობის დაქვეითების გამო, α_1 ადრენობლოკატორები აინჰიბირებს ეაკულაციას და ინვეს რეტროგრადულ ეაკულაციას. ისინი ასოცირებულია „ზარმაცი ფერადი გარსის სინდრომთან“ (როდესაც თვალზე ქირურგიული ჩარევის საპასუხოდ ფერადი გარსი ტალღოვანი ხდება). α ადრენობლოკატორების ძირითადი არასასურველი მოვლენები მოცემულია **სურათზე 7.5**.

დ. იოჰიმბინი

იოჰიმბინი α_2 რეცეპტორების სელექციური, კონკურენტული ანტაგონისტია. იგი დასავლეთ აფრიკის ტროპიკული ხის (*Pausinystalia yohimbe*) ქერქის კომპონენტია. ზოგჯერ, *იოჰიმბინი* ერექციული დისფუნქციის დროს მოიხმარება სექსუალური სტიმულატორის სახით, მაგრამ მისი ეფექტურობის შესახებ მწირი მტკიცებულებების გამო, ამ მიზნისთვის პრეპარატის გამოყენება რეკომენდებული არ არის. *იოჰიმბინი* ცნს-ის დონეზე მოქმედებს და განაპირობებს სიმპათიკური იმპულსების პერიფერიისკენ გავრცელების ზრდას. *იოჰიმბინი* აუარესებს კარდიოვასკულარული და ფსიქიატრიული დაავადებების მიმდინარეობას, აგრეთვე, ამძაფრებს თირკმელების დისფუნქციას, ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება ამ პათოლოგიური მდგომარეობების დროს.

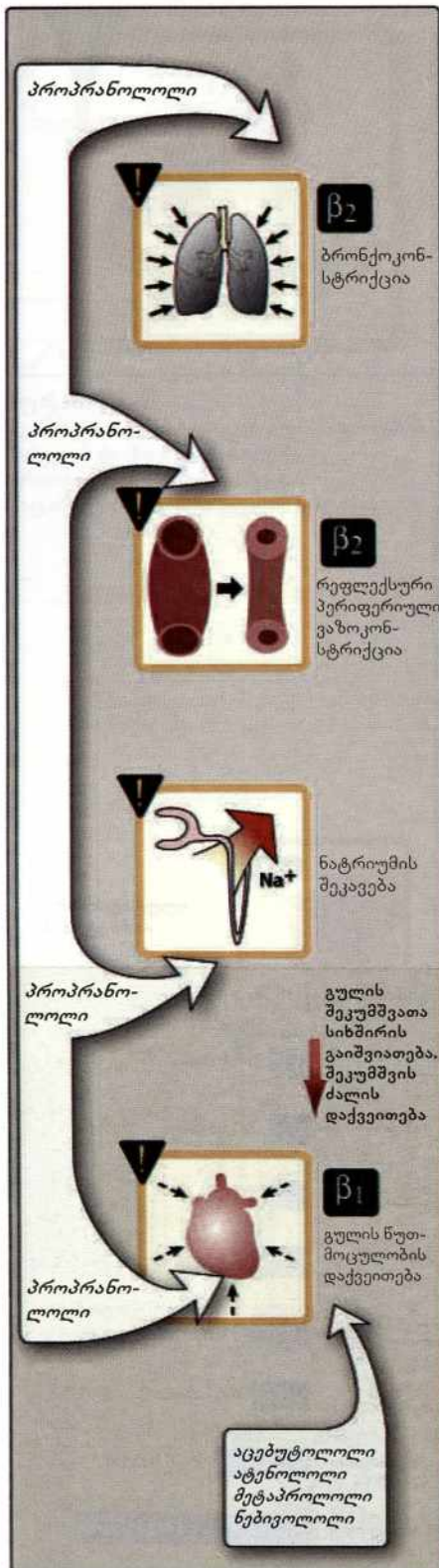
III. β ადრენობლოკატორები

კლინიკურად ხელმისაწვდომი ყველა β ბლოკატორი კონკურენტული ანტაგონისტია. არასელექციური β ბლოკატორები მოქმედებს როგორც β_1 ისე, β_2 ადრენორეცეპტორებზე, კარდიოსელექციური ბლოკატორები კი, გავლენას ახდენს მხოლოდ გულის β_1 რეცეპტორებზე [შენიშვნა: β_2 ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტები კლინიკურად არ გამოიყენება]. ეს პრეპარატები ერთმანეთისგან განსხვავდება შინაგანი სიმპათომიმეტიკური აქტივობით, ცნს-ზე ზეგავლენითა და ფარმაკოკინეტიკით (**სურათი 7.6**). მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპერტენზიის დროს ნებისმიერი β ბლოკატორი აქვეითებს არტერიულ წნევას, ისინი არ ინვეს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიას, რადგან მათ ფონზე შენარჩუნებულია α ადრენორეცეპტორების ფუნქცია. აქედან გამომდინარე, ნორმალური სიმპათიკური კონტროლი სისხლძარღვებზე არ ირღვევა. β ადრენობლოკატორები სტენოკარდიის, გულის არითმიების, მიოკარდიუმის ინფარქტის, გულის შეგუბებითი უკმარისობის, ჰიპერთიროიდიზმისა და გლუკომის სამკურნალო ეფექტური სა-



სურათი 7.6

ზოგიერთი β ბლოკატორის ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი.



სურათი 7.7

პროპრანოლოლისა და სხვა
β ადრენობლოკატორების ეფექტები.

შუალეგებია. β ბლოკატორები გამოიყენება შაკიკის პროფილაქტიკისთვისაც [შენიშვნა: ლაბეტალოლისა და კარვედილოლის გარდა ყველა β ბლოკატორის სახელი „-ოლოლ“-ით მთავრდება].

ა. პროპრანოლოლი: არასელექციური β ანტაგონისტი

პროპრანოლოლი β ადრენერგული ანტაგონისტების პროტოტიპული წამალია. იგი ორივე ტიპის β ადრენორეცეპტორს ერთნაირი აფინურობით აინჰიბირებს (როგორც β₁-ს ისე, β₂-ს) ხელმისაწვდომია მისი ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი პრეპარატები, რომლებიც დღეში ერთხელ ინიშნება.

1. ეფექტები:

ა. გულ-სისხლძარღვთა სისტემა: პროპრანოლოლი აქვეითებს გულის წუთმოცულობას და იწვევს უარყოფით ინოტროპიულ და ქრონოტროპიულ ეფექტებს (სურათი 7.7). პირდაპირი გავლენით იგი ამცირებს სინოატრიული და ატრიოვენტრიკულური კვანძების აქტივობას. ამ მოქმედებით განპირობებული ბრადიკარდია წამლის დოზის შემზღუდველი ფაქტორია. სიმპათიკური ნერვული სისტემის მაღალი აქტივობის დროს (მაგ.: ფიზიკური დატვირთვა ან სტრესი) β ბლოკატორები ამცირებს მოსალოდნელი ტაქიკარდიის ინტენსივობას. β₁ რეცეპტორების ბლოკადის შედეგად იკლებს გულის წუთმოცულობა, და მოთხოვნილება ჟანგბადზე; ეს ეფექტები ძალზე ხელსაყრელია სტენოკარდიის მკურნალობისათვის (იხ. თავი 21). β ბლოკატორები ეფექტურად ასუსტებს გულის სუპრავენტრიკულური არითმიის მიმდინარეობას, მაგრამ ზოგადად, მათ ვენტრიკულური არითმიის სანინააღმდეგო ეფექტი არ ახასიათებს (გარდა ფიზიკური დატვირთვით განპირობებული არითმიისა).

ბ. პერიფერიული ვაზოკონსტრიქცია: β რეცეპტორების არასელექციური ბლოკადის დროს, β₂ რეცეპტორებით განპირობებული ჩონჩხის კუნთების ვაზოდილატაცია აღარ ხდება და ამიტომ პერიფერიული რეზისტენტობა იზრდება (იხ. სურათი 7.7). გულის წუთმოცულობის შემცირება იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას, ჰიპოტენზია კი განაპირობებს რეფლექსურ პერიფერიულ ვაზოკონსტრიქციას. ეს პერიფერიულ სისხლის მიმოქცევაზეც აისახება და პერიფერიისკენ სისხლის ნაკადის დაქვეითებით ვლინდება. ჰიპერტენზიულ პაციენტებში პერიფერიული რეზისტენტობა ნორმალურ მაჩვენებელს მხოლოდ პროპრანოლოლის ხანგრძლივად გამოყენებისას უბრუნდება. ჰიპერტენზიულ პაციენტებში სისტოლური და დიასტოლური წნევაც თანდათან, ნელ-ნელა ქვეითდება.

გ. ბრონქოკონსტრიქცია: მგრძნობიარე პაციენტებში ფილტვების β₂ ადრენორეცეპტორების ბლოკადა ბრონ-

ქების გლუვი კუნთების შეკუმშვას იწვევს (იხ. **სურათი 7.7**). ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების, ან ასთმის შემთხვევაში ამ მოვლენებმა შესაძლოა, რესპირატორული კრიზი გამოიწვიოს, ამიტომ ამგვარი მდგომარეობების დროს უკუნაჩვენებია β ადრენობლოკატორების გამოყენება (განსაკუთრებით არასელექციურების).

დ. გავლენა გლუკოზის მეტაბოლიზმზე: β ადრენორეცეპტორების ბლოკადა იწვევს გლიკოგენოლიზისა და გლუკაგონის სინთეზის დაქვეითებას. აქედან გამომდინარე, *პროპრანოლოლი* მკურნალობის დროს, ინსულინის ინექციის ჩვეულებრივმა დოზამ შესაძლოა, მნიშვნელოვანი ჰიპოგლიკემია გამოიწვიოს, სწორედ ამიტომ, ტიპი I დიაბეტის შემთხვევაში აუცილებელია სისხლში გლუკოზის დონის ძალზე ფრთხილი მონიტორინგი. β ბლოკატორები ჰიპოგლიკემიის საპასუხო ნორმალური ფიზიოლოგიური რეაქციის შენიღბვასაც განაპირობებს.

ე. იზოპროტერენოლის გავლენის ბლოკირება: ყველა β ბლოკატორი, მათ შორის *პროპრანოლოლიც*, იწვევს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე *იზოპროტერენოლის* (β_1 და β_2 აგონისტი) გავლენის ბლოკირებას. აქედან გამომდინარე, β ბლოკატორთან თანაარსებობისას *იზოპროტერენოლი* ვეღარ იწვევს გულის ვერც მისთვის ჩვეულ სტიმულაციას (β_1 ეფექტი) და ვერც საშუალო არტერიული და დიასტოლური წნევის დაქვეითებას (β_2 ეფექტი; **სურათი 7.3**) [შენიშვნა: β ბლოკატორის თანაარსებობისას *ეპინეფრინი* ვეღარ იწვევს ვერც დიასტოლური წნევის დაქვეითებას და ვეღარც გულის სტიმულაციას, მაგრამ უცვლელი რჩება მისი ვაზოკონსტრიქციული მოქმედება (α ადრენორეცეპტორებით განპირობებული). გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე *ნორეპინეფრინის* გავლენა ძირითადად განპირობებულია α ადრენორეცეპტორების სტიმულაციით, ამიტომ *ნორეპინეფრინისა* და β ადრენობლოკატორების თანაარსებობისას, *ნორეპინეფრინის* გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე უცვლელი რჩება].

2. თერაპიული გამოყენება:

ა. ჰიპერტენზია: არტერიული წნევის ნორმალური მაჩვენებლების პირობებში *პროპრანოლოლი* არ ამცირებს არტერიულ წნევას. ჰიპერტენზიის დროს კი *პროპრანოლოლი* არტერიულ წნევას რამდენიმე სხვადასხვა მექანიზმით აქვეითებს: გულის წუთმოცულობის შემცირება მისი ძირითადი მექანიზმია, თუმცა ანტიჰიპერტენზული ეფექტის მიღწევაში გარვეულ ფუნქციას ასრულებს *პროპრანოლოლის* მიერ თირკმელებიდან რენინის სეკ-



რეციის ინჰიბირება (ხანგრძლივად გამოყენებისას ქვეითდება პერიფერიული რეზისტენტობა) და ცნს-იდან სიმპათიკური იმპულსების გავრცელების შემცირება (იხ. თავი 17).

ბ. სტენოკარდია: პროპრანოლოლი ამცირებს გულის კუნთის მოთხოვნას ჟანგბადზე, ამიტომ აქვეითებს სტენოკარდიისათვის დამახასიათებელ დატვირთვით განპირობებულ გულ-მკერდის ტკივილს. აქედან გამომდინარე, პროპრანოლოლი ეფექტურია სტაბილური სტენოკარდიის მართვისთვის, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ იგი სტენოკარდიის მწვავე შეტევის მოსახსნელად არ გამოიყენება.

გ. მიოკარდიუმის ინფარქტი: პროპრანოლოლსა და სხვა β ბლოკატორებს მიოკარდიუმის დამცავი ეფექტი ახასიათებს, ამიტომ ერთხელ გადატანილი ინფარქტის შემდეგ, გულის განმეორებითი შეტევების პროფილაქტიკისათვის პაციენტებს β ბლოკატორები ენიშნებათ. გარდა ამისა, მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებისთანავე β ადრენობლოკატორების გამოყენება ამცირებს დაზიანებული უბნის ზომას და აჩქარებს რეგენერაციის პროცესს. ამ ეფექტების მექანიზმი შესაძლოა, მდგომარეობს მოცირკულირე კატექოლამინების მოქმედების ბლოკირებაში, რადგან ისინი ზრდის გულის ისედაც იშემიური კუნთის მოთხოვნას ჟანგბადზე. ამასთანავე, პროპრანოლოლი ამცირებს მიოკარდიუმის ინფარქტის გართულებით (არითმიით) განპირობებულ უეცარი სიკვდილიანობის სიხშირეს.

დ. შაკიკი: პროპრანოლოლის პროფილაქტიკური გამოყენება ეფექტურად ამცირებს შაკიკის შეტევების სიხშირეს (იხ. თავი 36). ლიპოფილურობისა და ცნს-ში ადვილად გადასვლის გამო, შაკიკის პროფილაქტიკისთვის β ბლოკატორებს შორის ყველაზე ხშირად პროპრანოლოლი ინიშნება [შენიშვნა: ჩვეულებრივ, შაკიკის მწვავე შეტევის დროს სუმატრიპტანი, ან სხვა ნაწმლები გამოიყენება].

ე. ჰიპერთიროიდიზმი: პროპრანოლოლი და სხვა β ბლოკატორები ეფექტურად თრგუნავს სიმპათიკური ნერვული სისტემის ჰიპერთიროიდიზმისთვის დამახასიათებელ სტიმულაციას. გულის სერიოზული არითმიის თავიდან აცილების მიზნით, მწვავე ჰიპერთიროიდიზმის დროს (თიროიდული შტორმი) β ბლოკატორების გამოყენება სასიცოცხლოდ აუცილებელია.

3. ფარმაკოკინეტიკა: მაღალი ლიპოფილურობის გამო, ორალურად მიღებული პროპრანოლოლი თითქმის სრულად შეიწოვება. იგი „პირველი გავლის“ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება, ამიტომ სისტემურ სისხლის მიმოქცევამდე მიღე-

ბული დოზის მხოლოდ 25% აღწევს. ორალურად მიღებული პროპრანოლოლის განაწილების მოცულობა საკმაოდ დიდია (4 ლ/კგ). იგი ადვილად გადადის ცნს-ში. პროპრანოლოლი მნიშვნელოვნად მეტაბოლიზდება და მეტაბოლიტები შარდთან ერთად გამოიყოფა.

4. გვერდითი მოვლენები:

ა. **ბრონქოკონსტრიქცია:** β_2 ადრენორეცეპტორების ბლოკადის გამო, ასთმის დროს პროპრანოლოლმა შესაძლოა, გამოიწვიოს სერიოზული ბრონქოკონსტრიქცია (სურათი 7.8). ასთმით დაავადებული პაციენტების მიერ წამლის გამოყენების გამო, დაფიქსირებულია ასფიქსიით განპირობებული სიკვდილის შემთხვევები. აქედან გამომდინარე, დაუშვებელია პროპრანოლოლის მოხმარება ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებისა და ასთმის დროს.

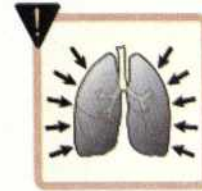
ბ. **არითმია:** დაუშვებელია β ბლოკირებით მკურნალობის უეცარი შეწყვეტა, რადგან ამას შესაძლოა, მოჰყვეს სიცოცხლისათვის საშიში არითმიის განვითარება. მკურნალობის დამთავრებისას დოზა 1 კვირის განმავლობაში თანდათან უნდა შემცირდეს. β ბლოკატორებით ხანგრძლივი მკურნალობა იწვევს β ადრენორეცეპტორების რაოდენობის ზრდას (აპ-რეგულაცია) და წამლის მიღების უეცრად შეწყვეტამ შესაძლოა, სტენოკარდიის ან არტერიული ჰიპერტენზიის მიმდინარეობის გაუარესება გამოიწვიოს.

გ. **გავლენა სექსუალურ ფუნქციაზე:** მამაკაცებში ეაკულაცია α ადრენერგული აქტივაციით ხორციელდება, ამიტომ β ბლოკერები გავლენას არ ახდენს ნორმალურ ეაკულაციაზე ან შარდის ბუშტის შიდა სფინქტერზე. თუმცა, β ბლოკერებით მკურნალობის ფონზე ზოგიერთი მამაკაცი უჩივის სექსუალური აქტივობის დაქვეითებას. ამ ფაქტის მიზეზები უცნობია და შესაძლოა β ადრენორეცეპტორების ბლოკადასთან არ იყოს დაკავშირებული.

დ. **მეტაბოლიური დარღვევები:** β ადრენორეცეპტორების ბლოკადა იწვევს გლუკაგონის სეკრეციისა და გლიკოგენოლიზის დაქვეითებას. შესაძლოა უზმოზე თავი იჩინოს ჰიპოგლიკემიამ. გარდა ამისა, β ბლოკატორები ხელს უშლის კატეპოლამინების ჰიპოგლიკემიის სანინალმდეგო ეფექტების განვითარებას. ინილბება ჰიპოგლიკემიის ისეთი სიმპტომები, როგორებიც არის ტრემორი, ტაქიკარდია და შფოთვა. β ადრენორეცეპტორების ძირითადი ფუნქციაა ისეთი ენერგეტიკული მოლეკულების მობილიზაცია როგორიცაა თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები [შენიშვნა: β_2 და β_3 რეცეპტორების სტიმულაციის



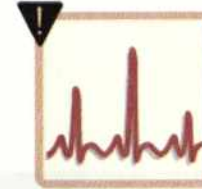
შრომის უნარის დაქვეითება



ბრონქოკონსტრიქცია



სექსუალური დისფუნქცია



არითმია (მკურნალობის სწრაფად შეწყვეტის დროს).

სურათი 7.8

არასასურველი გვერდითი მოვლენები, რომლებიც ხშირად ვლინდება პროპრანოლოლით მკურნალობის დროს.

შედეგად აქტიურდება ცხიმოვანი უჯრედების ლიპაზა, რაც იწვევს ტრიგლიცერიდების თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებად მეტაბოლიზებას]. არასელექციური β ბლოკატორებით მკურნალობის დროს იზრდება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისა ("ცუდი" ქოლესტერინი) და ტრიგლიცერიდების კონცენტრაცია, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაცია ("კარგი" ქოლესტერინი) მცირდება. β_1 სელექციური ანტაგონისტები (მაგ.: *მეტოპროლოლი*) შედარებით ნაკლებად აუარესებს შრატის ლიპიდურ პროფილს.

- ე. გვერდითი მოვლენები ცნს-ის მხრივ: პროპრანოლოლი მრავალ მოვლენას იწვევს ცნს-ის მხრივ, მათ შორის დეპრესიას, თავბრუსხვევას, აპათიას, დაღლილობის შეგრძნებას, სისუსტეს, მხედველობის გაუარესებას, ჰალუცინაციებს, მეხსიერების ხანმოკლე დაკარგვას, ემოციურ ლაბილურობას, ხატოვან სიზმრებს (კომარებსაც), შროსუნარიანობის დაქვეითებასა და უძილობას.

ჰიდროფილურ β ბლოკერებს (მაგ.: *ატენოლოლს*) არასასურველი მოვლენები ცნს-ის მხრივ ნაკლებად ახასიათებს, რადგან ჰემატო-ენცეფალური ბარიერის გადალახვა უჭირს.

- ვ. წამალთშორისი ურთიერთქმედება: პროპრანოლოლის მეტაბოლიზმის ინჰიბიტორები (მაგ.: *ციმეტიდინი, ფლუოქსეტინი, პაროქსეტინი და რიტონავირი*) ზრდის პრეპარატის ანტიჰიპერტენზულ ეფექტს. მათ საპირისპიროდ, წამლები, რომლებიც ასტიმულირებს პროპრანოლოლის მეტაბოლიზმს (მაგ.: ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები, *ფენიტოინი და რიფამპინი*) ამცირებს პრეპარატის ეფექტებს.

ბ. ნადოლოლი და თიმოლოლი: არასელექციური β ანტაგონისტები

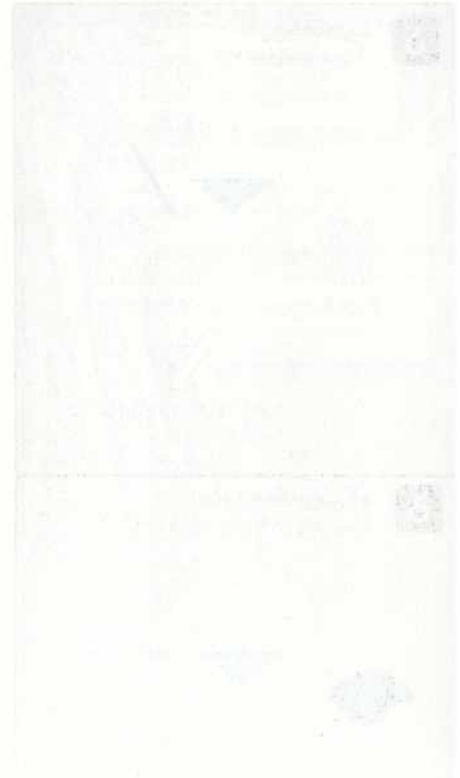
თიმოლოლი და ნადოლოლი აინჰიბირებს, როგორც β_1 ისე, β_2 ადრენორეცეპტორებს და ისინი პროპრანოლოლზე ძლიერი მოქმედებით ხასიათდება. ნადოლოლი ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატია (იხ. **სურათი 7.6**). თიმოლოლი აქვეითებს თვალის ნამის წარმოქმნას. ძირითადად, იგი თვალის წვეთების სახით გამოიყენება ქრონიკული, ღია-კუთხოვანი გლაუკომის სამკურნალოდ. თუმცა, ერთეულ შემთხვევაში, *თიმოლოლი* ჰიპერტენზიის სისტემური მკურნალობისათვისაც ინიშნება.

1. გლაუკომის მკურნალობა: გლაუკომის დროს, β ბლოკატორების (*თიმოლოლის, ბეტაქსოლოლის, ან კარტეოლოლის*) თვალში ადგილობრივი გამოყენება ეფექტურად აქვეითებს თვალშიდა წნევას. ამის მიზეზი წამნამოვანი სხეულის მიერ თვალის ნამის სეკრეციის დათრგუნვაა. ამგვარი მკურნალობის შედეგად მრავალი პაციენტი წლების განმავლობაში აკონტროლებს გლაუკომის მიმდინარეობას. ქოლინერ-

გული საშუალებებისაგან განსხვავებით, β ბლოკატორები არ მოქმედებს არც გუგის ზომაზე და არც ახლომდებარე საგნებზე თვალის ფოკუსირების უნარზე. თვალში ჩანვეთების შემდეგ, მოქმედება 30 წთ-ში იწყება და 12-24 საათის განმავლობაში გრძელდება. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ გლაუკომის მწვავე შეტევის სამკურნალო არჩევის პრეპარატად კვლავ *პილოკარპინი* რჩება და β ადრენობლოკატორები დაავადების მხოლოდ ქრონიკული მკურნალობისთვის გამოიყენება. გლაუკომის სამკურნალო სხვა საშუალებები მოცემულია **სურათზე 7.9**.

გ. აცეზუტოლოლი, ატენოლოლი, ბეტაქსოლოლი, ბისოპროლოლი, ესმოლოლი, მეტოპროლოლი და ნებივოლოლი: სელექციური β_1 ანტაგონისტები.

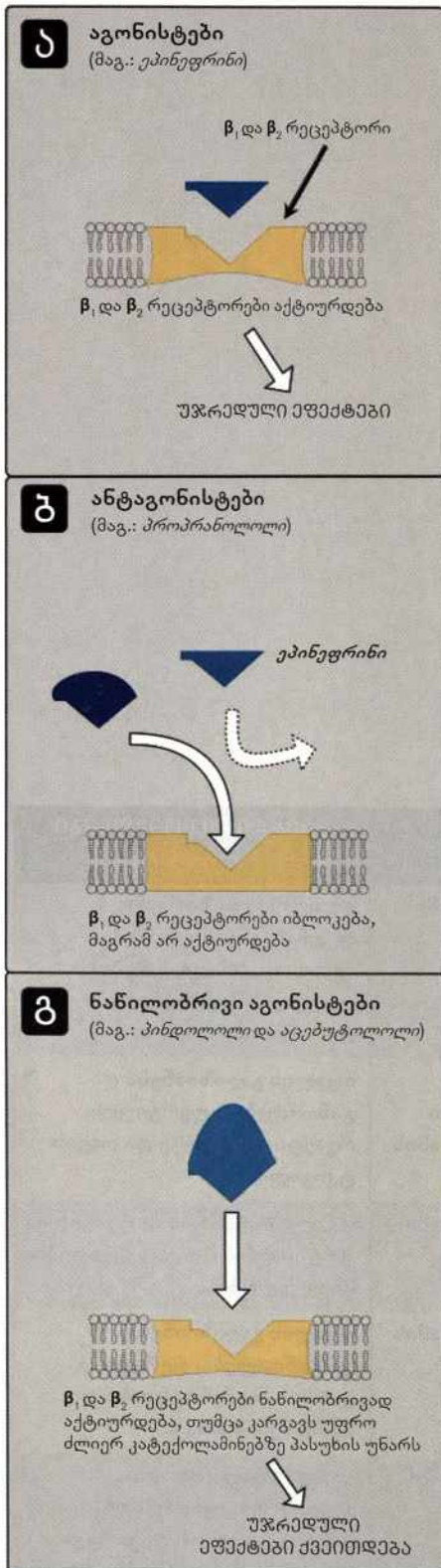
ასთმიან პაციენტებში *პროპრანოლოლით* განპირობებული არასასურველი მოვლენის, ბრონქოკონსტრიქციის (β_2 -ის შედეგი) თავიდან აცილების მიზნით სპეციალურად შეიქმნა წამლები, რომლებიც უპირატესად β_1 ადრენორეცეპტორებს აინჰიბირებს. კარდიოსელექციური β ბლოკატორების (*აცეზუტოლოლი, ატენოლოლი და მეტაპროლოლი*) მაღალი დოზები β_2 ადრენორეცეპტორებსაც აინჰიბირებს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ ისინი უფრო ნაკლებად აინჰიბირებს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ ისინი უფრო ნაკლებად აინჰიბირებს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ ისინი უფრო ნაკლებად აინჰიბირებს.



ფარმაცოლოგიური ჯგუფი	წამლის სახელი	მოქმედების	გვერდითი მოვლენები
β -ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტი (ადგილობრივი)	<i>ბეტაქსოლოლი, კარტეოლოლი, ლევობუნოლოლი, მეტიპროანოლოლი, თიმოლოლი</i>	აქვეითებს თვალის წამის პროდუქციას	თვალის გაღიზიანება; უკუნაჩვენებია ასთმის, ფქოდ-ის, ბრადიკარდიისა და გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს.
α -ადრენერგული აგონისტები (ადგილობრივი)	<i>აპრაკლონიდინი, ბრიმონიდინი</i>	აქვეითებს თვალის წამის პროდუქციას და აადვილებს თვალის წამის მოძრაობას	თვალის გაღიზიანება და განითლება, ალერგიული რეაქცია, სისუსტე და თავის ტკივილი.
ქოლინერგული აგონისტები	<i>პილოკარპინი, კარბაქოლი</i>	აადვილებს თვალის წამის მოძრაობას	თვალისა და წარბის ტკივილი, ზრდის მოიპოვება და აქვეითებს მხედველობას.
პროსტაგლანდინის მსგავსი ანალოგები	<i>ლატანოპროსტი, ტრავენოპროსტი, ბიმატოპროსტი</i>	აადვილებს თვალის წამის მოძრაობას	თვალის გაღიზიანება და განითლება, ფერადი გარსის პიგმენტაციისა და წამწამების ზრდა.
კარბოანჰიდრაზის ინჰიბიტორები (ადგილობრივი და სისტემური)	<i>დორზოლამიდი და ბრინზოლამიდი (ადგილობრივი), აცეტაზოლამიდი და მეტაზოლამიდი (ორალური)</i>	აქვეითებს თვალის წამის პროდუქციას	გარდამავალი მოიპოვება, გულისრევა, ფაღარათი, მადისა და გემოს დაკარგვა, თირკმელების კენჭები (ორალური წამლების შემთხვევაში).

სურათი 7.9

გლაუკომის სამკურნალო საშუალებები



სურათი 7.10

β ადრენორეცეპტორების აგონისტების, ანტაგონისტებისა და ნაწილობრივი აგონისტების შედარებითი დახასიათება.

იმნავია, რომ β_1 ადრენორეცეპტორებს ბლოკადისთვის მათი 50-100-ჯერ ნაკლები დოზაა საჭირო. აქედან გამომდინარე, ამ პრეპარატების კარდიოსელექციურობა მხოლოდ დაბალი დოზებით მიღების შემთხვევაში ვლინდება, მაღალი დოზებით გამოყენებისას კი იკარგება [შენიშვნა: მაღალი დოზებით გამოყენებისას ამ ნაერთებს β_2 ადრენორეცეპტორების ბლოკირებაც შეუძლია, რადგან ამ შემთხვევაში მათი სელექციურობა იკარგება].

1. **ეფექტები:** ჰიპერტენზიის შემთხვევაში ეს ნამლები აქვეითებს არტერიულ წნევას, სტენოკარდიის შემთხვევაში კი ზრდის ტოლერანტობას ფიზიკური აქტივობის მიმართ (იხ. სურათი 7.7). ესთერული სწრაფი მეტაბოლიზმის გამო, *ესმოლოლი* ძალზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება (იხ. სურათი 7.6). ქირურგიული, ან დიაგნოსტიკური პროცედურების დროს (მაგ.: ცისტოსკოპია) იგი ინტრავენურად გამოიყენება. *პროპრანოლოლის* ან *განსხვავებით*, კარდიოსელექციური β ბლოკატორები ნაკლებად მოქმედებს ფილტვების ფუნქციაზე, პერიფერიულ რეზისტენტობასა და ნახშირწყლოვან მეტაბოლიზმზე, თუმცა, ასთმის დროს მათი მოხმარებისას აუცილებელია სუნთქვითი აქტივობის მონიტორინგი. *ნეპივოლოლი* ზრდის ენდოთელური უჯრედებიდან აზოტის ოქსიდის გამოთავისუფლებას, ამიტომ სხვა ბლოკატორებისგან განსხვავებით ვაზოდილატაციას იწვევს.

2. **თერაპიული გამოყენება:** კარდიოსელექციური β ბლოკატორები ფილტვების დაქვეითებული ფუნქციის მქონე ჰიპერტენზიული პაციენტების სამკურნალოდ გამოიყენება. ისინი ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. *ბისოპროლოლისა* და *მეტოპროლოლის* ხანგრძლივად გამომთავისუფლებელი ტაბლეტები გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვისთვის გამოიყენება. ისინი ნაკლებად მოქმედებს პერიფერიული სისხლძარღვების β_2 ადრენორეცეპტორებზე, ამიტომ ნაკლებად ახასიათებს β ბლოკატორების ჩვეული გვერდითი მოვლენა – კიდურების გაციება.

დ. **აცეპუტოლოლი და პინდოლოლი:** ნაწილობრივი აგონისტური აქტივობის ანტაგონისტები.

1. **ეფექტები:**

ა. **კარდიოვასკულარული:** *აცეპუტოლოლი* (β_1 სელექციური ანტაგონისტი) და *პინდოლოლი* (არასელექციური β ბლოკატორი) β რეცეპტორების სუფთა ანტაგონისტები არ არის. ისინი ორივე ადრენორეცეპტორის (β_1 და β_2) სუსტი სტიმულაციის უნარით ხასიათდება (სურათი 7.10), რის გამოც შინაგანი სიმპათომიმეტიური აქტივობის β ბლოკატორებსაც უწოდებენ. ნაწილობრივი აგონ-

ნისტური თვისების გამო, ისინი β ადრენორეცეპტორს უკავშირდება და ასტიმულირებს მათ, რითიც ხელს უშლის უფრო ძლიერი სტიმულატორების, ენდოგენური კატეპოლამინების (*ეპინეფრინსა* და *ნორეპინეფრინს*) რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებას. ამ საპირისპირო ეფექტების გამო, შინაგანი სიმპათომიმეტიური აქტივობის β ბლოკატორები, სხვა β ბლოკატორებთან შედარებით, გაცილებით ნაკლებად მოქმედებს გულის კუმშვა-დობასა და გულისცემის სიხშირეზე.

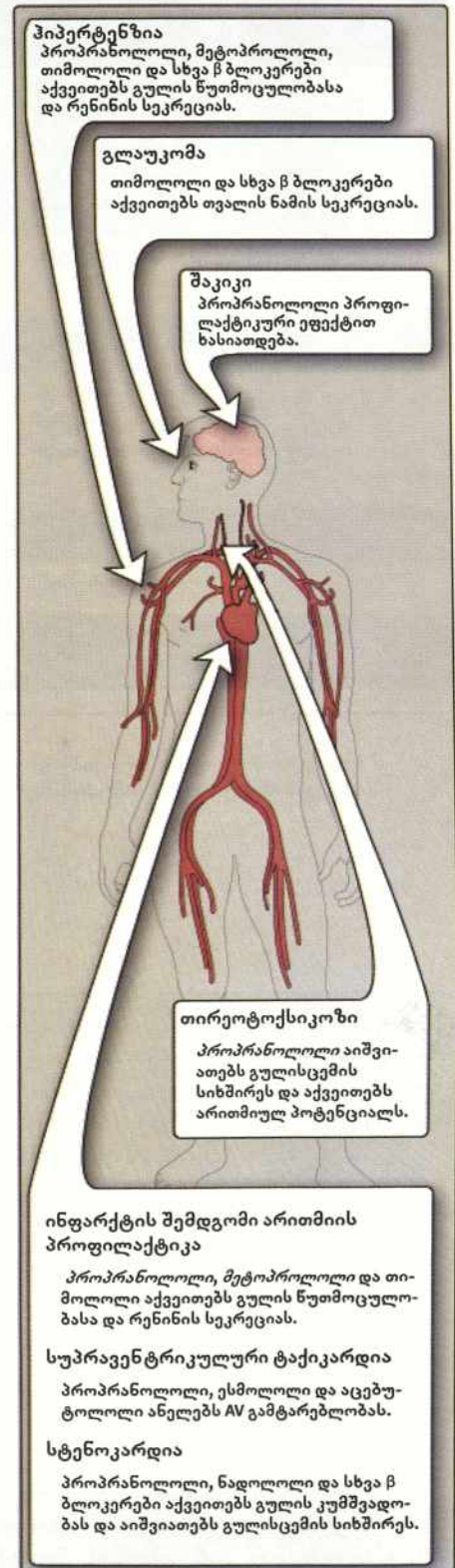
ბ. მეტაბოლური ეფექტების დაქვეითება: შინაგანი სიმპათომიმეტიური აქტივობის β ბლოკატორები, სხვა β ადრენობლოკატორებთან შედარებით, გაცილებით ნაკლებ გავლენას ახდენს ცხიმოვან და ნახშირწყლოვან ცვლაზე. მაგ.: ეს საშუალებები არ ამცირებს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების სიმკვრივეს პლაზმაში.

2. თერაპიული გამოყენება ჰიპერტენზიის დროს: შინაგანი სიმპათომიმეტიური აქტივობის β ბლოკატორები ეფექტურია იმ ჰიპერტენზიული პაციენტებისთვის, რომლებსაც აღენიშნებათ ზომიერი ბრადიკარდია, რადგან სხვა პრეპარატებთან შედარებით, ისინი გაცილებით ნაკლებად მოქმედებს გულის რითმზე [შენიშვნა: ნაწილობრივი აგონისტური ეფექტის გამო, შინაგანი სიმპათომიმეტიური აქტივობის β ბლოკატორები არ მოიხმარება სტაბილური სტენოკარდიისა და არითმიის სამკურნალოდ]. სურათზე 7.11 მოცემულია β ბლოკატორების გამოყენების ჩვენებები.

ე. ლაბეტალოლი და კარვედილოლი: ორივე ადრენორეცეპტორის (α და β) ანტაგონისტები.

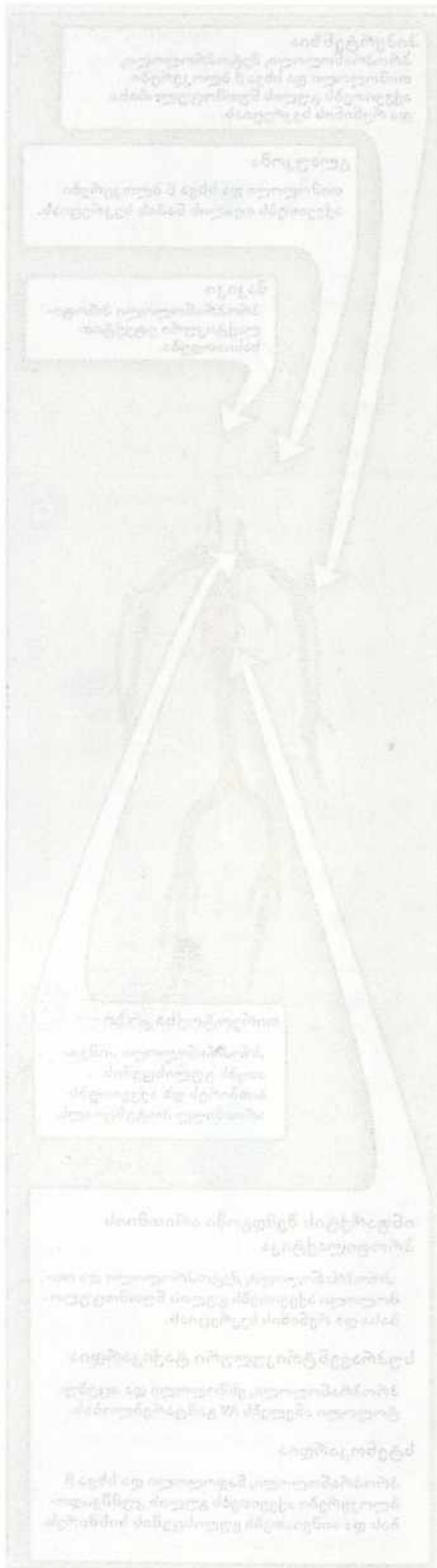
1. ეფექტები: ლაბეტალოლი და კარვედილოლი არასელექციური β ბლოკერებია, რომლებიც α ბლოკატორული თვისებითაც ხასიათდება. ისინი იწვევს პერიფერიულ ვაზოდილაციას და აქვეითებს არტერიულ წნევას. ამით განსხვავდება ლაბეტალოლი და კარვედილოლი β ბლოკატორებისგან, რომლებიც მკურნალობის დასაწყისში იწვევს პერიფერიულ ვაზოკონსტრიქციას. ამიტომ, ლაბეტალოლი და კარვედილოლი იმ ჰიპერტენზიული პაციენტების სამკურნალოდ გამოიყენება, რომელთათვისაც არასასურველია სისხლძარღვთა პერიფერიული რეზისტენტობის გაზრდა. გარდა ამისა, კარვედილოლი ამცირებს ლიპიდურ პეროქსიდაციასა და სისხლძარღვთა კედლის გასქელებას, შესაბამისად, მისი გამოყენება რეკომენდებულია გულის უკმარისობის დროს.

2. თერაპიული გამოყენება ჰიპერტენზიისა და გულის უკმარისობის დროს: ლაბეტალოლი მეთილდოფას ალტერნატივაა ორსულობის პერიოდში განვითარებული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ. ლაბეტალოლი სწრაფად აქვეითებს



სურათი 7.11

β -ბლოკატორების კლინიკური გამოყენება. AV-ატრიოვენტრიკულური.



არტერიულ წნევას, ამიტომ ჰიპერტენზიული გადაუდებელი მდგომარეობის დროს ინტრავენურად ინიშნება (იხ. თავი 17). β ადრენობლოკატორებმა შესაძლოა, დაამძიმოს გულის მწვავე შეგუბებითი უკმარისობა, ამიტომ გულის უკმარისობის გამწვავების დროს ისინი არ ინიშნება. თუმცა, გულის ქრონიკული სტაბილური უკმარისობის დროს კარვედილოლს, მეტოპროლოლსა და ბისოპროლოლს კლინიკური სარგებელი ახასიათებს, რადგან ისინი ამცირებს სიმპათიკური ნერვული სისტემის სტიმულაციით განპირობებულ არასასურველ გავლენას გულზე (სიმპათიკური ნერვული სისტემის ქრონიკული სტიმულაცია დროთა განმავლობაში აუარესებს გულის შეგუბებითი ქრონიკული უკმარისობის მიმდინარეობას) (იხ. თავი 19).

3. გვერდითი მოვლენები: α₁ ადრენორეცეპტორების ბლოკადასთან ასოცირებულია ორთოსტატული ჰიპოტენზია და თავბრუსხვევა.

IV. ნეიროტრანსმიტარის გამოთავისუფლება ან უკუმიტაცება ან მოქმედი საშუალებები

ზოგიერთი აგონისტი ადრენორეცეპტორზე არა უშუალოდ, არამედ არაპირდაპირი გზით მოქმედებს – ან აძევებს ნეიროტრანსმიტერს ვეზიკულებიდან, ან კი ხელს უშლის ადრენერგული ნეირონის მიერ ნეიროტრანსმიტერის უკუმიტაცებას. ამჟამად, ეფექტური და ნაკლები გვერდითი მოვლენების გამომწვევი ნამლების ეპოქაში, ეს საშუალებები თერაპიულად ძალზე იშვიათად გამოიყენება. რეზერპინი ამ კატეგორიის პრეპარატების ერთ-ერთი მთავარი ნამალია.

მცენარეული ალკალოიდი რეზერპინი მთელი ორგანიზმის ქსოვილების ადრენერგულ ნერვებში აინჰიბირებს ბიოლოგიური ამინების (ნორეპინეფრინის, დოპამინისა და სეროტონინის) Mg^{2+} /ადენოზინ ტრიფოსფატდამოკიდებულ გადაადგილებას – ციტოპლაზმიდან ვეზიკულებში, რაც იწვევს ბიოლოგიური ამინების მარაგის უკიდურეს გამოფიტვას. ზოგადად, ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლების შემცირების გამო, ითრგუნება სიმპათიკური ფუნქცია. ნამლის ეფექტი თანდათან, ნელა ვითარდება და გვიან ვლინდება, მაგრამ ხანგრძლივია და ნამლის მიღების შეწყვეტის შემდეგაც მრავალი დღის განმავლობაში ნარჩუნდება. ნარსულში რეზერპინი ჰიპერტენზიის სამართავად გამოიყენებოდა, ამჟამად კი იგი ჩანაცვლებულია უფრო ნაკლები გვერდითი მოვლენების და ნამალთშორისი ურთიერთქმედებებით გამომწვევი უსაფრთხო საშუალებებით.

ნაშალი	რეცეპტორების მიმართ სპეციფიკურობა	თერაპიული გამოყენება
პროპრანოლოლი	β_1, β_2	ჰიპერტენზია შაკიკი ჰიპერთირეოიდიზმი სტანოკარდია მიოკარდიუმის ინფარქტი
ნადოლოლი პინდოლოლი ¹	β_1, β_2	ჰიპერტენზია
თიმოლოლი	β_1, β_2	გლუკომა, ჰიპერტენზია
ატენოლოლი ბისოპროლოლი ² ესმოლოლი მეტოპროლოლი ²	β_1	ჰიპერტენზია სტენოკარდია მიოკარდიუმის ინფარქტი
აცეპუტოლოლი ¹	β_1	ჰიპერტენზია
ნებივოლოლი	$\beta_1, \text{NO}\uparrow$	ჰიპერტენზია
კარვედილოლი ² ლაბეტალოლი	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	ჰიპერტენზია

სურათი 7.12

β ადრენერგული ანტაგონისტების მოკლე დახასიათება: 1. აცეპუტოლოლი და პინდოლოლი ნაწილობრივი აგონისტებია; 2. ბისოპროლოლი, მეტოპროლოლი და პინდოლოლი გულის ქრონიკული შეგუებითი უკმარისობის დროსაც გამოიყენება.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

7.1. 60 წლის ქალმა, ბოლო დროს, ახალი ანტიჰიპერტენზიული საშუალების მიღება დაიწყო. მისი არტერიული წნევა მკურნალობას ექვემდებარება, მაგრამ ამჟამად უჩივის ადვილად დაღლას, თავბრუსხვევას და სანოლიდან წამოდგომის დროს გულის წასვლის შეგრძნებას (ორტოსტატული ჰიპოტენზია). ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს იღებს ეს პაციენტი ჰიპერტენზიის საკონტროლოდ?

- ა. მეტოპროლოლი;
- ბ. პროპრანოლოლი;
- გ. პრაზოზინი;
- დ. კლონიდინი.

სწორი პასუხია გ: α_2 აგონისტებთან (კლონიდინი) და β ბლოკატორებთან (მეტოპროლოლი და პროპრანოლოლი) შედარებით, α -ბლოკატორები (პრაზოზინი), უფრო მეტად იწვევს ორტოსტატულ ჰიპოტენზიას.

7.2. ამფეტამინის დოზის გადაჭარბების გამო, 30 წლის მამაკაცი გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაშია. მას აღენიშნება არტერიული ჰიპერტენზია და არითმია. ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებიდან რომელია სწორი?

- ა. ამფეტამინი ააქტიურებს ყველა ტიპის ადრენორეცეპტორს;

სწორი პასუხია ა: ამფეტამინი არაპირდაპირი ადრენომიმეტიური საშუალებაა. იგი აძლიერებს ნორეპინეფრინის გამოძევებას პერიფერიული სიმპათიკური ნეირონიდან, აქედან გამომდინარე, ააქტიურებს ყველა ტიპის ადრენორეცეპტორს (α და β ადრენორეცეპტორებს) და ზრდის არტერიულ წნევას. ამფეტამინი ააქტიურებს,

- ბ. ამფეტამინით მონამვლის სამკურნალო ყველაზე მისაღები ანტიდოტები β ბლოკერებია;
- ბ. ამფეტამინით მონამვლის სამკურნალო ყველაზე მისაღები ანტიდოტები α -ბლოკერებია;
- დ. ამფეტამინით მონამვლის სიმპტომია მიოზი.

7.3. მიმდინარეობს ახალი ანტიჰიპერტენზიული საშუალების ექსპერიმენტული გამოცდა ცხოველებზე. წინასწარი, მოსამზადებელი მკურნალობის გარეშე წამალი აქვეითებს არტერიულ წნევას, ეფედრინთან ერთად გამოყენებისას კი არტერიული წნევა და გულისცემის სიხშირე არ იცვლება. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს ჰგავს ახალი პრეპარატი მოქმედების მექანიზმით?

- ა. პრაზოზინი;
- ბ. კლონიდინი;
- გ. პროპრანოლოლი;
- დ. მეტოპროლოლი;
- ე. კარვედილოლი.

7.4. ქალს, რომელსაც ანამნეზით ასთმა აღენიშნება, ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ დაენიშნა β ბლოკატორი. მკურნალობის დაწყებიდან ერთი კვირის შემდეგ ასთმის მიმდინარეობა დამძიმდა, ამიტომ პაციენტი იძულებული შეიქნა შეეწყვიტა მკურნალობა. ქვემოთ ჩამოთვლილი β ბლოკატორებიდან რომელი მოქმედებს უფრო ნაკლებად ბრონქებზე და რომელი შეიძლება ჩაითვალოს ამ პაციენტის მკურნალობის ალტერნატიულ საშუალებად?

- ა. პროპრანოლოლი;
- ბ. მეტოპროლოლი;
- გ. ლაბეტალოლი;
- დ. კარვედილოლი.

7.5. 70 წლის მამაკაცს წინამდებარე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ უნდა დაენიშნოს α ბლოკატორი. ქვემოთ ჩამოთვლილი α ბლოკატორებიდან რომელი არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას არტერიულ წნევაზე?

- ა. პრაზოზინი;
- ბ. დოქსაზოზინი;
- გ. ფენტოლამინი;
- დ. ტამსულოზინი;
- ე. ტერაზოზინი.

როგორც α ისე, β ადრენორეცეპტორებს, ამიტომ ამფეტამინით მონამვლის სიმპტომების გამოსწორება ერთ-ერთი რეცეპტორის ბლოკერს არ შეუძლია. ამფეტამინი ამალღებს სიმპათიკურ ტონუსს, ამიტომ იწვევს მიდრიაზს (და არა მიოზს).

სწორი პასუხია ე: ეფედრინი აძევებს ნორეპინეფრინს დეპოებიდან, ამასთანავე უშუალოდ ააქტიურებს α_1 და β_1 ადრენორეცეპტორებს (თუმცა, ეპინეფრინზე ნაკლებად). წამალი, რომელიც ეფედრინს არ აძლევს არტერიული წნევის გაზრდისა და გულისცემის გახშირების საშუალებას ადრენორეცეპტორის ორივე (α და β) ტიპის ბლოკატორი უნდა იყოს. ასეთია კარვედილოლი. პრაზოზინი α_1 ბლოკატორია, კლონიდინი – α_2 აგონისტი, პროპრანოლოლი და მეტოპროლოლი კი β ბლოკატორებია. ამ წამლებს არ შეუძლია ეფედრინის ორივე – α და β ეფექტების პრევენცია.

სწორი პასუხია ბ: სავარაუდოდ პაციენტი იღებდა არასელექციურ β ადრენობლოკატორს (α და β ადრენორეცეპტორების ბლოკატორი) და β_2 ადრენორეცეპტორების ბლოკადის გამო მას გაუძნავდა ასთმის მიმდინარეობა. ალტერნატიულად უნდა დაენიშნოს კარდიო სელექციური β ბლოკატორი (მხოლოდ β_1), რომელიც არ აინჰიბირებს ბრონქების β_2 ადრენორეცეპტორებს. მეტოპროლოლი კარდიოსელექციური β ბლოკატორია. პროპრანოლოლი, ლაბეტალოლი და კარვედილოლი არასელექციური β ბლოკატორებია და მათ შეუძლია დაამძიმოს ასთმის მიმდინარეობა.

სწორი პასუხია დ: ტამსულოზინი α_1 ადრენობლოკატორია. სისხლძარღვების α_{1B} რეცეპტორებთან შედარებით, იგი უფრო მეტად სელექციურია წინამდებარე ჯირკვალში ლოკალიზებული α_{1A} ტიპის რეცეპტორების მიმართ. აქედან გამომდინარე, არტერიულ წნევაზე ტამსულოზინი მნიშვნელოვან გავლენას ვერ ახდენს. პრაზოზინი, დოქსაზოზინი, ტერაზოზინი და ფენტოლამინი მოქმედებს α ადრენორეცეპტორების ორივე ქვეტიპზე, ამიტომ მნიშვნელოვანი ჰიპოტენზია მათი გვერდითი მოვლენაა.

7.6. 50 წლის მამაკაცი მიიყვანეს გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში ბზიკის კბენის შედეგად განპირობებული ანაფილაქსიური შოკით. ბრონქოკონსტრიქციისა და ჰიპოტენზიის საწინააღმდეგოდ მას დაენიშნა ეპინეფრინი, მაგრამ ეპინეფრინის ინექციის შემდეგ პაციენტის მდგომარეობა არ გაუმჯობესდა. მისი მეუღლე აღნიშნავს, რომ პაციენტს ანამნეზში აღენიშნება არტერიული ჰიპერტენზია, რომლის საწინააღმდეგოდაც იგი იღებს ნა-მალს, მაგრამ წამლის სახელი ვერ გაიხსენა. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი შეუშლის ხელს ეპინეფრინის მოქმედებას?

- ა. დოქსასოზინი;
- ბ. პროპრანოლოლი;
- გ. მეტოპროლოლი;
- დ. აცებუტოლოლი.

7.7. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი α ადრენობლოკატორებთან მიმართებაში?

- ა. α ადრენობლოკატორები ანაფილაქსიური შოკის დროს განვითარებული ჰიპოტენზიის სამკურნალოდ გამოიყენება;
- ბ. α ადრენობლოკატორები წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის სამკურნალოდ გამოიყენება;
- გ. α ადრენობლოკატორები ინვესს ბრადიკარდიას;
- დ. α ადრენობლოკატორები ასთმის სამკურნალოდ გამოიყენება;
- ე. α ადრენობლოკატორები ამცირებს შარდვის სიხშირეს.

7.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი β ბლოკატორებთან მიმართებაში?

- ა. დაუშვებელია β ადრენობლოკატორებით მკურნალობის უცბად შეწყვეტა;
- ბ. პროპრანოლოლი კარდიოსელექციური β ადრენობლოკატორია;
- გ. β ბლოკატორები ინვესს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიას;
- დ. კარდიოსელექციური β ადრენობლოკატორები აუარესებს ასთმის მიმდინარეობას;
- ე. β ბლოკატორები ადუნებს სისხლძარღვებს, რის გამოც ამცირებს პერიფერიულ რეზისტენტობას.

სწორი პასუხია ბ: α_1 და β_1 ადრენორეცეპტორების სტიმულაციის გამო, ეპინეფრინი ზრდის არტერიულ წნევას, ხოლო β_2 ადრენორეცეპტორების სტიმულაციის გამო აფართოებს ბრონქებს, ამიტომ ეპინეფრინი ანაფილაქსიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. რადგან ეპინეფრინმა ვერ გამოავლინა თავისი ეფექტები, უნდა ვივარაუდოთ, რომ პაციენტი არტერიული ჰიპერტენზიის მართვისთვის იღებდა არასელექციურ β ადრენობლოკატორს (პროპრანოლოლს). დოქსასოზინი – α -სელექციური ბლოკატორია, მეტოპროლოლი და აცებუტოლოლი კი β -სელექციური ბლოკატორებია, ამიტომ ისინი ვერ ახდენს ეპინეფრინის ეფექტების სრულ პრევენციას.

სწორი პასუხია გ: α ადრენობლოკატორები ადუნებს წინამდებარე ჯირკვლის გლუვ კუნთს, ამიტომ წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნის სამკურნალოდ გამოიყენება. α ადრენობლოკატორები ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებია, შესაბამისად, მათი გამოყენება არ შეიძლება ანაფილაქსიური შოკით განპირობებული ჰიპოტენზიის სამკურნალოდ. α ადრენობლოკატორები სწრაფად და მნიშვნელოვნად აქვეითებს არტერიულ წნევას, ამიტომ ინვესს რეფლესურ ტაქიკარდიას (და არა ბრადიკარდიას). α ადრენობლოკატორები არ მოქმედებს ბრონქების გლუვ კუნთზე, ამიტომ ასთმის სამკურნალოდ არ გამოიყენება. α ადრენობლოკატორები ადუნებს შარდის ბუშტის შიდა სფინქტერს, ამიტომ ზრდის (და არა – ამცირებს) შარდვის სიხშირეს.

სწორი პასუხია ა: β ადრენობლოკატორებით მკურნალობის უცბად შეწყვეტის შემთხვევაში, უარესდება სტენოკარდიის მიმდინარეობა და იზრდება არტერიული წნევა. სავარაუდოდ, ამის მიზეზი β ადრენორეცეპტორების აპ-რეგულაციაა. β ადრენობლოკატორები არ ინვესს ვაზოდილატაციას, ამიტომ არ ამცირებს პერიფერიულ რეზისტენტობას და არ განაპირობებს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიას. პროპრანოლოლი არასელექციური β ადრენობლოკატორია (და არა – კარდიოსელექციური.) კარდიოსელექციური β ადრენობლოკატორები მხოლოდ β_1 ადრენორეცეპტორებს აინჰიბირებს, ამიტომ მათი დაბალი დოზები არ ინვესს ბრონქოკონსტრიქციას.

7.9. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის რომელია გლუტამინის სამკურნალო ადგილობრივი β ადრენობლოკატორი?

- ა. ატროპინი;
- ბ. თიმოლოლი;
- გ. ტროპიკამიდი;
- დ. სკოპოლამინი.

7.10. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი კარვედილოლთან მიმართებაში?

- ა. კარვედილოლი კარდიოსელექციური β ადრენობლოკატორია;
- ბ. დასაშვებია კარვედილოლის გამოყენება ასთმის პაციენტებში;
- გ. კარვედილოლს α ადრენობლოკატორული აქტივობაც ახასიათებს;
- დ. უკუნაჩვენებია კარვედილოლის გამოყენება გულის სტაბილური, ქრონიკული შეგუბებითი უკმარისობის დროს.

სწორი პასუხია ბ: β ადრენობლოკატორები ამცირებს თვალის წამის პროდუქციას, ამიტომ აქვეითებს თვალშიდა წნევას. თიმოლოლი არასელექციური β ადრენობლოკატორია და იგი ადგილობრივად გამოიყენება გლუტამინის სამკურნალოდ. ატროპინი, ტროპიკამიდი და სკოპოლამინი ანტიქოლინერგული პრეპარატებია და ისინი, ზრდის თვალშიდა წნევას, შესაბამისად, აუარესებს გლუტამინის მიმდინარეობას.

სწორი პასუხია გ: კარვედილოლი არასელექციური β ადრენობლოკატორია, მაგრამ მას α ადრენობლოკატორული თვისებაც ახასიათებს. იგი ბრონქებში ლოკალიზებულ β_1 ადრენორეცეპტორებსაც აინჰიბირებს, ამიტომ ამძიმებს ასთმის მიმდინარეობას. კარვედილოლი არ გამოიყენება გულის უკმარისობის გამწვავების შემთხვევაში, მაგრამ მისი დანიშვნა რეკომენდებულია გულის სტაბილური, ქრონიკული შეგუბებითი უკმარისობის დროს.

ნეიროდეგენერაციული დაავადებები

ჯოსე ა. რეი

8

I. შესავალი

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე (ცნს) მოქმედი წამლების უმრავლესობა გავლენას ახდენს ნეიროგადაცემის ერთ-ერთ საფეხურზე. ზოგი მათგანი პრესინაფსურად მოქმედებს – ნეიროტრანსმიტერის წარმოქმნის, მისი შენახვა-გამოთავისუფლებისა ან ნეიროტრანსმიტერის ინაქტივაციის პროცესებზე; ზოგი კი პოსტსინაფსურად მოქმედებს, ანუ ააქტიურებს, ან აინჰიბირებს რეცეპტორებს. წიგნის ამ თავში ზოგადად არის განხილული ცნს-ში მიმდინარე პროცესები და იგი ფოკუსირებულია იმ ნეიროტრანსმიტერებზე, რომლებიც მონაწილეობს ცნს-ზე მოქმედ, გავლენით გამორჩეულ, კლინიკურად მნიშვნელოვან პრეპარატთა მოქმედების მექანიზმში. მოცემული კონცეფციების ცოდნა აადვილებს ნეიროდეგენერაციული დარღვევების (პარკინსონისა და ალცჰეიმერის დაავადებები, აგრეთვე, გაფანტული სკლეროზი და ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი) ეტიოლოგიის ამოცნობას და მათი მედიკამენტური მკურნალობის სტრატეგიის შემუშავებას (სურათი 8.1).

II. ნერვული გადაცემა ცნს-ში

ცნს-ის ნეირონების ფუნქციონირების პროცესი, ავტონომიურ ნერვულ სისტემაში მიმდინარე პროცესების (აღწერილია მე-3 თავში) მსგავსია. მაგ.: როგორც ცნს-ში ისე, პერიფერიაზე ინფორმაციის გადაცემა დამოკიდებულია ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებაზე, პოსტსინაფსური ნაპრალებისაკენ დიფუნდირება-

პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებები

ამანტადინი	სინაპტიკური
აპომორფინი	აპომორფინი
ბენზტროპინი	კოგნიტიური
ბიპერიდინი	აპინატიკური
ბრომოკრიპტინი	პარალელური
კარბიდოპა	ლოდოსინი
ენტოკაპონი	კოგნიტიური
ლევოდოპა (კარბიდოპასთან ერთად)	სინაპტიკური, პარალელური
პრამიპექსოლი	პირაპექსი
პროციკლიდინი	კოგნიტიური
რასაგილინი	აპინატიკური
როპინიროლი	რეპინი
როტიგოტინი	ნეპინი
სელეგელინი (დეპრენილი)	ელდოპინი, ზედაპირი
ტოლკაპონი	ტანსარი
ტრიპექსიფენიდილი	არტანე

ალცჰეიმერის დაავადების სამკურნალო საშუალებები

დონეპეზილი	არტანე
გალანტამინი	რეპინი
მემანტინი	ნეპინი
რივასტიგმინი	მეპინი

სურათი 8.1

პარკინსონისა და ალცჰეიმერის დაავადებების, გაფანტული სკლეროზისა და ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზის სამკურნალო საშუალებები (გაგრძელება მომდევნო გვერდზე).

გაფანტული სკლეროზის სანიმალმდგომ საშუალებები

აზათიოპრინი აზასანინი, იმურანი
ციკლოფოსფამიდი ციტოპსანი
დალფამპრიდინი ამიპრა
დექსამეტაზონი გაიკადრონი,
დეკადრონი
დიმეთილ ფუმარატი ტაქვინფარი
ფინგოლიმოდი გილიანია
გლატირამერი პოპასონი
ინტერფერონი $\beta 1a$ ავონაქსი, რაბივი
ინტერფერონი $\beta 1b$ გავატაქრონი,
პასტაპია
მიტოქსანტრონი ნოვანტრონი
ნატალიზუმბი ტისაგრი
პრედნიზონი დელტასონი
ტერიფლუნომიდი აუზაგმო

ლატერალური ამიოტროფული სკლეროზის დროს გამოსაყენებელი საშუალებები

რილუზოლი რილუტაპი

სურათი 8.1 (გაგრძელება)

პარკინსონისა და ალცჰეიმერის დაავადებების, გაფანტული სკლეროზისა და ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზის სამკურნალო საშუალებები.

სა და ნეირონზე ლოკალიზებულ სპეციფიკურ რეცეპტორებთან შეკავშირებაზე. ორივე სისტემაში პოსტსინაფსური ნეირონის მემბრანული რეცეპტორების მიერ ნეიროტრანსმიტერის შეცნობა უჯრედშიდა ცვლილებების დასაწყისია. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ პერიფერიული ავტონომიური ნერვული სისტემისა და ცნს-ის ნეირონებს შორის ძირეული განსხვავებებიც შეინიშნება: ცნს-ში იმპულსები, გაცილებით რთული სქემით ვრცელდება, ვიდრე ანს-ში, ამიტომ ცნს-ში სინაფსები რაოდენობრივად ჭარბობს ანს-ის სინაფსებს. ავტონომიური ნერვული სისტემისაგან განსხვავებით, ცენტრალური ნერვული სისტემა შეიცავს მაინჰიბირებელი ნეირონების მუდმივად აქტიურ, ძლიერ ბადეს, რაც იმის მიმნიშვნელია, რომ ცნს-ის ნეირონები ყოველთვის მზად არის ნერვული გადაცემის სიჩქარის მოდულაციისათვის. გარდა ამისა, ცნს კომუნიკაციისათვის იყენებს მრავალ ნეიროტრანსმიტერს, ხოლო პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში კი მხოლოდ ორი ძირითადი ნეიროტრანსმიტერია – აცეტილქოლინი და ნორეპინეფრინი

III. სინაფსური პოტენციალი

ცნს-ის რეცეპტორების უმრავლესობა შეწყვილებულია იონურ არხებთან, შესაბამისად, ნეიროტრანსმიტერისა და პოსტსინაფსურ მემბრანაზე ლოკალიზებული რეცეპტორის ერთმანეთთან დაკავშირება იონური არხის სწრაფ, მაგრამ გარდამავალ გახსნას განაპირობებს. არხების გახსნის შედეგად, სპეციფიკურ იონებს ეძლევა უჯრედული მემბრანის გასწვრივ მოძრაობის საშუალება (კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით – ან უჯრედისკენ, ან კი უჯრედიდან). ნეირონული მემბრანის გასწვრივ იონების დონეების ცვლილება გავლენას ახდენს პოსტსინაფსურ პოტენციალზე, კერძოდ, შესაძლოა, განვითარდეს პოსტსინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაცია ან ჰიპერპოლარიზაცია, რაც დამოკიდებულია სპეციფიკურ იონსა და მისი მოძრაობის მიმართულებაზე.

ა. ალმგზნები გზები

მოქმედების ბუნების მიხედვით, ნეიროტრანსმიტერები ალმგზნებ ან მაინჰიბირებელ მედიატორებად კლასიფიცირდება. ალმგზნები ნეირონების სტიმულაცია იწვევს იონების მოძრაობას, რაც განაპირობებს პოსტსინაფსური მემბრანის დეპოლარიზაციას. ეს ალმგზნები პოსტსინაფსური პოტენციალი (აპსპ) წარმოიქმნება ამგვარად: 1) ალმგზნები ნეირონების სტიმულაცია იწვევს ნეიროტრანსმიტერის (მაგ.: გლუტამატი, აცეტილქოლინი) მოლეკულების გამოთავისუფლებას. ნეიროტრანსმიტერი პოსტსინაფსური უჯრედის მემბრანაზე არსებულ რეცეპტორებს უკავშირდება, რაც ნატრიუმის იონების (Na^+) მიმართ მემბრანის განვლადობის გარდამავალ ზრდას განაპირობებს; 2) უჯრედში შესული ნატრიუმის ნაკადი იწვევს სუსტ დეპოლარიზაციას (ალმგზნების პოსტსინაფსური პოტენ-

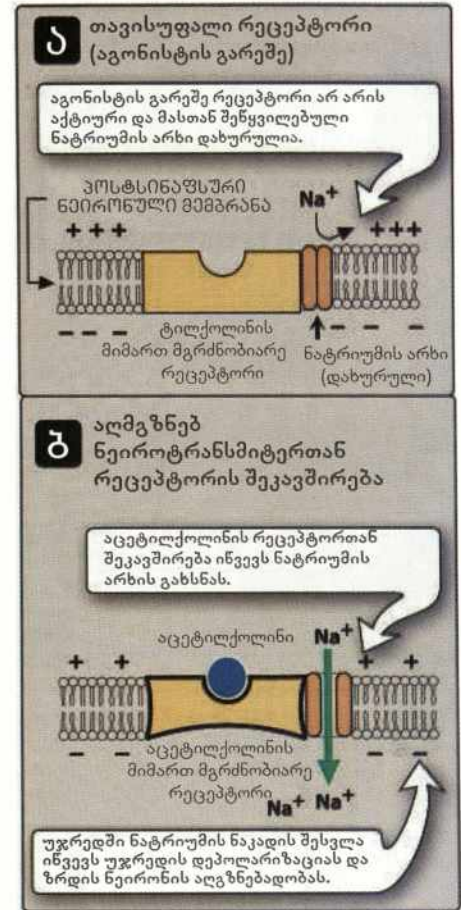
ციალი), რაც ხელს უწყობს პოსტსინაფსური პოტენციალის მოძრაობას განმუხტვის ზღურბლის მიმართულებით; 3) გააქტიურებული აგზნებადი ნეირონების რაოდენობის მატებასთან ერთად, ამგზნები ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლების დონეც იზრდება, რაც საბოლოოდ იწვევს პოსტსინაფსური უჯრედის აპსპ დეპოლარიზაციას, ზღურბლის გადალახვას და მოქმედება პოტენციალის „სულ“, ან „არაფრის“ კანონით გენერალიზაციას [შენიშვნა: ჩვეულებრივ, ნერვული იმპულსი წარმოიქმნება სინაფსური რეცეპტორების გააქტიურებით მრავალი ნერვული ბოჭკოდან გამოთავისუფლებული აღმგზნები ნეიროტრანსმიტერის ათასობით მოლეკულის მიერ]. **სურათზე 8.2** წარმოდგენილია ამგზნები გზის მაგალითი.

ბ. მაინჰიბირებელი გზები

მაინჰიბირებელი ნეირონების სტიმულაციით განპირობებული იონების მოძრაობა პოსტსინაფსური მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციას იწვევს. მაინჰიბირებელი პოსტსინაფსური პოტენციალი (იპსპ) წარმოიქმნება ამგვარად: 1) მაინჰიბირებელი ნეირონების სტიმულაცია ნეიროტრანსმიტერის (მაგ.: გამა-ამინოერბომჟავა (ბაჰმ) ან გლიცინი) მოლეკულების გამოთავისუფლებასა და პოსტსინაფსური უჯრედის მემბრანის რეცეპტორებთან დაკავშირებას განაპირობებს. ეს კი იწვევს მემბრანის განვლადობის გარდამავალ ზრდას სპეციფიკური იონებისთვის (K^+ და Cl^-); 2) Cl^- -ის უჯრედში შესვლა და K^+ -ის უჯრედიდან გამოსვლა იწვევს სუსტ ჰიპერპოლარიზაციას [მაინჰიბირებელი პოსტსინაფსური პოტენციალი (იპსპ)], რაც ხელს უწყობს პოსტსინაფსური პოტენციალის მოძრაობას განმუხტვის ზღურბლის საპირისპირო მიმართულებით, ეს კი ენინალმდეგება მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნას. **სურათზე 8.3** წარმოდგენილია მაინჰიბირებელი გზის მაგალითი.

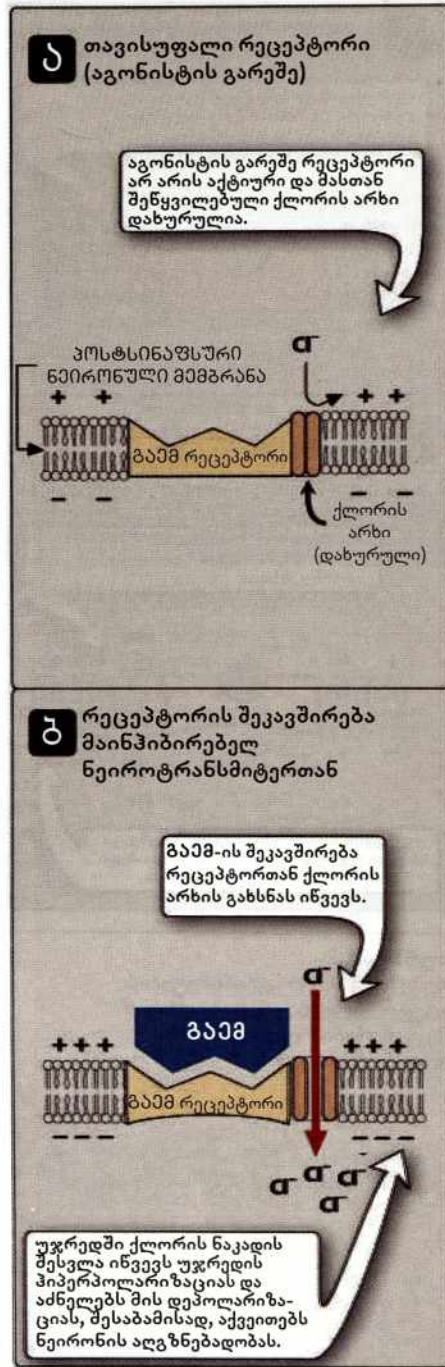
გ. აპსპ-ისა და იპსპ-ის კომბინირებული ეფექტები

ცნს-ის უმრავლეს ნეირონს ინფორმაცია მიეწოდება როგორც აპსპ-ის ისე, იპსპ-ის მეშვეობით, რაც იმას ნიშნავს, რომ ერთსა და იმავე ნეირონზე შესაძლოა, მოქმედებდეს რამდენიმე სხვადასხვა ტიპის ნეიროტრანსმიტერი, რომელთაგან თითოეული მის შესაბამის რეცეპტორს უკავშირდება. ამ მოქმედების საბოლოო შედეგი ნეირონზე სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერის ინდივიდუალური ქმედებების ჯამური ეფექტია. ცნს-ში ნეიროტრანსმიტერები ერთგვაროვნად არ არის განაწილებული – ისინი ლოკალიზებულია ნეირონების სპეციფიკურ კლასტერებში (ჯგუფებში), რომელთა აქსონებიც თავის ტვინის სპეციფიკურ რეგიონებს უკავშირდება. აქედან გამომდინარე, მრავალი ნეირონული გზა ქიმიურად არის კოდირებული, ეს კი გარკვეული ნეირონული გზის სელექციური მოდულაციის საშუალებას იძლევა.



სურათი 8.2

აღმგზნები ნეიროტრანსმიტერის, აქტილქოლინის რეცეპტორთან შეკავშირება იწვევს ნეირონის დეპოლარიზაციას.



სურათი 8.3

მაინიპირებელი ნეიროტრანსმიტერის, γ -ამინოერბომჟავას (გაამ) შეკავშირება რეცეპტორთან ნეირონის პიკერპოლარიზაციას იწვევს.

IV. ნეიროდეგენერაციული დაავადებები

ცნს-ის ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს მიეკუთვნება პარკინსონისა და ალცჰეიმერის დაავადებები, აგრეთვე, ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი და გაფანტული სკლეროზი. ამ ავადმყოფობებისათვის დამახასიათებელია თავის ტვინის გარკვეული უბნის სელექციური ნეირონების პროგრესული დაზიანება, რაც თავისთავად იწვევს მოძრაობისა და შემეცნების უნარის (ან ორივე მათგანის ერთად) დარღვევას.

V. პარკინსონის დაავადების მიმოხილვა

პარკინსონიზმი კუნთების მოძრაობის პროგრესული ნევროლოგიური დარღვევაა, რომელსაც ახასიათებს ტრემორი, კუნთების რიგიდობა და ბრადიკინეზია (მოძრაობის დაწყებისა და ნებითი მოძრაობის შენელება), აგრეთვე, სხეულის პოზის შენარჩუნების გაძნელება და სიარულის მანერის დარღვევა. უმრავლეს შემთხვევაში, დაავადება 65 წელს ზემოთ ვლინდება და ამ ასაკობრივ ჯგუფში დაავადების გავრცელების სიხშირე 1:100 ტოლია.

ა. ეტიოლოგია

უმრავლეს შემთხვევაში პარკინსონის დაავადების მიზეზის დადგენა ვერ ხერხდება. დაავადება შავი სუბსტანციის დოფამინერგული ნეირონების დესტრუქციასთან კორელირებს. ეს ცვლილებები იწვევს დოპამინის გავლენის დაქვეითებას მოტორულ კონტროლში მონაწილე ბაზალური განგლიის ნაწილზე (კერძოდ, ზოლიან სხეულზე).

1. შავი სუბსტანცია: შავი სუბსტანცია ექსტრაპირამიდული სისტემის ნაწილია. იგი დოპამინერგული ნეირონებისგან შედგება, რომლებიც ნეოსტრიატუმში ბოლოვდება (**სურათზე 8.4** ნაჩვენებია წითელი ფერში). ყოველი დოპამინერგული ნეირონი ათასობით სინაფსურ კონტაქტს ამყარებს ნეოსტრიატუმში, ამიტომ მრავალი უჯრედის აქტივობის მოდულაციაში მონაწილეობს. შავი სუბსტანციიდან მომდინარე დოფამინერგული ნეირონები უფრო მეტად ტონურად განიმუხტება (და არა სპეციფიკური კუნთის მოძრაობების ან სენსორული გამლიზიანებლის საპასუხოდ). აქედან გამომდინარე, დოფამინერგული სისტემა სპეციფიკურ მოძრაობაში არ მონაწილეობს და, სავარაუდოდ, მისი ფუნქცია მოტორულ აქტივობაზე მუდმივი მატონიზირებელი გავლენის შენარჩუნებაა.

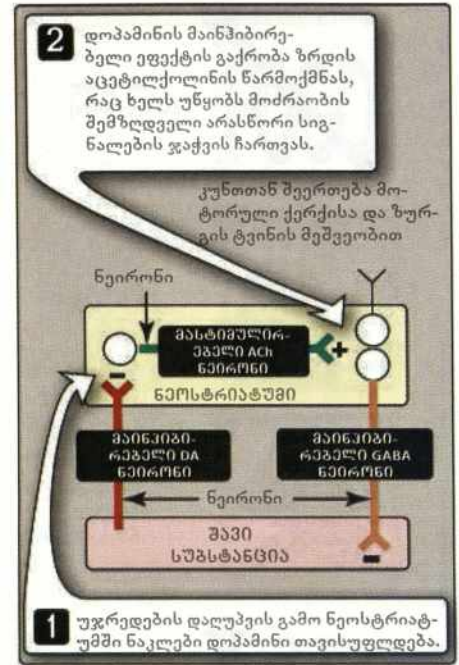
2. ნეოსტრიატუმი: შავი სუბსტანციისა და ნეოსტრიატუმის დამაკავშირებელი ნეირონები (ნაჩვენებია ნარინჯისფრად **სურათზე 8.4**) მაინიპირებელ ნეიროტრანსმიტერს, γ -ამინოერბომჟავას (გაამ) ათავისუფლებს ტერმინალებიდან. თავის მხრივ, შავი სუბსტანცია აგზავნის ნეირონებს უკან, ნეოსტრიატუმში და ისინი მაინიპირებელ ტრანსმიტერს, დოპამინს ათავისუფლებს თავიანთი დაბოლოებებიდან (ნა-

ჩვენებია ნითლად **სურათზე 8.4**). ჩვეულებრივ, ეს ორმხრივი მაინჰიბირებელი გზა ამ ორი განცალკევებული უბნის ინჰიბირების ხარისხის შენარჩუნებას ემსახურება. პარკინსონის დაავადების დროს (შავი სუბსტანციის უჯრედების დესტრუქციის გამო) ხდება ნეოსტრიატუმის დოპამინის სეკრეციაზე პასუხისმგებელი ნერვული დაბოლოებების დეგენერაცია, ამიტომ მნიშვნელოვნად მცირდება დოპამინის ნორმალური, მაინჰიბირებელი მამოძღვრებელი გავლენა ნეოსტრიატუმის ქოლინერგულ ნეირონებზე. ყოველივე ამის შედეგად, იზრდება მასტიმულირებელი ნეირონების (მწვანე ფერში **სურათი 8.4**) მიერ აცეტილქოლინის პროდუქცია ან აქტივობა, რაც არანორმალური სიგნალების ჯაჭვის წარმოქმნისა და კუნთების უკონტროლო მოძრაობის განვითარების საფუძველია.

3. **მეორადი პარკინსონიზმი:** თავის ტვინის დოპამინური რეცეპტორების მაინჰიბირებელი პრეპარატები, მაგ.: ფენოთიზინები და *ჰალოპერიდოლი* იწვევს პარკინსონიზმის სიმპტომებს (რომელსაც ფსევდოპარკინსონიზმსაც უწოდებენ). პარკინსონის დაავადების შემთხვევაში ამ წამლების გამოყენება სასურველი არ არის.

ბ. მკურნალობის სტრატეგია

დოპამინერგული მაინჰიბირებელი მრავალი ნეირონის გარდა ნეოსტრიატუმი მდიდარია, აგრეთვე, დოპამინის სანინალმდეგო მოქმედებით გამორჩეული ქოლინერგული აღმგზნები ნეირონებით (იხ. **სურათი 8.4**). პარკინსონის დაავადების დროს დოპამინერგული ნეირონების მნიშვნელოვანი რაოდენობა ზიანდება, ირლვევა ბალანსი აღმგზნებ ქოლინერგულ ნეირონებსა და მაინჰიბირებელ დოპამინერგულ ნეირონებს შორის, რაც პარკინსონიზმის მრავალი სიმპტომის საფუძველი ხდება. მკურნალობა მიმართულია ბაზალურ განგლიაში დოპამინის ფუნქციის აღდგენისა და ქოლინერგული ნეირონების აღმგზნები გავლენის დათრგუნვისკენ, ანუ დოპამინ-აცეტილქოლინის შორის წონასწორობის აღდგენისკენ.



სურათი 8.4

შავი სუბსტანციის ფუნქცია პარკინსონის დაავადების ეტიოლოგიაში.
DA – დოპამინი; GABA – γ-ამინოფერმენტაზა;
ACh – აცეტილქოლინი.

VI. პარკინსონის დაავადების სამკურნალო საშუალებები

პარკინსონის დაავადების სამკურნალო ამჟამად ხელმისაწვდომი წამლები ვერ კურნავს და ვერც ამსუბუქებს ნეირონების დეგენერაციის პროცესს. მათი გამოყენების მიზანია ცნს-ში დოპამინის შეძლებისდაგვარად მუდმივი დონის შენარჩუნება და დაავადების სიმპტომების დროებითი გაუმჯობესება.

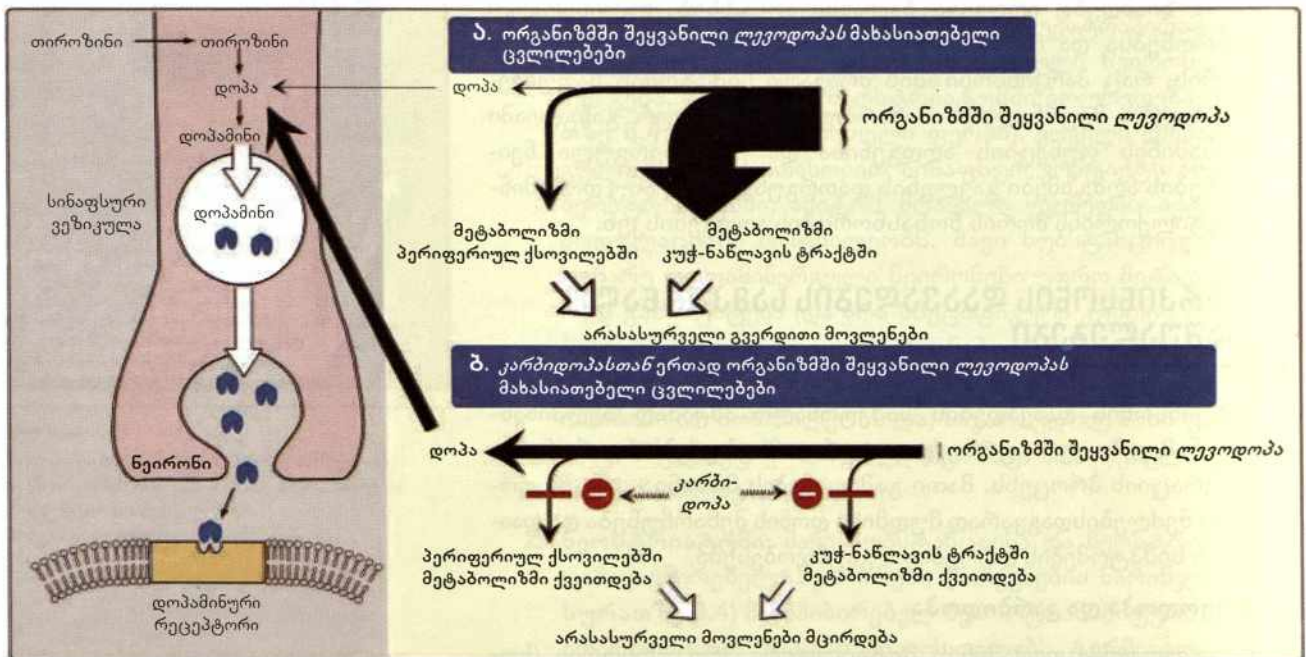
ა. ლევოდოპა და კარბიდოპა

ლევოდოპა დოპამინის მეტაბოლური პრეკურსორია (**სურათი 8.5**). იგი ზრდის დოპამინის სინთეზს შავი სუბსტანციის ნეირონებში და აღადგენს დოპამინერგულ გადაცემას ზოლიან სხეულში. დაავადების დასაწყისში, შავ სუბსტანციაში დოპა-

მინერგული ნეირონების რაოდენობა ჯერ კიდევ საკმარისია (დაახლოებით ნორმალური რაოდენობის 20%) ლევოდოპას დოპამინად გარდაქმნისათვის, ამიტომ „ახალი“ პაციენტების თერაპიული პასუხი ლევოდოპაზე მდგრადია და ისინი იშვიათად უჩივიან პრეპარატის ეფექტის „გამორთვას“. სამწუხაროდ, დროთა განმავლობაში ნეირონების რაოდენობა სულ უფრო და უფრო მცირდება და მათი მხოლოდ მცირე ოდენობა ინარჩუნებს ეგზოგენური ლევოდოპას დოპამინად გარდაქმნის, დოპამინის შენახვისა და გამოთავისუფლების უნარს. შესაბამისად, ჩნდება მოტორული კონტროლის ფლუქტუაციები. ლევოდოპა დაავადების მხოლოდ სიმპტომურ გაუმჯობესებას იწვევს და მისი ეფექტები მხოლოდ ორგანიზმში წამლის არსებობის დროს ვლინდება. კარბიდოპასთან ერთად გამოყენებისას ლევოდოპას ცნს-ზე ეფექტურობა მნიშვნელოვნად ძლიერდება. კარბიდოპა ფერმენტ დოპა დეკარბოქსილაზას პერიფერიული ინჰიბიტორია, რადგან იგი ვერ კვეთს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს.

1. მოქმედების მექანიზმი:

- ა. ლევოდოპა: თვითონ დოპამინი ვერ კვეთს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს, მაგრამ მისი უშუალო პრეკურსორი (წინამორბედი) ლევოდოპა, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში აქტიური ტრანსპორტის გზით ხვდება და თავის ტვინში დოპამინად გარდაიქმნება (იხ. სურათი 8.5). აუცილებელია ლევოდოპასა და კარბიდოპას ერთად გამოყენება, რადგან კარბიდოპას გარეშე ლევოდოპას დიდი ნაწილი პერიფერიაზე დოპამინად დეკარბოქსილდება, რაც ისეთ გვერდით



სურათი 8.5

ლევოდოპადან დოპამინის სინთეზი, კარბიდოპასთან (დოპამინ დეკარბოქსილაზას ინჰიბიტორი პერიფერიულ ქსოვილში) თან-აარსებობისას და მის გარეშე. GI-კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი (გასტრო-ინტესტინალური).

მოვლენებს იწვევს, როგორებიც არის გულისრევა, ღებინება, გულის არითმიები და ჰიპოტენზია.

ბ. კარბიდოპა: კარბიდოპა ფერმენტ დოპა დეკარბოქსილაზას ინჰიბიტორია. იგი აინჰიბირებს ლევოდოპას პერიფერიულ მეტაბოლიზმს, რითიც ზრდის ლევოდოპასთვის ცნს-ის ხელმისაწვდომობას. კარბიდოპა ოთხჯერ-ხუთჯერ ამცირებს ლევოდოპას დოზის საჭიროებას და, შესაბამისად, აქვეითებს პერიფერიულად წარმოქმნილი დოპამინის გვერდითი მოვლენების ინტენსივობას.

2. თერაპიული გამოყენება: პარკინსონის დაავადების მედიკამენტური მკურნალობის ამჟამად არსებულ მეთოდებს შორის ყველაზე ეფექტურია ლევოდოპასა და კარბიდოპას კომბინირებული გამოყენება. ეს კომბინაცია ამცირებს კუნთების რიგიდობას, ტრემორსა და სხვა სიმპტომებს. ლევოდოპასა და კარბიდოპას კომბინირებული გამოყენების ფონზე პარკინსონიზმით დაავადებულთა დაახლოებით 2/3-ის მდგომარეობა რამდენიმე წლის განმავლობაში მნიშვნელოვნად მსუბუქდება. ჩვეულებრივ, მკურნალობის დაწყებიდან 3-5 წლის შემდეგ პრეპარატების ეფექტურობა მცირდება. მკურნალობა წყდება პრეპარატის დოზის თანდათან შემცირებით.

3. აბსორბცია და მეტაბოლიზმი: უზმოზე წამალი სწრაფად შეიწოვება წერილ ნაწლავში. ლევოდოპას ძალზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს (1-2 სთ), ამიტომ ვლინდება პლაზმაში მისი კონცენტრაციის ფლუქტუაცია. ლევოდოპას პლაზმური კონცენტრაციის რყევა იწვევს მოტორული პასუხის ფლუქტუაციას, რაც ზოგადად, ლევოდოპას პლაზმურ კონცენტრაციასთან კორელირებს, ან საფუძველია უფრო შემანუხებელი „ჩართვა-გამორთვის“ ფენომენის ამოქმედების, რომლის დროსაც მოტორული ფლუქტუაციები ასე მარტივად აღარ არის დაკავშირებული ლევოდოპას პლაზმური კონცენტრაციის მერყეობაზე. მოტორული ფლუქტუაციის დროს ავადმყოფი უეცრად კარგავს ნორმალურად მოძრაობის უნარს, უვითარდება ტრემორი და კუნთების სპაზმი. ზოგადად საკვები და განსაკუთრებით კი ცილებით მდიდარი საკვები, ხელს უშლის ლევოდოპას ცნს-ში ტრანსპორტირებას. აქედან გამომდინარე, უმჯობესია ლევოდოპას მიღება უზმოზე, ჩვეულებრივ, კვებამდე 30 წთ-ით ადრე.

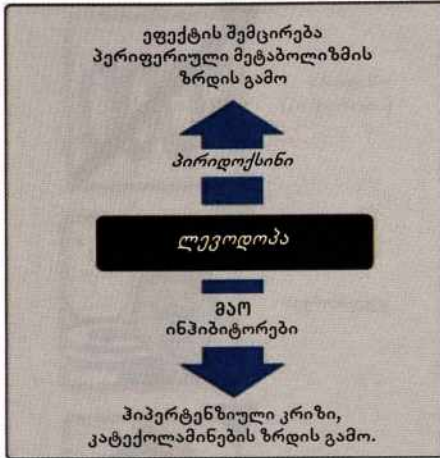
4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:

ა. პერიფერიული მოვლენები: ქემორეცეპტორული ტრიგერ-ზონის სტიმულაციის გამო, ვითარდება უმადობა (ანორექსია), გულისრევა და პირღებინება (სურათი 8.6). გულზე დოფამინერგული გავლენის შედეგად ვლინდება ტაქიკარდია და პარკუჭოვანი არითმია (ექსტრასისტოლა), შესაძლოა, ჰიპოტენზიის განვითარებაც. თვალის ფერად გარსზე ადრენერგული ზემოქმედების გამო, ვითარდება მიდრიაზი. ზოგ შემთხვევაში ვლინდება სისხ-



სურათი 8.6

ლევოდოპას გვერდითი მოვლენები



სურათი 8.7

ლევოდოპას ზოგიერთი ნამალთშორისი ურთიერთქმედება

ლის დისკრავია და კუმბსის დადებითი ტესტი. კატექოლამინების დაჟანგვის შედეგად წარმოიქმნება პიგმენტი მელანინი, ამიტომ *ლევოდოპა* მკურნალობის პერიოდში შარდი და ნერწყვი მოყავისფრო შეფერილობას იღებს.

ბ. მოვლენები ცნს-ის მხრივ: შესაძლოა, განვითარდეს მხედველობითი და სმენითი ჰალუცინაციები, აგრეთვე, არანორმალური უნებლიე მოძრაობები (დისკინეზია). ეს მოვლენები პარკინსონის დაავადების სიმპტომების საპირისპიროა და განპირობებულია ბაზალური განვლიის დოპამინური რეცეპტორების ჰიპერაქტივობით. *ლევოდოპას* გვერდითი მოვლენებია, აგრეთვე, ხასიათის ცვლილებები, დეპრესია, ფსიქოზი და შფოთვა.

5. ნამალთშორისი ურთიერთქმედება: ვიტამინი B₆ (პირიდოქსინი) ზრდის *ლევოდოპას* პერიფერიულ მეტაბოლიზმს, რითიც ამცირებს მის ეფექტურობას (სურათი 8.7). *ლევოდოპას* და მონოამინოქსიდაზას (მამო) ინჰიბიტორების, მაგ.: *ფენელზინის*, ერთად გამოყენებამ შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰიპერტენზიული კრიზი, რომლის მიზეზიც კატექოლამინების ჭარბი პროდუქციაა. აქედან გამომდინარე, არ არის რეკომენდებული ამ პრეპარატების ერთად გამოყენება. ფსიქოზის დროს *ლევოდოპა* ფსიქოზური სიმპტომების გამწვავებას იწვევს, სავარაუდოდ, ცნს-ში კატექოლამინების დაგროვების გამო. *ლევოდოპას* არითმიის გამომწვევი პოტენციის გამო, გულით დაავადებულ პაციენტთა მიერ მისი მიღებისას, საჭიროა მკაცრი მეთვალყურეობა. ანტიფსიქოზური საშუალებების მოქმედების მექანიზმი დოპამინო-რეცეპტორების ბლოკადაა, ამიტომ ისინი წამლისმიერ პარკინსონიზმს იწვევს. აქედან გამომდინარე, პარკინსონის დაავადების დროს უკუნაჩვენებია ანტიფსიქოზური საშუალებების გამოყენება. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ *ლევოდოპას* მიერ განპირობებული ფსიქიატრიული სიმპტომების სამკურნალოდ ინიშნება ზოგიერთი „ატიპური“ ანტიფსიქოზური საშუალების დაბალი დოზები.

ბ. სელეგილინი და რასაგილინი



სურათი 8.8

სელეგილინის (დეპრენილის) გავლენა დოპამინის მეტაბოლიზმზე.
MAO B – მონოამინოქსიდაზა ტიპი B.

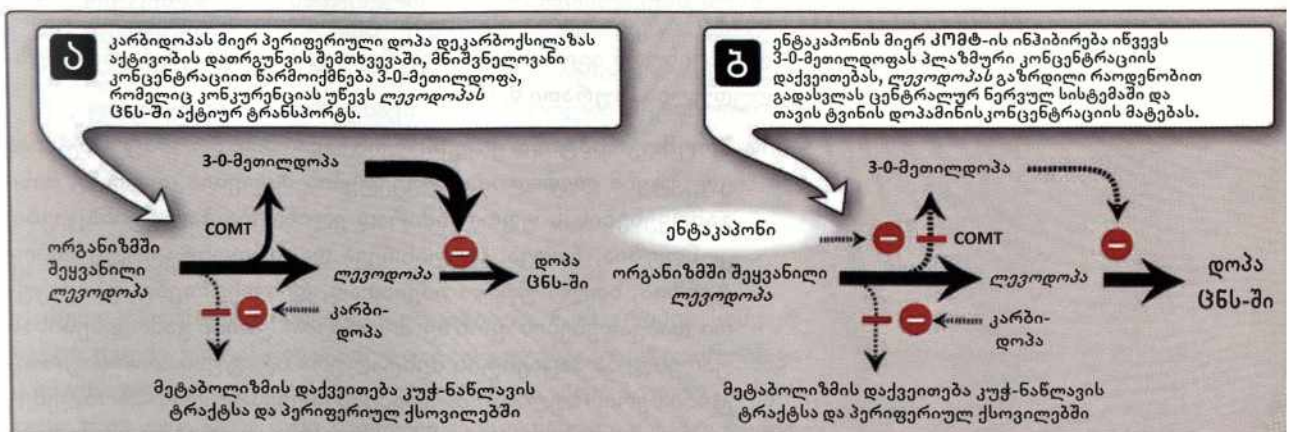
სელეგილინი, იგივე *დეპრენილი*, დოპამინის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტის მონოამინოქსიდაზა B-ს (მამო B) სელექციური ინჰიბიტორია. დაბალი და საშუალო დოზებით გამოყენებისას იგი არ აინჰიბირებს მამო A-ს, რომელიც პასუხისმგებელი ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის მეტაბოლიზმზე, ხოლო რეკომენდებულ დოზებზე მაღალი დოზებით გამოყენებისას კი *სელეგილინის* სელექციურობა იკარგება. მეტაბოლიზმის დაქვეითების გამო, *სელეგილინი* ზრდის დოპამინის დონეს თავის ტვინში (სურათი 8.8), ამიტომ *ლევოდოპასთან* ერთად გამოყენებისას ის აძლიერებს *ლევოდოპას* მოქმედებას და მნიშვნელოვნად ამცირებს მის დოზაზე მოთხოვნას. მამოს არასელექციური ინჰიბიტორებისაგან განსხვავებით, *სელეგილინის* რეკომენდებულ დოზებს ჰიპერტენზიული კრიზის გამომწვევი დაბალი პოტენციალი ახასიათებს. თუმცა, *სელეგილინის* მაღალი დოზებით გამოყენები-

სას, სელექციურობის დაკარგვის გამო, ჩნდება მძიმე ჰიპერტენზიის რისკი. *სელეგილინი* მეთამფეტამინად და ამფეტამინად მეტაბოლიზდება, ამიტომ შუა დღის შემდეგ მიღების შემთხვევაში, მეტაბოლიტების მასტიმულირებელი გავლენის გამო, შესაძლოა, გამოიწვიოს უძილობა. თავის ტვინის მამო B-ს სელექციური და შეუქცევადი ინჰიბიტორი *რასაგილინი*, *სელეგილინი*-ზე ხუთჯერ ძლიერია. *სელეგილინისაგან* განსხვავებით, იგი არ წარმოქმნის ამფეტამინის მსგავს მეტაბოლიტებს.

გ. კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზას ინჰიბიტორები

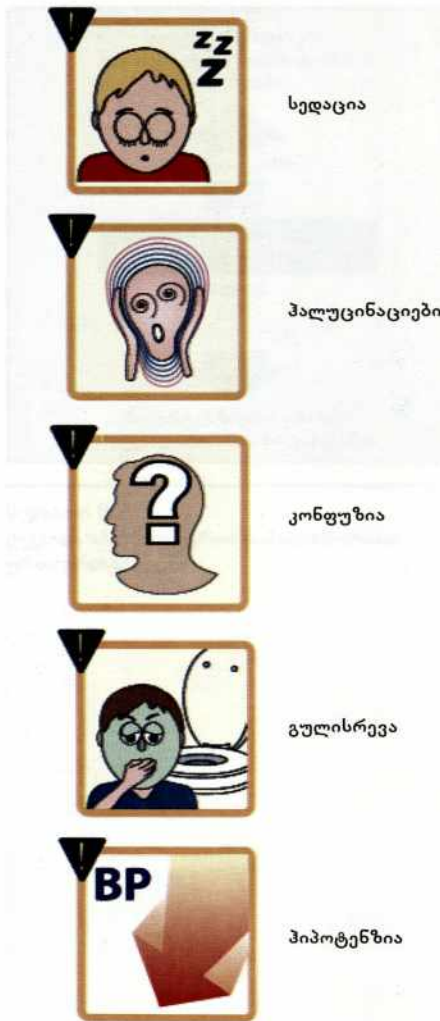
ჩვეულებრივ, კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზას (კომტ) მიერ *ლევოდოპას* 3-0-მეთილდოპად მეთილირება მეტაბოლიზმის უმნიშვნელო გზაა, მაგრამ *კარბიდოპას* მიერ პერიფერიული დოპამინ დეკარბოქსილაზას აქტივობის დათრგუნვის შემთხვევაში, იზრდება 3-0-მეთილდოპას კონცენტრაცია, ეს უკანასკნელი კი კონკურენციას უწევს *ლევოდოპას* ცნს-ში აქტიურ ტრანსპორტს (*სურათი 8.9*). *ენტაკაპონი* და *ტოლკაპონი* კომტ-ის სელექციური და შექცევადი ინჰიბიტორებია. ისინი აქვეითებს 3-0-მეთილდოპას პლაზმურ კონცენტრაციას, ზრდის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გადასული *ლევოდოპას* რაოდენობას, რაც ხელს უწყობს თავის ტვინში დოპამინის-კონცენტრაციის მატებას. ორივე პრეპარატი ამცირებს *ლევოდოპა-კარბიდოპათი* მკურნალობისათვის დამახასიათებელ „ჩართვა-გამორთვის“ ფენომენს. *ენტაკაპონი* და *ტოლკაპონი* ერთმანეთისაგან ძირითადად ფარმაკოკინეტიკური თვისებებითა და ზოგიერთი გვერდითი მოვლენით განსხვავდება.

- 1. ფარმაკოკინეტიკა:** ორივე ნაშალი ორალურად კარგად შეიწოვება. მათ აბსორბციაზე საკვები გავლენას არ ახდენს. ისინი მნიშვნელოვნად უკავშირდება პლაზმის ალბუმინს (>98%), რაც მათი განაწილების მოცულობას ზღუდავს. *ტოლკაპონს* *ენტაკაპონთან* შედარებით, ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს (სავარაუდოდ, ფერმენტის მიმართ მისი აფინურობის გამო), ამიტომ საჭიროა *ენტაკაპონის* მიღე-



სურათი 8.9

ენტაკაპონის გავლენა დოპას კონცენტრაციაზე ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს). COMT – კატექოლ-0-მეთილტრანსფერაზა



სურათი 8.10

დოპამინური აგონისტების ზოგიერთი არასასურველი მოვლენა.

ბა ხშირად. ორივე წამალი აქტიურად მეტაბოლიზდება და ორგანიზმიდან განავალთან და შარდთან ერთად გამოიყოფა. ღვიძლის ციროზის საშუალო ან მძიმე მიმდინარეობის დროს აუცილებელია დოზირების კორექცია.

2. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ორივე წამალი იწვევს *ლევოდოპა-კარბიდოპას* კომბინაციისთვის დამახასიათებელ არასასურველ მოვლენებს, მათ შორის ფაღარათს, პოსტურულ ჰიპოტენზიას, გულისრევას, ანორექსიას, დისკინეზიებს, ჰალუცინაციებსა და ძილის დარღვევას. *ტოლკაპონის* გამოყენებასთან ასოცირებულია უფრო სერიოზული გართულება – ღვიძლის ნეკროზი, ამიტომ იგი მხოლოდ სხვა წამლების არაეფექტურობის შემთხვევაში ინიშნება. მისი მიღების დროს აუცილებელია ღვიძლის ფუნქციური სინჯების მონიტორინგი. *ენტაკაპონის* ამგვარი ტოქსიკურობა არ ახასიათებს, ამიტომ მან თითქმის ჩაანაცვლა *ტოლკაპონი*.

დ. დოპამინორეცეპტორების აგონისტები

ანტიპარკინსონული საშუალებების ეს ჯგუფი წარმოდგენილია ჭვავის რქის ერთი ალკალიდით, *ბრომოკრიპტინით*, და სამი ახალი პრეპარატით – *პრამიპექსოლით*, *როპინიროლით* და *როტიგოტინით* (რომლებიც არ არის ჭვავის რქის ალკალიდები). მათ *ლევოდოპაზე* ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს, ამიტომ ძალზე ეფექტურია *ლევოდოპაზე* საპასუხო რეაქციის ფლუქტუაციის შემთხვევაში. მკურნალობის დასაწყისში დოპამინორეცეპტორების აგონისტები *ლევოდოპასთან* შედარებით ნაკლებად იწვევს დისკინეზიასა და საპასუხო რეაქციის ფლუქტუაციას. *ბრომოკრიპტინი*, *პრამიპექსოლი* და *როპინიროლი* ეფექტურია მოტორული ფლუქტუაციებითა და დისკინეზიებით მიმდინარე პარკინსონის დაავადების დროს. აღსანიშნავია, რომ *ლევოდოპას* თერაპიული უეფექტურობის შემთხვევაში, საეჭვოა ამ ჯგუფის პრეპარატების ეფექტურობაც. დაავადების მოგვიანებით სტადიაში, ან მძიმე მიმდინარეობის შემთხვევაში, ორალურ პრეპარატებთან ერთად ხშირად დოპამინური რეცეპტორების საინექციო, პარენტერული აგონისტი *აპომორფინი* ინიშნება. გვერდითი მოვლენების გამო, დოპამინური აგონისტების ფართო გამოყენება მკაცრად შეზღუდულია (სურათი 8.10).

1. ბრომოკრიპტინი: ჭვავის რქის ნაწარმის, *ბრომოკრიპტინის* ეფექტები *ლევოდოპას* ეფექტების მსგავსია, ოღონდ, მისი გამოყენებისას უფრო ხშირად ვლინდება ჰალუცინაციები, კონფუზია, ბოძვა, გულისრევა და ორთოსტატული ჰიპოტენზია, ხოლო უფრო იშვიათად, დისკინეზიები. ფსიქიკური დაავადებების ფონზე *ბრომოკრიპტინის* გამოყენებისას უარესდება პაციენტის მენტალური სტატუსი. *ბრომოკრიპტინი* სერიოზულ გართულებებს იწვევს გულის პრობლემებით დამძიმებულ პაციენტებში, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში თუ პაციენტს გადატანილი აქვს მიოკარდიუმის ინფარქტი, ან პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებები

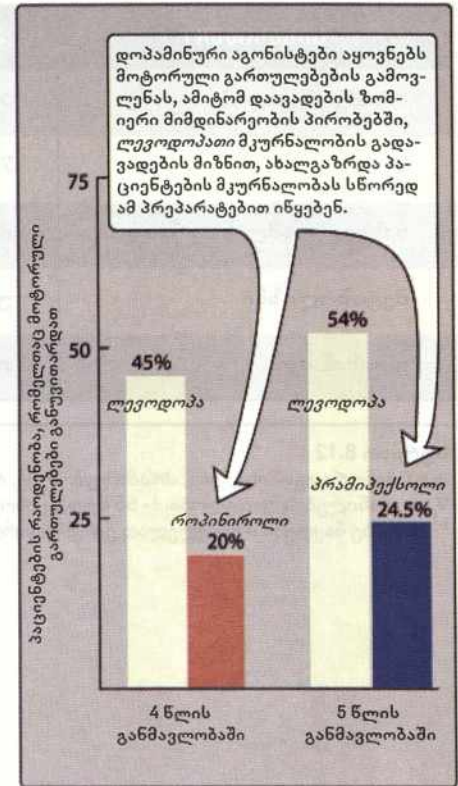
ანუხებს. ისე როგორც ჭვავის რქის ნებისმიერ ნაწარმს, *პრომოკრიპტინსაც* ახასიათებს ფილტვებისა და რეტროპერიტონეული ფიბროზის გამონევის უნარი.

2. აპომორფინი, პრამიპექსოლი, როპინიროლი, და როტიგოტინი: პარკინსონის დაავადების სამკურნალო ეს დოპამინური აგონისტები ჭვავის რქის ალკალოიდები არ არის. *პრამიპექსოლი* და *როპინიროლი* ორალურად აქტიური პრეპარატებია. ხელმისაწვდომია ახალი დოპამინური აგონისტების სხვადასხვა ფარმაცევტული ფორმა, კერძოდ *აპომორფინის* საინექციო და *როტიგოტინის* ტრანსდერმული ფორმები. *აპომორფინი* მოძრაობის მწვავე შეზღუდვისა და „ჩართვა-გამორთვის“ ფენომენის სამართავად ინიშნება. *როტიგოტინის* ერთჯერადი ტრანსდერმული ემპლასტრო პრეპარატის სასურველი კონცენტრაციის შენარჩუნების საშუალებას იძლევა 24 საათის განმავლობაში. დოპამინური აგონისტები ამსუბუქებს მოტორულ დეფიციტს, როგორც *ლევოდოპა*თი მკურნალობის პერიოდში ისე, იმ პაციენტების შემთხვევაშიც, რომლებსაც *ლევოდოპა*თი არ უმკურნალიათ. პარკინსონის დაავადების ადრეულ სტადიაზე დოპამინური აგონისტები *ლევოდოპა*თი მკურნალობის გადავადების, ხოლო მოგვიანებით სტადიებზე კი, *ლევოდოპას* დოზის კლების საშუალებას იძლევა. ჭვავის რქის ალკალოიდებისგან განსხვავებით, *პრამიპექსოლი* და *როპინიროლი* არ ამწვავებს პერიფერიულ ვაზოსპაზმს და არ იწვევს ფიბროზს. გულისრევა, ჰალუცინაციები, უძილობა, თავბრუსხვევა, ყაბზობა და ორთოსტატიული ჰიპოტენზია ამ პრეპარატების ყველაზე მეტად შემანუხებელი გვერდითი მოვლენებია. მათი გამოყენებისას (შედარებით *ლევოდოპასთან*) დისკინეზია იშვიათად ვლინდება (**სურათი 8.11**). *პრამიპექსოლი* ძირითადად თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა უცვლელი სახით, ამიტომ მისი დოზის შერჩევა პაციენტის თირკმელების ფუნქციაზე დამოკიდებული.

ორგანული მჟავების მილაკოვანი სეკრეციის ინჰიბიტორი *ციმეტიდინი* მნიშვნელოვნად ახანგრძლივებს *პრამიპექსოლის* ნახევარდაშლის პერიოდს. ფტორქინოლონები და ლვიდლის CYP450-1A2 იზოენზიმის სხვა ინჰიბიტორები (მაგ.: *ფლუოქსეტინი*) თრგუნავს *როპინიროლის* მეტაბოლიზმს, ამიტომ მათ ფონზე აუცილებელია დოზის კორექცია. დოპამინური აგონისტების ზოგიერთი თვისება მოცემულია **სურათზე 8.12**.

ე. ამანტადინი

მედიკოსებმა შემთხვევით აღმოაჩინეს, რომ გრიპის სამკურნალო ეფექტური ანტივირუსული საშუალება *ამანტადინი* ანტიპარკინსონული აქტივობითაც გამოირჩევა. *ამანტადინი* პარკინსონიზმის ეტიოლოგიაში ჩართულ რამდენიმე ნეიროტრანსმიტერზე მოქმედებს – ზრდის დოპამინის გამოთავისუფლებას, აინჰიბირებს ქოლინერგულ და გლუტამატის N-მეტილ-D-ასპარტატის



სურათი 8.11

*ლევოდოპა*თი, ან დოპამინური აგონისტებით მკურნალობის დროს განვითარებული მოტორული გარტულებები.

სახასიათო	პრამიპექსოლი	როპინიროლი	როტიგოტინი
ბიოშელწევადობა	>90%	55%	45%
V_d	7 ლ/კგ	7,5 ლ/კგ	84 ლ/კგ
ნახევარდაშლის პერიოდი	8 საათი ¹	6 საათი	7 საათი ³
მეტაბოლიზმი	უმნიშვნელო	მნიშვნელოვანი	მნიშვნელოვანი
ელიმინაცია	თირკმლისმიერი	თირკმლისმიერი ²	თირკმლისმიერი ²

სურათი 8.12

დოპამინური აგონისტების, პრამიპექსოლის, როპინიროლისა და როტიგოტინის ფარმაკოკინეტიკური თვისებები.

V_d - განაწილების მოცულობა. ¹ - 65 წელზე ხნოვანი პაციენტების შემთხვევაში 12 საათამდე იზრდება;

² - 10%-ზე ნაკლები შეუცვლელად ექსკრეტირდება; ³ - ტრანსდერმული ემპლასტროს სახით ინიშნება დღეში ერთხელ.

(NMDA) ტიპის რეცეპტორებს. მტკიცებულებები ადასტურებს, რომ თერაპიულ კონცენტრაციაში *ამანტადინის* მოქმედება ძირითადად NMDA რეცეპტორებთან არის დაკავშირებული [შენიშვნა: დოპამინის მაქსიმალური გამოთავისუფლების პირობებში *ამანტადინის* ეფექტურობა იკარგება]. ნამალმა შესაძლოა, გამოიწვიოს მოუსვენრობა, შფოთვა, კონფუზია და ჰალუცინაციები, მაღალი დოზებით მიღების შემთხვევაში კი პროვოცირებს ტოქსიკური ფსიქოზის მწვავე შეტევას. შესაძლოა, აგრეთვე, გამოვლინდეს ორთოსტატიული ჰიპოტენზია, შარდის შეკავება, პერიფერიული შეშუპება და პირის სიმშრალე. *ლევოდოპასთან* შედარებით, *ამანტადინი* ნაკლებად ეფექტურია, მის მიმართ ტოლერანტობაც უფრო სწრაფად ვითარდება. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ *ამანტადინის* ნაკლები გვერდითი მოვლენები ახასიათებს.

ვ. ანტიმუსკარინული საშუალებები

ანტიმუსკარინული საშუალებები *ლევოდოპასთან* შედარებით დაბალი ეფექტურობით ხასიათდება, ამდენად პარკინსონიზმის მკურნალობაში ისინი მხოლოდ დამხმარე პრეპარატებად გამოიყენება. მოქმედების მიხედვით *ბენზტროპინი*, *ტრიპექსიფენიდილი*, *პროციკლიდინი* და *ბიპერიდინი* ერთმანეთის მსგავსია, მაგრამ მათზე პაციენტთა საპასუხო რეაქცია ინდივიდუალურია. ქოლინერგული გადაცემის ბლოკადა დოპამინერგული გადაცემის მატების მსგავს ეფექტებს იწვევს, რადგან აღადგენს დოპამინ-აცეტილქოლინის ფარდობის ნონასწორობას (სურათი 8.4). ისე როგორც სხვა ანტიმუსკარინულები, ისინიც იწვევს ხასიათის ცვლილებებს, პირის სიმშრალესა და მხედველობის პრობლემებს (იხ. თავი 5). ანტიმუსკარინული საშუალებები კუჭ-ნაწლავის პერისტალტიკაზეც მოქმედებს. უკუნაჩვენებია მათი გამოყენება გლუკომის, წინამდებარე ჯირკვლის ჰიპერპლაზიისა და პილოროსტენოზის დროს.

VII. ალცჰეიმერის დაავადების სამკურნალო საშუალებები

ალცჰეიმერის ტიპის დემენცია სამი განმასხვავებელი თვისებით ხასიათდება: 1) სენილური ფოლაქების დაგროვება (β-ამილოიდის დაგროვება); 2) მრავლობითი ნეიროფიბრული გორგლის წარმოქმნა; 3) კორტიკული ნეირონების, კერძოდ, ქოლინერგული ნეირონების გაქრობა. მკურნალობის ამჟამად არსებული მეთოდი მიმართულია ცნს-ში ქოლინერგული გადაცემის გამოსწორებისკენ, ან თავის ტვინის სელექციურ უბნებში N-მეთილ-D-ასპარტატის ტიპის (NMDA) რეცეპტორების ჰიპერსტიმულაციით განპირობებული ექსციტოტოქსიკური მოქმედების უგულებელყოფისკენ. ალცჰეიმერის დაავადების დროს ფარმაკოლოგიური ჩარევა მხოლოდ პალიატიური ხასიათისაა და ხანმოკლე, საშუალო სარგებლიანობით ხასიათდება. ამჟამად არსებული არც ერთი სამკურნალო საშუალება არ მოქმედებს დაავადების გამომწვევ ნეიროდეგენერაციულ პროცესზე.

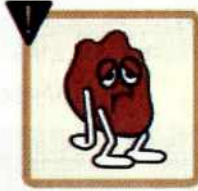
ა. აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები

მრავალი კვლევით დადასტურებულია, რომ ალცჰეიმერის დაავადების მნიშვნელოვანი სიმპტომი, მეხსიერების დაკარგვა, ასოცირებულია თავის ტვინის ქერქის ქოლინერგული ნეირონების დაზიანებასა და სავარაუდოდ, ქოლინერგული გადაცემის განყვეტასთან. მიჩნეულია, რომ ცნს-ში ფერმენტ აცეტილქოლინესთერაზას (AChE) ინჰიბირება ზრდის ქოლინერგულ გადაცემას, თუნდაც იმ ნეირონებში, რომლებსაც ჯერ კიდევ შენარჩუნებული აქვს ფუნქციონირების უნარი. ამჟამად, ალცჰეიმერის დაავადების მსუბუქი და საშუალო მიმდინარეობის შემთხვევებში რეკომენდებულია აცერილქოლინესთერაზას სამი ინჰიბიტორი – *დონეპეზილი*, *გალანტამინი* და *რივასტიგმინი*. *გალანტამინის* გარდა (რომელიც კონკურენტულ ანტაგონისტია) სხვა დანარჩენი ანტაგონისტები ფერმენტ აცეტილქოლინესთერაზას (AChE) არაკონკურენტული ინჰიბიტორებია და მათ ცნს-ის აცეტილქოლინესთერაზას მიმართ უფრო მაღალი აფინურობა ახასიათებს (შედარებით პერიფერიულ აცეტილქოლინესთერაზასთან). სავარაუდოდ, *გალანტამინი* ცნს-ის ნიკოტინური რეცეპტორების ალოსტერული მოდულატორიც არის, ამიტომ შესაძლოა, ქოლინერგულ გადაცემაზე განსხვავებული მექანიზმითაც მოქმედებდეს. საუკეთესო შემთხვევაში, ეს ნაერთები მსუბუქად აქვეითებს ალცჰეიმერით დაავადებული პაციენტების შემეცნებითი (კოგნიტური) ფუნქციის დაკარგვის სიჩქარეს. *რივასტიგმინი* პარკინსონის დაავადების თანმხლები დემენციის ერთადერთი სამკურნალო აღიარებული პრეპარატია. აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებიდან მხოლოდ *რივასტიგმინის* ტრანსდერმული ფორმაა ხელმისაწვდომი. აცეტილქოლინესთერაზას მიერ *რივასტიგმინი* კარბამატულ მეტაბოლიტად ჰიდროლიზდება, ამიტომ CYP450 ფერმენტების აქტივობაზე მოქმედ ნამლებთან ურთ-





ტრემორი



ბრადიკარდია



გულისრევა



ფალარათი



უმაღობა



მიალგია

სურათი 8.13

ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორების არასასურველი მოვლენები.

იერთქმედება არ ახასიათებს. დონეპეზილი და გალანტამინი CYP450-ის სუბსტრატებია, ამიტომ მათთვის დამახასიათებელია ნამალთშორისი ურთიერთქმედება. მათ მიერ გამოწვეული ხშირი არასასურველი მოვლენებია – გულისრევა, პირღებინება, ფალარათი, უმაღობა, ტრემორი, ბრადიკარდია და კუნთების სპაზმი (სურათი 8.13).

ბ. NMDA-რეცეპტორების ანტაგონისტები

მეხსიერების ფორმირებაში დიდ როლს ასრულებს ცნს-ის გლუტამატური რეცეპტორების სტიმულირება, თუმცა მათი ჰიპერსტიმულაციის (განსაკუთრებით კი *N*-მეთილ-D-ასპარტატის ტიპის (NMDA) რეცეპტორების) შედეგად ნეირონებზე ექსიტოტოქსიკური ეფექტები ვლინდება, რაც ნეიროდეგენერაციული ან აპოპტოზური (უჯრედების პროგრამირებული დაღუპვა) პროცესების მექანიზმადაც მოიაზრება. გლუტამატისა და NMDA რეცეპტორის შეკავშირება იწვევს მათთან ასოცირებული იონური არხების გახსნას და Ca^{2+} ნეირონში შეღინებას. სამწუხაროდ, ინტრაცელულური Ca^{2+} -ის სიჭარბე ააქტიურებს მთელ რიგ პროცესებს, რომლებიც ასოცირებულია ნეირონების დაზიანებასა და აპოპტოზთან. მემანტინი NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტია და იგი ალცჰეიმერის დაავადების ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის დროს ინიშნება. მემანტინის მოქმედების მექანიზმი NMDA რეცეპტორებთან ასოცირებული არხების ბლოკადაა, რის გამოც ნეირონში Ca^{2+} -ის ნაკადის შესვლა იზღუდება და უჯრედშიდა კალციუმის დონე ტოქსიკური ველარ ხდება. მემანტინს კარგი ამტანობა და მსუბუქი დოზადამოკიდებული არასასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს. მოსალოდნელი გვერდითი მოვლენები – კონფუზია, აჟიტირება და მოუსვენრობა, ძნელად გასარჩევია თვითონ ალცჰეიმერის დაავადების სიმპტომებისაგან. განსხვავებული მექანიზმით განპირობებული ნეიროპროტექტორული თვისებების გამო, ხშირად მემანტინი და აცეტილქოლინესტერაზას ინჰიბიტორები ერთად ინიშნება.

VIII. გაფანტული სკლეროზის დროს გამოსაყენებადი სამკურნალო საშუალებები

გაფანტული სკლეროზი ცნს-ის აუტოიმუნური ანთებადი, დემიელინიზაციის გამომწვევი დაავადებაა. გაფანტულ სკლეროზს ვარიანტული მიმდინარეობა ახასიათებს: ზოგ შემთხვევაში, იგი 1 ან 2 მწვავე ნევროლოგიური ეპიზოდის სახით ვლინდება, ზოგ შემთხვევაში კი, 10-20 წლის განმავლობაში ქრონიკულად, პროგრესულად, რეციდივებით მიმდინარეობს. უნინ, ამ დაავადების მწვავე შეტევების უკუქცევისთვის კორტიკოსტეროიდები (მაგ.: დექსამეტაზონი და პრედნიზონი) გამოიყენებოდა. მას ქიმიოთერაპიული საშუალებებით, ციკლოფოსფამიდითა და აზათიოპრინითაც მკურნალობდნენ

ა. დაავადების მამოდიფიცირებელი მკურნალობა

ამჟამად, გაფანტული სკლეროზის სამკურნალოდ რეკომენდებულია წამლები, რომლებიც ამცირებს რეციდივების სიხშირესა და ინვალიდობის ხარისხს. ამ მკურნალობის ძირითადი მიზანი პასუხის მოდუღაცაა. გაფანტული სკლეროზის სამკურნალო საშუალებები თრგუნავს სისხლის თეთრი უჯრედებით განპირობებულ ანთებად პროცესს, რომელიც აზიანებს მიელინის გარსს და აქვეითებს უჯრედების აქსონურ კომუნიკაციას.

- 1. ინტერფერონ β_{1a} და ინტერფერონ β_{1b} .** ინტერფერონების იმუნომამოდუღირებელი ეფექტები ამცირებს აქსონის გარსის დემიელინიზაციის გამომწვევ ანთებად რეაქციებს. ამ პრეპარატების გვერდითი მოვლენებია დეპრესია, ინექციის ადგილის ლოკალური რეაქცია, ღვიძლის ფერმენტების მატება და გრიპის მსგავსი სიმპტომების გამოვლენა.
- 2. გლატირამერი:** სინთეზური პოლიპეპტიდი *გლატირამერი* მიელინის ცილის მსგავსია, ამიტომ T-უჯრედებისთვის იგი ერთგვარი „სატყუარაა“. ზოგ პაციენტს აღენიშნება ინექციის შემდგომი რეაქციები – წამოხურება, ტკივილი მკერდის ძვლის უკან, შფოთვა და ქავილი.
- 3. ფინგოლიმოდი:** *ფინგოლიმოდი* ორალური პრეპარატია. იგი ლიმფოციტების მიგრაციაზე მოქმედებს და განაპირობებს ლიმფოციტების სეკვესტრირებას ლიმფურ კვანძებში, რაც ამცირებს ლიმფოციტების რაოდენობას ცნს-ში. ფინგოლიმოდი „პირველი დოზის“ ბრადიკარდიას იწვევს. მისი გამოყენება ასოცირებულია ინფექციებისა და მაკულური შეშუპების რისკთან.
- 4. ტერიფლუნომიდი:** *ტერიფლუნომიდი* პირიმიდინის სინთეზის ორალური ინჰიბიტორია. იგი ამცირებს აქტიური ლიმფოციტების კონცენტრაციას ცნს-ში. *ტერიფლუნომიდი* ზრდის ღვიძლის ფერმენტების რაოდენობას. ორსულობის შემთხვევაში დაუშვებელია მისი გამოყენება.
- 5. დიმეთილ ფუმარატი:** *დიმეთილ ფუმარატი* ორალური პრეპარატია. იგი აფერხებს უჯრედულ პასუხს ოქსიდაციურ სტრესზე და დაავადების პროგრესს. ამ პრეპარატის მიერ გამოწვეული ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენები სიმხურვალის შეგრძნება და მუცლის ტკივილია.
- 6. ნატალიზუმაბი:** მონოკლონური ანტისხეული *ნატალიზუმაბი* პირველი რიგის მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში ინიშნება.
- 7. მიტოქსანტრონი:** *მიტოქსანტრონი* ანტრაციკლინის ციტოტოქსიკური ანალოგია. იგი კლავს T-უჯრედებს, სწორედ ამიტომ გამოიყენება გაფანტული სკლეროზის სამკურნალოდ.

ბ. სიმპტომური მკურნალობა

გაფანტული სკლეროზის სიმპტომების (სპასტიურობა, ყაზ-ზობა, შარდის ბუშტის დისფუნქცია, დეპრესია) მართვისთვის სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატები გამოიყენება. *დალფამპრიდინი* კალიუმის არხების ორალური ბლოკატორია. იგი აუმჯობესებს პაციენტების მოძრაობის სიჩქარეს. ამ დანიშნულებისთვის დამტკიცებულ წამლებს შორის *დალფამპრიდინი* პირველი რიგის პრეპარატია.

IX. ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზის სამკურნალო საშუალებები

ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზისათვის დამახასიათებელია მოტორული ნეირონების პროგრესული დეგენერაცია, რის გამოც პაციენტებს უძნელდებათ მოძრაობის დაწყება ან მისი კონტროლი. ამჟამად, ამ დაავადების მართვის ერთადერთი საშუალებაა **NMDA** რეცეპტორების ანტაგონისტი *რილუზოლი*. იგი აინჰიბირებს გლუტამატის გამოთავისუფლებასა და ნატრიუმის არხებს. ამ პრეპარატის საშუალებით შესაძლებელია ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზით შეპყრობილი ავადმყოფების სიცოცხლის გახანგრძლივება, აგრეთვე, ვენტილაციის ხელშეწყობის აუცილებლობის გადავადება.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

8.1. პრეპარატების ქვემოთ ჩამოთვლილი კომბინაციებიდან რომელია პარკინსონის დაავადების სამკურნალო შესაბამისი კურსი?

- ა. ამანტადინი, კარბიდოპა და ენტაკაპონი;
- ბ. ლევოდოპა, კარბიდოპა და ენტაკაპონი;
- გ. პრამიპექსოლი, კარბიდოპა და ენტაკაპონი;
- დ. როპინიროლი, სელეგილინი და ენტაკაპონი;
- ე. როპინიროლი, კარბიდოპა და სელეგილინი.

სწორი პასუხია ბ: ლევოდოპას დოზის დაქვეითებისა და მისი პერიფერიული გვერდითი მოვლენების შემცირების მიზნით მას კარბიდოპასთან (პერიფერიული დოპადეკარბოქსილაზას ინჰიბიტორი) ერთად მოიხმარენ. ამ კომბინაციის გამოყენების შედეგად *ლევოდოპას* უფრო დიდი რაოდენობა ექვემდებარება **პომტ**-ით მეტაბოლიზმს და უფრო მეტი **პ-0-მეთილდოპა** წარმოიქმნება, ეს უკანასკნელი კი კონკურენციას უწევს **ცნს-ში** დოპას აქტიურ ტრანსპორტს. **პომტ**-ის ინჰიბიტორი ენტაკაპონი ამცირებს მეტაბოლიტის წარმოქმნას, ამიტომ მის ფონზე დოპა უფრო მეტი ოდენობით გადადის **ცნს-ში**. პასუხებში მოცემული სხვა კომბინაციები არ არის რაციონალური, რადგან არც პერიფერიული დეკარბოქსილაზა, არც **პომტ** და არც **მაპ** არ მონაწილეობს ამანტადინის, აგრეთვე, პირდაპირი მოქმედების დოპამინური აგონისტების, როპინიროლისა და პრამიპექსოლის მეტაბოლიზმში.

8.2. რომელი პრეპარატის თანაარსებობისას მცირდება ლევოდოპას პერიფერიული გვერდითი მოვლენები – გულისრევა, ჰიპოტენზია და არითმია?

- ა. ამანტადინი;
- ბ. როპინიროლი;
- გ. კარბიდოპა;
- დ. ტოლკაპონი;
- ე. პრამიპექსოლი.

8.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიპარკინსონული პრეპარატებიდან რომელი ინვევს პერიფერიულ ვაზოსპაზმს?

- ა. ამანტადინი;
- ბ. ბრომოკრიპტინი;
- გ. კარბიდოპა;
- დ. ენტაკაპონი;
- ე. როპინიროლი.

8.4. ქვემოთ ჩამოთვლილი რომელი რეცეპტორების ალგზნება უნდა გამოიწვიოს წამლებმა, რათა უმნიშვნელოდ მაინც გაუმჯობესდეს ალცჰეიმერით დაავადებული პაციენტის მეხსიერება?

- ა. ადრენერგული;
- ბ. ქოლინერგული;
- გ. დოპამინერგული;
- დ. ბაჰმ-ერგული;
- ე. სეროტონინერგული.

8.5. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან შეარჩიეთ გლუტამატური რეცეპტორების ის ანტაგონისტი, რომელიც ალცჰეიმერის დაავადების სიმპტომების სამართავად აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებთან ერთად ინიშნება.

- ა. რივასტიგმინი;
- ბ. როპინიროლი;
- გ. ფლუოქსეტინი;
- დ. მემანტინი;
- ე. დონეპეზილი.

8.6. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან აღნიშნეთ ალცჰეიმერის დაავადების სამკურნალო საშუალება, რომელიც ხელმისაწვდომია ტრანსდერმული ფორმით და რომლის დლეში ერთჯერადი გამოყენება წამლის მყარ კონცენტრაციას უზრუნველყოფს.

- ა. რივასტიგმინი;
- ბ. დონეპეზილი;

სწორი პასუხია გ: კარბიდოპა აინჰიბირებს ლევოდოპას პერიფერიულ დეკარბოქსილებას დოპამინად, რის გამოც ამცირებს ლევოდოპას გასტროინტესტინურ და კარდიოვასკულარულ გვერდით მოვლენებს. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა პრეპარატები არ მოქმედებს ლევოდოპას გვერდით მოვლენებზე.

სწორი პასუხია ბ: დოპამინური რეცეპტორების აგონისტი ბრომოკრიპტინი ინვევს ვაზოსპაზმს; იგი უკუნაჩვენებია პერიფერიული სისხლძარღვოვანი დაავადების დროს. როპინიროლი უშუალოდ ასტიმულირებს დოპამინურ რეცეპტორებს, მაგრამ არ ინვევს ვაზოსპაზმს. პასუხებში მოცემული სხვა წამლები არც უშუალოდ მოქმედებს დოპამინურ რეცეპტორებზე და არც ვაზოსპაზმს ინვევს.

სწორი პასუხია ბ: აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები, მაგ.: რივასტიგმინი ზრდის ქოლინერგული გადაცემას ცნს-ში და შესაძლოა, გადაავადოს ალცჰეიმერის დაავადების პროგრესირება. პასუხებში მოცემული სხვა რეცეპტორებთან დაკავშირებული ნერვული გადაცემა ვერ აუმჯობესებს პაციენტის მეხსიერების.

სწორი პასუხია დ: აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას მემანტინი ავლენს ზომიერ ეფექტურობას, აფერხებს ალცჰეიმერის დაავადების პროგრესირებას. ის დაახლოებით 6 თვის განმავლობაში ინარჩუნებს დაავადების საწყის მდგომარეობას.

სწორი პასუხია ა: ალცჰეიმერის დაავადების სამკურნალო საშუალებებიდან მხოლოდ რივასტიგმინის ტრანსდერმული ფორმაა ხელმისაწვდომი. იგი პარკინსონის დაავადებასთან ასოცირებული დემენციის სამკურნალოდაც გამოიყენება.

- ბ. მემანტინი;
- დ. გალანტამინი;
- ჟ. გლატირამერი.

8.7. რომელია ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზის მართვის ერთადერთი პრეპარატი?

- ა. პრამიპექსოლი;
- ბ. სელეგილინი;
- გ. გალანტამინი;
- დ. რილუზოლი;
- ჟ. გლატირამერი.

8.8. აღნიშნეთ წამალი, რომელიც ამცირებს იმუნური სისტემით განპირობებულ ანთებად რეაქციას პირიმიდინის სინთეზის ინჰიბირებისა და ცნს-ში გააქტიურებული ლიმფოციტების რაოდენობის დაქვეითების გზით.

- ა. რილუზოლი;
- ბ. როტიგოტინი;
- გ. ტერიფლუნომიდი;
- დ. დექსამეტაზონი.

8.9. აღნიშნეთ წამალი, რომელიც ძალზე ფრთხილად გამოიყენება პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდ, რადგან მისი გვერდითი მოვლენა ტრემორია, მაგრამ მიუხედავად ამისა, იგი პარკინსონის დაავადებასთან ასოცირებული დემენციის (ჭკუასუსტობის) სამკურნალო საშუალებაა.

- ა. ბენზტროპინი;
- ბ. როტიგოტინი;
- გ. რივასტიგმინი;
- დ. დომეთილ ფუმარატი.

8.10. აღნიშნეთ წამალი, რომელიც გაფანტული სკლეროზის სამკურნალო საშუალებაა და რომლის თერაპიული ეფექტურობაც განპირობებულია კალიუმის არხების ბლოკადით.

- ა. დალფამპრიდინი;
- ბ. დონეპეზილი;
- გ. რილუზოლი;
- დ. ბრომოკრიპტინი.

სწორი პასუხია დ: აშშ-ს წამლის მარეგულირებელი სააგენტოს (FDA) მიერ მძიმე, სიცოცხლისათვის საშიში დაავადების, ამიოტროფიული ლატერალური სკლეროზის, სამკურნალოდ ნებადართულია მხოლოდ რილუზოლი. თეორიულად, იგი აფერხებს დაავადების პროგრესს და განაპირობებს ვენტილაციის ხელშეწყობის აუცილებლობის გადავადებას.

სწორი პასუხია გ: ტერიფლუნომიდის დაავადების მამოდიფიცირებელი და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები განპირობებულია ფერმენტ დიჰიდრო-ოროტატ დეჰიდროგენაზას ინჰიბირებითა და ამით გამოწვეული პირიმიდინის სინთეზის დაქვეითებით.

სწორი პასუხია გ: აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორი რივასტიგმინის არასასურველი გვერდითი მოვლენაა ტრემორი, თუმცა მისი გამოყენება არ არის უკუნაჩვენები პარკინსონის დაავადების დროს, რადგან ის ერთადერთი პრეპარატია, რომელიც პარკინსონის დაავადებით განპირობებული დემენციის (ჭკუასუსტობის) სამკურნალოდ არის მოწოდებული. ეს პრეპარატი ინვესს პარკინსონის დაავადებასთან ასოცირებული ტრემორის გაძლიერებას, ამიტომ ძალზე ფრთხილად უნდა დაინიშნოს. რივასტიგმინის დანიშვნამდე აუცილებელია პრეპარატის სარგებელ-რისკის განხილვა პაციენტთან და მის თავმდგმურ-მომვლელ პირთან.

სწორი პასუხია ა: დალფამპრიდინი კალიუმის არხების ბლოკატორია და იგი ერთადერთი საშუალებაა, რომელიც მოძრაობის სიჩქარის გასაუმჯობესებლად ინიშნება გაფანტული სკლეროზის დროს.

ანქსიოლიზური და საძილე საშუალებები

ჯოსე ა. რეი

9

I. შესავალი

შფოთვა საკმაოდ ხშირი მენტალური დარღვევაა. შფოთვა უმიზეზოდ აღმოცენებული დაძაბულობის, შიშის, ცუდი წინათგრძნობის ან განგაშის მდგომარეობაა (უსიამოვნო შეგრძნება, უმიზეზო ან ცნობილი მიზეზით გამოწვეული შიში). მწვავე შფოთვის სიმპტომები შიშის შეგრძნების მსგავსია (ტაქიკარდია, ოფლიანობა, კანკალი, პალპიტაცია), ის განპირობებულია სიმპათიკური აქტივაციით. საშუალო სიმძიმის შფოთვის ეპიზოდები ცხოვრებისეულია და მკურნალობას არ საჭიროებს. მძიმე, ქრონიკულ, დამაუბრებელ შფოთვას მკურნალობენ შფოთვის სანაღმდეგო საშუალებებით (რომლებსაც ანქსიოლიზურ, ზოგჯერ კი მცირე ტრანკვილიზატორებსაც უწოდებენ), ან ფსიქოთერაპიით. ყველა ანქსიოლიზური საშუალება იწვევს სედაციას, ამიტომ ერთი და იმავე წამლის კლინიკურად გამოყენება შესაძლებელია, როგორც ანქსიოლიზურად ისე, ძილის გაუმჯობესების მიზნით. ანქსიოლიზური და საძილე საშუალებების კლასიფიკაცია მოცემულია **სურათზე 9.1**. ზოგიერთი შფოთვითი დარღვევის დროს დეპრესიის სანაღმდეგო საშუალებებიც მოიხმარება. ისინი და სხვა ანტიდეპრესანტები განხილულია მოცემულ ნიგნის მე-10 თავში (**იხ. თავი 10 – „ანტიდეპრესანტები“**).

II. ბენზოდიაზეპინები

ანქსიოლიზური საშუალებებიდან ყველაზე ფართოდ ბენზოდიაზეპინები გამოიყენება. უკეთესი უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის გამო, ბენზოდიაზეპინებმა ფართოდ ჩაანაცვლა უძილობისა და შფოთვის სამკურნალო პრეპარატები – ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები და *მეპრობამატი* (**სურათი 9.2**). მიუხედავად მათი ფართო გამოყენებისა, უძილობისა და შფოთვითი მდგომარეობის სამკურნალოდ ბენზოდიაზეპინების მოხმარება ხშირად არ არის საუკეთესო არჩევანი, ვინაიდან, შფოთვის სამკურნალოდ უკეთესი შედეგი მიიღწევა ანქსიოლიზური ეფექტის მქონე ანტიდეპრესანტებით (მაგ.: სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორებით), ხოლო უძილობის მკურნალობისას კი, ხშირად არაბენზოდიაზეპინურ საძილე საშუალებებსა და ანტიჰისტამინურ პრეპარატებს ენიჭება უპირატესობა.

ბენზოდიაზეპინები

ალპრაზოლამი ქსანაქსი
ქლორდიაზეპოქსიდი ლიბრიუმი
კლონაზეპამი კლონოქსინი
კლორაზეპატი ტრანდჰანა
დიაზეპამი ვალიუმი, დიასტატი
ესტაზოლამი
ფლურაზეპამი დალმანე
ლორაზეპამი ატივანი
მიდაზოლამი ვერსადი
ოქსაზეპამი
ქვაზეპამი დორალი
ტემაზეპამი რასტორილი
ტრიპოლამი პალციონი

ბენზოდიაზეპინების ანტაგონისტი

ფლუმაზენილი რომაზიკონი

სხვა ანქსიოლიზური საშუალებები

ანტიდეპრესანტები (იხ. თავი 10)
ბუსპირონი ბუსპარი

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები

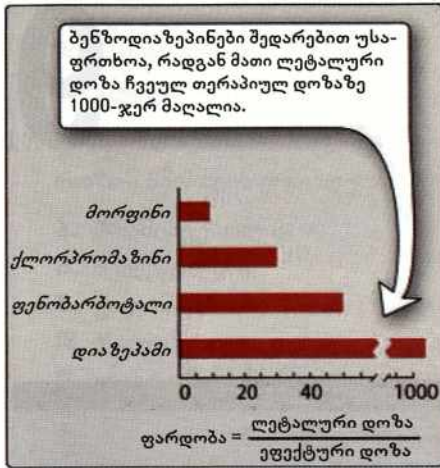
ამობარბიტალი ამიტილი
პენტობარბიტალი ნემატალი
ფენობარბიტალი ლუმინალის ნატრიუმი
სეკობარბიტალი სეპონალი
თიოპენტალი პანტოტალი

სხვა საძილე საშუალებები

ანტიჰისტამინურები (იხ. თავი 30)
დოქსეპინი სილენური
ესზოპიკლონი ლუნასტა
რამელტეონი როზარემი
ზალეპლონი სონატა
ზოლპიდემი აგონი, ინტარემი, ზოლპიმიტი

სურათი 9.1

ანქსიოლიზური და საძილე საშუალებების რეზიუმე

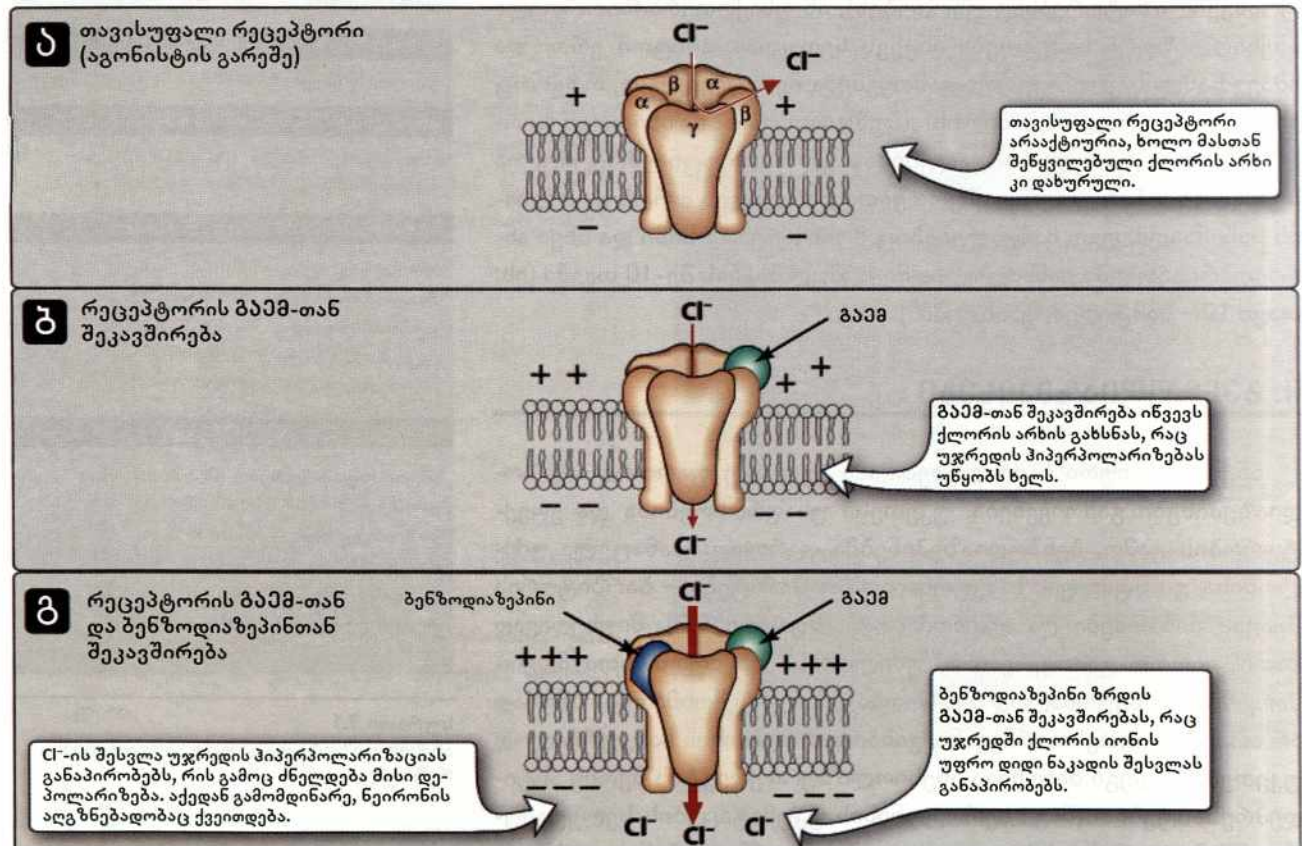


სურათი 9.2

მორფინის (ოპიოიდი, იხ. თავი 14), ქლორპრომაზინის (ანტიფსიქოზური საშუალება, იხ. თავი 11) და ანქსიოლიზურ-საძილე საშუალებების, ფენობარბიტალისა და დიაზეპამის ლეტალური და თერაპიული დოზების ფარდობა.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ბენზოდიაზეპინების მოქმედების სამიზნე γ -ამინოერბომ-ჟავას რეცეპტორებია (ბაპმ_A) [შენიშვნა: γ -ამინოერბომ-ჟავა (ბაპმ) ცნს-ის მთავარი მაინჰიბირებელი ნეიროტრანსმიტერია. ბაპმ_A რეცეპტორი სამი სუბერთეულური ოჯახისგან (α , β , და γ) შედგება. პოსტსინაფსურ მემბრანაზე სუბერთეულების ხუთი ან მეტი კომბინაცია შეინიშნება (სურათი 9.3). თითოეული სუბერთეული წარმოდგენილია მრავალი ქვეტიპით (მაგ.: არსებობს α სუბერთეულის 6 ქვეტიპი). ბაპმ-ისა და მის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების შეკავშირება ხსნის ცენტრალურ იონურ არხს, ხელს უწყობს ქლორის არხის გახსნას და ამ იონის მემბრანული განვლადობის ზრდას (იხ. სურათი 9.3). ქლორის იონის უფრედში შესვლა ნეირონის ჰიპერპოლარიზაციას იწვევს, რაც ხელს უშლის აქტივობის პოტენციალის წარმოქმნასა და ნერონულ გადაცემას. ბენზოდიაზეპინები უკავშირდება ბაპმ რეცეპტორის სპეციფიკურ, მაღალაფინურ უბანს (განსხვავებულს ბაპმ-ის შემაკავშირებელი უბნისაგან), რომელიც ბაპმ_A რეცეპტორის α და γ სუბერთეულებს შორის მდებარეობს. ამ მოქმედებით ბენზოდიაზეპინები ბაპმ-ის ეფექტს არეგულირებს (იხ. სურათი 9.3) [შენიშვნა: შეკავშირების ამ უბნებს ზოგჯერ „ბენზოდიაზეპინურ (BZ) რეცეპტორებსაც“



სურათი 9.3

ბენზოდიაზეპინ-ბაპმ-ქლორის არხის კომპლექსის სტრუქტურული დიაგრამა. ბაპმ- γ -ამინო-ერბომ-ჟავა.

უნოდებენ. ცნს-ში ბენზოდიაზეპინური რეცეპტორთა 2 ქვეტიპია აღმოჩენილი. სუბერთეულების შემცველობისმიხედვით (α_1 ან α_2) ისინი დაყოფილია BZ_1 და BZ_2 რეცეპტორებად. ბენზოდიაზეპინები ზრდის არხების ბაჰმ-ით განპირობებული გახსნის სიხშირეს [შენიშვნა: რეცეპტორის სპეციფიკურ უბანზე ბენზოდიაზეპინის შეკავშირება ზრდის ბაჰმ-ის აფინურობას რეცეპტორის ბაჰმ-შეკავშირების უბნის მიმართ (და პირიქით)]. სხვადასხვა ბენზოდიაზეპინის კლინიკური ეფექტურობა კორელაციურ კავშირშია მათ აფინურობასთან ბაჰმ-რეცეპტორ-ქლორის არხის კომპლექსის მიმართ.

ბ. ეფექტები

ნებისმიერი ბენზოდიაზეპინის მოქმედება მეტ-ნაკლები ინტენსივობით იწვევს:

- 1. შფოთვის შემცირებას:** დაბალი დოზებით გამოყენებისას ბენზოდიაზეპინები ანქსიოლიზური საშუალებებია. სავარაუდოდ, ისინი შფოთვას ამცირებს ბაჰმ-ერგული გადაცემის გაძლიერებით. ისინი სელექციურად მოქმედებს გადაცემაში მონაწილე იმ ნეირონებზე, რომლებიც ბაჰმ_A რეცეპტორებზე α_2 სუბერთეულს შეიცავენ. ამ მექანიზმით ისინი აინჰიბირებს ნეირონულ ჯაჭვებს თავის ტვინის ლიმბურ სისტემაში.
- 2. სედაციურ/საძილე მოქმედებას:** შფოთვის სამკურნალო ნებისმიერი ბენზოდიაზეპინი სედაციური თვისებით ხასიათდება, მაღალი დოზებით მიღების შემთხვევაში კი ზოგიერთი მათგანი იწვევს ძილს (ხელოვნური ძილის გამოწვევის უნარი). საძილე ეფექტი განპირობებულია α_1 -ბაჰმ_A რეცეპტორებით.
- 3. ანტეროგრადულ ამნეზიას:** ბენზოდიაზეპინებით გამოწვეული მეხსიერების დროებითი გაუარესებასაც α_1 -ბაჰმ_A ასოცირებულია რეცეპტორებთან. ისინი სწავლის უნარსაც აქვეითებს და ხელს უშლის ახალი მეხსიერების ფორმირებას.
- 4. კრუნჩხვის სანინალმდეგო ეფექტის:** ზოგიერთი ბენზოდიაზეპინი კრუნჩხვის სანინალმდეგო აქტივობითაც ხასიათდება, და ამიტომ ეპილეფსიისა (ეპილეფსიური სტატუსი) და კრუნჩხვით მიმდინარე სხვა დარღვევების დროს გამოიყენება. ეს ეფექტი, ნაწილობრივ (და არა სრულად) განპირობებულია α_1 -ბაჰმ_A რეცეპტორებით.
- 5. კუნთების რელაქსაციას:** ბენზოდიაზეპინების მაღალი დოზები ამცირებს ჩონჩხის კუნთების სპასტურობას. სავარაუდოდ, ამის მიზეზია α_2 -ბაჰმ_A რეცეპტორების პრესინაფსური ინჰიბიციის ზრდა ზურგის ტვინში (რომელიც მდიდარია α_2 -ბაჰმ_A რეცეპტორებით). *ბაკლოფენი* კუნთების რელაქსანტია და იგი ზურგის ტვინის ბაჰმ რეცეპტორებზე მოქმედებს.

გ. თერაპიული გამოყენება

ანქსიოლიზური, კრუნჩხვის სანინალმდეგო და სედაციური თვისებების მიხედვით ბენზოდიაზეპინების ინდივიდუალური პრეპარატი მცირედ განსხვავდება ერთმანეთისგან. მაგრამ მათ ძალზე განსხვავებული მოქმედების ხანგრძლივობა ახასიათებთ. ამიტომ, პრეპარატის შერჩევისას, დიდი ყურადღება ექცევა წამლის ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებს.

1. შფოთვითი დაავადებები: ბენზოდიაზეპინები ეფექტურია პანიკური და ობსესიურ-კომპულსური დარღვევის თანმხლები შფოთვის, ტრავმის შემდგომი სტრესის, აგრეთვე, გენერალიზებული შფოთვის, სოციალური და „წარმოდგენის“ ფობიისა, და სპეციფიკური ფობიის (მაგ.: ფრენის შიშის) შემთხვევებში. ბენზოდიაზეპინებს ზოგიერთი ფორმის დეპრესიისა და შიზოფრენიის თანმხლები შფოთვის დროსაც იყენებენ. დაუშვებელია მათი მოხმარება ყოველდღიური ცხოვრების შემსუბუქების, ან ცხოვრებისეული სტრესით გამოწვეული მოვლენების გაუვნებელყოფის მიზნით. ბენზოდიაზეპინები მხოლოდ ხანმოკლე დროით ინიშნება, რადგან მათ წამლის მიმართ დამოკიდებულების განვითარების მაღალი პოტენციალი ახასიათებს. ხანგრძლივად მოქმედ საშუალებებს – *კლონაზეპამს*, *ლორაზეპამს* და *დიაზეპამს*, იმ პაციენტების მკურნალობისთვის ენიჭება უპირატესობა, რომლებიც დიდი ხნის განმავლობაში საჭიროებენ შფოთვითი მდგომარეობის კონტროლს. ბენზოდიაზეპინები სედაციური და საძილე ეფექტების მიმართ ტოლერანტობით გამოირჩევა (ეს ტოლერანტობა შფოთვის სანინალმდეგო ეფექტზე ძლიერია) [შენიშვნა: ტოლერანტობა (წამლის განმეორებითი დოზებით მკურნალობის დროს საპასუხო რეაქციის დაქვეითება) ერთ-ორ კვირაზე ხანგრძლივი მკურნალობის შემთხვევაში ვლინდება და იგი ასოცირებულია ბაჰმ რეცეპტორების სიმკვრივის შემცირებასთან. ბენზოდიაზეპინებსა და ალკოჰოლს შორის არსებობს ჯვარედინი ტოლერანტობა]. მიუხედავად იმისა, რომ *ალპრაზოლამის* მიღების უეცარი შეწყვეტა პაციენტთა 30%-ში იწვევს „მოხსნის სინდრომს“, პანიკური სინდრომის დროს იგი ეფექტურია როგორც ხანმოკლე ისე, ხანგრძლივი მკურნალობის შემთხვევაში.

2. ძილის დარღვევა: სედაციური და დამამშვიდებელი ეფექტის ნებისმიერ ბენზოდიაზეპინს ახასიათებს, მაგრამ საძილე საშუალებებად მხოლოდ ზოგიერთი მათგანი გამოიყენება. ისინი ამცირებს ძილის დაწყების ლატენცურ პერიოდს და ზრდის თვალების არასწრაფი მოძრაობის ძილის (REM) II ფაზას. ძილის ორივე პერიოდი (როგორც თვალების არასწრაფი მოძრაობის ძილი (REM) ისე, ნელტალღოვანი ძილი) მცირდება. უძილობის მკურნალობის დროს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება დაძინებისთვის საჭირო სედაციისა და გამოლვიძების შემდგომი ნარჩენი სედაციის („ნაბახუსევის

სინდრომი“) დაბალანსებას. უძილობის სამკურნალოდ ხშირად ინიშნება მოქმედების საშუალო ხანგრძლივობით გამორჩეული პრეპარატი *ტემა ზეპამი* და ხანმოკლე მოქმედი *ტრიაზოლამი*. იშვიათად გამოიყენება (განსაკუთრებით ხანდაზმულებში) ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე *ფლურა ზეპამი*, დღის განმავლობაში მკვეთრად გამოხატული სედაციისა და ორგანიზმში დაგროვების უნარის გამო. *ესტაზოლამს* საშუალო ხანგრძლივობის, ხოლო ქვაზეპამს კი ხანგრძლივი ეფექტი ახასიათებს.

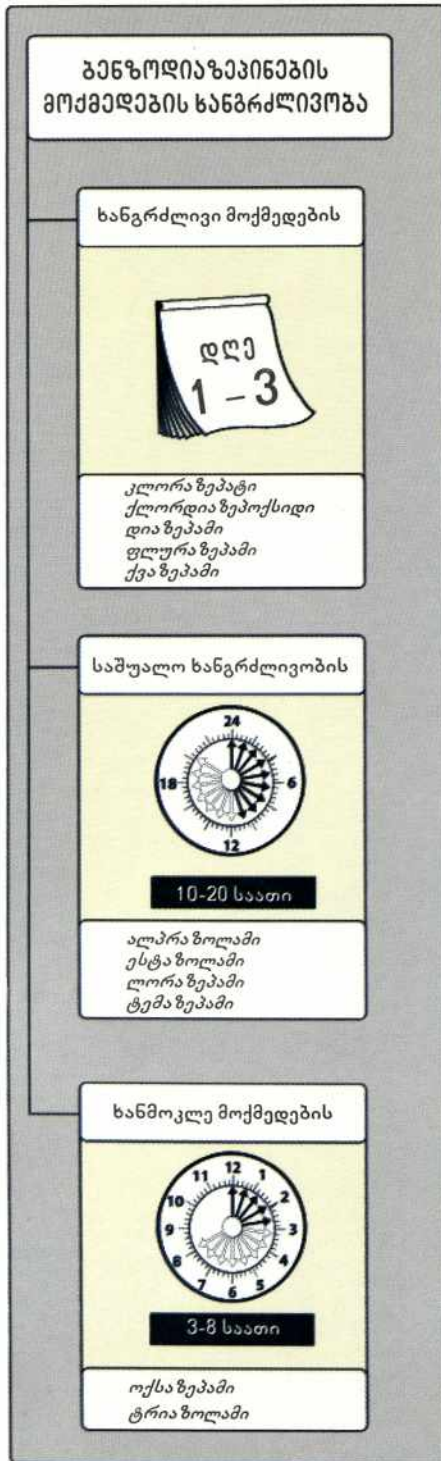
ა. ტემაზეპამი: ამ ნაშლის გამოყენება ხელსაყრელია იმ პაციენტებისათვის, რომლებიც ღამის განმავლობაში ხშირ გამოღვიძებას უჩივიან. მიუხედავად იმისა, რომ სედაციური ეფექტის პიკი ორალური დოზის მიღებიდან 1-3 საათში ვითარდება, პაციენტს წამალი ძილის დაწყების სასურველ დრომდე 1-2 საათით ადრე უნდა დაენიშნოს.

ბ. ტრიაზოლამი: *ტემა ზეპამი* უძილობის იმ ფორმის სამკურნალოდ ინიშნება, როდესაც პაციენტები ღამის განმავლობაში ხშირ გამოღვიძებას უჩივიან, ხოლო ხანმოკლე მოქმედების *ტრიაზოლამი* კი პირიქით, ეფექტურია იმ ინდივიდებისთვის, რომლებსაც უჭირთ დაძინება. ტოლერანტობა ხშირად, წამლის გამოყენებიდან რამდენიმე დღეში ვლინდება, ხოლო წამლის მიღების სწრაფად შეწყვეტა კი დაკავშირებულია „რიკოშეტულ“ უძილობასთან. აქედან გამომდინარე, *ტრიაზოლამის* გამოყენება სასურველია არა ყოველდღიურად, არამედ დროგამოშვებით. ზოგადად, საძილე საშუალებები შეზღუდული დროით უნდა დაინიშნოს, ჩვეულებრივ 2-4 კვირაზე ხანმოკლე პერიოდით.

3. ამნეზია: ხშირად, ხანმოკლე მოქმედების ბენზოდიაზეპინები შფოთვის გამომწვევი ისეთი უსიამოვნო პროცედურების პრემედიკაციისათვის გამოიყენება, როგორებიც არის ენდოსკოპია, ბრონქოსკოპია, აგრეთვე, სტომატოლოგიური პროცედურები და ანგიოპლასტიკა. ისინი ცნობიერების დაკარგვის გარეშე იწვევს სედაციას, რაც ამ პროცედურის მსვლელობისას ავადმყოფთან კონტაქტისა და პაციენტის მიერ ინსტრუქციების შესრულების საშუალებას იძლევა. *მიდაზოლამი* საინექციო ბენზოდიაზეპინია, რომელიც ანესთეზიის წინ, ამნეზიისა და სედაციის მიზნით გამოიყენება.

4. კრუნჩხვა: *კლონა ზეპამი* იშვიათად, დამატებითი სამკურნალო საშუალების სახით გამოიყენება ზოგიერთი ტიპის კრუნჩხვების შემთხვევაში, ხოლო *დია ზეპამი* და *ლორაზეპამი* კი, ეპილეფსიური სტატუსის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია (**იხ. თავი 12**). ალკოჰოლთან ჯვარედინი ტოლერანტობის გამო, *ქლორდიაზეპოქსიდი*, *კლორაზეპატი*, *დია ზეპამი* და *ოქსა ზეპამი* ალკოჰოლური „მოხსნის სინდრომის“ მწვავე მკურნალობისა და ამ სინდრომთან დაკა-





სურათი 9.4

ბენზოდიაზეპინების შედარებითი დახასიათება მათი მოქმედების ხანგრძლივობის მიხედვით.

ვმირებული კრუნჩხვების რისკის შემცირების მიზნით ინიშნება.

5. **კუნთებთან დაკავშირებული პრობლემები:** *დიაზეპამი* ჩონჩხის კუნთის დაჭიმვისთვის დამახასიათებელი სპაზმების ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა. იგი ნეირო დეგენერაციული დაავადებების (მაგ.: გაფანტული სკლეროზი და ცერებრული დამბლა) თანმხლები სპასტიურობის სამკურნალოდაც გამოიყენება.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

1. **აბსორბცია და დისტრიბუცია (შენოვა და განაწილება):** ბენზოდიაზეპინები ლიპოფილურობით ხასიათდება. ორალურად მიღების შემდეგ ისინი სრულად შეიწოვება, მთელ ორგანიზმში ნაწილდება და ადვილად გადის პლაცენტო-ენცეფალურ ბარიერს.

2. **მოქმედების ხანგრძლივობა:** კლინიკურად, ძალზე დიდი ყურადღება ექცევა ბენზოდიაზეპინების ნახევარდაშლის პერიოდს, რადგან თითოეული მათგანის თერაპიული ღირებულება სწორედ მოქმედების ხანგრძლივობაზეა დამოკიდებული. ბენზოდიაზეპინები შესაძლოა სამ ჯგუფად დაიყოს: ხანმოკლე, საშუალო და ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატებად (იხ. **სურათი 9.4**). ხანგრძლივად მოქმედი ნაწილები ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე მეტაბოლიტებს წარმოქმნის. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი ბენზოდიაზეპინის კლინიკური მოქმედების ხანგრძლივობა მის ფაქტიურ ნახევარდაშლის პერიოდთან არ კორელირებს (სხვაგვარად, ნახევარდაშლის პერიოდის გათვალისწინებით, *დიაზეპამი* ყოველ მეორე დღეს უნდა დაინიშნოს, მისი აქტიური მეტაბოლიტი კი, უფრო იშვიათად). სავარაუდოდ, ამის მიზეზი ცნს-ში რეცეპტორებთან დისოციაციის სიჩქარე და მისი ცხიმოვან ქსოვილსა და ორგანიზმის სხვა უბნებში შემდგომი გადანაწილებაა.

3. **მეტაბოლიზმი:** ბენზოდიაზეპინების უმრავლესობა, მათ შორის *ქლორდიაზეპოქსიდი* და *დიაზეპამი*, ლვიძლის მიკროსომული სისტემის მეშვეობით აქტიურ ნაერთებად მეტაბოლიზდება. ამგვარი ბენზოდიაზეპინების ნახევარდაშლის პერიოდი მშობელი ნაწილისა და მისი მეტაბოლიტის ჯამური სიდიდეა. ნაწილის ეფექტის დასრულება ექსკრეციასა და რედისტრიბუციაზეა დამოკიდებული. ბენზოდიაზეპინები მეტაბოლიტების სახით (გლუკურონიდების ან ოქსიდების) გამოიყოფა ორგანიზმიდან შარდთან ერთად. ნებისმიერი ბენზოდიაზეპინი კვეთს პლაცენტურ ბარიერს. აქედან გამომდინარე, მშობიარობისას მათი გამოყენება საფრთხილოა, რადგან შესაძლოა, გამოიწვიოს ახალშობილის ცნს-ის დეპრესია. პრეპარატები რძესთან ერთადაც გამოიყოფა, შესაბამისად, მათი ლაქტაციის პერიოდში მოხმარებისას მაღალია ახალშობილის ცნს-ის დეპრესიის რისკი.

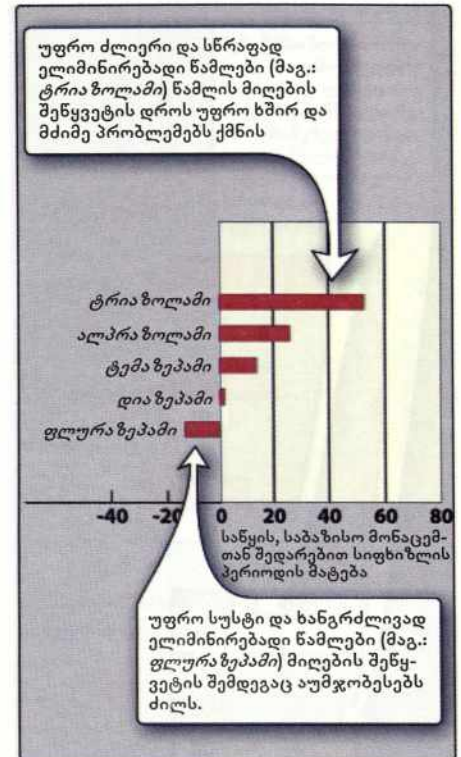
ე. წამლის მიმართ დამოკიდებულება

ბენზოდიაზეპინების მაღალი დოზებით ხანგრძლივი მკურნალობის შემთხვევაში შესაძლოა, განვითარდეს მასზე ფსიქოლოგიური და ფიზიკური დამოკიდებულება. ნებისმიერი ბენზოდიაზეპინი კონტროლს დაქვემდებარებულ სუბსტანციებს ეკუთვნის. ბენზოდიაზეპინების მიღების სწრაფად შეწყვეტა იწვევს („მიხსნის“) სიმპტომებს, მათ შორის კონფუზიას, შფოთვისას, აჟიტირებას, მოუსვენრობას, უძილობას, იშვიათად კი კრუნჩხვაც. ბენზოდიაზეპინები, რომლებიც ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება (მაგ.: ფლურაზეპამი) უფრო მკვეთრ და მძიმე „მოხსნის სინდრომს“ იწვევს, ვიდრე ხანგრძლივად მოქმედი ბენზოდიაზეპინები (მაგ.: ტრიაზოლამი) (სურათი 9.5).

ვ. არასასურველი მოვლენები

ძილიანობა და კონფუზია ბენზოდიაზეპინების ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია. მაღალი დოზებით მიღების შემთხვევაში ისინი იწვევს ატაქსიას, რაც ხელს უშლის იმ აქტივობის შესრულებას, რომელიც ნატიფ მოტორულ კოორდინაციას (მაგ.: ავტომატური მართვა) საჭიროებს. ბენზოდიაზეპინების გამოყენებისას შესაძლოა გამოვლინდეს კოგნიტიური (შემეცნების) დარღვევები („ახალი ცოდნის“ შეძენის უნარისა და „ძველი ცოდნის გახსენების“ უნარის დაქვეითება). ტრიაზოლამი, სწრაფად იწვევს ტოლერანტობას, გამთენიის პერიოდის უძილობას, ხოლო დღის საათებში კი შფოთვისას, ამნეზიასა და კონფუზიას.

ღვიძლის დაავადებების დროს ბენზოდიაზეპინები ძალზე ფრთხილად გამოიყენება. არ შეიძლება მათი დანიშვნა დახურულკუთხოვანი გლაუკომის დროს. ალკოჰოლი და ცნს-ის სხვა დეპრესანტები ზრდის ბენზოდიაზეპინების სედაციურ-საძილე ეფექტებს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ძველ ანქსიოლიზურ და საძილე საშუალებებთან შედარებით, ბენზოდიაზეპინები გაცილებით უსაფრთხოა. აქედან გამომდინარე, მათი დოზის გადაჭარბება ძალზე იშვიათად მთავრდება ლეტალური გამოსავლით, თუ არ ჩავთვლით იმ შემთხვევებს, როდესაც ისინი ალკოჰოლთან, ან ცნს-ის სხვა დეპრესანტთან ერთად გამოიყენება.



სურათი 9.5

ბენზოდიაზეპინებით მკურნალობის შეწყვეტით განპირობებული „რიკოშეტული“ უძილობის სიხშირე.

III. ბენზოდიაზეპინების ანტაგონისტი

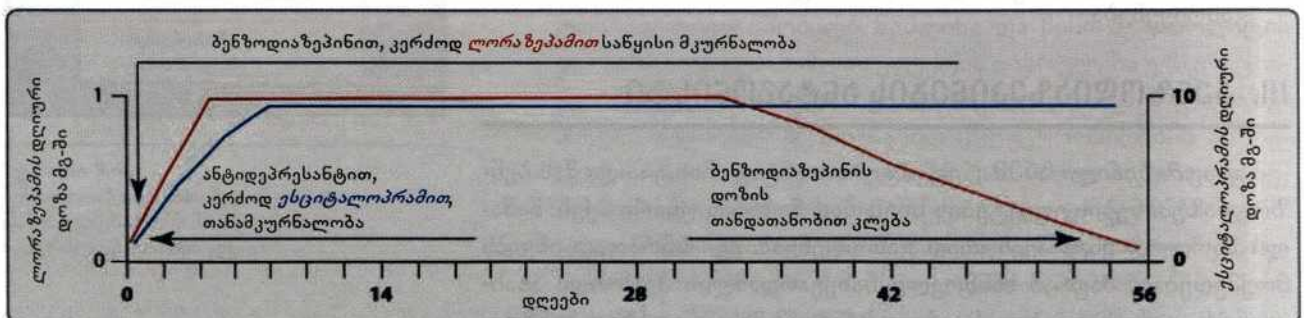
ფლუმაზენილი ბაიმ-რეცეპტორის ანტაგონისტია და მას ბენზოდიაზეპინების ეფექტების სწრაფად მოხსნის უნარი აქვს. წამალი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება. იგი სწრაფად იწყებს მოქმედებას, მაგრამ ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს – დაახლოებით 1 საათი, ამიტომ მისი ეფექტიც ხანმოკლეა და ხანგრძლივად მოქმედი ბენზოდიაზეპინებით მონამვლისას შესაძლოა საჭირო გახდეს ფლუმაზენილის ხშირი შეყვანა

ორგანიზმში. ბენზოდიაზეპინების მიმართ წამლისმიერი დამოკიდებულების შემთხვევაში *ფლუმაზენილმა* შესაძლოა „მოხსნის“ სიმპტომები გამოიწვიოს. პაციენტები, რომლებსაც ბენზოდიაზეპინები კრუნჩხვითი აქტივობის საკონტროლოდ აქვთ დანიშნული, *ფლუმაზენილის* მიღების შემთხვევაში შესაძლოა კრუნჩხვამ შეიპყროს. კრუნჩხვა იმ პაციენტებშიც ვლინდება, რომლებსაც მიღებული აქვთ ანტიდეპრესანტები. *ფლუმაზენილის* ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია თავბრუსხვევა, გულისრევა, ლებინება და აჟიტაცია.

IV. ანქსიოლიზური სხვა საშუალებები

ა. ანტიდეპრესანტები

ქრონიკული შფოთვითი დაავადების სიმპტომების ხანგრძლივად მართვა შესაძლებელი ანტიდეპრესანტებითაც და დასაშვებია მათი პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებებად განხილვა, განსაკუთრებით კი იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ანამნეზში რომელიმე წამლის მიმართ დამოკიდებულება აღენიშნებათ. მკურნალობის დასაწყისში რეკომენდებულია ან მონოთერაპია სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორებით (SSRI, როგორიცაა *ესციტალოპრამი*), ან სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორებით (SNRI, როგორიცაა *ვენლაფაქსინი*), ან მკურნალობის პირველი კვირის განმავლობაში მათი კომბინირება ბენზოდიაზეპინების დაბალ დოზებთან (**სურათი 9.6**). ანტიდეპრესანტების ანქსიოლიზური ეფექტის გამოვლენას 4-6 კვირა ესაჭიროება, ამიტომ ამ პერიოდის გასვლის შემდეგ ბენზოდიაზეპინის დოზა თანდათან უნდა შემცირდეს. სეროტონინის სელექციურ და სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორებს, ბენზოდიაზეპინებთან შედარებით, ნაკლებად ახასიათებს დამოკიდებულების განვითარების პოტენციალი, რაც კიდევ ერთხელ მეტყველებს გენერალიზებული შფოთვის სამკურნალოდ მათი პირველი რიგის პრეპარატებად აღიარების აუცილებლობაზე. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფების ნებისმიერ ერთეულს ახასიათებს გენერალიზებული შფოთვის სან-



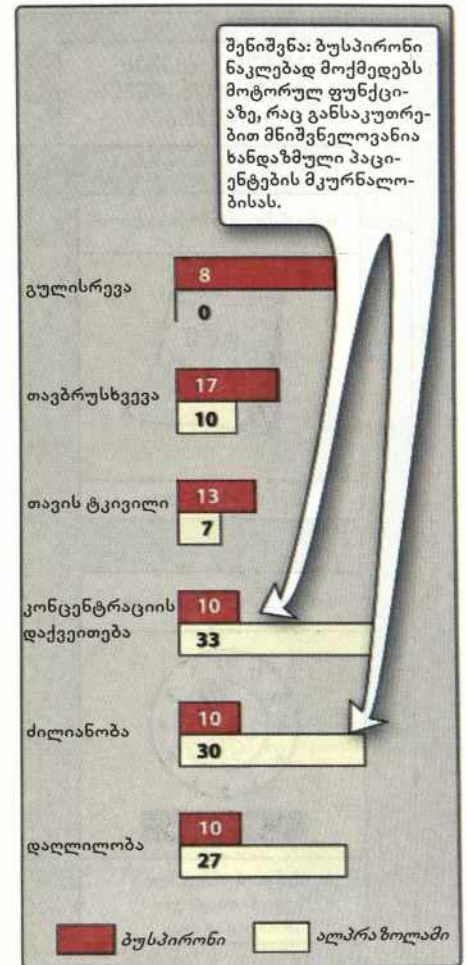
სურათი 9.6

პერსისტენტული შფოთვის მკურნალობის გზამკვლევი

ინაალმდეგო ეფექტურობა და, მიუხედავად ამისა, აშშ-ს წამლის მარეგულირებელი სააგენტოს მიერ მხოლოდ ზოგიერთი ერთეულია აღიარებული. ანტიდეპრესანტები შეირჩევა მათი გვერდითი მოვლენებისა და ფასის მიხედვით. შფოთვითი დაავადებების სანაალმდეგოდ ანტიდეპრესანტებისა და ბენზოდიამინების ხანგრძლივი გამოყენება საჭიროებს სარგებლისა და რეციდივის განვითარების შესაძლებლობის შეფასებას.

ბ. ბუსპირონი

გენერალიზებული შფოთვითი დაავადების ქრონიკული მკურნალობისათვის ინიშნება *ბუსპირონი*. იგი ნელა იწყებს მოქმედებას, ამიტომ მწვავე შფოთვითი მდგომარეობის ხანმოკლე მკურნალობის, ან „საჭიროებისამებრ“ გამოყენების დროს *ბუსპირონი* არ არის ეფექტური. სავარაუდოდ, *ბუსპირონის* ეფექტები განპირობებულია სეროტონინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორებით ($5HT_{1A}$), თუმცა ამ პროცესში შესაძლოა, სხვა რეცეპტორებიც იყოს ჩართული, რადგან *ბუსპირონი* დოპამინური (DA_2) და სეროტონინული ($5HT_{2A}$) აქტივობითაც ხასიათდება. აქედან გამომდინარე, *ბუსპირონისა* და ბენზოდიამინების მოქმედება ერთმანეთისაგან განსხვავდება. გარდა ამისა, ბენზოდიამინებისაგან განსხვავებით, *ბუსპირონს* არ გააჩნია კრუნჩხვის სანაალმდეგო და კუნთების მომადუნებელი ეფექტები. გვერდითი მოვლენების გამოვლენის სიხშირე დაბალია. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, აგზნებადობა. *ბუსპირონი* უმნიშვნელო სედაციას იწვევს. იგი მინიმალურად მოქმედებს ფსიქომოტორულ და კოგნიტურ ფუნქციებზე. *ბუსპირონისთვის* ასევე უჩვეულოა წამლისმიერი დამოკიდებულება. იგი არ აძლიერებს ალკოჰოლის ცნს დამთრგუნველ ეფექტებს. **სურათზე 9.7** მოცემულია *ბუსპირონისა* და ბენზოდიამინების, *ალპრაზოლამის*, გვერდითი მოვლენების შედარებითი დახასიათება.

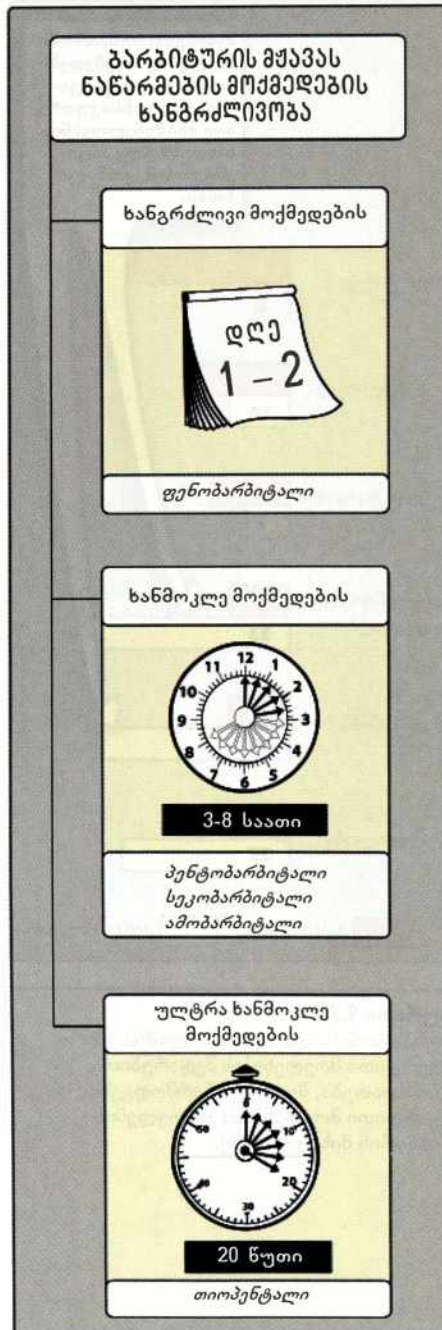


სურათი 9.7

ბუსპირონისა და ალპრაზოლამის ხშირი გვერდითი მოვლენების შედარებითი დახასიათება, შედეგები წარმოდგენილია გვერდითი მოვლენების გამოვლენის სიხშირის მიხედვით (%).

V. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები

წარსულში, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები იმ პაციენტების მკურნალობის ქეაკუთხედი იყო, რომლებიც სედაციას, ან ძილის ინდუქციასა თუ შენარჩუნებას საჭიროებდნენ. ამჟამად, ეს პრეპარატები ჩანაცვლა ბენზოდიამინებმა, ძირითადად იმიტომ, რომ ბარბიტურის მჟავას ნაწარმებს ახასიათებს ტოლერანტობა, წამლების მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების ინდუქცია და ფიზიკური დამოკიდებულება; ნებისმიერი ბარბიტურატი შეტანილია კონტროლს დაქვემდებარებული წამლების ნუსხაში. გარდა ამისა, ისინი ასოცირებულია „მოხსნის“ ძალზე მძიმე სიმპტომებთან. ბარბიტურის მჟავას ყველაზე ხანმოკლე მოქმედების ნაწარმი, *თიოპენტალ ნატრიუმი*, წარსულში ფართოდ გამოიყენებოდა ანესთეზიის ინდუქციის მიზნით, ამჟამად კი ნაკლები



სურათი 9.8

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები მათი მოქმედების ხანგრძლივობის მიხედვით კლასიფიცირდება.

გვერდითი მოვლენებით მახასიათებელი სხვა საშუალებებით არის ჩანაცვლებული.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების სედაციური და საძილე ეფექტები განპირობებულია მათი და ბაიმ-რეცეპტორების ($GABA_A$) ურთიერთქმედებით და შესაბამისად, ბაიმ-ერგული გადაცემის გაძლიერებით. ისინი უკავშირდება ბაიმ-რეცეპტორების ბენზოდიазეპინებთან შემაკავშირებელი უბნისაგან განსხვავებულ უბანს. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები დიდი ხნით ხსნის ქლორის არხს, რითიც აძლიერებს ბაიმ-ის ზეგავლენას ნეირონზე – უფრედში ქლორის ნაკადის შესვლას. გარდა ამისა, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმებს გლუტამატური ამგზნები რეცეპტორების ბლოკირების უნარიც აქვს. *ფენობარბიტალის* ანესთეზიის გამომწვევი კონცენტრაცია მაღალი სიხშირის ნატრიუმის არხებსაც კეტავს. ბარბიტურის მჟავას ყველა ზემოთ აღწერილი მოლეკულური მექანიზმი აქვეითებს ნეირონულ აქტივობას.

ბ. ეფექტები

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები კლასიფიცირდება მოქმედების ხანგრძლივობის მიხედვით (**სურათი 9.8**). მაგ.: ულტრა ხანმოკლე მოქმედების *თიოპენტალი* მოქმედებას იწყებს მიღებიდან რამდენიმე წამში და მისი ეფექტები დაახლოებით 30 წთ-ის განმავლობაში გრძელდება. მისგან განსხვავებით, ხანგრძლივად მოქმედი *ფენობარბიტალი* ერთ დღეზე დიდხანს მოქმედებს. *პენტობარბიტალი*, *სეკობარბიტალი*, *ამობარბიტალი* და *ბუტალბიტალი* ხანმოკლე მოქმედების ბარბიტურის მჟავას ნაწარმებია.

1. ცნს-ის დეპრესია: ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების დაბალი დოზების მიღება იწვევს სედაციას (დამამშვიდებელი ეფექტი, ალგზნებადობის დაქვეითება), მაღალი დოზებით მიღება კი ძილს, რომელსაც ცვლის ანესთეზია (შეგრძნების ან აღქმის დაკარგვა), რაც შესაძლოა, კომითა და ლეტალური გამოსავლით დასრულდეს. აქედან გამომდინარე, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები იწვევს ცნს-ის ნებისმიერი ხარისხის დოზადამოკიდებულ დეპრესიას. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები არ ზრდის ტკივილის ზღურბლს და მათ ტკივილგამაყუჩებელი თვისება არ გააჩნია. უფრო მეტიც, ზოგჯერ ტკივილის გამწვავებასაც კი იწვევს. მათი მუდმივად გამოყენება ასოცირებულია ტოლერანტობასთან.

2. სუნთქვის დეპრესია: ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები თრგუნავს ქემორეცეპტორული ზონის საპასუხო რეაქციას (რომელიც განპირობებულია ჰიპოქსიითა და CO_2 -ით), ამიტომ მათი დოზების გადაჭარბება იწვევს რესპირატორულ დეპრესიასა და სიკვდილს.

გ. თერაპიული გამოყენება

- 1. ანესთეზია:** ანესთეზიის ინდუქციისათვის წარსულში ფართოდ გამოიყენებოდა *თიოპენტალ ნატრიუმი* (ინტრავენურად), ამჟამად კი იგი ჩანაცვლებულია ნაკლები გვერდითი მოვლენებით მახასიათებელი სხვა საშუალებებით.
- 2. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო:** *ფენობარბიტალი* კრუნჩხვის საწინააღმდეგო სპეციფიკური აქტივობით გამოირჩევა, რაც მნიშვნელოვნად განსხვავდება ცნს-ის არასპეციფიკური დეპრესიისგან. იგი ტონურ-კლონური კრუნჩხვის ხანგრძლივი მართვისთვის ინიშნება. მაგრამ აღსანიშნავია, რომ *ფენობარბიტალი* ბავშვებში თრგუნავს, მოზრდილებში კი აქვეითებს შემეცნებით ფუნქციას, ამიტომ გამოიყენება მხოლოდ სხვა საშუალებების არაეფექტურობის შემთხვევაში. *ფენობარბიტალის* მოხმარება შესაძლებელია რეფრაქტორული ეპილეფსიური სტატუსის სამკურნალოდ.
- 3. საძილე/სედაციური:** წარსულში, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები შფოთვის, ნერვული დაძაბულობისა და უძილობის სამკურნალოდ გამოიყენებოდა. ისინი, ძილის ფაზათა შორის, ყველაზე მეტად ძილის REM ფაზაზე ახდენს გავლენას. გვერდითი მოვლენებისა და ტოლერანტობის პოტენციალის გამო, ეს პრეპარატები ამჟამად უძილობის სამკურნალოდ აღარ გამოიყენება. შაკიკისა და დაჭიმულობის ტიპის თავის ტკივილის დროს *ბუტილბიტალისა* და სხვა ნაწარმების (*აცეტამინოფენი* და *კოფეინი*, ან *ასპირინი* და *კოფეინი*) კომბინირებული პრეპარატები მოიხმარება.

ნამლისმიერი
დამოკიდებულების
განვითარების
პოტენცია



ძილიანობა



გულისრევა



თავბრუსხვევა



ტრემორი



ფერმენტების
ინდუქცია



სურათი 9.9

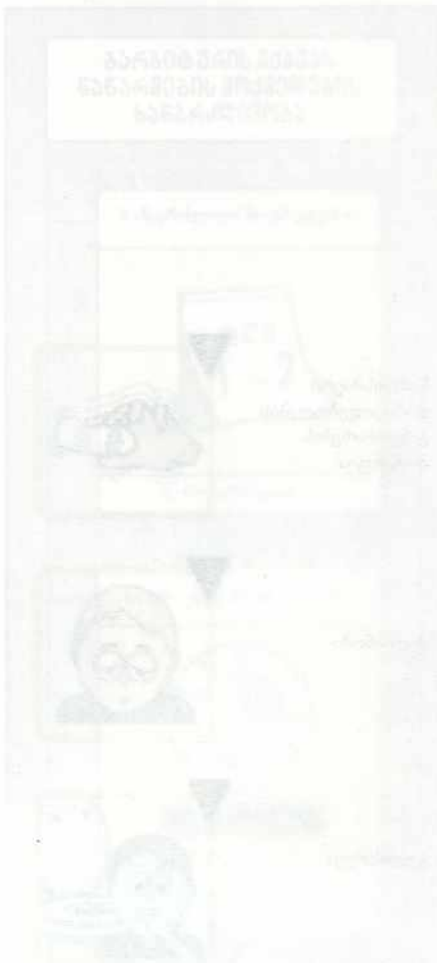
ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების მიერ
გამოწვეული არასასურველი მოვლენები

დ. ფარმაკოკინეტიკა

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები ორალურად კარგად შეიწოვება და მთელ ორგანიზმში ნაწილდება. ბარბიტურის მჟავას ნებისმიერი ნაწარმი ორგანიზმში გადანაწილებას (რედისტრიბუციას) ექვემდებარება – თავდაპირველად თავის ტვინიდან შინაგანი ორგანოებისკენ, შემდეგ – ჩონჩხის კუნთებისკენ და ბოლოს, ცხიმოვანი ქსოვილისკენ. რედისტრიბუცია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს *თიოპენტალისა* და ბარბიტურის მჟავას ხანმოკლე მოქმედების სხვა ნაწარმების მოქმედების ხანგრძლივობაზე. ეს პრეპარატები ადვილად კვეთს პლაცენტურ ბარიერს და შესაძლოა, ნაყოფის ცნს-ის დათრგუნვაც გამოიწვიოს. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები ღვიძლში მეტაბოლიზდება და ექსკრეტირდება შარდთან ერთად.

ე. არასასურველი მოვლენები

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები იწვევს ძილიანობას, კონცენტრაციის უნარის დაქვეითებას, მენტალური და ფიზიკური აქტივობის შენელებას (**სურათი 9.9**). *ეთანოლი* აძლიერებს ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების მიერ ცნს-ის დამთრგუნველ ეფექტს.

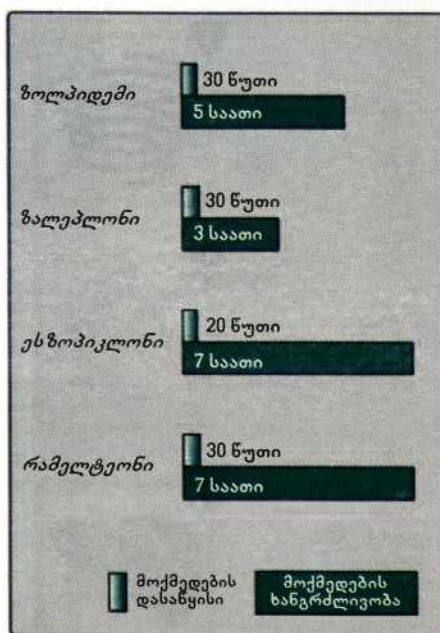


ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების ძილის გამომწვევი დოზების მიღების შემდგომ დღეს, სიფხიზლის პერიოდში, ავადმყოფი უჩივის სისუსტესა და დაღლილობის შეგრძნებას. იშვიათად, ვლინდება გულისრევა და თავბრუსხვევა. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები იწვევს ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების, P450-ის (CYP450) სისტემის ინდუქციას, ამიტომ მათი სისტემატიური გამოყენება ამცირებს იმ წამლების კონცენტრაციას, რომელთა მეტაბოლიზმიც ამ ფერმენტულ სისტემაზეა დამოკიდებული. უკუნაჩვენებია ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების გამოყენება მწვავე, დროგამოშვებითი პორფირიის დროს, რადგან ისინი ზრდის პორფირინის სინთეზს. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების მიღების სწრაფად შეწყვეტა იწვევს ტრემორს, შფოთვის, სისუსტეს, მოუსვენრობას, გულისრევასა და ღებინებას, კრუნჩხვას, დელირიუმსა და გულის გაჩერებას. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების დოზის გადაჭარბება შესაძლოა, ლეტალური გამოსავლით დამთავრდეს. მონამვლის დროს ცენტრალურ და კარდიოვასკულარულ მოვლენებთან ერთად ვლინდება სუნთქვის დათრგუნვაც, რის შედეგადაც ვითარდება ზერელე, იშვიათი სუნთქვა და შოკის მსგავსი მდგომარეობა. მკურნალობა ითვალისწინებს ხელოვნურ სუნთქვას. იმ შემთხვევაში, თუ წამალი არც თუ დიდი ხნის წინ იყო მიღებული, სასურველია კუჭის ამორეცხვა.

VI. სხვა საძილე საშუალებები

ა. ზოლპიდემი

საძილე საშუალება ზოლპიდემი სტრუქტურულად ბენზო-დიაზეპინი არ არის, თუმცა იგი გავლენას ახდენს ერთ-ერთ ბენზოდიაზეპინურ რეცეპტორზე, კერძოდ, BZ_1 -ზე. მას არ გააჩნია არც კრუნჩხვის სანინალმდებო და არც კუნთების მომადუნებელი თვისებები. ზოლპიდემს უმნიშვნელოდ აქვს გამოხატული „მოხსნის“ ეფექტები და მინიმალურად იწვევს „რიკოშეტულ“ უძილობას. მისი ხანგრძლივი გამოყენებისას ტოლერანტობა თითქმის არ ვითარდება. ზოლპიდემი კარგად შეინოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. იგი სწრაფად იწყებს მოქმედებას და ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება (დაახლოებით 2-3 საათი). ზოლპიდემით გამოწვეული ძილის ხანგრძლივობა 5 საათია (სურათი 9.10) [შენიშვნა: ამჟამად ხელმისაწვდომია ლინგვური სპრეი და აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფარმაცევტული ფორმები. სუბლინგვური ტაბლეტები იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც „შუა ღამის სიფხიზლე“ აღენიშნებათ]. ციტოქრომ P450 სისტემით განპირობებული ღვიძლისმიერი დაჟანგვის შედეგად, ზოლპიდემი არააქტიურ პროდუქტებად გარდაიქმნება. აქედან გამომდინარე, ფერმენტული სისტემის რიფამპინის მსგავსი ინდუქტორები იწვევს ზოლპიდემის ნახე-



სურათი 9.10

არაბენზოდიაზეპინური საძილე საშუალებების მოქმედების დაწყების დრო და ხანგრძლივობა.

ვარდაშლის პერიოდის შემცირებას, ხოლო CYP3A4 იზოენზიმის ინჰიბიტორები კი პირიქით – მის გახანგრძლივებას. *ზოლპიდემის* არასასურველი მოვლენებია აჟიტირება, ღამის კომპარები, ანტეროგრადაული ამნეზია, თავის ტკივილი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, თავბრუსხვევა და დღის საათებში ძილიანობა. ბენზოდიაზეპინებისაგან განსხვავებით, საშუალო საძილე დოზის მიღების შემთხვევაში, არაბენზოდიაზეპინური საძილე საშუალებები (*ზოლპიდემი*, *ზალეპლონი* და *ესზოპიკლონი*) ძილის ფაზებზე მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს. ამის მიზეზი, სავარაუდოდ, მათი BZ₁ რეცეპტორის მიმართ სელექციურობაა. ამიტომ უძილობის მკურნალობისას უპირატესობა ამ წამლებს ენიჭება. სამივე პრეპარატი კონტროლს დაქვემდებარებული სუნსტანციაა.

ბ. ზალეპლონი

ძილის გამომწვევი მოქმედების მიხედვით არადიაზეპინური საძილე საშუალება *ზალეპლონი* *ზოლპიდემის* მსგავსია. თუმცა, *ზოლპიდემისა* და ბენზოდიაზეპინებისაგან განსხვავებით, *ზალეპლონი* უმნიშვნელო გავლენას ახდენს ფსიქომოტორულ და შემეცნებით ფუნქციებზე, რაც შესაძლოა მისი სწრაფი ელიმინაციის შედეგია (ამ წამლის ნახევარდაშლის პერიოდი 1 სთ-ია). წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილეობს CYP3A4 იზოენზიმი.

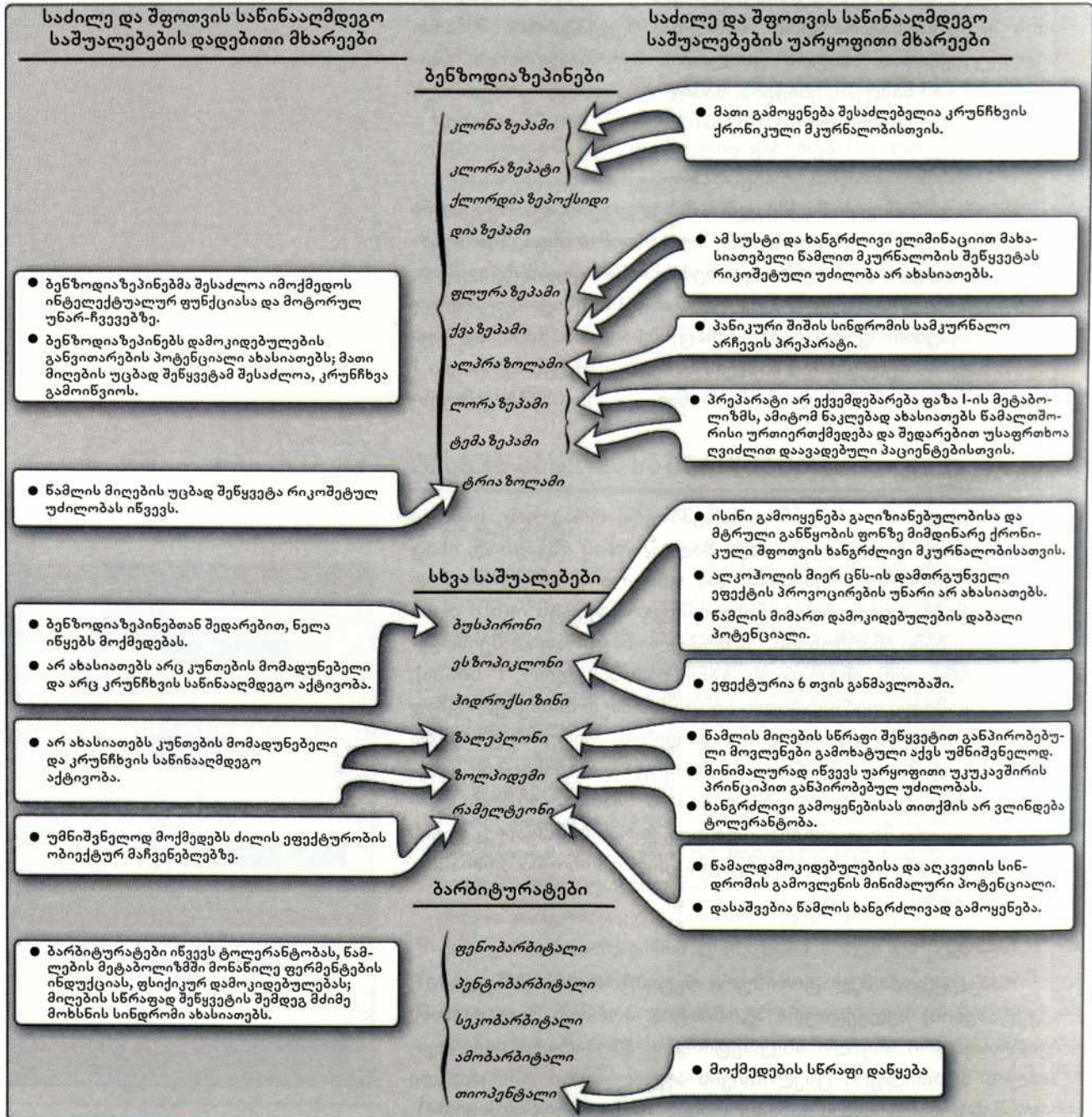
გ. ესზოპიკლონი

ესზოპიკლონი არაბენზოდიაზეპინური ორალური საძილე საშუალებაა. *ზოლპიდემისა* და *ზალეპლონის* მსგავსად, ისიც BZ₁ რეცეპტორზე მოქმედებს და უძილობის სამკურნალოდ გამოიყენება. უძილობის სანინალმდეგო ეფექტს იგი 6 თვის განმავლობაში ინარჩუნებს. *ესზოპიკლონი* სწრაფად შეიწოვება (პიკური კონცენტრაციის განვითარების დრო 1 სთ-ია), ციტოქრომული ფერმენტული სისტემის მიერ მნიშვნელოვნად მეტაბოლიზდება – დაჟანგვისა და დემეთილირების გზით და ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა. ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 6 საათია. *ესზოპიკლონის* გვერდითი მოვლენებია: შფოთვა, პირის სიმშრალე, თავის ტკივილი, პერიფერიული შეშუპება, ძილიანობა და არასასიამოვნო გემო.

დ. რამელტეონი

რამელტეონი მელატონინური რეცეპტორების (MT₁ და MT₂ ქვეტიპების) სელექციური აგონისტია. ჰორმონ მელატონინს გირჩისებური სხეული ასეკრეტირებს. პრეპარატი ძილ-ღვიძილის ნორმალური ციკლისთვის აუცილებელი ცირკადული რითმის შენარჩუნებას განაპირობებს. *რამელტეონის* მიერ MT₁ და MT₂ რეცეპტორების ალგზნება ხელს უწყობს ძილის ინდუქციასა და შენარჩუნებას. *რამელტეონი* იმ ტიპის უძილობის სამ-

კურნალოდ გამოიყენება, რომლის დროსაც პაციენტებს ძირითადად ჩაძინება უძნელდებათ (ძილის ლატენტიურობის გაზრდა). რამელტეონი წამალდამოკიდებულების განვითარების მინიმალური პოტენციალით ხასიათდება, ამიტომ დასაშვებია მისი ხანგრძლივად გამოყენება. რამელტეონის ჩვეული გვერდითი მოვლენებია თავბრუსხვევა, დაღლილობა, ძილიანობა. რამელტეონმა შესაძლოა, პროლაქტინის მატება გამოიწვიოს.



სურათი 9.11

საძილე და შფოთვის საწინააღმდეგო ზოგიერთი საშუალების დადებითი და უარყოფითი მხარეები.

ე. ანტიჰისტამინურები

მსუბუქი ფორმის უძილობის სამკურნალოდ, აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გასაცემი, სედაციური ანტიჰისტამინურები გამოიყენება (მაგ.: *დიფენჰიდრამინი*, *ჰიდროქსიზინი* და *დოქსილამინი*). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მათ მრავალი არასასურველი გვერდითი მოვლენა ახასიათებს (მაგ.: ანტიქოლინ-ერგული მოვლენები), რის გამოც უძილობის მკურნალობისას უპირატესობა ბენზოდიაზეპინებს ენიჭება. გასათვალისწინებელია, რომ სედაციური ანტიჰისტამინური საშუალებები აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გასაცემი მრავალი ფარმაცევტული პროდუქტის ერთ-ერთ კომპონენტია.

ვ. ანტიდეპრესანტები

ძლიერი ანტიჰისტამინური თვისებებისა და სედაციური ეფექტის მახასიათებელი ანტიდეპრესანტები ბოლო ათწლეულების განმავლობაში უძილობის სამკურნალოდაც გამოიყენება. ამჟამად უძილობის მართვისთვის მოიხმარება *დოქსეპინი* დაბალი დოზა. ტრიციკლური ნაერთის *დოქსეპინი* დეპრესიისა და შფოთვის საწინააღმდეგო ეფექტები დაკავშირებულია ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბირებასთან. უძილობის სამკურნალოდ სხვა ანტიდეპრესანტებიც გამოიყენება, მაგ.: ძლიერი ანტიჰისტამინური თვისებებით გამორჩეული ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები *ტრაზადონი*, *მიტრაზაპინი* და სხვ. (იხ. თავი 10).

საძილე-სედაციური საშუალებების დადებითი და უარყოფითი მხარეები წარმოდგენილია **სურათზე 9.11**.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

9.1. ბენზოდიაზეპინების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ბენზოდიაზეპინები უშუალოდ ხსნის ქლორის არხებს;
- ბ. ბენზოდიაზეპინები ანალგეზიური თვისებით ხასიათდება;
- გ. შფოთვის კლინიკურ გაუმჯობესებას ბენზოდიაზეპინებით 2-4 კვირიანი მკურნალობა ესაჭიროება;
- დ. ნებისმიერ ბენზოდიაზეპინს ახასიათებს გარკვეული სედაციური ეფექტი;
- ე. ცნს-ის სხვა დეპრესანტების მსგავსად, ბენზოდიაზეპინებიც იწვევს ზოგად ანესთეზიას.

სწორი პასუხია დ: ნებისმიერი ბენზოდიაზეპინი იწვევს სედაციას, მაგრამ საძილედ მხოლოდ ცხრილ 9.1-ში აღნიშნული ბენზოდიაზეპინები გამოიყენება. ბენზოდიაზეპინები ხელს უწყობს გაემ-ისა და მის მიმართ მგრძნობიარე გაემ რეცეპტორის დაწყვილებას, რის შედეგადაც ზრდის ქლორის არხების განვლადობას. ბენზოდიაზეპინებს ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედება არ ახასიათებს, მაგრამ ისინი ხსნის ტკივილთან დაკავშირებულ შიშს. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებისა და მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორებისაგან განსხვავებით, ბენზოდიაზეპინების ეფექტი მათი ორგანიზმში მოხვედრიდან რამდენიმე საათში ვლინდება. ბენზოდიაზეპინები არ იწვევს ზოგად ანესთეზიას და, აქედან გამომდინარე, შედარებით უსაფრთხო, მაღალი თერაპიული ინდექსის წამლებია.

9.2. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელია ხანმოკლე მოქმედების საძილე საშუალება?

- ა. ფენობარბიტალი;
- ბ. დიაზეპამი;
- გ. ქლორდიაზეპოქსიდი;
- დ. ტრიაზოლამი;
- ე. ფლურაზეპამი.

9.3. შფოთვის საწინააღმდეგო და საძილე საშუალებების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ფენობარბიტალი ანალგეზიური თვისებით ხასიათდება;
- ბ. დიაზეპამი და ფენობარბიტალი P450 ფერმენტული სისტემის ინდუქტორებია;
- გ. ფენობარბიტალი მწვავე დროგამოშვებითი პორფირიის სამკურნალოდ გამოიყენება;
- დ. ფენობარბიტალი იწვევს სუნთქვის დათრგუნვას, რაც ეთანოლის მიღების შემდეგ კიდევ უფრო მძიმდება;
- ე. ბუსპირონს ბენზოდიაზეპინების მსგავსი მოქმედება ახასიათებს.

9.4. ავტოკატასტროფის შედეგად დაზარალებული 45 წლის მამაკაცი გადაუდებელი დახმარების კლინიკაში მიიყვანეს. მის სისხლში ალკოჰოლის დონე ტოლია 275 მგ/დლ. ანამნეზში ალკოჰოლური კრუნჩხვა აღენიშნება. დაზარალებულის მეუღლე აღნიშნავს, რომ ბოლო სამი კვირის განმავლობაში იგი ალკოჰოლურ სასმელს ეტანებოდა. ალკოჰოლური მოხსნის სინდრომის გამოვლენის შემთხვევაში რომელი ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატი უნდა დაენიშნოს მას?

- ა. არც ერთი;
- ბ. ლორაზეპამი;
- გ. ფენობარბიტალი;
- დ. ფენიტოინი;
- ე. ბუსპირონი.

9.5. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელია ხანმოკლე მოქმედების საძილე საშუალება, რომელიც ძილის გამოწვევაზე მეტად ძილის შენარჩუნებას ემსახურება.

- ა. ტემაზეპამი;
- ბ. ფლურაზეპამი;
- გ. ზალეპლონი;
- დ. ბუსპირონი;
- ე. ესციტალოპრამი.

სწორი პასუხია დ: ტრიაზოლამის მოქმედება ხანმოკლეა. დღის განმავლობაში იგი უმნიშვნელო სედაციას იწვევს. პასუხებში მოცემულ სხვა წამლებს ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს.

სწორი პასუხია დ: ბარბიტურის მთავას ნაწარმებისა და ეთანოლის კომბინაცია პოტენციურად სასიკვდილოა. ფენობარბიტალს არ აქვს ტკივილის ზღურბლის დაქვეითების უნარი. ჩამოთვლილთაგან მხოლოდ ფენობარბიტალია ღვიძლის ციტოქრომ P450-ის ინდუქტორი. მწვავე პორფირიის დროს უკუნაჩვენებია ფენობარბიტალის გამოყენება. ბენზოდიაზეპინებისაგან განსხვავებით, ბუსპირონს არ გააჩნია კრუნჩხვის საწინააღმდეგო და კუნთების მომადუნებელი თვისება. მას სედაციური ეფექტიც მინიმალურად აქვს გამოხატული.

სწორი პასუხია ბ: ალკოჰოლის მოხსნის სინდრომის განვითარებისას აუცილებელია მასთან ასოცირებული კრუნჩხვის მკურნალობა. ამ პრობლემის საკონტროლოდ ბენზოდიაზეპინები (მაგ.: ქლორდიაზეპოქსიდი, დიაზეპამი, ან ხანმოკლე მოქმედების ლორაზეპამი) გამოიყენება. ისინი ფენობარბიტალსა და ფენიტოინზე ნაკლებად იწვევს სედაციას.

სწორი პასუხია გ: ზალეპლონს ყველაზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი და მოქმედება ახასიათებს. ბუსპირონი და ესციტალოპრამი არ არის ეფექტური საძილე საშუალებები. ტემაზეპამი და ფლურაზეპამი ყველაზე ხანგრძლივად მოქმედი პრეპარატებია და ამცირებს ღვიძლის პერიოდში გამოთავისების სიხშირეს, მაგრამ ზალეპლონთან შედარებით, დღის პერიოდის სედაციისა და „შეზარხოშების სინდრომის“ გაცილებით მაღალი რისკი ახასიათებს.

9.6. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს ახასიათებს სწრაფი ანქსიოლიზური ეფექტი, რის გამოც ის საუკეთესოა მწვავე შფოთვითი მდგომარეობის სამართავად.

- ა. ბუსპირონი;
- ბ. ვენლაფაქსინი;
- გ. ლორაზეპამი;
- დ. ესციტალოპრამი;
- ე. დულოქსეტინი.

9.7. აღნიშნეთ საძილე-სედაციური საშუალება, რომლის ძილის გამომწვევი მოქმედების მექანიზმის საფუძველი მელატონინური რეცეპტორების მიმართ მისი აგონისტური დამოკიდებულებაა.

- ა. ზოლპიდემი;
- ბ. ესზოპიკლონი;
- გ. ესტაზოლამი;
- დ. რამელტეონი;
- ე. დიფენჰიდრამინი.

9.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი საძილე-სედაციური საშუალებებიდან რომელი არ არის კონტროლირებად სუბსტანცია?

- ა. ზალეპლონი;
- ბ. ფლურაზეპამი;
- გ. დოქსეპინი;
- დ. ზოლპიდემი;
- ე. ტრიაზოლამი.

9.9. ქვემოთ ჩამოთვლილი საძილე-სედაციური საშუალებებიდან რომელი არ იწვევს შემეცნებითი ფუნქციის დარღვევას, მათ შორის მეხსიერებასთან დაკავშირებულ პრობლემებს?

- ა. დიფენჰიდრამინი;
- ბ. ზოლპიდემი;
- გ. ალპრაზოლამი;
- დ. ფენობარბიტალი;
- ე. რამელტეონი.

სწორი პასუხია გ: ყველა ბენზოდიაზეპინი ერთნაირი პირველი დოზის შფოთვის საწინააღმდეგო ეფექტურობით ხასიათდება. შფოთვითი მდგომარეობის დროს პასუხებში მოცემული სხვა პრეპარატების კლინიკური ეფექტურობის გამოვლენას 2-დან 8 კვირა ესაჭიროება.

სწორი პასუხია დ: რამელტეონი მელატონინის რეცეპტორების ერთადერთი აგონისტია. ზოლპიდემი, ესზოპიკლონი და ესტაზოლამი ბენზოდიაზეპინებია, დიფენჰიდრამინი კი ჰისტამინორეცეპტორების ანტაგონისტია.

სწორი პასუხია გ: მხოლოდ ძლიერი ანტიჰისტამინური თვისებების ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტ დოქსეპინს არ გააჩნია წამლის მიმართ დამოკიდებულების პოტენციალი. ყველა დანარჩენ პრეპარატს აღენიშნება წამლის მიმართ დამოკიდებულების განვითარების გარკვეული რისკი (DEA, სია IV), განსაკუთრებით მათი ხანგრძლივად გამოყენებისას.

სწორი პასუხია ე: პასუხებში მოცემულ პრეპარატებს შორის მხოლოდ რამელტეონი არ იწვევს შემეცნებითი ფუნქციის დარღვევას, მათ შორის მეხსიერებასთან დაკავშირებულ პრობლემებსაც. შემეცნებით პროცესზე დიფენჰიდრამინის გავლენა განპირობებულია ანტიქოლინერგული და ანტიჰისტამინური ეფექტებით. ზოლპიდემი, ალპრაზოლამი და ფენობარბიტალი ანთეროგრაფულ ამნეზიასაც იწვევს. რამელტეონის გამოყენება უსაფრთხოა 6 თვის განმავლობაში, იგი მელატონინის რეცეპტორების აგონისტია და არ ეკუთვნის კონტროლირებად სუბსტანციებს. სხვა წამლებისაგან განსხვავებით, არ ახდენს გავლენას შემეცნებით ფუნქციაზე.

9.10. ქვემოთ ჩამოთვლილი საძილე-სედაციური საშუალებებიდან რომელი გამოიყენება გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში ბენზოდიაზეპინების დოზის გადაჭარბებით გამოწვეული მონამვლის სამკურნალოდ?

- ა. დიაზეპამი;
- ბ. რამელტეონი;
- გ. ფლუმაზენილი;
- დ. დოქსეპინი;
- ე. ნალოქსონი.

სწორი პასუხია ე: ფლუმაზენილი ბენზოდიაზეპინების ანტაგონისტია და იგი ბენზოდიაზეპინების ეფექტების სანინალმდეგოდ გამოიყენება. მას კრუნჩხვის გამოწვევა შეუძლია, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებიც ხანგრძლივად მოიხმარენ ბენზოდიაზეპინებს, აგრეთვე, თვითმკვლელობის მიზნით ბენზოდიაზეპინებისა და სხვა ნაწილების მაღალი დოზების ერთად მიღების შემთხვევაში. ნალოქსონი ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტია. პასუხებში მოცემული სხვა ნაწილები არ იწვევს ბენზოდიაზეპინების სანინალმდეგო ეფექტებს.

ანტიდეპრესანტები

ჯოსე ა. რეი

10

I. შესავალი

დეპრესიის სიმპტომებია მოწყენილობის, უიმედობისა და გარიყულობის ინტენსიური შეგრძნება, აგრეთვე, ჩვეული აქტივობებისაგან სიამოვნების მიღების უნარის დაკარგვა, ძილისა და მადლის ცვლილება, ენერგიის დეფიციტი და სუიციდზე ფიქრი. მანიაკალურ სინდრომს დეპრესიის საპირისპირო სიმპტომები ახასიათებს – ენთუზიაზმი, სწრაფი საუბარი, სწრაფად ფიქრის უნარი, ზედმეტი თავდაჯერებულობა, თვითკრიტიკის სიმწირე. ნიგნის მოცემულ თავში განხილულია დეპრესიისა და მანიის სამკურნალო საშუალებები.

II. ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმი

კლინიკურად მნიშვნელოვანი ანტიდეპრესანტები (სურათი 10.1) იწვევს ნორეპინეფრინის და/ან სეროტონინის (5-HT) მოქმედების გაძლიერებას თავის ტვინში, პირდაპირი თუ არაპირდაპირი გზით. ეს და სხვა მტკიცებულებები საფუძველია ბიოგენური ამინების თეორიისა, რომლის მიხედვითაც დეპრესია ვითარდება თავის ტვინის ზოგიერთ უბანში ბიოლოგიური ამინების (მაგ.: ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის) დეფიციტის შედეგად. თეორია საპირისპირო ვერსიასაც გვთავაზობს, კერძოდ: მანია ამ ნეიროტრანსმიტერების ჭარბი პროდუქციის შედეგია. თუმცა აღსანიშნავია, რომ დეპრესიისა და მანიის პათოგენეზის ამინური თეორიით ახსნა საკმაოდ მარტივია და სავარაუდოდ, სრულყოფილი არ არის – იგი ვერ ხსნის იმ ფაქტს, თუ რატომ ხდება ისე, რომ მანიისა და დეპრესიის სამკურნალო საშუალებები ორგანიზმში მოხვედრისთანავე მოქმედებს ნეირონულ გადაცემაზე, მაგრამ თერაპიული, კლინიკურად თვალსაჩინო, საპასუხო რეაქცია მხოლოდ რამდენიმე კვირის შემდეგ ვლინდება. უფრო მეტიც, ხშირად, ანტიდეპრესანტების მიერ ნეიროტრანსმიტერების უკუმიტაცების ინჰიბირების სიძლიერე და კლინიკური, ანტიდეპრესანტული ეფექტურობა ერთმანეთთან კორელაციურად დაკავშირებული არ არის.

III. სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები

ფარმაკოლოგიური ჯგუფი „სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები (SSRIs)“ ქიმიურად განსხვავებულ ან-

სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები

ციტალოპრამი **ცალექსა**
ესციტალოპრამი **ლექსაპრო**
ფლუოქსეტინი **პროზაკი**
ფლუოქსამინი **ლუპოქს CR**
პაროქსეტინი **პაქსილი**
სერტრალინი **ზოლოფტი**

სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები

დესვენლაფაქსინი **პრისტინა**
დულოქსეტინი **ციმბალტა**
ლევომილნასიპრანი **ვანტაიმა**
ვენლაფაქსინი **ეფეცორი**

ატოპური ანტიდეპრესანტები

ბუპროპიონი **ველბუტრინი, ზიგანი**
მიტრაზამინი **რამპრონი**
ნეფაზოდონი **სარზონი**
ტრაზოდონი **დანიკალი**
ვილაზოდონი **ვიგამილ**
ვორტიოქსეტინი **ზარინტელისი**

ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები

ამიტრიპტილინი
ამოქსაპინი
კლომიპრამინი **ანაფანილ**
დეზიპრამინი **ნორპრამინი**
დოქსეტინი **სინეპვანი**
იმიპრამინი **ტოფრანილი**
მაპროტილინი **ლუდოფილი**
ნორტრიპტილინი **პამელორი**
პროტრიპტილინი **ვივაპტილი**
ტრიმიპრამინი **სუამოფტილი**

მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები

იზოკარბოქსაზიდი **მარპლანი**
ფენელზინი **ნარდელი**
სელეგელინი **ემსამი**
ტრანილციპრომინი **პარნატა**

სურათი 10.1

ანტიდეპრესანტების კლასიფიკაცია

მანიისა და ბიპოლარული დარღვევის სამკურნალო საშუალებები

კარბამაზეპინი ტაბეტოლი, ეპვატარო, კარბატაროლი
ლამოტრიჟინი ლამიკტალი
ლითიუმი
ვალპროას მჟავა დეპაკინი, დეპაკოტი

სურათი 10.1

(გაგრძელება)

ნაშალი	უკუმიტაცების ინჰიბიტორება	
	ნორეპინეფრინი	სეროტონინი
სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები ფლუოქსეტინი	0	++++
სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები ვენლაფაქსინი დულოქსეტინი	++* ++++	++++ ++++
ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები იმპრამინი ნორტრიპტილინი	++++ ++++	+++ ++

სურათი 10.2

რეცეპტორების მიმართ ანტიდეპრესანტების სპეციფიკურობა. * ნორეპინეფრინის მხოლოდ მაღალი დოზები აინჰიბირებს ვენლაფაქსინის უკუმიტაცებას. ++++ – ძალიან ძლიერი აფინურობა. +++ – ძლიერი აფინურობა. ++ – ზომიერი აფინურობა. 0 – სუსტი აფინურობა ან აფინურობის არარსებობა.

ტიდეპრესანტებს აერთიანებს. ისინი სპეციფიკურად აინჰიბირებს სეროტონინის უკუმიტაცებას. ნორეპინეფრინის ტრანსპორტერთან შედარებით, მათ სეროტონინის ტრანსპორტერის მიმართ 300-3000-ჯერ მაღალი სელექციურობა ახასიათებს. ეს მათ განასხვავებს ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებისა და სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორებისაგან, რომლებიც არასელექციურად აინჰიბირებს ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის უკუმიტაცებას (სურათი 10.2). უფრო მეტიც, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორებს მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების, α -ადრენორეცეპტორებისა და H_1 ჰისტამინური რეცეპტორების მახლოკირებელი ძალზე დაბალი აქტივობა ახასიათებს. აქედან გამომდინარე, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორებისთვის არ არის დამახასიათებელი ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ისეთი ხშირი გვერდითი მოვლენები, როგორებიცაა ორთოსტატული ჰოპოტენზია, სედაცია, პირის სიმშრალე და მხედველობის გაორება. განსხვავებული გვერდითი მოვლენებისა და უსაფრთხოების უკეთესი პროფილის გამო, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურმა ინჰიბიტორებმა ჩაანაცვლა ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები და მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები. ამჟამად ისინი აღიარებულია დეპრესიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებად. სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს ეკუთვნის ფლუოქსეტინი (ჯგუფის პროტოტიპული ნაშალი), ციტალოპრამი, ესციტალოპრამი, ფლუოქსამინი, პაროქსეტინი და სერტრალინი. ციტალოპრამი და ფლუოქსეტინი რაციუმული ნარევებია, რომელთა 5-ენანტიომერები ძლიერად აინჰიბირებს სეროტონინის უკუმიტაცებელ ტუმბოს (ესციტალოპრამი ციტალოპრამის 5-ენანტიომერია).

ა. მოქმედება

სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები ხელს უშლის სეროტონინის უკუმიტაცებას, რის შედეგადაც იზრდება ნეიროტრანსმიტერის კონცენტრაცია სინაფსურ ნაპრალში. ზოგადად, ანტიდეპრესანტების, მათ შორის, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების, ფარმაკოლოგიური ეფექტის გამოვლენას (კერძოდ, გუნებ-განწყობის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას) 2 კვირა ესაჭიროება, ხოლო მაქსიმალური სასარგებლო ეფექტის მიღწევას კი 12 კვირაზე მეტი (სურათი 10.3). ერთი ანტიდეპრესანტის არაეფექტურობის შემთხვევაში, სხვა პრეპარატი უნდა შეირჩეს, რადგან პაციენტთა დაახლოებით 80%-ზე მეტი შესაძლოა, მგრძნობიარე აღმოჩნდეს რომელიმე ერთ-ერთი ანტიდეპრესანტის მიმართ.

ბ. თერაპიული გამოყენება

სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების ძირითადი გამოყენების ჩვენება დეპრესიაა. ისინი ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების მსგავსი ეფექტურობით ხასიათდება. სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები

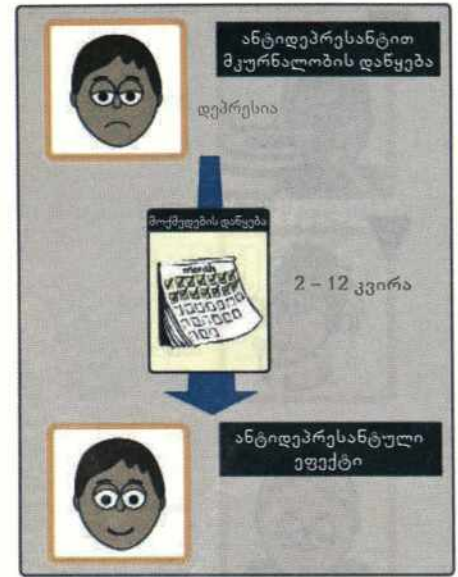
რები ეფექტურია, აგრეთვე, სხვა ფსიქიატრიული დარღვევების სამკურნალოდ, მაგ.: როგორებიც არის ობსესიურ-კომპულსიური და პანიკური ხასიათის დარღვევა, გენერალიზებული შფოთვა, პოსტტრავმული სტრესი, სოციალური ფობია, პრემენსტრუალური დისფორია და ბულიმია (მხოლოდ *ფლუოქსამინის* გამოყენების ჩვენება).

გ. ფარმაკოკინეტიკა

სეროტონინის უკუმიტაცების ნებისმიერი სელექციური ინჰიბიტორი კარგად შეიწოვება, ორალურად მიღების შემდეგ. პლაზმაში კონცენტრაციის პიკი დაახლოებით 2-8 საათის შემდეგ მიიღწევა. საკვები არ ახდენს გავლენას მათ შეწოვაზე (გამონაკლისია *სერტრალინი*. ის საკვებთან ერთად მიღებისას უკეთ შეიწოვება). სეროტონინის უკუმიტაცების უმრავლესი სელექციური ინჰიბიტორის ნახევარდაშლის პერიოდი 16-დან 36 საათამდე მერყეობს. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფიდან მხოლოდ *სერტრალინს* ახასიათებს ღვიძლისმიერი პრესისტემური მნიშვნელოვანი ელიმინაცია („პირველი გავლის“ ეფექტი). სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორთა უმრავლესობის ნახევარდაშლის პერიოდი 16 – 36 საათის ფარგლებში მერყეობს. ისინი ღვიძლში მნიშვნელოვნად მეტაბოლიზდება ციტოქრომ P450- (CYP450) დამოკიდებული ფერმენტებით, აგრეთვე, გლუკურონიდული ან სულფატური კონიუგაციის გზით. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის სხვა ერთეულებისგან *ფლუოქსეტინს* ორი თვისება განასხვავებს: 1. მას ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი (50 საათი) ახასიათებს; 2. *ფლუოქსეტინის* აქტიური მეტაბოლიტის, 5-ნორფლუოქსეტინის, ნახევარდაშლის პერიოდიც საკმაოდ ხანგრძლივია, დაახლოებით 10 დღე. აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომთავისუფლებული ფარმაცევტული ფორმები ხელმისაწვდომია, ამიტომ შესაძლებელია ამ პრეპარატების კვირაში ერთხელ მიღება. *ფლუოქსეტინი* და *პაროქსეტინი* მრავალი წამლის, მათ შორის, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების, ნეიროლეფსიური საშუალებებისა და ზოგიერთი ანტიარითმიული თუ β-ბლოკატორის ელიმინაციაზე პასუხისმგებელი ღვიძლის ციტოქრომ P450 იზოფერმენტის (CYP2D6) ძლიერი ინჰიბიტორია. ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების დროს სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების დაბალი დოზები ინიშნება.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტებთან და მონოამინიქსიდაზას ინჰიბიტორებთან შედარებით, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორებს ნაკლებად მძიმე არასასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს, თუმცა, ეს პრეპარატებიც იწვევს ისეთ გვერდით მოვლენებს, როგორებიც არის თავის ტკივილი, ოფლიანობა, შფოთვა და აუტირება, აგრეთვე, გართულებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ (გულისრევა, ღე-



სურათი 10.3

დეპრესიის სამკურნალო ძირითადი საშუალებების ეფექტი რამდენიმე კვირის შემდეგ ვლინდება.





სურათი 10.4

სეროტონინის უკუმიტაცების
სელექციური ინჰიბიტორების
ზოგიერთი ხშირი არასასურველი
მოვლენა.

ბინება, ფალარათი), სისუსტე, დაღლილობა, სექსუალური დისფუნქცია, სხეულის წონის ცვლილებები, ძილის დარღვევა (უძილობა ან ძილიანობა) და ზემოთ ხსენებული ნამალთშორისი ურთიერთქმედებები (სურათი 10.4). გარდა ამისა, ზოგიერთი პაციენტში (ხანდაზმული ასაკი, ჰიპოვოლემია, შარდმდენებით მკურნალობა) სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორები იწვევს ჰიპონატრემიას.

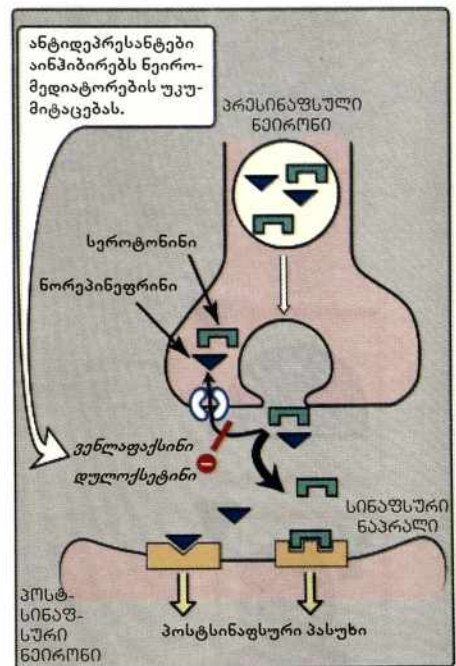
- 1. ძილის დარღვევა:** ზოგადად, პაროქსეტინი და ფლუოქსამინი აქტივაციაზე მეტად სედაციურ ეფექტს იწვევს, ამიტომ ისინი ენიშნება იმ პაციენტებს, რომლებსაც უძილობა აწუხებთ. საპირისპიროდ, პაციენტებისათვის, რომლებიც ძილიანობასა და დაღლილობის შეგრძნებას უჩივიან, რეკომენდებულია გამააქტიურებელი ანტიდეპრესანტების – ფლუოქსეტინისა და სერტრალინის დანიშვნა.
- 2. სექსუალური დისფუნქცია:** ლიბიდოს დაკარგვა, ეაკულაციის გახანგრძლივება და ანორგაზმია სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების ხშირი გვერდითი მოვლენებია. სექსუალური დისფუნქციის გამოვლენის შემთხვევაში, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორებს ბუპროპიონით ან მიტრაზაპინით ანაცვლებენ, რადგან მათ ამგვარი გართულება ნაკლებად ახასიათებს. სექსუალური დისფუნქციის პრევენციის ალტერნატიული მეთოდია ამ გვერდითი მოვლენებით მახასიათებელი ნამლის დოზების შემცირება.
- 3. გამოყენება ბავშვებსა და მოზარდებში:** ბავშვებსა და მოზარდებში ანტიდეპრესანტები ძალზე ფრთხილად გამოიყენება, რადგან მათ (1%-დან 50%-მდე) სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორებით მკურნალობის ფონზე სუიციდისკენ მიდრეკილება უძლიერდებათ. ზოგადად, ნებისმიერი ანტიდეპრესანტით მკურნალობის დაწყების, ან მათი დოზის გაზრდისა თუ შემცირების პერიოდში, დეპრესიის გაუარესების ან სუიციდური ფიქრების დროულად გამოვლენის მიზნით, პედიატრიულ პაციენტებზე მეთვალყურეობა წესდება. ბავშვების ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევის სამკურნალოდ რეკომენდებულია ფლუოქსეტინი, სერტრალინი და ფლუოქსამინი, ბავშვთა დეპრესიის სამკურნალოდ კი ფლუოქსეტინი და ესციტალოპრამი ინიშნება.
- 4. დოზის გადაჭარბება:** სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების დოზის გადაჭარბება ჩვეულებრივ, არ იწვევს გულის არითმიას. გამონაკლისია ციტალოპრამი, რომელსაც QT ინტერვალის გახანგრძლივება ახასიათებს [შენიშვნა: ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების დოზის გადაჭარბებისას ძალზე მაღალია არითმიის რისკი]. ნებისმიერი ანტიდეპრესანტი აქვეითებს კრუნჩხვის ზღურბლს, ამი-

ტომ დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში შესაძლოა, განვითარდეს კრუნჩხვა. მაშ-ს ინჰიბიტორებთან ან სხვა სეროტონინერგულ ნამალთან ერთად გამოყენებისას სეროტონინის უკუმიტაცების ნებისმიერი სელექციური ინჰიბიტორი ხასიათდება სეროტონინის სინდრომის გამოწვევის პოტენციალით, რომლის სიმპტომებია – ჰიპერთერმია, კუნთების რიგიდობა, ოფლიანობა, მიოკლონუსი და მენტალური სტატუსისა და სასიცოცხლო ნიშნების დარღვევა.

5. ნამლის მიღების შეწყვეტის სინდრომი: სეროტონინის უკუმიტაცების ნებისმიერი სელექციური ინჰიბიტორის მიღების უცბად შეწყვეტა ასოცირებულია „მოხსნის, ან შეწყვეტის სინდრომთან“. ამ არასასურველი მოვლენის უფრო მაღალი რისკით გამოირჩევა ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდითა და არააქტიური მეტაბოლიტების წარმომქმნელი ნამლები. ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდისა და აქტიური მეტაბოლიტის გამო, *ფლუოქსეტინს* ყველაზე ნაკლებად ახასიათებს ეს სინდრომი. „მოხსნის, ან შეწყვეტის სინდრომის“ ნიშნები და სიმპტომებია თავის ტკივილი, სისუსტე, გრიპის მსგავსი მდგომარეობა, აჟიტირება, გაღიზიანებადობა, ნევროზულობა და ძილის ცვლილებები.

IV. სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები

ვენლაფაქსინი, დესვენლაფაქსინი, ლევომილნასიპრანი და *დულოქსეტინი* სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორებია (**სურათი 10.5**). ამ ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორებს (SNRIs) უწოდებენ და ეს პრეპარატები სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების არაეფექტურობის შემთხვევაში გამოიყენება. უფრო მეტიც, დეპრესიას ხშირად თან სდევს ქრონიკული ტკივილი, მაგ.: ზურგისა და კუნთების ტკივილი, რომლის დამთრგუნველი თვისება სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორებს არ გააჩნია. ეს ტკივილი ნაწილობრივ ცნს-ის სეროტონინული და ნორეპინეფრინული გზების მეშვეობით მოდულირდება, ამიტომ ნეიროპათური ტკივილის ფიზიკური სიმპტომების (მაგ.: დიაბეტური პერიფერიული ნეიროპათია, პოსტპერპესული ნევრალგია, ფიბრომიალგია და წელის ტკივილი) მოსახსნელად, ზოგჯერ ეფექტურია სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები (SNRIs) და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, ნეიროტრანსმიტერებზე ორმაგი გავლენის გამო (სეროტონინსა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბირება). ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებისგან განსხვავებით, სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები (SNRIs) საკმაოდ დაბალ აქტივობას ავლენს ადრენერგული, მუსკარინული ან ჰისტამინური რეცეპტორების მიმართ, ამიტომ ამ რეცეპტორებით



სურათი 10.5

სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების სავარაუდო მოქმედების მექანიზმები.

განპირობებული არასასურველი მოვლენებიც ნაკლებად ახასიათებს. მკურნალობის უეცრად შეწყვეტის შემთხვევაში სეროტონინ/ნორეპინეფრინის ინჰიბიტორები იწვევს „მოხსნის სინდრომს“.

ა. ვენლაფაქსინი და დესვენლაფაქსინი

ვენლაფაქსინი სეროტონინის უკუმიტაცების ძლიერი ინჰიბიტორია, ნორეპინეფრინის უკუმიტაცებაზე კი მხოლოდ ზომიერი ან მაღალი დოზებით გამოყენებისას მოქმედებს. მის მაღალ დოზებს დოპამინის უკუმიტაცების დამთრგუნველი ზომიერი უნარიც აქვს. *ვენლაფაქსინი* ციტოქრომ P450-ის იზოენზიმების ძალზე სუსტი ინჰიბიტორია. იგი CYP2D6 იზოენზიმის სუბსტრატია. *დესვენლაფაქსინი* *ვენლაფაქსინის* აქტიური, დემეთილირებული მეტაბოლიტია. *ვენლაფაქსინის* მიერ გამოწვეული ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია: გულისრევა, თავის ტკივილი, სექსუალური დისფუნქცია, თავბრუსხვევა, უძილობა, სედაცია და ყაბზობა. მაღალი დოზებით მიღებისას შესაძლოა, გამოვლინდეს ჰიპერტენზია და ტაქიკარდია. *დესვენლაფაქსინსა* და *ვენლაფაქსინს* მნიშვნელოვნად განსხვავებული კლინიკური აქტივობა და გვერდითი მოვლენები არ ახასიათებს.

ბ. დულოქსეტინი

დულოქსეტინის ნებისმიერი დოზა აინჰიბირებს სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცებას. იგი ღვიძლში მნიშვნელოვნად მეტაბოლიზდება და ამ პროცესის შედეგად რამდენიმე არააქტიური მეტაბოლიტი წარმოიქმნება, ამიტომ არ არის სასურველი *დულოქსეტინის* გამოყენება ღვიძლის უკმარისობის დროს. *დულოქსეტინის* მოხმარებისას ყველაზე ხშირად ვლინდება გვერდითი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, მაგ.: გულისრევა, პირის სიმშრალე და ყაბზობა. მისთვის ასევე დამახასიათებელია უძილობა, თავბრუსხვევა, ძლიანობა, ოფლიანობა და სექსუალური დისფუნქცია. *დულოქსეტინმა* შესაძლოა, არტერიული ჰიპერტენზია და ტაქიკარდიაც გამოიწვიოს. *დულოქსეტინი* CYP2D6 იზოენზიმების ზომიერი ინჰიბიტორია, ამიტომ ზრდის CYP2D6-ის სუბსტრატი წამლების კონცენტრაციას (მაგ.: ანტიფსიქოზური საშუალებების).

გ. ლევომილნაციპრანი

ლევომილნაციპრანი *მილნაციპრანის* ენანტიომერია (*მილნაციპრანი* სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების შედარებით ძველი ინჰიბიტორია. იგი ევროპაში დებრესიის სამკურნალოდ გამოიყენება, აშშ-ში კი ფიბრომიალგიის დროს ინიშნება). *ლევომილნაციპრანს* ახასიათებს სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სხვა ინჰიბიტორების მსგავსი გვერდითი მოვლენები. იგი CYP3A4-ის სუბსტრატია, ამიტომ ამ იზოენზიმის ნებისმიერი ინდუქტორი და ინჰიბიტორი მის აქტივობაზე მოქმედებს.

V. ატიპური ანტიდეპრესანტები

ატიპური ანტიდეპრესანტების ფარმაკოლოგიური ჯგუფი მრავალფეროვანია, რადგან მასში გაერთიანებულია საშუალებები ერთმანეთისაგან განსხვავებულ უბნებზე მოქმედებენ ამ ჯგუფის პრეპარატებს ეკუთვნის *ბუპროპიონი*, *მიტრაზაპინი*, *ნეფაზოდონი*, *ტრაზოდონი*, *ვილაზოდონი* და *ვორტიოქსეტინი*.

ა. ბუპროპიონი

დეპრესიის სიმპტომების გაუმჯობესებას *ბუპროპიონი* დოფამინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სუსტი ინჰიბიტორების გზით ახორციელებს. *ბუპროპიონს* უნიკალური თვისება აქვს: თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტის დროს, მწველებს ნიკოტინისადმი ლტოლვის გადალახვაში ეხმარება. მისი გვერდითი მოვლენებია: პირის სიმშრალე, ოფლიანობა, ნევროზულობა, ტრემორი, ძალზე იშვიათად სექსუალური დისფუნქცია, აგრეთვე, კრუნჩხვის დოზადამოკიდებული რისკი. *ბუპროპიონი* CYP2B6 გზით მეტაბოლიზდება და ნამალთშორისი ურთიერთქმედების საკმაოდ დაბალი რისკი ახასიათებს. თუმცა, თვითონ *ბუპროპიონი* აინჰიბირებს CYP2D6 იზოენზიმს და ზრდის ზოგიერთი წამლის აქტივობას. ანამნეზში კრუნჩხვის ან კვებითი დარღვევების (მაგ.: ბულიმია) არსებობის შემთხვევაში *ბუპროპიონი* არ ინიშნება.

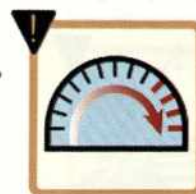
ბ. მიტრაზაპინი

მიტრაზაპინი თრგუნავს პრესინაფსურ α_2 ადრენორეცეპტორებს, ამიტომ ზრდის სეროტონინულ და ნორეპინეფრინულ ნეიროგადაცემას. სავარაუდოდ, მისი დეპრესიის სანინალმდეგო ზოგიერთი აქტივობა განპირობებულია 5-HT₂ რეცეპტორების ბლოკადით. ანტიჰისტამინური აქტივობის გამო, იწვევს სედაციას, თუმცა არ ახასიათებს ტრიციკლურების მსგავსი ანტიმუსკარინული აქტივობა, ან სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორებისთვის დამახასიათებელი სექსუალური დისფუნქციის გამონევის უნარი. ხშირად, პაციენტებს უძლიერდებათ მადა და აღენიშნებათ სხეულის წონის მატება (**სურათი 10.6**). კარგად გამოხატული სედაციური ეფექტის გამო, მიზანშეწონილია *მიტრაზაპინის* გამოყენება იმ დეპრესიული პაციენტების მკურნალობისთვის, რომლებიც უძილობას უჩივიან.

გ. ნეფაზოდონი და ტრაზოდონი

ეს პრეპარატები სეროტონინის უკუმიტაცების სუსტი ინჰიბიტორებია. მათი თერაპიული სარგებელი ასოცირებულია პოსტინაფსური 5-HT_{2A} რეცეპტორების ინჰიბირებასთან. სავარაუდოდ, H₁-რეცეპტორების ძლიერი ბლოკირების უნარის გამო, ორივე პრეპარატი იწვევს სედაციას, ამიტომ *ტრაზოდონს* უძილობის სამართავადაც იყენებენ. *ტრაზოდონი* ასოცირებულია პრიაპიზმთან, ხოლო *ნეფაზოდონი* კი ჰეპატო-

სხეულის წონის
მომატება



სედაცია



სურათი 10.6

მიტრაზაპინის ხშირი გვერდითი მოვლენები.

ტოქსიკურობასთან. ორივე პრეპარატს აქვს სუსტად, ან ზომიერად გამოხატული პოსტსინაფსური α_1 ადრენორეცეპტორის ინჰიბირების უნარი, ამიტომ ისინი იწვევს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიასა და თავბრუსხვევას.

დ. ვილაზოდონი

ვილაზოდონი სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორია, ამასთანავე იგი 5-HT_{1a} რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტია, თუმცა არ არის ცნობილი თუ როგორ აისახება 5-HT_{1a} რეცეპტორული აქტივობა პრეპარატის კლინიკურ ეფექტურობაზე. სწორედ ეს შესაძლო, უნიკალური მექანიზმი ასხვავებს *ვილაზოდონს* სეროტონინის სელექციური უკუმიტაცების ინჰიბიტორებისგან. *ვილაზოდონს* სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების მსგავსი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს, მათ შორის „მოხსნის სინდრომის“ რისკიც.

ე. ვორტიოქსეტინი

ვორტიოქსეტინი დეპრესიის სანინალმდეგო რამდენიმე მექანიზმით მოქმედებს: აინჰიბირებს სეროტონინის უკუმიტაცებას, ამასთანავე იგი 5-HT_{1a} რეცეპტორების აგონისტია, ხოლო 5-HT₃ და 5-HT₇ რეცეპტორების მიმართ კი ანტაგონისტი. უცნობია, თუ როგორ გავლენას ახდენს *ვორტიოქსეტინის* ეფექტებზე მოქმედების მექანიზმების ეს მრავალფეროვნება (გარდა სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბირებისა). ვორტიოქსეტინის ჩვეული გვერდითი მოვლენებია: გულისრევა, ღებინება და ყაბზობა, რისი მიზეზიც მისი სეროტონინერგული აქტივობაა.

VI. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები

ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (TCAs) აინჰიბირებს ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის ნეირონისმიერ უკუმიტაცებას. თანამედროვე ეპოქაში აღმოჩენის შემთხვევაში მედიკოსები ამ წამლებს „ნორეპინეფრინის სელექციური ინჰიბიტორებს“ მიაკუთვნებდნენ, რადგან თუ მხედველობაში არ მივიღებთ განსხვავებულ გვერდით მოვლენებს, ისინი მსგავსებას ავლენს ანტიდეპრესანტების ამ ახალი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატებთან. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ჯგუფის შემადგენლობაშია მესამეული ამინები *იმპრამინი* (პროტოტიპული წამალი), *ამიტრიპტილინი*, *კლომიპრამინი*, *დოქსეპინი* და *ტრიმიპრამინი*. ამ ჯგუფის ერთეულებია მეორეული ამინებიც, როგორებიცაა *დეზიპრამინი* და *ნორტრიპტილინი* (*იმპრამინისა* და *ამიტრიპტილინის* N-დემეთილირებული მეტაბოლიტი), აგრეთვე, *პროტრიპტილინი*. ხშირად, „ტეტრაციკლურ“ ანტიდეპრესანტებს, *მაპროტილინსა* და *ამოქსაპინსაც*, ამ ზოგად ჯგუფს მიაკუთვნებენ. ყველა მათგანს ერთნაირი ეფექტურობა ახასიათებს. ტრიციკლურების რომელიმე ერთეულის არაეფექტურობის შემთხვევაში, რეკომენდებულია მისი ამ ჯგუფის სხვა ერთეულით ჩანაცვლება.



ა. მოქმედების მექანიზმი

1. **ნეიროტრანსმიტერის უკუმიტაცების დათრგუნვა:** ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (TCAs) და *ამოქსაპინი* მნიშვნელოვნად თრგუნავს პრესინაფსური ნერვული ტერმინალის მიერ ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის უკუმიტაცებას. *მაპროტილინი* და *დეზიპრამინი* კი ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორებია.
2. **რეცეპტორების ბლოკადა:** ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (TCAs) აინჰიბირებს სეროტონინერგულ, α -ადრენერგულ, ჰისტამინურ და მუსკარინულ რეცეპტორებს. ამ მოქმედების თერაპიული სარგებლის შესახებ მონაცემები არ მოგვეპოვება, მაგრამ ცნობილია, რომ რეცეპტორებზე გავლენა ტრიციკლურების მრავალ არასასურველ მოვლენაზე პასუხისმგებელია. *ამოქსაპინი* D₂ რეცეპტორებსაც აინჰიბირებს.

ბ. ეფექტები

დეპრესიული პაციენტების 50-70%-ს ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები უუმჯობესებს გუნება-განწყობას, მენტალურ მდგომარეობასა და ზრდის ფიზიკურ აქტივობას. ფსიქიკურად არაჯანსაღი გუნება-განწყობის გაუმჯობესებას დრო სჭირდება, ჩვეულებრივ, 2 კვირაზე მეტი (იხ. **სურათი 10.3**). პრეპარატის დოზა პაციენტის საპასუხო რეაქციის მიხედვით რეგულირდება. ნამლის ამტანობის გაუმჯობესების მიზნით, თერაპიული ეფექტის მიღების შემდეგ დოზას ძალზე ნელა, თანდათან ამცირებენ. ტრიციკლურების მიმართ იშვიათად ვითარდება ფიზიკური და ფსიქოლოგიური დამოკიდებულება, თუმცა, „მოხსნის სინდრომისა“ და ქოლინერგული „რიკოშეტული“ ეფექტების თავიდან ასაცილებლად, პრეპარატის მიღების შეწყვეტისას საჭიროა დოზის თანდათანობითი კლება.

გ. თერაპიული გამოყენება

ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების (TCAs) გამოყენება ეფექტურია ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის დეპრესიის დროს. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (TCAs) პანიკური დარღვევის ზოგიერთ შემთხვევაშიც ინიშნება. *იმპრამინი* იწვევს შარდის ბუშტის შიდა სპინქტერის შეკუმშვას, რის გამოც ამ პრეპარატით წარსულში მკურნალობდნენ ლამის ენურეზით შეპყრობილ ბავშვებს (6 წლის ასაკის ზემოთ). ამჟამად, იგი ფართოდ არის ჩანაცვლებული *დესმოპრესინით* და არაფარმაცოლოგიური თერაპიით (ენურეზის სასიგნალო სისტემებით, რომელიც აფხიზლებს ბავშვს შარდის პროცესში). ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, კერძოდ კი *ამიტრიპტილინი* შაკიკისა და იმ ქრონიკული ტკივილის სინდრომის (მაგ.: ნეიროპათური ტკივილი) სამკურნალოდ გამოიყენება, რომელთა მიზეზიც მკვეთრად გამოკვეთილი არ არის. უძილობის სამკურნალოდ ტრიციკლურების, კერძოდ კი, *დოქსეპინის* დაბალი დოზა ინიშნება.

სხეულის
წონის
მატებაპირის
სიმშრალე

ყაბზობა

შარდის
გამძნელებამხედველობის
დაბინდვა

ტაქიკარდია



არითმია



გულისრევა



ძილიანობა

**სურათი 10.7**

ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების მახასიათებელი ზოგიერთი ხშირი არასასურველი მოვლენა.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღების შემდეგ ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (TCAs) კარგად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. ღვიძლში პრესისტემური მეტაბოლიზმის ვარიანტობის გამო, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ბიოშელწევადობა დაბალი და არასტაბილურია. ტრიციკლურების მეტაბოლიზმში ჩართულია ღვიძლის მიკროსომული სისტემები (ამიტომ, მეტაბოლიზმი მგრძნობიარეა იმ სამკურნალო პრეპარატებისადმი, რომლებიც CYP450 იზოენზიმების ინდუქტორები ან ინჰიბიტორებია). ისინი გლუკურონის მჟავასთანაც კონიუგირებს. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების (TCAs) არააქტიური მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან თირკმელების საშუალებით გამოიყოფა.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკადა იწვევს მხედველობის გაორებას, ქსეროსტომიას (პირის სიმშრალე), შარდვის გაძნელებას, ყაბზობასა და დახურულ-კუთხოვანი გლაუკომის მიმდინარეობის დამძიმებას (**სურათი 10.7**). ტრიციკლურები *ქინიდინის* მსგავსად მოქმედებს გულზე და ანელებს გულს შიდა გამტარებლობას, ამიტომ მათი მაღალი დოზით მიღებამ შესაძლოა, სიცოცხლისათვის საშიში არითმია გამოიწვიოს. ტრიციკლურები α -ადრენორეცეპტორებსაც აინჰიბირებს, რაც იწვევს ორთოსტატიულ ჰიპოტენზიას, თავბრუსხვევასა და რეფლექსურ ტაქიკარდიას. ორთოსტატიული ჰიპოტენზიის გამონევის ყველაზე მაღალი რისკით *იმპრამინი* ხასიათდება, ყველაზე დაბალი რისკით კი *ნორტრიპტილინი*. ჰისტამინური H_1 რეცეპტორების ბლოკირების უნარის გამო, ამ პრეპარატებს გამოხატული სედაცია ახასიათებს, განსაკუთრებით მკურნალობის დაწყებიდან პირველი რამდენიმე კვირის განმავლობაში. ხშირია, აგრეთვე, სხეულის წონის მატების შემთხვევები. ტრიციკლურები, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორებთან შედარებით, იშვიათად იწვევს სექსუალურ დისფუნქციას.

მანიაკალურ-დეპრესიული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებს ტრიციკლურები ისეთივე სიფრთხილით უნდა დაენიშნოს, როგორც ნებისმიერი ანტიდეპრესანტი (თუნდაც დეპრესიული ფაზის დროს, რადგან ანტიდეპრესანტების გამოყენებამ შესაძლოა, მანიაკალური ფაზის პროვოცირება გამოიწვიოს). ტრიციკლურები ვიწრო თერაპიული ინდექსით ხასიათდება (მაგ.: *იმპრამინის* მაქსიმალური სადღეღამისო დოზის 5-6-ჯერ გაზრდამ შესაძლოა, ლეტალური გამოსავალი გამოიწვიოს). სუიციდისკენ მიდრეკილი დეპრესიული პაციენტებისათვის *იმპრამინის* ტაბლეტების მხოლოდ შეზღუდული რაოდენობა უნდა იყოს ხელმისაწვდომი, ამასთანავე, აუცილებელია პაციენტების მეთვალყურეობა. ტრიციკლურების ნამალთშორისი ურთიერთქმედება მოცემულია **სურათზე 10.8**. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ფონზე შესაძლოა, ზოგი-



სურათი 10.8

ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ნამალთშორისი ურთიერთქმედება.
CNS = ცენტრალური ნერვული სისტემა;
MAO = მონოამინოქსიდაზა.

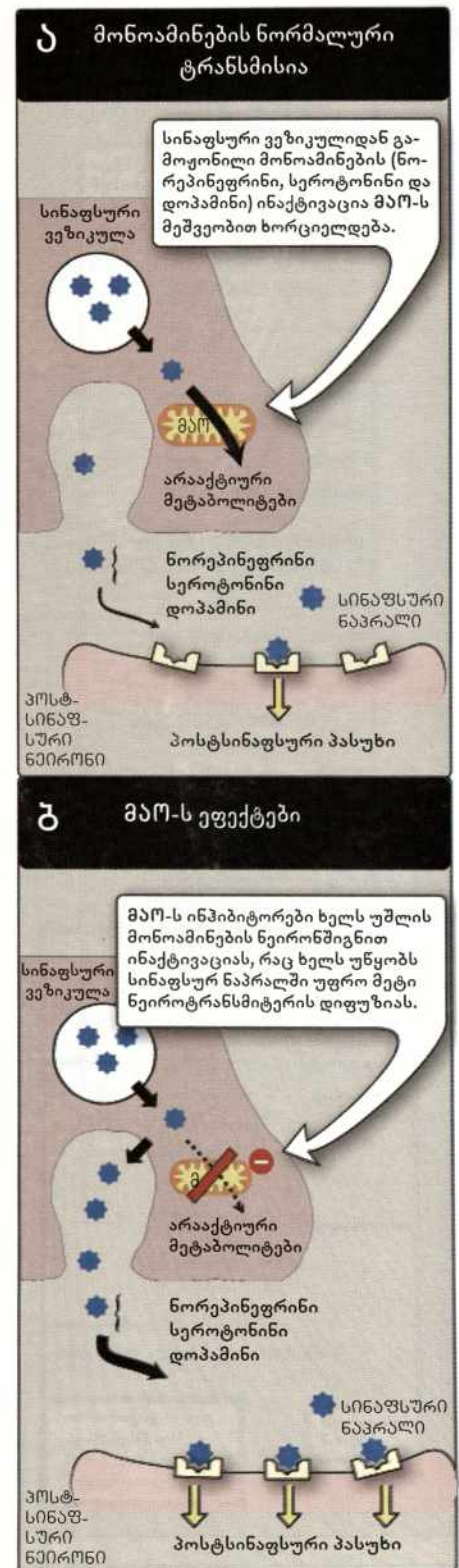
ერთი დაავადების გამწვავება, მაგ.: არასტაბილური სტენოკარდიის, წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის, ეპილეფსიის, არითმიის (არითმიისკენ მიდრეკილ პაციენტებში).

VII. მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები

მიტოქონდრიული ფერმენტი მონოამინ ოქსიდაზა (MAO) ნერვულ და სხვადასხვა ქსოვილშია (მაგ.: ნაწლავები, ღვიძლი) აღმოჩენილი. ნეირონში ეს ფერმენტი ოქსიდაციური დეამინირების „უსაფრთხოების სარკველია“, რადგან ნეირონის მოსვენებულ მდგომარეობაში ყოფნის დროს იგი სინაფსური ვეზიკულებიდან გამოჟონილი ნეიროტრანსმიტერების (ნორეპინეფრინის, დოპამინისა და სეროტონინის) ზედმეტი მოლეკულების ინაქტივაციას ემსახურება. მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები შექცევადად ან შეუქცევადად მოქმედებს. ისინი ფერმენტს აკარგვინებს აქტივობას, რაც ხელს უწყობს ნეიროტრანსმიტერების მოლეკულების დეგრადაციის შეფერხებას, პრესინაფსურ ნეირონში დაგროვებასა და სინაფსურ ნაპრალში ჟონვას. ეს იწვევს ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების გააქტიურებას, რაც ამ ჯგუფის პრეპარატების დეპრესიის საწინააღმდეგო ეფექტის საფუძველია. დეპრესიის სამკურნალოდ მონოამინოქსიდაზას ოთხი ინჰიბიტორია ხელმისაწვდომი: *ფენელზინი*, *ტრანილციპრამინი*, *იზოკარბოქსაზიდინი* და *სელეგილინი* [შენიშვნა: *სელეგილინი* პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდაც გამოიყენება. ანტიდეპრესანტებს შორის ხელმისაწვდომია მხოლოდ *სელეგილინის* ტრანსდემული ფარმაცევტული ფორმა]. მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობისას აკრძალულია ზოგიერთი საკვები პროდუქტის მიღება, რაც ამ პრეპარატების ფართოდ გამოყენების შემზღუდველი ფაქტორია.

ა. მოქმედების მექანიზმი

მონოამინ ოქსიდაზას უმრავლესი ინჰიბიტორი (მაგ.: *ფენელზინი*) ფერმენტთან სტაბილურ კომპლექსს ქმნის, ამიტომ ფერმენტის შეუქცევად ინჰიბირებას იწვევს. ამის შედეგად ნორეპინეფრინის, სეროტონინისა და დოპამინის ნეირონული მარაგი იზრდება და შემდგომში სინაფსურ ნაპრალში თავს იჩენს მათი ქარბი დიფუზია (*სურათი 10.9*). თავის ტვინის მონოამინ ოქსიდაზასთან ერთად, ეს პრეპარატები ღვიძლისა და ნაწლავების მონოამინ ოქსიდაზასაც თრგუნავს. ფერმენტი კი წამლებსა და საკვებში არსებული პოტენციურად ტოქსიკური ნივთიერებების (მაგ.: თირამინის) ოქსიდაციური დეამინაციის კატალიზატორია. ამის გამო, მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორებს წამალთშორისი და წამალი/საკვები ურთიერთქმედებები ახასიათებს. ტრანსერმული გზით მიღებული *სელეგილინი* არ ექვემდებარება პირველი გავლის მეტაბოლიზმს და მისი დაბალი დოზები ნაკლებად თრგუნავს ღვიძლისა და ნაწლავის მონოამინ ოქსიდაზას.



სურათი 10.9

მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორების (MAO-ს ინჰიბიტორები) მოქმედების მექანიზმები.

ბ. ეფექტები

მამ-ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე დღეში მონომინ ოქსიდაზა სრულად ითრგუნება, მაგრამ ტრიციკლურებისა და სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების მსგავსად, მათი ანტიდეპრესანტული ეფექტის გამოვლენას რამდენიმე კვირა ესაჭიროება. *სელეგლილინი* და *ტრანილციპრამინი* ამფეტამინის მსგავსი მასტიმულირებელი ეფექტით ხასიათდება, ამიტომ ამ პრეპარატებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს აფიტირება და უძილობა.

გ. თერაპიული გამოყენება

მამ-ს ინჰიბიტორები ტრიციკლურებისა და სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების არაეფექტურობის, ან მათ მიმართ ალერგიის არსებობის შემთხვევაში ინიშნება. ისინი ძლიერი შფოთვით მიმდინარე დეპრესიის სამკურნალოდაც გამოიყენება. ხელსაყრელია მათი მოხმარება ფობიით მიმდინარე დარღვევების დროსაც. მამ-ს ინჰიბიტორები შესაძლოა ეფექტური აღმოჩნდეს დეპრესიის განსაკუთრებული ქვეკატეგორიის, ე.წ. „ატიპური დეპრესიის“ დროს. დეპრესიის სამკურნალო მაღალი ეფექტურობის მიუხედავად, მრავალი წამალთშორისი და წამალი/საკვები ურთიერთქმედებების რისკის გამო, მამ-ს ინჰიბიტორები დეპრესიის სამკურნალო ყველაზე უკანასკნელი რიგის პრეპარატებია.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღების შემდეგ მამ-ს ინჰიბიტორები კარგად შეიწოვება, მაგრამ მათი ანტიდეპრესანტული ეფექტი მხოლოდ 2-4 კვირის შემდეგ ვლინდება. შეუქცევადად დათრგუნვის შემთხვევაში, ფერმენტის აქტივობის აღდგენასაც რამდენიმე კვირა ესაჭიროება (წამლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ). აქედან გამომდინარე, ანტიდეპრესანტის შეცვლის შემთხვევაში, სხვა ჯგუფის ანტიდეპრესანტით მკურნალობის დაწყება რეკომენდებულია მამ-ს ინჰიბიტორის მიღების შეწყვეტიდან ორი კვირის შემდეგ. მამ-ს ინჰიბიტორები მეტაბოლიზდება და სწრაფად ექსკრეტირდება შარდთან ერთად.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

მამ-ს ინჰიბიტორების ფართოდ გამოყენებას მნიშვნელოვნად ზღუდავს მათი წამალთშორისი და წამალი/საკვები ურთიერთქმედებები. მაგ.: ზოგიერთი პროდუქტის (შებოლილი ყველი, შებოლილი ხორცი, ქათმის ღვიძლი, შებოლილი თევზი, ქაშაყისა და ხამსას მარინადი, წითელი ღვინო) შემადგენლობაში არსებული თირამინი ჩვეულებრივ, ნაწლავებში მამ-ს მეშვეობით ინაქტივირდება. მამ-ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის დროს საკვების თირამინის ინაქტივაცია არ ხდება, თირამინის გავლენით კი ნერვული ტერმინალების დეპოებიდან კატექოლამინების დიდი რაოდენობა თავისუფლდება. ეს იწვევს ე.წ. „ჰიპერტენზიულ კრიზს“, რომლის სიმპტომებიცაა კეფის

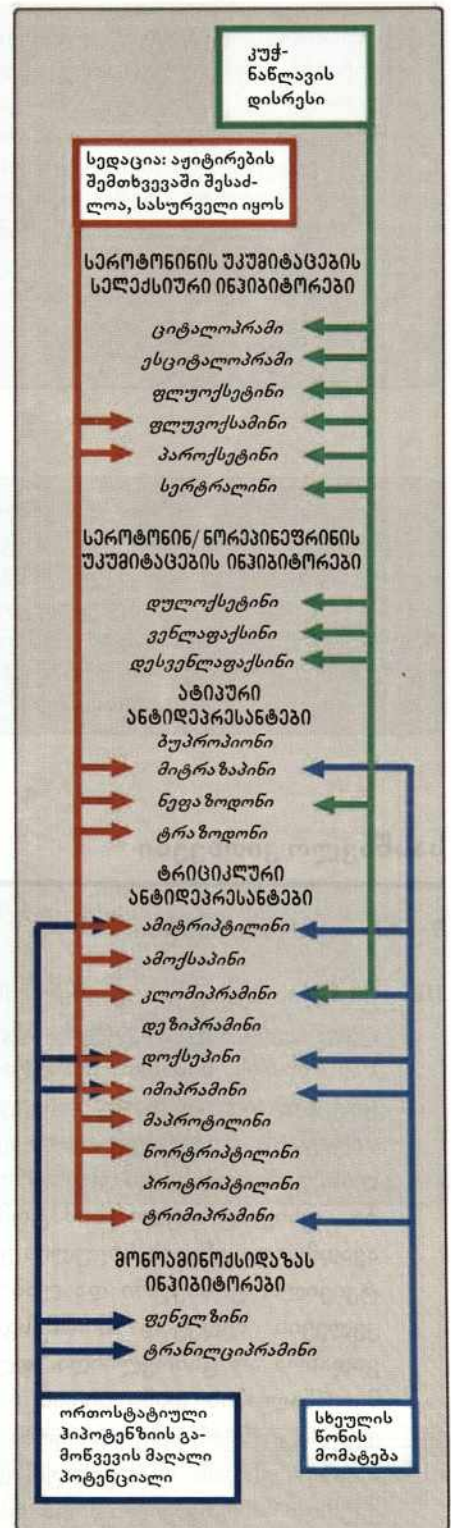
ტკივილი, კისრის გაშეშება, ტაქიკარდია, გულისრევა, ჰიპერტენზია, არითმია, კრუნჩხვა და შესაძლოა ინსულტი. ამის გამო, აუცილებელია პაციენტის ინფორმირება თირამინის შემცველი პროდუქტებისგან თავის შეკავების შესახებ. თირამინით განპირობებული ჰიპერტენზიის სამართავად *ფენტოლამინი* ან *პრაზოზინი* გამოიყენება. მამ-ს ინჰიბიტორების სხვა შესაძლო გვერდითი მოვლენებია: ძილიანობა, ორთოსტატიული ჰიპერტენზია, მხედველობის გაორება, პირის სიმშრალე და ყაბზობა. სეროტონინული სინდრომის განვითარების მაღალი რისკის გამო, დაუშვებელია მამ-ს ინჰიბიტორებისა და სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების ერთად გამოყენება. ანტიდეპრესანტების ამ ორივე ჯგუფის მიღების შეწყვეტისა და სხვა პრეპარატით ჩანაცვლების შემთხვევაში აუცილებელია შუალედის დაცვა (არანაკლებ ორი კვირისა). გამონაკლისია *ფლუოქსეტინი*. მისი მიღება უნდა შეწყდეს მამ-ს ინჰიბიტორით მკურნალობის დაწყებამდე 6 კვირით ადრე. მამ-ს ინჰიბიტორებისა და *ბუპროპიონის* ერთად გამოყენებამ შესაძლოა, კრუნჩხვა გამოიწვიოს. გარდა ამისა, მამ-ს ინჰიბიტორებს მრავალი მძიმე ნაშალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. ანტიდეპრესანტების გვერდითი მოვლენები მოცემულია **სურათზე 10.10**.

VIII. მანიისა და ბიპოლარული დარღვევის მკურნალობა

ბოლო წლებში ფართოდ განვითარდა ბიპოლარული დარღვევის მკურნალობა, რისი საფუძველიც ნაწილობრივ ამ დარღვევის დიაგნოსტიკის გაუმჯობესებაა, ნაწილობრივ კი, მანიის სამკურნალო მედიკამენტების რაოდენობისა და მათი ხელმისაწვდომობის ზრდა.

ა. ლითიუმი

ლითიუმის მარილები მანიაკალურ-დეპრესიული პაციენტებისა და მანიაკალური ეპიზოდების სამკურნალოდ და პროფილაქტიკისთვის გამოიყენება. *ლითიუმი* ეფექტურია მანიისა და ჰიპომანიის დროს (შემთხვევათა 60-80%). *ლითიუმის მარილებით* მკურნალობა მრავალ უჯრედულ პროცესზე ახდენს გავლენას, თუმცა მისი მოქმედების ზუსტი მექანიზმები ცნობილი არ არის. *ლითიუმის მარილებმა* შესაძლოა, გამოიწვიოს ტოქსიკურობა, რადგან მათი უსაფრთხოების ფაქტორი და თერაპიული ინდექსი საკმაოდ დაბალია. *ლითიუმის მარილების* ხშირი გვერდითი მოვლენებია: თავის ტკივილი, პირის სიმშრალე, პოლიდიფსია, პოლიურია, პოლიფაგია, კუჭ-ნაწლავის დისტრესი (*ლითიუმი* საკვებთან ერთად ინიშნება), ტრემორი თავბრუსხვევა, დერმატოლოგიური რეაქციები და სედაცია. პლაზმაში მაღალი კონცენტრაციის დროს ვითარდება ატაქსია, მეტყველების გაძნელება, ძლიერი ტრემორი, კონფუზია და კრუნჩხვა. *ლითიუმი* აქვეითებს ფარისებური ჯირკვლის



სურათი 10.10

დეპრესიის სამკურნალო ზოგიერთი საშუალების გვერდითი მოვლენები.

ფუნქციას, ამიტომ აუცილებელია პაციენტის მდგომარეობის ხშირი მონიტორინგი. გუნება-განწყობის სხვა სტაბილიზატორებისგან განსხვავებით, *ლითიუმი* ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების დროს ლითიუმის დოზა უნდა შემცირდეს. ლითიუმი იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც დაქვეითებული აქვთ ღვიძლის ფუნქცია.

ბ. სხვა საშუალებები

გუნება-განწყობის სტაბილიზაციის მიზნით, ბიპოლარული დაავადების დროს რეკომენდებულია ეპილეფსიის სამკურნალო ზოგიერთი საშუალება, კერძოდ კი *კარბამაზეპინი*, *ვალპროის მჟავა* და *ლამოტრიჟინი*. „ძველი“ (მაგ.: *ქლორპრომაზინი* და *ჰალოპერიდოლი*) და „ახალი“ ანტიფსიქოზური საშუალებები მანიაკალური სიმპტომების გამოსწორების უნარით ხასიათდება. მანიის მართვის მიზნით ატიპური ანტიფსიქოზური პრეპარატებიც (*რისპერიდონი*, *ოლანზაპინი*, *ზიპრაზიდონი*, *არიპიპრაზოლი*, *ასენაპინი* და *ქვეტიპინი*) მოიხმარება (**იხ. თავი 11**). ბიპოლარული დებრესიის დროს *ქვეტიპინის*, *ლურაზიდონის*, აგრეთვე, *ოლანზაპინისა* და *ფლუოქსეტინის* კომბინაციისაც იყენებენ.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

10.1. 55 წლის პედაგოგს დაეწყო ხასიათის ხშირი ცვლილება, მან დაკარგა ინტერესი თავისი სამსახურის მიმართ, გაუქრა ჩოგბურთის ყოველდღიურად თამაშის ჩვეული სურვილი. პაციენტს მოჭარბებულად აქვს დანაშაულის, უიმედობისა და უსუსურობის შეგრძნება. ფსიქიატრიული სიმპტომების გარდა, ავადმყოფი უჩივის სხეულის ყველა კუნთის ტკივილს. ფიზიკური და ლაბორატორიული კვლევის შედეგად ნორმისგან არანაირი გადახრა არ გამოვლინდა. *ფლუოქსეტინით* მკურნალობის დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ პაციენტის მდგომარეობა გამოსწორდა, მაგრამ უჩივის სექსუალურ დისფუნქციას. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს დაუნიშნავდით მას?

- ა. ფლუოქსამინი;
- ბ. სერტრალინი;
- გ. ციტალოპრამი;
- დ. მიტრაზაპინი;
- ე. ლითიუმი.

სწორი პასუხია დ. მიტრაზაპინის სექსუალური გვერდითი მოვლენები არ ახასიათებს. ჩვეულებრივ, სექსუალური დისფუნქცია თან ახლავს სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების (ფლუოქსამინი, სერტრალინი და ციტალოპრამი), ტრიციკლური ანტიდებრესანტებისა და სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების (*SNRIs*) გამოყენებას. ლითიუმი მანიისა და ბიპოლარული დარღვევის დროს ინიშნება.

10.2. 25 წლის ახალგაზრდა ქალს დეპრესიის სიმპტომებისა და სხეულის სხვადასხვა ნაწილის ტკივილის ხანგრძლივი ანამნეზი აღენიშნება. ფიზიკური და ლაბორატორიული კვლევის მაჩვენებლები ნორმის ფარგლებშია. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს დაუნიშნავდით მას?

- ა. ფლუოქსეტინი;
- ბ. სერტრალინი;
- გ. ფენელზინი;
- დ. მიტრაზაპინი;
- ე. დულოქსეტინი.

10.3. 51 წლის ქალს დეპრესიის სიმპტომებთან ერთად დახურულკუთხოვანი გლაუკომაც აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიდეპრესანტებიდან რომლის დანიშვნაა მისთვის უკუნაჩვენები?

- ა. ამიტრიპტილინი;
- ბ. სერტრალინი;
- გ. ბუპროპიონი;
- დ. მიტრაზაპინი;
- ე. ფლუოქსამინი.

10.4. 36 წლის მამაკაცს კომპულსიური ქცევა აღენიშნება. ნებისმიერი უმნიშვნელო შეფერხების შემთხვევაშიც კი იგი თვლის, რომ „სამუშაო ეფექტურად და შედეგიანად“ არ წარიმართება. მიაჩნია, რომ ეს მდგომარეობა ხელს უშლის მას ყოველდღიურ ცხოვრებაში, მაგრამ თავს ვერ ერევა. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს დაუნიშნავდით მას?

- ა. იმიპრამინი;
- ბ. ფლუოქსამინი;
- გ. ამიტრიპტილინი;
- დ. ტრანილციპრამინი;
- ე. ლითიუმი.

10.5. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიდეპრესანტებიდან რომლის მოქმედების საფუძველია 5-HT_{1a} რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონიზმი და 5-HT-ის უკუმიტაცების ინჰიბირება?

- ა. ფლუოქსეტინი;
- ბ. არიპიპრაზოლი;
- გ. მაპროტილინი;
- დ. ვილაზოდონი;
- ე. მიტრაზაპინი.

სწორი პასუხია ე. სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორი დულოქსეტინი ეფექტურია ნეიროპათიური ტკივილით თანმხლები დეპრესიის მკურნალობისათვის. სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორებს (ფლუოქსეტინი და სერტრალინი), მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორებსა (ფენელზინი) და ატიპურ ანტიდეპრესანტებს (მიტრაზაპინი) ნეიროპათიური ტკივილის საწინააღმდეგო ძალზე დაბალი აქტივობა ახასიათებს.

სწორი პასუხია ა. ძლიერი ანტიმუსკარინული აქტივობის გამო, ამიტრიპტილინი იწვევს თვალში და წნევის მწვავე მატებას, ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება გლაუკომის დროს. პასუხებში მოცემულ სხვა საშუალებებს მუსკარინული რეცეპტორების მიმართ ანტაგონისტური აქტივობა არ აღენიშნება.

სწორი პასუხია ბ. ზოგადად, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევის სამკურნალო ეფექტური საშუალებებია, ხოლო ფლუოქსამინი კი სწორედ ამ მდგომარეობის სამკურნალოდ გამოიყენება. პასუხებში მოცემულ სხვა საშუალებებს ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევის სამკურნალო ეფექტურობა არ ახასიათებს.

სწორი პასუხია დ. სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბირებასთან ერთად, ვილაზოდონის დეპრესიის საწინააღმდეგო აქტივობის საფუძველი 5-HT_{1a} რეცეპტორების მიმართ აგონისტური განწყობაც გახლავთ. არიპიპრაზოლიც 5-HT_{1a} რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტია, მაგრამ იგი არ აინჰიბირებს სეროტონინის უკუმიტაცებას.

10.6. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის რომელია სედაციის ყველაზე მაღალი უნარით გამორჩეული ანტიდებრესანტი?

- ა. ფლუოქსეტინი;
- ბ. დულოქსეტინი;
- გ. ნორტიპტილინი;
- დ. ციტალოპრამი;
- ე. ვენლაფაქსინი.

10.7. გუნება-განწყობის სტაბილიზატორებს შორის რომელი ექსკრეტირდება ორგანიზმიდან მხოლოდ თირკმელების მეშვეობით და ამ მიზეზით ენიჭება უპირატესობა ღვიძლის დაავადებების დროს?

- ა. ვალპროის მჟავა;
- ბ. კარბამაზეპინი;
- გ. ლითიუმი;
- დ. რისპერიდონი;
- ე. არიპიპრაზოლი.

10.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიდებრესანტებიდან რომლის მოქმედების საფუძველია 5-HT_{1A} რეცეპტორების ანტაგონიზმი და α -ადრენორეცეპტორების დათრგუნვა?

- ა. ფლუოქსეტინი;
- ბ. დოქსეპინი;
- გ. მაპროტილინი;
- დ. მიტრაზეპინი;
- ე. სელეგილინი.

10.9. მუდმივად გამოყენების შემთხვევაში ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი იწვევს ფარისებური ჯირკვლის ფუნქციის დათრგუნვას?

- ა. კარბამაზეპინი;
- ბ. ლითიუმი;
- გ. ვალპროის მჟავა;
- დ. ქლორპრომაზინი;
- ე. ლურაზიდონი.

10.10. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან დეპრესიის საკონტროლოდ რომელი არ დაენიშნება 70 წლის მამაკაცს, იმ მიზეზით, რომ ეს პრეპარატი α -ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტია, ამიტომ მას ორთოსტატული ჰიპოტენზიისა და დავარდნის მაღალი რისკიც ახასიათებს.

- ა. ლითიუმი;
- ბ. ბუპროპიონი;
- გ. ესციტალოპრამი;
- დ. იმიპრამინი;
- ე. სერტრალინი.

სწორი პასუხია გ. ანტიჰისტამინური ეფექტის გამო, ნორტიპტილინის ყველაზე მეტად აქვს გამოხატული სედაციური ეფექტი.

სწორი პასუხია გ. ბიპოლარული დარღვევის სამკურნალო საშუალებებს შორის მხოლოდ ლითიუმი არ ექვემდებარება ღვიძლისმიერ მეტაბოლიზმს, ამიტომ ღვიძლის დაავადებების დროს მას ენიჭება უპირატესობა. თირკმელების დაავადებების ფონზე ლითიუმის დოზა უნდა შემცირდეს.

სწორი პასუხია დ. ანტიდებრესანტებს შორის მოქმედების მექანიზმების ეს კომბინაცია მხოლოდ მიტრაზეპინს ახასიათებს. პასუხებში მოცემული სხვა პრეპარატები სეროტონინის (ფლუოქსეტინი), ან ნორეპინეფრინის (მაპროტილინი), ან ორივე მათგანის (დოქსეპინი), ან კი მათ-ს ინჰიბიტორებია (სელეგილინი).

სწორი პასუხია ბ. მუდმივად გამოყენებისას ლითიუმი იწვევს წამლისმიერ ჰიპოთიროიდიზმს, ამიტომ მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია ფარისებრი ფუნქციის კონტროლი. გარდა ამისა, ჰიპოთიროიდიზმს შესაძლოა თან ახლდეს დეპრესიის სიმპტომები, ამიტომ აუცილებელია ბიპოლარული დარღვევის, ან დეპრესიისთვის დამახასიათებელი სიმპტომებისა და ჰიპოთიროიდიზმით განპირობებული სიმპტომების დიფერენცირება.

სწორი პასუხია დ. ხანდაზმულ პაციენტებს ლითიუმი მხოლოდ პირველი რიგის ანტიდებრესანტების არაეფექტურობის შემთხვევაში ენიშნებათ. ბუპროპიონი, სერტრალინი და ესციტალოპრამი უმნიშვნელოდ მოქმედებს არტერიულ წნევაზე (არ მოქმედებს α -ადრენორეცეპტორებზე), ამიტომ ხანდაზმულებისათვის ისინი დეპრესიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია. იმიპრამინი ასოცირებულია ორთოსტატული ჰიპოტენზიასთან და გვერდითი მოვლენებისა და დავარდნის მაღალი რისკის გამო, ხანდაზმულ პაციენტებს არ ენიშნება.

ანტიფსიქოზური საშუალებები

ჯოსე ა. რეი

I. შესავალი

ნეიროლექსიკური საშუალებები (იგივე ანტიფსიქოზურები, ან დიდი ტრანკვილიზატორები) ძირითადად შიზოფრენიის სამკურნალოდ გამოიყენება, თუმცა, ისინი სხვა ფსიქოზური და მანიაკალური მდგომარეობების დროსაც ეფექტურია. ანტიფსიქოზური საშუალებები ამსუბუქებს ფსიქოზის სიმპტომებს, მაგრამ მათი გამოყენება სარისკოა, საკმაოდ მრავალფეროვანი და საშიში გვერდითი მოვლენების გამო. ანტიფსიქოზური საშუალებები (**სურათი 11.1**) სრულად არ კურნავს ავადმყოფს, რადგან ამ პრეპარატებს აზროვნების ფუნდამენტური ან ქრონიკული დეფექტების აღმოფხვრის უნარი არ გააჩნია, თუმცა, ისინი ამცირებს ჰალუცინაციებისა და ბოდვითი იდეების ინტენსივობას, რითიც ხელს უწყობს პაციენტების ინტეგრირებას შესაბამის გარემოსთან.

II. შიზოფრენია

შიზოფრენია ქრონიკული ფსიქოზის გარკვეული ტიპია და მას ახასიათებს ბოდვები, ჰალუცინაციები (ხშირად ხმოვანი), აზროვნების ან მეტყველების დარღვევა. შიზოფრენია ფართოდ არის გავრცელებული. ის პოპულაციის 1%-ს აღენიშნება. დაავადება ხშირად გარდამავალ, ან ახალგაზრდა ასაკში იწყება, ქრონიკული ხასიათისაა და ადამიანს აინვალიდებს. შიზოფრენია ძლიერი გენეტიკური კომპონენტით ხასიათდება და სავარაუდოდ, მისი საფუძველი, მეზოლიმბურ და მეზოკორტიკალურ დოპამინერგულ ნეირონულ გზებში არსებული ფუნდამენტური ბიოქიმიური დარღვევებია.

III. ანტიფსიქოზური საშუალებები

ანტიფსიქოზური საშუალებები პირველი და მეორე თაობის პრეპარატებად იყოფა. დოფამინური რეცეპტორების (D2) მიმართ აფინურობის მიხედვით, პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები წარმოდგენილია „დაბალი“ და „მაღალი“ სიმძლავრის პრეპარატებით. ეს კლასიფიკაცია არ გამოხატავს წამლების კლინიკურ ეფექტურობას. იგი დოფამინური D2 რეცეპტორების მიმართ წამლების აფინურობიდან გამომდინარეობს. ამ თვისებაზეა დამოკიდებული მათი არასასურველი გვერდითი მოვლენებიც.

პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები (დაბალი სიმძლავრის)

ქლორპრომაზინი **თორაზინი**

თიორიდაზინი **მელარილი**

პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები (მაღალი სიმძლავრის)

ფლუფენაზინი **აროლიპინი**

ჰალოპერიდოლი **აალდოლი**

ლოქსაპინი **ლოქსიტანი**

პერფენაზინი

პიმოზიდი **ორაპი**

პროქლორპერაზინი **კომპაზინი**

თიოთიქსენი **ნავანა**

ტრიფლუოპერაზინი **სტალაზინი**

მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები

არიპიპრაზოლი **აპილიფანი**

ასენაპინი **საფრინი**

კლოზაპინი **კლოზარელი**

ილუპერიდონი **ფანაპტი**

ლურაზიდონი **ლატუდა**

ოლანაპინი **ზიპრამსა**

პალიპერიდონი **ინვანა**

ქვეტიპინი **საროქველი**

რისპერიდონი **რისპედალი**

ზიპრაზიდონი **გაოფონი**

სურათი 11.1

ანტიფსიქოზური საშუალებები



ა. პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები

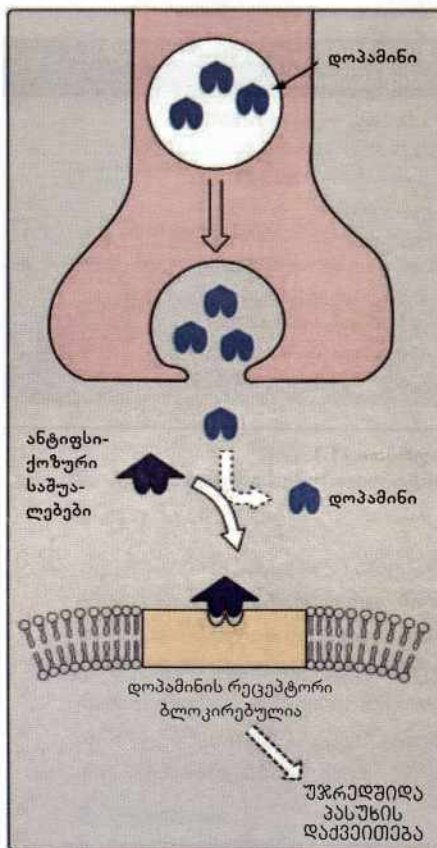
პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები (მათ ზოგჯერ კლასიკურ, ტიპურ, ძველ, ან ტრადიციულ ანტიფსიქოზურ პრეპარატებსაც უწოდებენ) სხვადასხვა რეცეპტორის კონკურენტული ანტაგონისტებია, მაგრამ მათი ანტიფსიქოზური ეფექტი ასოცირებულია დოპამინური რეცეპტორების (D2) კონკურენტულ ბლოკთან. პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები, განსაკუთრებით ისინი, რომლებიც მჭიდროდ უკავშირდება დოპამინურ რეცეპტორებს, მაგ.: *ჰალოპერიდოლი*, მოძრაობის დარღვევებს იწვევს. დოპამინურ რეცეპტორებთან უფრო სუსტი კავშირის დამყარების უნარით მახასიათებელი საშუალებები, მაგ.: როგორიც არის *ქლორპრომაზინი*, შედარებით ნაკლებად იწვევს მოძრაობითი დარღვევების პროვოცირებას. კლინიკური ეფექტურობის მიხედვით, პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები ერთმანეთისგან არ განსხვავდება.

ბ. მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები

მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები (რომლებსაც ახალს ან „ატიპურს“ უწოდებენ) პირველი თაობის ანტიფსიქოზურ საშუალებებთან შედარებით ნაკლებად იწვევს ექსტრაპირამიდულ სიმპტომებს. მათთვის დამახასიათებელია მეტაბოლური გვერდითი მოვლენები, როგორიც არის დიაბეტი, ჰიპერქოლესტერინემია და სხეულის წონის მომატება. სეროტონინული და დოპამინური (შესაძლოა კიდევ სხვა) რეცეპტორების ერთდროული ბლოკირების უნარი მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებების უნიკალური თვისებაა.

1. ნამლის შერჩევა: პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები უშუალოდ D₂ დოპამინურ რეცეპტორებზე მოქმედებს. მათი გამოყენება ასოცირებულია შემანუხებელ უნებლიე მოძრაობებთან. ამიტომ ანტიფსიქოზური თანამედროვე, აქტუალური მკურნალობა მეორე თაობის ანტიფსიქოზურ საშუალებებს გულისხმობს. მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები პირველი თაობის პრეპარატებზე ნაკლებად ეფექტური არ არის. ზოგჯერ კი შესაძლოა, უფრო ეფექტურიც იყოს. მეორე თაობის ინდივიდუალურ წარმომადგენლებს თერაპიულ ეფექტურობებს შორის არ შეინიშნება მნიშვნელოვანი განსხვავებები. აქედან გამომდინარე, ნამლის არჩევის ძირითადი კრიტერიუმები პაციენტის ინდივიდუალური საპასუხო რეაქცია და თანმხლები დაავადებაა.

2. რეფრაქტერული პაციენტები: შიზოფრენიით დაავადებულ პაციენტთა 10-20%-ის შემთხვევაში, როგორც პირველი ისე, მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებებით მკურნალობა უშედეგოა. ასეთი პაციენტებისთვის ეფექტურია *კლოზაპინი* (რომელსაც ექსტრაპირამიდული სინდრომის მინიმალური რისკი ახასიათებს) გამოყენება, მაგრამ სერიოზული გვერდითი მოვლენების გამო, რეფრაქტერული პაციენტებისათვის მისი დანიშვნა შეზღუდულია. *კლოზაპ-*



სურათი 11.2

ანტიფსიქოზური საშუალებების დოპამინის მახლოკირებელი მოქმედება.

ინი ინვესტს ძვლის ტვინის სუპრესიას, კრუნჩხვასა და გართულებებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ. მიიმე აგრანულოციტის რისკის გამო, აუცილებელია პერიფერიული სისხლის სურათის რეგულარული, ხშირი მონიტორინგი.

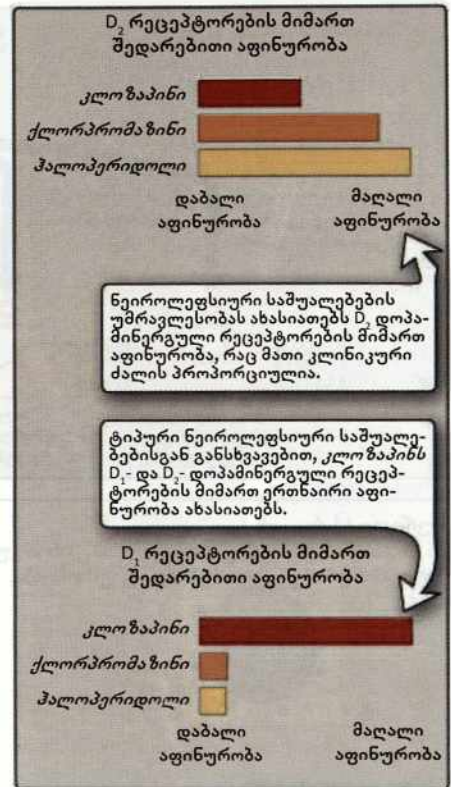
გ. მოქმედების მექანიზმი

- 1. დოპამინური რეცეპტორების ინჰიბირება:** პირველი თაობის ნებისმიერი ანტიფსიქოზური საშუალება, აგრეთვე, მეორე თაობის უმრავლესი პრეპარატი, აინჰიბირებს თავის ტვინსა და პერიფერიაზე ლოკალიზებულ დოპამინერგულ რეცეპტორებს (სურათი 11.2).
- 2. სეროტონინური რეცეპტორებისმაბლოკირებელი აქტივობა:** მეორე თაობის ანტიფსიქოზურ საშუალებათა უმრავლესობა უნიკალური მოქმედებით გამოირჩევა, რაც ნაწილობრივ განპირობებულია სეროტონინული 5-HT რეცეპტორების (კერძოდ, 5-HT_{2A} რეცეპტორების) ინჰიბირებით. მაგ.: კლოზაპინი D₁, D₄, 5-HT₂, მუსკარინული და α-ადრენორეცეპტორების მიმართ მაღალი აფინურობით ხასიათდება თუმცა, იმავდროულად, იგი D₂-რეცეპტორების სუსტი ანტაგონისტიცაა (სურათი 11.3). რისპერიდონი და ოლანზაპინი D₂-რეცეპტორებზე გაცილებით მეტად 5-HT_{2A} რეცეპტორებს აინჰიბირებს. მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალება არიპიპრაზოლი D₂ და 5-HT_{1A} რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტი და, იმავდროულად, 5-HT_{2A} რეცეპტორების ბლოკატორია. ქვეტიპაინი, 5-HT_{1A} რეცეპტორებთან შედარებით, მძლავრად აინჰიბირებს D₂ რეცეპტორებს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ იგი ორივე რეცეპტორის სუსტი ანტაგონისტიცაა. ამასთანავე, ქვეტიპაინი D₂ რეცეპტორებს ხანმოკლე დროით უკავშირდება და მისი ექსტრაპირამიდული გვერდითი მოვლენების შედარებით დაბალი რისკიც, სავარაუდოდ, ამ მოქმედებით არის განპირობებული.

დ. ეფექტები

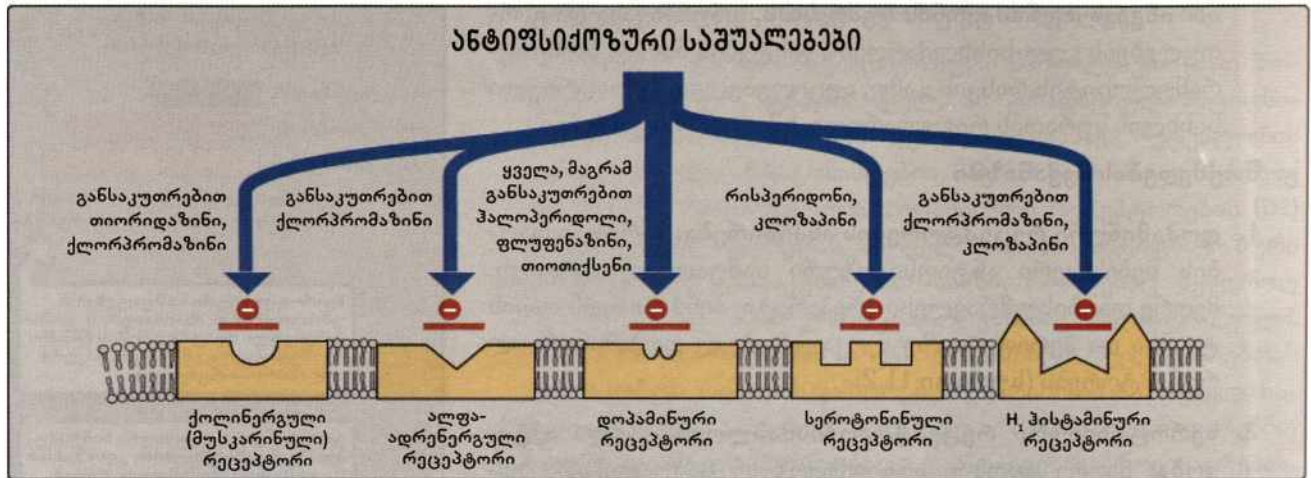
ანტიფსიქოზური საშუალებების კლინიკური ეფექტები დაკავშირებულია დოპამინურ და/ან სეროტონინულ რეცეპტორთა ბლოკადასთან. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ამ წამლების უმრავლესობა ქოლინერგულ, ადრენერგულ და ჰისტამინერგულ რეცეპტორებსაც აინჰიბირებს (სურათი 11.4). ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი, თუ რა ფუნქციას ასრულებს მოქმედების ეს მექანიზმები ფსიქოზის სიმპტომების გაუმჯობესებაში, თუმცა, დადგენილია, რომ ამ პრეპარატების არასასურველი გვერდითი მოვლენები სწორედ მოქმედების მექანიზმებთან არის ასოცირებული.

- 1. ანტიფსიქოზური მოქმედება:** ნებისმიერი ანტიფსიქოზური პრეპარატი შიზოფრენიულ პალუცინაციასა და ბოდვას (ე.წ. პოზიტიურ სიმპტომებს) თავის ტვინის მეზოლიმბური სისტემის D₂ რეცეპტორების ბლოკირების საშუალებით ამცირებს. პირველი თაობის ანტიფსიქოზური



სურათი 11.3

კლოზაპინის, ქლორპრომაზინისა და ჰალოპერიდოლის შედარებითი აფინურობა D₂- და D₄-დოპამინერგული რეცეპტორების მიმართ.



სურათი 11.4

ანტიფსიქოზური საშუალებები დოპამინერგულ და სეროტონინერგულ რეცეპტორებთან ერთად აღრენერგულ, ქოლინერგულ და ჰისტამინურ რეცეპტორებსაც უკავშირდება.

მედიკამენტები არ იწვევს ისეთი ნეგატიური სიმპტომების გაუმჯობესებას, როგორებიც არის აფექტის დაქვეითება, ანჰედონია (ჩვეული სასიამოვნო სტიმულით გამოწვეული სიამოვნების შეგრძნების მიღების დაკარგვა), აპათია, ყურადღების დაქვეითება და შემეცნებითი (კოგნიტური) დარღვევები. კლოზაპინის მსგავსი მეორე თაობის ანტიფსიქოზური მრავალი საშუალება მეტ-ნაკლებად აუმჯობესებს ნეგატიურ სიმპტომებს.

2. ექსტრაპირამიდული ეფექტები: ქრონიკული და მწვავე შიზოფრენიის მკურნალობის დროს ვლინდება დისტონიები (კუნთების მდგრადი შეკუმშვა, რაც სხეულის პოზის შეცვლას იწვევს), აგრეთვე, პარკინსონის მსგავსი სიმპტომები, აკატიზია (მოტორული მოუსვენრობა) და „მოგვიანებითი“ – „ტარდივ“ დისკინეზია (ენის, ტუჩების, კისრის, ტორსის და კიდურების უნებლიე მოძრაობები). საგარაუდოდ, არასასურველი მოძრაობითი დარღვევების მიზეზი ნიგროსტრიატული გზების დოპამინური რეცეპტორების ბლოკადაა. მეორე თაობის ანტიფსიქოზურებს მოძრაობითი დარღვევები ნაკლებად ახასიათებს.

3. ლებინების სანინალმდეგო ეფექტი: არიპიპრაზოლის გარდა, ანტიფსიქოზური საშუალებების უმრავლესობას ლებინების სანინალმდეგო ეფექტი ახასიათებს, რაც განპირობებულია მოგრძო ტვინის ქემორეცეპტორული ტრიგერზონის D₂-დოპამინერგული რეცეპტორების ბლოკადით (იხ. თავი 31). სურათზე 11.5 წარმოდგენილია ის კლინიკური მდგომარეობები, რომლის დროსაც ანტიფსიქოზური პრეპარატები (და სხვა საშუალებები) ლებინების სანინალმდეგოდ ინიშნება.

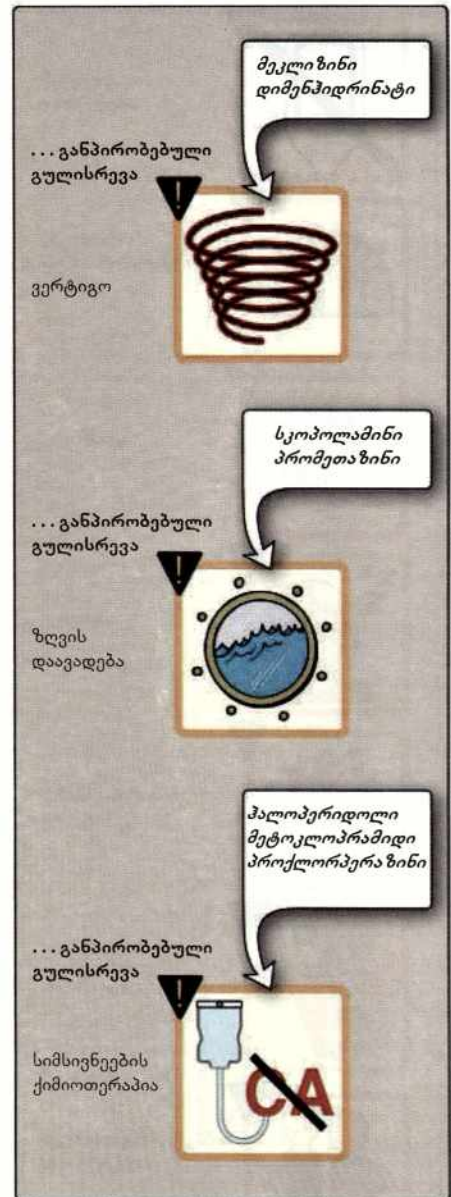
4. ანტიქოლინერგული მოვლენები: ზოგიერთ ანტიფსიქოზურ საშუალებას, კერძოდ კი თიორიდაზინს, ქლორპრომაზინს, კლოზაპინსა და ოლანზაპინს ისეთი ანტიქოლინერ-

გული მოვლენები ახასიათებს, როგორებიც არის მხედველობის გაორება, პირის სიმშრალე (გამონაკლისია *კლოზაპინი*, რადგან იგი ზრდის ნერწყვის გამოყოფას), კონფუზია, კუჭ-ნაწლავისა და საშარდე გზების გლუვი კუნთების მოდუნება, რაც იწვევს ყაბზობასა და შარდის შეკავებას. ექსტრაპირამიდული გვერდითი მოვლენების შედარებით დაბალ რისკს შესაძლოა, სწორედ ამ პრეპარატების ანტიქოლინერგული მოქმედება განაპირობებს.

5. **სხვა მოვლენები:** α -ადრენორეცეპტორების ბლოკადა იწვევს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიასა და თავბრუსხვევას. ანტიფსიქოზური პრეპარატები გავლენას ახდენს, აგრეთვე, სხეულის ტემპერატურის მარეგულირებელ მექანიზმებზე და პოიკილოთერმიას (სხეულის ტემპერატურის დამოკიდებულება გარემოს ტემპერატურაზე) იწვევს. ჰიპოფიზში ლოკალიზებული D_2 რეცეპტორების ბლოკადა ზრდის პროლაქტინის სეკრეციას. მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები ნაკლებად მოქმედებს პროლაქტინის სეკრეციაზე. H_1 -ჰისტამინურ რეცეპტორებზე მოქმედი პრეპარატები, როგორებიც არის *კლორპრომაზინი*, *ოლანზაპინი*, *ქვეტიპინი*, და *კლოზაპინი* იწვევს სედაციას. სხვადასხვა რეცეპტორზე მოქმედი ზოგიერთი ანტიფსიქოზური საშუალების გამოყენებასთან ასოცირებულია სექსუალური დისფუნქცია.

ე. თერაპიული გამოყენება

1. **შიზოფრენიის მკურნალობა:** მედიკოსთა მოსაზრებით, შიზოფრენიის ეფექტური ფარმაცოლოგიური მკურნალობა შესაძლებელია მხოლოდ ანტიფსიქოზური საშუალებებით. შიზოფრენიის პოზიტიური სიმპტომების (ბოდვა, ჰალუცინაცია, აჟიტირება) საკონტროლოდ ეფექტურია პირველი თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები. ატიპური ანტიფსიქოზური საშუალებები, რომლებიც $5-HT_{2A}$ რეცეპტორების მახლოკირებელი აქტივობით ხასიათდება, ტრადიციული აგენტების მიმართ რეზისტენტობის შემთხვევაში ინიშნება, განსაკუთრებით ნეგატიური სიმპტომებით (სოციალური განდევნილობა, ემოციების სიმწირე, ამბივალენტობა და ადამიანებთან ურთიერთობის გაძნელება) მიმდინარე შიზოფრენიის დროს.
2. **გულისრევისა და ღებინების პრევენცია:** წამლებით განპირობებული გულისრევის სამკურნალოდ „ძველი“ ანტიფსიქოზური საშუალებები გამოიყენება (ყველაზე ხშირად *პროქლორპერაზინი*).
3. **სხვა გამოყენება:** ანტიფსიქოზური საშუალებები ზოგჯერ ტრანკვილიზატორების სახით ინიშნება, სხვადასხვა დაავადების თანმხლები აჟიტირებისა და აგრესიული ქცევის საკონტროლოდ. *კლორპრომაზინი* ინიშნება შეუჩერებელი სლოკინის დროს. ჟილ დე ლა ტურეტის სინდრომისათვის



სურათი 11.5

ღებინების სანინალმდეგო საშუალებების თერაპიული გამოყენება.

დამახასიათებელი მოტორული და ვოკალური ტიკების საკონტროლოდ *პიმოზიდი* გამოიყენება, თუმცა ამ მიზნით ხშირად *რისპერიდონისა* და *ჰალოპერიდოლის* მოიხმარენ. *რისპერიდონი* და *არიპიპრაზოლი* აუტიზმით განპირობებული აგრესიული ქცევისა და გაღიზიანებადობის საკონტროლოდაც ინიშნება. რეკომენდებულია მრავალი ანტიფსიქოზური საშუალების გამოყენება მანიასა და ბიპოლარულ დარღვევასთან ასოცირებულ შერეულ სიმპტომთა საკონტროლოდ. ბიპოლარული დეპრესიის დროს რეკომენდებულია *ლურაზიდონისა* და *ქვეტიაპინის* გამოყენება. შიზოაფექტურ დარღვევას *პალიპერიდონით* მკურნალობენ. რეფრაქტორული დეპრესიის დროს ანტიდეპრესანტებთან ერთად ზოგიერთი ანტიფსიქოზური საშუალებაც (*არიპიპრაზოლისა* და *ქვეტიაპინის*) ინიშნება.

ვ. აბსორბცია და მეტაბოლიზმი

ორალურად მიღების შემდეგ, ანტიფსიქოზური საშუალებების აბსორბცია ვარიაბელურია. მათ შერეოვან საკვებზე არ ახდენს ზეგავლენას (გამონაკლისია *ზიპრაზიდონი* და *პალიპერიდონი*. ისინი უკეთ შეიწოვება საკვებთან ერთად მიღებისას). ეს საშუალებები ადვილად გადადის ცნს-ში, მათ განაწილების დიდი მოცულობა ახასიათებს. ისინი ღვიძლში მეტაბოლიზდება, ჩვეულებრივ ციტოქრომ P450 სისტემაში მეშვეობით (კერძოდ, CYP2D6, CYP1A2 და CYP3A4 იზოენზიმების მეშვეობით) და მრავალი განსხვავებული მეტაბოლიტს წარმოქმნის. ზოგიერთი მეტაბოლიტი აქტიურია, ამიტომ გავრცელებულია დამოუკიდებელი ფარმაკოლოგიური საშუალების სახით (მაგ.: *რისპერიდონის* აქტიური მეტაბოლიტი *პალიპერიდონი*, *ლოქსაპინის* აქტიური მეტაბოლიტი *ამოქსიპინი*). ანტიფსიქოზური საშუალებების ხანგრძლივად გამომათვისუფლებელი (2-4 კვირა) საინექციო ფორმებია *ფლუფენაზინისა* და *ჰალოპერიდოლის* დეკანოატები, აგრეთვე, *რისპერიდონის* მიკროსფერები, *პალიპერიდონის* *პალმიტატი*, *არიპიპრაზოლის* *მონოჰიდრატი* და *ოლანზაპინის* *პამოატი*. ეს პარენტერული ფორმები ამბულატორიული პაციენტების სამკურნალოდ, აგრეთვე, პაციენტების მიერ ორალური მკურნალობაზე უარის თქმის შემთხვევაში გამოიყენება.

ზ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ანტიფსიქოზური საშუალებების მიღებით გამოწვეული არასასურველი მოვლენები შესაძლოა, ნებისმიერი პაციენტის მკურნალობის პერიოდში გამოვლინდეს. მძიმე გვერდითი მოვლენები პაციენტების 80%-ს აღენიშნება (სურათი 11.6).

1. ექსტრაპირამიდული გვერდითი მოვლენები: ჩვეულებრივ, დოპამინერგული ნეირონების მაინჰიბირებელი ეფექტები, სტრიატუმის ქოლინერგული ნეირონების აღმგზნების მოქმედებით ბალანსდება. დოპამინური რეცეპტორების ბლოკადა კი იწვევს ამ ბალანსის დარღვევას, რაც ზრდის ქოლინერგულ გავლენას და იწვევს ექსტრაპირამიდულ

მოტორულ ეფექტებს. მოძრაობითი დარღვევის გამოვლენის მაქსიმალური რისკი წამლის დოზასა და მკურნალობის ხანგრძლივობაზეა დამოკიდებული: დისტონია ვლინდება მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე საათში ან რამდენიმე დღეში, აკათიზია (მოტორული მოუსვენრობა) კი რამდენიმე დღიდან რამდენიმე კვირამდე. პარკინსონიზმის მსგავსი სიმპტომები – ბრადიკინეზია, კუნთების რიგიდულობა და ტრემორი, ჩვეულებრივ, მკურნალობის დაწყებიდან კვირების ან თვეების შემდეგ ვლინდება, ხოლო „ტარდივ“ დისკინეზია (**იხ. ქვემოთ**) კი, რომელიც შესაძლოა, შეუქცევადი იყოს, თვეების, ან წლების შემდეგ იჩენს თავს.

ქოლინერგული აქტივობის ბლოკადის შემთხვევაში ახალი (ნორმალურთან მიხედვით) ბალანსი მყარდება, რის გამოც ექსტრაპირამიდული მოვლენები მცირდება. ამის მისაღწევად ანტიქოლინერგული საშუალება, *ბენტროპინი* გამოიყენება. ასეთ შემთხვევაში თერაპიული კომპრომისი ვლინდება – ექსტრაპირამიდული ეფექტები მუსკარინული ბლოკადით განპირობებული გვერდითი მოვლენებით იცვლება. *თიორიდაზინის* მსგავსი ანტიფსიქოზური პრეპარატები ძლიერი ანტიქოლინერგული აქტივობით გამოირჩევა, ამიტომ ექსტრაპირამიდული გვერდითი მოვლენებიც ნაკლებად ახასიათებს. მათ საპირისპოროდ *ჰალოპერიდოლი* და *ფლუფენაზინი* დაბალი ანტიქოლინერგული აქტივობის გამო, ხშირად იწვევს ექსტრაპირამიდულ მოვლენებს. ზოგ შემთხვევაში, β ადრენობლოკატორები (მაგ.: *პროპრანოლოლი*) ან ბენზოდიამინები ანტიქოლინერგულ საშუალებებთან შედარებით უკეთ აკონტროლებს აკათიზიას.

2. **მოგვიანებითი („ტარდივ“) დისკინეზია:** ეს მოტორული დარღვევა ნეიროლეფსური საშუალებებით ხანგრძლივი მკურნალობის დროს ვლინდება. პაციენტებს აღენიშნებათ უნებლიე მოძრაობები (მათ შორის ბილატერალური და ყბების მოძრაობა, აგრეთვე, ენის „ბუზის დამჭერი“ მოძრაობა). ნეიროლეფსური პრეპარატების შეწყვეტამ, მათი ხანგრძლივი პერიოდით (რამდენიმე თვე) მიღების შემთხვევაში, შესაძლოა სიმპტომების გაქრობაც გამოიწვიოს, თუმცა ძირითადად „ტარდივ“ დისკინეზია შეუქცევადი ხასიათისაა. მედიკოსები ვარაუდობენ, რომ „ტარდივ“ დისკინეზიის მიზეზია D_2 დოპამინერგული რეცეპტორების ხანგრძლივი ბლოკადის საკომპენსაციოდ განვითარებული საპასუხო რეაქცია დოპამინო-რეცეპტორების „აპ-რეგულაცია“ (დოპამინო-რეცეპტორების გაძლიერებული სინთეზი). ამის გამო ნეირონი ძალზე მგრძნობიარე ხდება დოპამინის მიმართ, შესაბამისად, ამ სტრუქტურაზე დოპამინერგული გავლენა აჭარბებს ქოლინერგულ გავლენას, ეს კი მოძრაობითი დარღვევის საფუძველია. ექსტრაპირამიდული გვერდითი მოვლენების საკონტროლო ტრადიციული საშუალებები აუარესებს „ტარდივ“ დისკინეზიის მიმდინარეობას.

შარდვის
გაძნელებასხეულის
წონის მომატება

კრუნჩხვა



სედაცია

ექსტრაპირამიდული
სიმპტომებიპოსტურალური
ჰიპოტენზიასექსუალური
დისფუნქციაარითმია და
უეცარი სიკვდილი

პირის სიმშრალე



სურათი 11.6

ანტიფსიქოზური საშუალებების
არასასურველი გვერდითი მოვლენები.



სურათი 11.7

რისპერიდონით ან პალოპერიდოლით შიზოფრენიის შემანარჩუნებელი მკურნალობის შემდგომი რეციდივების სიხშირე.

3. ნეიროლეფსიური ავთვისებიანი სინდრომი: ამ პოტენციურად ფატალური რეაქციისთვის დამახასიათებელია კუნთების რიგიდობა, ცხელება, მენტალური სტატუსის ცვლილება – სტუპორი, არტერიული წნევის არასტაბილურობა და მიოგლობინემია. მსგავსი რეაქციების გამოვლენისას აუცილებელია წამლის მიღების სასწრაფოდ შეწყვეტა და სიმპტომური მკურნალობის დაწყება. მდგომარეობა შესაძლოა, გამოასწოროს დანტროლენის, ან პრომოკრიპტინის გამოყენებამ.

4. სხვა მოვლენები: ჩვეულებრივ, მკურნალობის დაწყებიდან პირველი რამდენიმე კვირის განმავლობაში თავს იჩენს ცნსის დეპრესია და ანტიჰისტამინური მოვლენები. ზოგჯერ შესაძლოა, კონფუზიაც გამოვლინდეს. ანტიქოლინერგული აქტივობის ანტიფსიქოზური პრეპარატები იწვევს პირის სიმშრალეს, შარდის შეკავებას, ყაბზობასა და აკომოდაციის დაკარგვას, ხოლო α -ადრენორეცეპტორების ბლოკატორული თვისებების ანტიფსიქოზურ საშუალებებს ახასიათებს არტერიული წნევის დაქვეითება და ორთოსტატული ჰიპოტენზია. ჰიპოთალამუსის დეპრესიის გამო, ანტიფსიქოზური პრეპარატები იწვევს თერმორეგულაციის დარღვევას, ამენორეას, გალაქტორეას, გინეკომასტიას, უშვილობასა და ერექციულ დისფუნქციას. ხშირად, პაციენტები მკურნალობაზე უარს ამბობენ სხეულის წონის მნიშვნელოვანი მატების თავიდან აცილების მიზეზით. მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებები იწვევს დიაბეტისა და ჰიპერლიპიდემიის გამწვავებას, ამიტომ მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია სისხლში გლუკოზის დონისა და ლიპიდური პროფილის მონიტორინგი. ზოგიერთი ანტიფსიქოზური საშუალება, ახანგრძლივებს QT-ს. თიორიდაზინს QT-ს გახანგრძლივების განსაკუთრებით მაღალი რისკი ახასიათებს, ზიპრაზიდონსა და ილოპერიდონს კი, ზომიერად გამოხატული. ზოგადად, QT-ს გახანგრძლივების თვალსაზრისით, ნებისმიერი ანტიფსიქოზური საშუალებით მკურნალობის დროს საჭიროა სიფრთხილე, თუნდაც იმ შემთხვევაში, როდესაც პრეპარატი გვერდითი მოვლენების შედარებით დაბალი რისკით ხასიათდება.

5. სიფრთხილე და უკუჩვენებები: ნებისმიერი ანტიფსიქოზური საშუალება აქვეითებს კრუნჩხვის ზღურბლს, ამიტომ უკუჩვენებებია მათი გამოყენება კრუნჩხვით მიმდინარე დაავადებების დროს, ან კრუნჩხვის მაღალი რისკის პაციენტების შემთხვევაში, მაგ.: ალკოჰოლზე დამოკიდებულ პაციენტებში ალკოჰოლის მიღების სწრაფად შეწყვეტისას. ხანდაზმულ პაციენტებს – დემენციის მსგავსი ქცევისა და ფსიქოზის დროს მეორე თაობის ნებისმიერი ანტიფსიქოზური საშუალების გამოყენება – სიკვდილიანობის გაზრდილი რისკით ემუქრება. გუნებ-განწყობის დარღვევის შემთხვევაში ანტიფსიქოზურმა საშუალებებმა შესაძლოა, დაამძიმოს დაავადების მიმდინარეობა, ან გააძლიეროს სუი-

ციდური ფიქრები, ამიტომ საჭიროა ასეთი პაციენტების მკაცრი მეთვალყურეობა.

ვ. შემანარჩუნებელი მკურნალობა

ანამნეზში, შიზოფრენიასთან ასოცირებული ორი ან მეტი ფსიქოზის ეპიზოდის არსებობის შემთხვევაში, რეკომენდებულია

ნაშალი	თერაპიული შენიშვნები
პირველი თაობა	
ქლორპრომაზინი	ექსტრაპირამიდული ეფექტების ზომიერი ან მაღალი პოტენციალი; წონაში მომატების ზომიერი ან მაღალი პოტენციალი; ორთოსტატული ჰიპოტენზია, სედაცია, ანტიმუსკარინული ეფექტები.
ფლუფენაზინი	ორალურ პრეპარატებს ახასიათებს – ექსტრაპირამიდული მოვლენების მაღალი პოტენციალი; წონაში მომატების, ორთოსტატული ჰიპოტენზიისა და სედაციის დაბალი პოტენციალი; ანტიმუსკარინული ეფექტების დაბალი ან ზომიერი პოტენციალი; ორალური მკურნალობის რეჟიმის დაუმორჩილებლობის შემთხვევაში, ხშირად გამოიყენება მათი ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმები – ყოველ 2-3 კვირაში ერთხელ.
ჰალოპერიდოლი	ექსტრაპირამიდული ეფექტების მაღალი პოტენციალი; ანტიდრენერგული და ანტიმუსკარინული გვერდითი მოვლენების დაბალი პოტენციალი; წონაში მომატებისა და სედაციის დაბალი პოტენციალი; ხელმისაწვდომია ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმის სახით, რომელიც ყოველ 4 კვირაში ერთხელ გამოიყენება.
მეორე თაობა	
არიპიპრაზოლი	ექსტრაპირამიდული ეფექტების დაბალი პოტენციალი; წონაში მომატების დაბალი პოტენციალი; სედაციისა და ანტიმუსკარინული მოვლენების გამოწვევის დაბალი პოტენციალი; გამოიყენება ბიპოლარული დეპრესიის სამკურნალოდაც; აგრეთვე, ბავშვების აუტიზმის სამკურნალოდ; დიდი დეპრესიის დამატებითი საშუალებაა.
აზენაპინი	ექსტრაპირამიდული მოვლენების დაბალი პოტენციალი; სხეულის წონის მომატებისა და ორთოსტატული ჰიპოტენზიის დაბალი რისკი; სედაციის დაბალი ან ზომიერი რისკი; გამოიყენება, აგრეთვე ბიპოლარული დარღვევის დროს. ხელმისაწვდომია სუბლინგვალური ფორმა.
კლოზაპინი	ექსტრაპირამიდული მოვლენების ძალზე დაბალი პოტენციალი; პაციენტთა 1-2%-ს აღენიშნება პოტენციურად ფატალური აგრანულოციტოზი; კრუნჩხვის, მიოკარდიტის რისკი; სხეულის წონის მატების, ღამის საღივაციის, ანტიქოლინერგული მოვლენების, ორთოსტატული ჰიპოტენზიისა და სედაციის მაღალი პოტენციალი.
ოლანაპინი	ექსტრაპირამიდული მოვლენების დაბალი პოტენციალი; სხეულის წონის მომატებისა და სედაციის მაღალი რისკი; ორთოსტატული ჰიპოტენზიის დაბალი რისკი; გამოიყენება ბიპოლარული დეპრესიის სამკურნალოდაც; ხელმისაწვდომია ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმის სახით, რომელიც ყოველ 2-4 კვირაში ერთხელ მოიხმარება.
პალიპერიდონი	ექსტრაპირამიდული მოვლენების დაბალი ან ზომიერი პოტენციალი; სხეულის წონის მომატების დაბალი პოტენციალი; სედაციის დაბალი პოტენციალი; ხელმისაწვდომია ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმის სახით, რომელიც ყოველ 4 კვირაში ერთხელ გამოიყენება. მოიხმარება შიზო-აფექტური დარღვევის დროსაც.
ქვეტიპინი	ექსტრაპირამიდული მოვლენების გამოწვევის დაბალი პოტენციალი; სხეულის წონის მომატებისა და ორთოსტატული ჰიპოტენზიის ზომიერი პოტენციალი; სედაციის ზომიერი ან მაღალი რისკი; გამოიყენება ბიპოლარული დაავადებისა და დიდი დეპრესიის სამკურნალოდაც.
რისპერიდონი	ექსტრაპირამიდული მოვლენების დაბალი ან ზომიერი პოტენციალი; სხეულის წონის მომატების, ორთოსტატული ჰიპოტენზიისა და სედაციის დაბალი ან ზომიერი პოტენციალი; გამოიყენება აუტიზმისა და ბიპოლარული დეპრესიის სამკურნალოდაც. ხელმისაწვდომია ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმის სახით, რომელიც ყოველ 2 კვირაში ერთხელ მოიხმარება.
ზიპრაზიდონი	ექსტრაპირამიდული მოვლენების დაბალი პოტენციალი; უკუნაჩვენებია ანამნეზში არითმიის არსებობისას; წონის მომატების მინიმალური პოტენციალი; გამოიყენება ბიპოლარული დეპრესიის სამკურნალოდ.

სურათი 11.8

ზოგიერთი ნეიროლეფსური საშუალების თერაპიული გამოყენება

ლია 5 წლიანი შემანარჩუნებელი მკურნალობა (ზოგიერთი ექსპერტის აზრით კი, უფრო ხანგრძლივიც). რეციდივის პრევენციისთვის გაცილებით ეფექტურია ანტიფსიქოზური საშუალებების მაღალი დოზებით შემანარჩუნებელი მკურნალობა. მეორე თაობის ანტიფსიქოზური საშუალებების შემთხვევაში, რეციდივის სიხშირე შედარებით დაბალია (**სურათი 11.7**).
სურათზე 11.8 მოცემულია ანტიფსიქოზური მედიკამენტების თერაპიული გამოყენების სქემა.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

11.1. ახალგაზრდა მამაკაცს შიზოფრენია დაუდგინეს. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიფსიქოზური საშუალებებიდან რომელი გამოასწორებს მის აპათიურსა და უემოციო მდგომარეობას?

- ა. ქლორპრომაზინი;
- ბ. ფლუფენაზინი;
- გ. ჰალოპერიდოლი;
- დ. რისპერიდონი;
- ე. თიორიდაზონი.

11.2. ქვემოთ ჩამოთვლილ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს შორის რომელია D_2 რეცეპტორის ნაწილობრივი აგონისტი?

- ა. არიპიპრაზოლი;
- ბ. კლოზაპინი;
- გ. ჰალოპერიდოლი;
- დ. რისპერიდონი;
- ე. თიორიდაზონი.

11.3. 21 წლის მამაკაცი ჟილ დე ლა ტურეტის სინდრომის სამკურნალოდ ლებულობს პიმოზიდს. ის გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში მიიყვანეს. მშობლების გადმოცემით, ავადმყოფს გამოუვლინდა განსხვავებული ტიკები, მაგ.: სახის კუნთების გახანგრძლივებული შეკუმშვა. მას აღენიშნება ოპისტოტონუსი (სხეულის ექსტრაპირამიდული სპაზმი, როდესაც თავი და ქუსლები უკან არის გადახრილი, სხეული კი წინ). ქვემოთ ჩამოთვლილ ნეიროლეფსურ საშუალებებს შორის რომელი შეამცირებს ამ სიმპტომატიკას?

- ა. ბენზტროპინი;
- ბ. ბრომოკრიპტინი;
- გ. ლითიუმი;
- დ. პროქლორპერაზინი;
- ე. რისპერიდონი.

სწორი პასუხია დ: პასუხებში მოცემულ ნეიროლეფსურ საშუალებებს შორის რისპერიდონი ერთადერთია, რომელიც აუმჯობესებს შიზოფრენიის ნეგატიურ სიმპტომებს. იგი მეორე თაობის ანტიფსიქოზური პრეპარატია. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა ყველა პრეპარატი კი, პირველი თაობის ერთეულებია და ყოველი მათგანი ამსუბუქებს ჰალუცინაციებსა და დელუზიური ფიქრების პროცესს (პოზიტიური სიმპტომები).

სწორი პასუხია ა: არიპიპრაზოლი D_2 რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტია. თეორიულად, დოპამინის დაბალი კონცენტრაციის არსებობის შემთხვევაში, იგი უნდა აძლიერებდეს რეცეპტორების აქტივობას, ხოლო ამ ნეიროტრანსმიტერის მაღალი კონცენტრაციის დროს კი, თრგუნავდეს დოპამინის გავლენას D_2 რეცეპტორებზე. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა ყველა პრეპარატი D_2 რეცეპტორების ანტაგონისტია, რომელთა შორის ჰალოპერიდოლი ყველაზე ძლიერია.

სწორი პასუხია ა: პაციენტს პიმოზიდით განპირობებული ექსტრაპირამიდული სიმპტომები აღენიშნება. მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტი ბენზტროპინი ეფექტურია ამ სიმპტომების მოსახსნელად. პროქლორპერაზინის გარდა, პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა ყველა პრეპარატი არაეფექტურია, ხოლო პროქლორპერაზინსა და რისპერიდონის მიღების შემთხვევაში მოსალოდნელია სიმპტომების გაუარესება.

11.4. ქვემოთ ჩამოთვლილ ანტიფსიქოზური საშუალებებიდან რომელს დაუნიშნავთ 28 წლის ქალს, რომელსაც უძილობით მიმდინარე შიზოაფექტური დარღვევა (ფსიქოზური და გუნებ-განწყობის დარღვევის სიმპტომები) აღენიშნება?

- ა. ლითიუმი;
- ბ. ქლორპრომაზინი;
- გ. ჰალოპერიდოლი;
- დ. პალიპერიდონი;
- ე. ზიპრაზიდონი.

11.5. ქვემოთ ჩამოთვლილ ანტიფსიქოზური საშუალებებიდან რომელია ყველაზე ძლიერი, რის გამოც მას ექსტრაპირამიდული სიმპტომების ყველაზე მაღალი რისკი ახასიათებს?

- ა. თიორიდაზინი;
- ბ. ფლუფენაზინი;
- გ. ქვეტიაპინი;
- დ. ქლორპრომაზინი;
- ე. კლოზაპინი.

11.6. ქვემოთ ჩამოთვლილ ანტიფსიქოზური საშუალებებიდან რომელს აქვს სედაციის ყველაზე მაღალი პოტენციალი, რის გამოც ზოგიერთი კლინიკური სიტუაციების დროს, უძილობის სამკურნალოდაც იყენებენ.

- ა. ფლუფენაზინი;
- ბ. თიოთიქსენი;
- გ. ქვეტიაპინი;
- დ. ჰალოპერიდოლი;
- ე. ილოპერიდონი.

11.7. შიზოფრენიით შეპყრობილ 30 წლის მამაკაცს დანიშნული აქვს ჰალოპერიდოლი. პრეპარატი კარგად აკონტროლებს ფსიქოზის სიმპტომებს, თუმცა, ავადმყოფი უჩივის მოუსვენრობას – სადილის დროს მას უჭირს მაგიდასთან ჯდომა, გარდა ამისა, ოჯახის წევრები აღნიშნავენ, რომ იგი ხშირად დადის დერეფანში წინ და უკან. ქვემოთ ჩამოთვლილ საშუალებებიდან რომელია ანტიფსიქოზური პრეპარატებით განპირობებული აკათიზის სამკურნალო საუკეთესო საშუალება?

- ა. ბენზტროპინი;
- ბ. დანტროლენი;
- გ. ამოქსაპინი;
- დ. ბრომოკრიპტინი;
- ე. პროპრანოლოლი.

სწორი პასუხია დ: შიზოაფექტური დარღვევის სამკურნალოდ მხოლოდ პალიპერიდონია მონოდებული. ანტიფსიქოზურ აქტივობასთან ერთად, ქლორპრომაზინს მნიშვნელოვანი სედაციური ეფექტიც ახასიათებს, ამიტომ პაციენტის ძირითადი ჩივილის, უძილობის გამოსწორებაც შეუძლია. მაგრამ პალიპერიდონის გამოყენების ჩვენება სწორედ ეს დარღვევაა და თუ იგი ძირითადი დაავადების მიმდინარეობას გააუმჯობესებს, პაციენტის შემანუხებელი ფაქტორიც (უძილობა) გამოსწორდება. სამაგიეროდ, პაციენტს აარიდებთ ქლორპრომაზინის ანტიქოლინერგული აქტივობით განპირობებულ გვერდით მოვლენებს.

სწორი პასუხია ბ: პასუხებში მოცემულ ძველ, კლასიკურ, ან ტიპურ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს შორის ფლუფენაზინი ყველაზე ძლიერია და, სავარაუდოდ, ექსტრაპირამიდული სიმპტომების ყველაზე მაღალი რისკიც ახასიათებს. პასუხებში მოცემული ატიპური ანტიფსიქოზური საშუალებები (ქვეტიაპინი და კლოზაპინი) დაბალი სიძლიერით ხასიათდება და ექსტრაპირამიდული სიმპტომებითაც ნაკლებად გამოირჩევა.

სწორი პასუხია გ: ქვეტიაპინს ძლიერი ანტიჰისტამინერგული ეფექტი ახასიათებს, ამიტომ იწვევს სედაციას და ზოგჯერ მიუხედავად იმისა, რომ სედაციური ჩვენება არ აქვს, საძილე-სედაციური საშუალების სახითაც ინიშნება. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა ანტიფსიქოზური პრეპარატები სუსტად აინჰიბირებს ჰისტამინურ რეცეპტორებს, ამიტომ სედაციური ეფექტიც ნაკლებად ახასიათებს.

სწორი პასუხია ე: β-ბლოკატორი პროპრანოლოლი ანტიფსიქოზური საშუალებებით განპირობებული აკათიზიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია. ბენზტროპინი ეფექტურია ფსევდოპარკინსონიზმისა და მწვავე დისტონიის დროს. ანტიდეპრესანტი ამოქსაპინი ასოცირებულია ექსტრაპირამიდულ ეფექტებთან. ბრომოკრიპტინი უფრო ეფექტურია პარკინსონის მსგავსი სიმპტომების დროს, ხოლო კუნთების მომადუნებელი საშუალება დანტროლენი კი ნეიროლეფსური ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის სიმპტომების მართვისთვის გამოიყენება.

11.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი საშუალებებიდან რომელია ხელმისაწვდომი ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმების სახით და ხელსაყრელია, ე.წ. ურჩი პაციენტების სამკურნალოდ.

- ა. აზენაპინი;
- ბ. ქლორპრომაზინი;
- გ. კლოზაპინი;
- დ. ქვეტიპინი;
- ე. რისპერიდონი.

11.9. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიფსიქოზური საშუალებებიდან რომლის გამოყენებაა ასოცირებული ისეთ ჰემატოლოგიურ გართულებებთან, როგორიც არის აგრანულოციტოზი?

- ა. ქლორპრომაზინი;
- ბ. ბუსპირონი;
- გ. ლითიუმი;
- დ. კლოზაპინი;
- ე. აზენაპინი.

11.10. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიფსიქოზური საშუალებებიდან რომლის გამოყენებაა ასოცირებული QT ინტერვალის მნიშვნელოვან გახანგრძლივებასთან და ამიტომ სიფრთხილით მოახმარენ იმ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ არითმიის მიმართ განწყობა, ან პარალელურად ღებულობენ სხვა ისეთ პრეპარატებს, რომლებსაც იგივე გვერდითი მოვლენები ახასიათებს?

- ა. თიორიდაზინი;
- ბ. რისპერიდონი;
- გ. აზენაპინი;
- დ. ლურაზიდონი;
- ე. არიპიპრაზოლი.

სწორი პასუხია ე: რისპერიდონი ხელმისაწვდომია ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმების სახით. ის შეიცავს რისპერიდონის მიკროსფერებს. იგივე ფარმაცევტული ფორმა რისპერიდონის გარდა, სხვა ანტიფსიქოზურ საშუალებებსაც ახასიათებს, მაგ.: არიპიპრაზოლს, ფლუფენაზინს, ჰალოპერიდოლს, ოლანაპინსა და პალიპერიდონს. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა ანტიფსიქოზური საშუალებები ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმების სახით ხელმისაწვდომი არ არის.

სწორი პასუხია დ: ანტიფსიქოზურ საშუალებებს შორის კლოზაპინი ერთადერთია, რომელიც პაციენტთა 1%-ში აგრანულოციტოზს იწვევს. მისი გამოყენებისას აუცილებელია პერიოდულ სისხლში თეთრი უჯრედების რაოდენობის მონიტორინგი. მიუხედავად იმისა, რომ ჰემატოლოგიური გართულების გამოწვევის გარკვეული უნარი სხვა ანტიფსიქოზურ საშუალებებსაც აქვს, კლოზაპინის შემთხვევაში ეს რისკი ძალიან მაღალია.

სწორი პასუხია ა: პასუხებში ჩამოთვლილ ანტიფსიქოზურ საშუალებებს შორის QT ინტერვალის მნიშვნელოვანი გახანგრძლივება თიორიდაზინს ახასიათებს. მიუხედავად იმისა, რომ სხვა ანტიფსიქოზურ საშუალებებსაც აქვს QT ინტერვალის გახანგრძლივების გარკვეული უნარი, თიორიდაზინის შემთხვევაში ეს რისკი ძალიან მაღალია.

ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები

ჯანინ მ. კონვეი, ანჯელა კ. ბირნბაუმი

I. შესავალი

პოპულაციის დაახლოებით 10% ცხოვრებაში ერთხელ მაინც შეუპყრია კრუნჩხვას. ზოგადად, ნევროლოგიური დაავადებების გავრცელების სიხშირის მიხედვით ეპილეფსია პირველია ცერებროვასკულარულ და ალცჰეიმერის დაავადებების შემდეგ (ანუ, ამ მძიმე პათოლოგიებს შორის მესამე ადგილი უჭირავს). ეპილეფსია არ არის ერთი დამოუკიდებელი დაავადება – იგი რამდენიმე მექანიზმით განპირობებული სხვადასხვა ტიპის გულყრებისა და სინდრომთა ერთობლიობაა. გულყრები გამოწვეულია თავის ტვინის ნეირონების უეცარი, მნიშვნელოვნად გამოხატული, სინქრონული განმუხტვებით. ელექტრული აქტივობის დარღვევა იწვევს ხანმოკლე მიმდინარეობის სხვადასხვა სიმპტომს, როგორც არის ცნობიერების დაკარგვა, მოძრაობის დარღვევა, ატიპური ან უცნაური ქცევა და ალქმის გაუკუღმართება. მკურნალობის გარეშე ეს შეტევები განმეორებადი ხასიათისაა. ეპილეფსიის სიმპტომები თავის ტვინის ნეირონების არასწორი განმუხტვების ლოკალიზაციაზეა დამოკიდებული. მაგ.: მოტორულ ქერქში არასწორი განმუხტვის შედეგად ვლინდება გენერალიზებული კრუნჩხვა ან მოძრაობითი დარღვევა, ხოლო პარიეტალურ ან კეფის ნილში აღმოცენებული არასწორი განმუხტვები კი ასოცირებულია მხედველობით, სმენით ან ყნოსვით ჰალუცინაციებთან. მედიკამენტური თერაპია ეპილეფსიის სამკურნალო ყველაზე ეფექტური და ფართოდ გავრცელებული საშუალებაა. დადგენილია, რომ პაციენტთა 75%-ის ეპილეფსიური გულყრების კონტროლი შესაძლებელია მხოლოდ ერთი ანტიეპილეფსიური საშუალებით, პაციენტთა გარკვეული პროცენტი ერთზე მეტ მედიკამენტს საჭიროებს, ხოლო ზოგჯერ კი გულყრების სრული კონტროლი ვერ ხერხდება. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებების კლასიფიკაცია მოცემულია სურათზე 12.1. [np](#)

II. გულყრების ეტიოლოგია

უმრავლეს შემთხვევაში ეპილეფსიის მიზეზის დადგენა შეუძლებელია. არასწორად ფუნქციონირებადი კერების აქტივობის ზრდა შესაძლოა, გამოიწვიოს ფიზიოლოგიურმა (მაგ.: სისხლის აირებისა და pH-ის, ელექტროლიტებისა და გლუკოზის დონის ცვლილებები) და გარემო (მაგ.: უძილობა, ალკოჰოლის მიღება და სტრესი) ფაქტორებმა. ეპილეფსიის დროს ნეირონული განმუხტ-

12

1990 წლამდე შექმნილი ნაგლეგი

დიაზეპამი ვალიუმი
დივალპროექსი დეაპაქოტი
ეთოსუსიმიდი ზარონინი
კარბამაზეპინი ტაბრატოლი
ლორაზეპამი ატივანი
პრიმიდონი მიზოლინი
ფენობარბიტალი ლუმინალი
ფენიტოინი დილანტინი

1990 წლის შემდეგ შექმნილი ნაგლეგი

გაბაპენტინი ნეპროსტინი
ეზოგაბინი აოტივა
ესლიკარბამეპინი აპათიმი
ვიგაბატრინი საბრილი
ზონისამიდი ზონეგრანი
კლობამი მონო
ლაკოზამიდი ვიგაპატი
ლამოტრიჟინი ლამიქტალი
ლევეტირაცეტამი კაპრა
ოქსკარბამეპინი ტრილუქტალი
პერამპანელი ფიკოვა
პრეგაბალინი ლირიკა
რუფინამიდი განგელი
ტიაგაბინი ბაგითრილი
ტოპირამატი ტოპამასი
ფელბამატი ფელბატოლი
ფოსფენიტოინი ცერეპიქსი

სურათი 12.1

ეპილეფსიის სამკურნალოდ გამოყენებული საშუალებები. ნაგლეგი ჩამოთვლილია ანბანის მიხედვით.



სურათი 12.2

ეპილეფსიური გულყრის დროს ტვინის უბნის სისტემით მომარაგება იზრდება.

ვა განპირობებულია თავის ტვინის ზოგიერთ სპეციფიკურ უბანში ნეირონთა პატარა ჯგუფის ალგზებით. ამ უბანს პირველადი ფოკუსი ეწოდება. ნეირო-ვიზუალური ტექნიკა, როგორიც არის მაგნიტური რეზონანსური (MRI) და პოზიტრონ-ემისიური ტომოგრაფიული (PET) კვლევა, აგრეთვე, სკანერი და ერთმაგი-ფოტონ-ემისიური კოჰერენტული ტომოგრაფი (SPECT)) ამ უბნების გამოვლენის საშუალებას იძლევა (სურათი 12.2). ეპილეფსიას შესაძლოა განაპირობებდეს გენეტიკური, სტრუქტურული, ან მეტაბოლური ფაქტორები, ზოგჯერ კი მისი მიზეზი უცნობია. წიგნის მოცემულ თავში არ არის განხილული ის მრავალი სპეციფიკური ეპილეფსიური სინდრომი, რომლებიც შესაძლოა, კრუნჩხვის გარეშეც მიმდინარეობდეს და სხვა სიმპტომებით გამოვლინდეს.

ა. გენეტიკური ეპილეფსია

გულყრების მიზეზი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში არსებული მემკვიდრული ცვლილებებია. ეპილეფსიური სინდრომის ზოგიერთი გენეტიკური მუტაცია იდენტიფიცირებულია. გულყრების სავარაუდო გენეტიკურ მიზეზთან დაკავშირებისთვის აუცილებელია ოჯახური ანამნეზის დეტალურად შესწავლა.

ბ. სტრუქტურულ/მეტაბოლური

კრუნჩხვის გამოწვევა შეუძლია აკრძალული ნარკოტიკების გამოყენებას, სიმსივნეს, ქალა-ტვინის ტრავმას, ჰიპოგლიკემიას, მენინგეალურ ინფექციას ან ალკოჰოლის მიღების სწრაფად შეწყვეტას. ზოგიერთ შემთხვევაში, ეპილეფსიის პირველი ეპიზოდის გამოვლენისთავე შესაძლებელია მისი მიზეზის დადგენა და კორექცია. ასეთი შემთხვევები მუდმივ მკურნალობას არ საჭიროებს. მაგ.: ნამლებით განპირობებული კრუნჩხვა ქრონიკულ პროფილაქტიკურ მკურნალობას არ მოითხოვს. სხვა სიტუაციებში კი (როდესაც კრუნჩხვის პირველადი მიზეზის დადგენა ვერ ხერხდება) ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები ინიშნება.

გ. უცნობი ეტიოლოგიის ეპილეფსია

უცნობი ეტიოლოგიის ეპილეფსიის შემთხვევაში გულყრის ანატომიური სპეციფიკური მიზეზი (მაგ.: ტრავმა ან სიმსივნე) არ დასტურდება. ზოგადად, უფრო ხშირად ეპილეფსიის ზუსტი მიზეზის მიგნება რთულია. იდიოპათური ტიპის ეპილეფსიის შემთხვევაში, პაციენტები საჭიროებენ ან მუდმივ მედიკამენტურ თერაპიას, ან კი ცდომილი ნერვის სტიმულაციას.

III. გულყრის კლასიფიკაცია

შესაბამისი მკურნალობის დანიშვნამდე აუცილებელია გულყრის ზუსტი კლასიფიცირება. გულყრები კლასიფიცირდება მათი აღმოცენების ლოკალიზაციის, ეტიოლოგიის, ელექტროფიზიოლოგიური კორელაციებისა და კლინიკური გამოვლენის მიხედვით. ეპილეფსიის სანინაალმდეგ ინტერნაციონალური ლიგის

(ILAE) მიერ შემუშავებულია გულყრების აღწერის ნომენკლატურა, რომელიც დადგენილია ეპილეფსიური სინდრომისა და გულყრების დოკუმენტირების სტანდარტად (**სურათი 12.3**). გულყრები ორ დიდ ჯგუფად იყოფა: ფოკალურ, ანუ ნაწილობრივ და გენერალიზებულ გულყრებად.

ა. ფოკალური

ფოკალურ გულყრაში თავის ტვინის მხოლოდ გარკვეული ნაწილი მონაწილეობს, ჩვეულებრივ კი, ერთი ჰემისფეროს ერთი წილის უბანი. ნებისმიერი ტიპის გულყრის სიმპტომები დამოკიდებულია ნეირონული განმუხტვის ლოკალიზაციასა და თავის ტვინის სხვა ნეირონებზე ელექტრული აქტივობის გავრცელების ხარისხზე. ჩვეულებრივ, ნაწილობრივი გულყრის დროს ცნობიერება შენარჩუნებულია. ნაწილობრივმა გულყრამ შესაძლოა, განიცადოს პროგრესირება და გენერალიზებული ტონურ-კლონურ კრუნჩხვაში გადაიზარდოს.

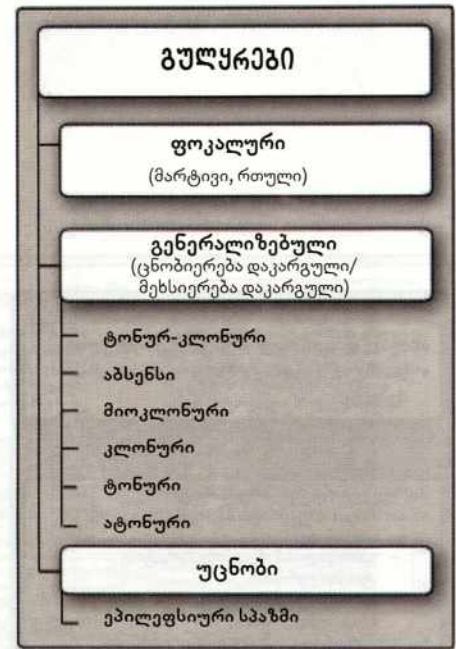
1. მარტივი ნაწილობრივი: ამ ტიპის გულყრის მიზეზია ჰიპერაქტიური ნეირონების ჯგუფის არანორმალური ელექტრული აქტივობა, რაც თავის ტვინის მხოლოდ ერთი ლოკუსით შემოიფარგლება. აღმოცენებული ელექტრული განმუხტვა არ ვრცელდება და პაციენტი ცნობიერებას არ კარგავს. პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ ტვინის ამ უბანით კონტროლირებადი ერთი კიდურის ან კუნთების ჯგუფის არანორმალური აქტივობა. შესაძლოა, მათ სენსორული დარღვევაც აღენიშნებოდეთ. ეს აქტივობა შეიძლება გავრცელდეს. მარტივი ნაწილობრივი გულყრა შესაძლებელია გამოვლინდეს ნებისმიერ ასაკში.

2. რთული ნაწილობრივი: ამ ტიპის გულყრის დროს ვითარდება რთული, სენსორული ჰალუცინაციები და მენტალური დარღვევა. მოტორული დისფუნქცია მოიცავს ლეჭვით მოძრაობას, დიარეას და/ან შარდვას. იცვლება ცნობიერებაც. ზოგჯერ, მარტივი ნაწილობრივი გულყრის გამომწვევი აქტივობა ვრცელდება და გადაიზრდება ხოლმე რთულ აქტივობაში, რომელსაც მეორადი გენერალიზებული გულყრა ეწოდება. რთული ნაწილობრივი გულყრა ნებისმიერ ასაკში შეიძლება გამოვლინდეს.

ბ. გენერალიზებული

გენერალიზებული გულყრა შესაძლოა, დაიწყოს ლოკალურად, შემდეგ კი განიცადოს პროგრესირება, ანუ არანორმალურმა ელექტრულმა განმუხტვამ თავის ტვინის ორივე ჰემისფერო მოიცვას. პირველადი გენერალიზებული გულყრა შეიძლება მიმდინარეობდეს კრუნჩხვით ან მის გარეშე, თუმცა ორივე შემთხვევაში პაციენტი გულყრის დაწყებისთანავე კარგავს ცნობიერებას.

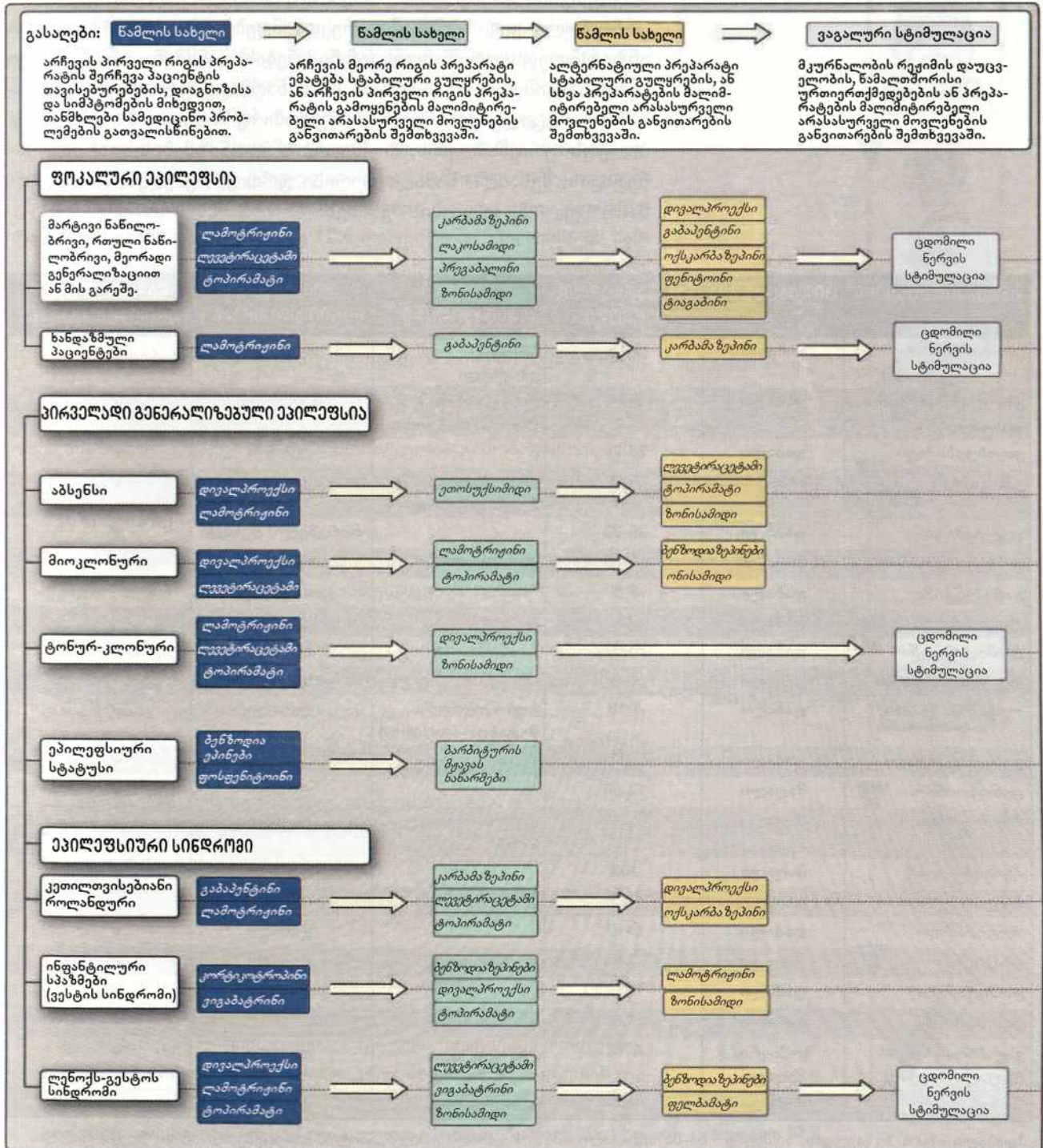
1. ტონურ-კლონური: ამ ტიპის გულყრას ახასიათებს ცნობიერების დაკარგვა, რომელსაც თან სდევს ტონური (უნწყვეტი



სურათი 12.3

ეპილეფსიის კლასიფიკაცია.

მისი ფასი და წამალთშორისი ურთიერთქმედება. მაგ.: ნაწილობრივი ტონურ-კლონური გულყრა და გენერალიზებული პირველადი ტონურ-კლონური გულყრა განსხვავებულ მკურნალობას საჭიროებს. რამდენიმე წამალს შესაძლოა, თანაბარი ეფექტურობა ახასიათებდეს, ამიტომ პრეპარატი შეირჩევა მათი ტოქსიკურობისა და პაციენტის ინდივიდუალური თავისებურებების გათ-



სურათი 12.5

კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებების თერაპიული ჩვენებები. ბენზოდიაზეპინები = დიაზეპამი და ლორაზეპამი.

ვალისწინებით. ახლად დიაგნოსტირებულ პაციენტებში რეკომენდებულია მონოთერაპია ერთი პრეპარატით, მანამ სანამ ეს პრეპარატი აკონტროლებს გულყრას, ან პრეპარატის ტოქსიკურობის გამოვლენამდე (**სურათი 12.4**). კომბინირებულ მკურნალობასთან შედარებით, მონოთერაპიის პირობებში ადვილია მკურნალობის რეჟიმის დაცვა, გარდა ამისა, ამ დროს უფრო დაბალია გვერდითი მოვლენების გამოვლენის რისკი. თუ პირველი წამლით გულყრის კონტროლი ვერ ხერხდება, რეკომენდებულია ალტერნატიული ანტიეპილეფსიური წამლის (ან წამლების) დანიშვნა, ან ცდომილი ნერვის სტიმულაცია (**სურათი 12.5**). წარმატებული მკურნალობისათვის აუცილებელია ხელმისაწვდომი იყოს ინფორმაცია ანტიეპილეფსიური წამლების, მოქმედების მექანიზმების, ფარმაკოკინეტიკის, შესაძლო წამალთშორისი ურთიერთქმედებისა და არასასურველი მოვლენების შესახებ.

ანტიეპილეფსიური	ცილებთან გვა	ნახევარდაშლის პერიოდი	აქტიური მეტაბოლიტი	ელემინაციის ძირითადი ორგანო	წამალთშორისი ურთიერთქმედება
კარბამაზეპინი	ზომიერი	6-15	CBZ-10,11 – ეპოქსიდი	ღვიძლი	✓
ესლიკარბამაზეპინის აცეტატი**	დაბალი	8-24	ესლიკარბამაზეპინი (5-იკარბამაზეპინი)	თირკმელი	✓
ეთოსუქსიმიდი	დაბალი	25-26		ღვიძლი	✓
ეზოგაბინი	ზომიერი	7-11	მონოაცეტილირებული მეტაბოლიტი	ღვიძლი	✓
ფელბამატი	დაბალი	20-23		თირკმელი/ ღვიძლი	✓
ფოსფენიტოინი**	მაღალი	12-60	ფენიტოინი	ღვიძლი	✓
გაბაპენტინი	დაბალი	5-9		თირკმელი	
ლაკოზამიდი	დაბალი	13		სხვადასხვა	
ლამოტრიჟინი	დაბალი	25-32		ღვიძლი	✓
ლევეტირაცეტამი	დაბალი	6-8		ჰიდროლიზი	
ოქსკარბამაზეპინი**	დაბალი	5-13	მონოჰიდროქსი მეტაბოლიტი (MHD)	ღვიძლი	✓
ფენობარბიტალი	დაბალი	72-124		ღვიძლი	✓
ფენიტოინი	მაღალი	12-60		ღვიძლი	✓
პრიმიდონი	მაღალი	72-124	ფენობარბიტალი, PEMA	ღვიძლი	✓
პერამპანელი [†]	მაღალი	105		ღვიძლი	✓
პრეგაბალინი	დაბალი	5-6.5		თირკმელი	
რუფინამიდი	დაბალი	6-10		ღვიძლი	✓
ტიაგაბინი	მაღალი	7-9		ღვიძლი	✓
ტოპირამატი	დაბალი	21		სხვადასხვა	✓
ვიგაბატრინი	დაბალი	7.5		თირკმელი	✓
ვალპროას მფავა (დივალპროექსი)	ზომიერი/ მაღალი	6-18	სხვადასხვა	ღვიძლი	✓
ზონისამიდი	დაბალი	63		ღვიძლი	✓

*დაბალი – 60%-ზე ნაკლები, ზომიერი – 61-85%, მაღალი <85%;[†] – ახალი წამალი, ამიტომ მონაცემები მწირია.** – პრონამალი.

სურათი 12.6

ქრონიკული თერაპიისათვის გამოყენებული ანტიეპილეფსიური საშუალებების ფარმაკოკინეტიკა.

V. ანტიეპილეფსური საშუალებები

ბოლო 20 წლის განმავლობაში აშშ-ს ნამლისა და საკვები პროდუქტების მარეგულირებელმა სააგენტომ (FDA) დაამტკიცა ანტიეპილეფსური მრავალი ახალი პრეპარატი, რომლებიც ძველ საშუალებებთან (1990-იან წლებამდე დამტკიცებული) შედარებით უკეთესი ფარმაკოკინეტიკური პროფილით, ამტანობითა და წამალთშორისი ურთიერთქმედების დაბალი რისკით ხასიათდება. აღსანიშნავია, რომ კლინიკური კვლევებით არ არის დადასტურებული ეპილეფსიის სამკურნალო ახალი თაობის საშუალებების უპირატესობა ძველ პრეპარატებთან შედარებით (ეფექტურობის თვალსაზრისით). ამ მოსაზრებიდან გამომდინარე, წიგნის ავტორები თვლიან, რომ ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები უნდა განიხილებოდეს ანბაბის მიხედვით, და არა მათი ეფექტურობის შესაბამისად. **სურათზე 12.6** მოცემულია ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებების ფარმაკოკინეტიკური თავისებურებები, ხოლო **სურათზე 12.7** კი მათი ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენები. ანტიეპილეფსური პრეპარატები ხასიათდება სუიციდური იდეებისა და სუიციდური ქცევის რისკით. ამასთანავე, თითქმის ყველა ანტიეპილეფსური მედიკამენტი ასოცირებულია მულტიორგანულ ჰიპერსენსიტიურ რეაქციებთან, იშვიათი იდიოსინკრაზიული რეაქციები კი გამოხატულია გამონაყარით, ცხელებითა და სისტემური ორგანული ცვლილებებით.

ა. ბენზოდიაზეპინები

ბენზოდიაზეპინები ბაიმ-მაინჰიბირებელ რეცეპტორებს უკავშირდება და ამცირებს განმუხტვების სიხშირეს. ტოლერანტობის გამო, ბენზოდიაზეპინები უპირატესად გადაუდებელი ან მწვავე მკურნალობისთვის გამოიყენება. თუმცა, ზოგიერთი ტიპის გულყრის დროს, დამატებითი თერაპიის სახით დასაშვებია *კლონაზეპამისა* და *კლობაზამის* დანიშვნა. ხელმისაწვდომია *დიაზეპამის* რექტალური ფორმები გახანგრძლივებული გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრის ან კლასტერის შესაჩერებლად, იმ შემთხვევაში, თუ შეუძლებელია პრეპარატის ორალური გამოყენება. მიოკლონური, ნანილობრივი და გენერალიზებული ტონურ-კლონური კრუნჩხვის დამატებითი თერაპიის მიზნით ყველაზე ხშირად *დიაზეპამი* და *ლორაზეპამი* გამოიყენება. *ლორაზეპამს* (იხ. გვ. 114) *დიაზეპამთან* შედარებით ხანმოკლე ფარმაკოკინეტიკური ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს, თუმცა, თავის ტვინში იგი *დიაზეპამზე* უფრო დიდხანს რჩება. ხელმისაწვდომია *დიაზეპამის* რექტალური ფარმაცევტული ფორმები, რომლებიც ხანგრძლივი ტონურ-კლონური კრუნჩხვის ან კლასტერის თავიდან აცილების, ან შეწყვეტის მიზნით გამოიყენება. ეპილეფსიის სხვადასხვა ტიპის სამკურნალოდ, მონოთერაპიის, ან სხვა წამლებით კომბინირებული მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში სხვა ბენზოდიაზეპინებიც ინიშნება.

გულისრევა და
ღებინება



სედაცია



ატაქსია



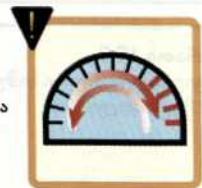
გამონაყარი



პიკონატრემია



სხეულის წონის
მომატება ან კლება



ტერატოგენობა



ოსტეოპოროზი



სურათი 12.7

კრუნჩხვის სანინალმდეგო საშუალებების მნიშვნელოვანი არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

CYP1A2	<i>კარბამაზეპინი</i>
CYP2C8	<i>კარბამაზეპინი</i>
CYP2C9	<i>კარბამაზეპინი დივალპროექსი ფენობარბიტალი ფენიტოინი</i>
CYP2C19	<i>კლობაზამი დივალპროექსი ფელბამატი ფენობარბიტალი ფენიტოინი ზონისამიდი</i>
CYP3A4	<i>კარბამაზეპინი კლობაზამი ეთოსუქსიმიდი პერამპანელი ტიაგაბინი ზონისამიდი</i>
UDP- გლუკურონოსილტრანსფერაზა	<i>დივალპროექსი ეზოგაბინი ლამოტრიჟინი ლორაზეპამი</i>

სურათი 12.8

ანტიეპილეფსიური საშუალებების
CYP მეტაბოლიზმი.

ბ. კარბამაზეპინი

ნატრიუმის არხების ინჰიბირებით, *კარბამაზეპინი* ხელს უშლის არანორმალური იმპულსების წარმოქმნას თავის ტვინში, რის შედეგადაც თრგუნავს ეპილეფსიურ უბანში განმეორებითი აქტივობის პოტენციალის როგორც აღმოცენებას ისე, გავრცელებას. *კარბამაზეპინი* ფოკალური გულყრისა და მეორადი გენერალიზებული ტონურ-კლონური კრუნჩხვის ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა. იგი სამწვერა ნერვის ნევრალგიისა და ბიპოლარული დარღვევის სამკურნალოდაც ინიშნება. ორალურად მიღების შემდეგ *კარბამაზეპინი* ნელ-ნელა შეიწოვება. სხვადასხვა ფარმაცევტული ფორმის პროდუქტი განსხვავებულად შეიწოვება, ამიტომ შრატში წამლის კონცენტრაციების ვარიაბელურია. იგი თავისი მეტაბოლიზმის ინდუქტორია და მაღალი დოზებით გამოყენებისას სისხლში საკუთარ კონცენტრაციასაც აქვეითებს. *კარბამაზეპინი* CYP1A2, CYP2C, CYP3A იზოენზიმების, აგრეთვე UDP-გლუკურონოზილტრანსფერაზას (UGT) ინდუქტორია, ამიტომ ზრდის ამ ენზიმების სუბსტრატი-წამლების კლირენსს და ამცირებს მათ ეფექტურობას (**სურათი 12.8**). ზოგიერთ პაციენტს (განსაკუთრებით ხანდაზმულებს) მკურნალობის პერიოდში აღენიშნება ჰიპონატრემია. ასეთ შემთხვევაში საჭიროა წამლის შეცვლა. გულყრების გახშირების გამო, აბსენსის დროს *კარბამაზეპინის* დანიშვნა რეკომენდებული არ არის.

გ. ესლიკარბაზეპინი

ესლიკარბაზეპინის აცეტატი პროწამალია და ჰიდროლიზის შედეგად იგი აქტიურ მეტაბოლიტად, *ესლიკარბაზეპინად* (S-ესლიკარბაზეპინი) გარდაიქმნება. S-ესლიკარბაზეპინი *ოქსკარბაზეპინის* აქტიური მეტაბოლიტია (იხ. ქვემოთ). იგი ვოლტაჟდამოკიდებული ნატრიუმის არხების ბლოკატორია და მოზრდილებში ნაწილობრივი გულყრების სამკურნალოდ გამოიყენება. *ესლიკარბაზეპინს* ხაზობრივი ფარმაკოკინეტიკა ახასიათებს. ელიმინირდება გლუკურონიდაციის გზით. მისი გვერდითი მოვლენებია: თავბრუსხვევა, ძლიანობა, დიპლოპია და თავის ტკივილი. იშვიათად ვლინდება ისეთი სერიოზული გვერდითი მოვლენები, როგორიცაა გამონაყარი, ფსიქიკური აშლილობა და ჰიპონატრემია.

დ. ეთოსუქსიმიდი

ეთოსუქსიმიდი თავის ტვინში არანორმალური იმპულსების აღმოცენებას აქვეითებს, სავარაუდოდ, T-ტიპის კალციუმის არხების ინჰიბირების გზით. იგი მხოლოდ აბსენსის ტიპის ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებაა.

ე. ეზოგაბინი

სავარაუდოდ, *ეზოგაბინი* ხსნის ვოლტაჟდამოკიდებულ M-ტიპის კალიუმის არხებს და განაპირობებს მემბრანის მოს-

ვენების პოტენციალის სტაბილიზაციას. *ეზოგაბინს* ხაზობრივი ფარმაცოკინეტიკა ახასიათებს და მისი დაბალი დოზებით მიღებისას არ ვლინდება ნამალთშორისი ურთიერთქმედება. შარდის შეკავება, QT ინტერვალის გახანგრძლივება, კანის ცისფრად შეფერვა და ბადურის დაზიანება მისი განსაკუთრებული გვერდითი მოვლენებია.

ვ. ფელბამატი

ფელბამატი ფართო ანტიეპილეფსიური სპექტრით ხასიათდება. მისი მოქმედება მრავალი სავარაუდო მექანიზმით აიხსნება, მათ შორისაა ვოლტაჟ-დამოკიდებული ნატრიუმის არხების ბლოკადა, N-მეთილ-D-ასპარტატ (NMDA) გლუტამატური რეცეპტორების გლიცინ-კოაგონისტის შემაკავშირებელ უბანზე კონკურენცია, კალციუმის არხების ბლოკადა და ბაიმის მოქმედების პოტენცირება. იგი აინჰიბირებს CYP2C19 და აინდუცირებს CYP3A4-ით მიმდინარე ნაწილების მეტაბოლიზმს. აპლასტიური ანემიისა (სიხშირით 1:4000) და ღვიძლის უკმარისობის რისკის გამო, *ფელბამატი* მხოლოდ რეფრაქტორული ეპილეფსიის (კერძოდ, ლენოქს-გესტოს სინდრომის) სამკურნალოდ ინიშნება.

ზ. გაბაპენტინი

გაბაპენტინი ბაიმ-ის ანალოგია, მაგრამ არ მოქმედებს ბაიმ რეცეპტორებზე, არ აძლიერებს ენდოგენური ბაიმ-ის მოქმედებას და არც ბაიმ-ად გარდაიქმნება. მისი მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ჯერჯერობით უცნობია. იგი ფოკალური ეპილეფსიის დამატებითი სამკურნალო საშუალებაა. *გაბაპენტინი* პოსტჰერპესული ნევრალგიის დროსაც ინიშნება. ნაწლავებიდან *გაბაპენტინის* შემწოვი სატრანსპორტო სისტემის გაჯერების გამო, პრეპარატს არახაზობრივი ფარმაცოკინეტიკა ახასიათებს (იხ. თავი 1). *გაბაპენტინი* არ უკავშირდება პლაზმის ცილებს და თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა ორგანიზმიდან უცვლელი სახით. თირკმელების დაავადების დროს საჭიროა დოზის შემცირება. ზომიერად გამოხატული არასასურველი მოვლენებისა და მცირე (ან დაუფიქსირებელი) ფარმაცოკინეტიკური ნამალთშორისი ურთიერთქმედების გამო, *გაბაპენტინი*, შესაძლოა სასარგებლო აღმოჩნდეს იმ ხანდაზმული პაციენტებისთვის, რომლებსაც ნაწილობრივი ეპილეფსია აღენიშნებათ. ნაკლები ნამალთშორისი ურთიერთქმედების გამო, ის მოზრდილებისათვისაც კარგი არჩევანია.

თ. ლაკოზამიდი

in vitro ლაკოზამიდი მოქმედებს ნატრიუმის ვოლტაჟ-დამოკიდებულ არხებზე და იწვევს ჰიპერაგზნებადი ნეირონული მემბრანების სტაბილიზაციასა და განმეორებადი განმუხტვების დათრგუნვას. *ლაკოზამიდი* უკავშირდება კოლაფსინის პასუხის შუამავალ ცილა-2-ს (CRMP-2), ფოსფოპროტეინს,

რომელიც ძირითადად ნერვულ სისტემაში ექსპრესირდება და რომელიც ნეირონების დიფერენციასა და აქსონების ზრდის კონტროლში მონაწილეობს. კოლაფსინის პასუხის შუამავალ ცილა-2-თან შეკავშირებასა და კრუნჩხვის მაკონტროლებელ ეფექტს შორის კავშირი შესწავლილი არ არის. *ლაკოზამიდი* ფოკალური გულყრის დამატებითი სამკურნალო საშუალებაა. ხელმისაწვდომია მისი საინექციო ფარმაცევტული ფორმა. მკურნალობის შემზღუდველი, ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი და დაღლილობის შეგრძნება.

ი. ლამოტრიჟინი

ლამოტრიჟინი ნატრიუმისა და მალალოლტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხებს აინჰიბირებს. *ლამოტრიჟინი* ეფექტურია ეპილეფსიის მრავალი ტიპის დროს, მათ შორის ფოკალური, გენერალიზებული, აბსენსისა და ლენოქს-გასტოს სინდრომის მიმდინარეობისას. ის ბიპოლარული დარღვევის დროსაც ინიშნება. *ლამოტრიჟინი* ძირითადად ურიდინ გლუკურონოზილ ტრანსფერაზას (UGT1A4) მეშვეობით N-2 გლუკურონიდად მეტაბოლიზდება. ამ ფერმენტის ინდუქტორები (მაგ.: *კარბამაზეპინი* და *ფენიტოინი*) ამცირებს *ლამოტრიჟინის* ნახევარდაშლის პერიოდს (24-35 საათი), *დივალპროექსი* კი მნიშვნელოვნად ამცირებს *ლამოტრიჟინის* კლირენსს (ზრდის კონცენტრაციას). მკურნალობის კურსში *ვალპროატის* ჩართვის შემთხვევაში, *ლამოტრიჟინის* დოზა უნდა შემცირდეს, რადგან *ლამოტრიჟინის* მაღალი კონცენტრაციის სწრაფად განვითარების დროს შესაძლოა, გამოვლინდეს გამონაყარი, რომელსაც ზოგიერთ პაციენტის შემთხვევაში სიცოცხლისთვის საშიშ რეაქციაში გადაზარდის პოტენცია ახასიათებს.

კ. ლევეტირაცეტამი

ლევეტირაცეტამი დამტკიცებულია ბავშვებსა და მოზრდილებში ფოკალური ეპილეფსიის, მიოკლონური და გენერალიზებული ტონურ-კლონური კრუნჩხვის დამატებით სამკურნალო საშუალებად. მისი კრუნჩხვის სანინაალმდეგო ზუსტი მექანიზმი ცნობილი არ არის. იგი მაღალ აფინურობას ავლენს სინაფსური ვეზიკულური ცილის (SV2A) მიმართ. წამალი კარგად შეინოვება ორალურად და მისი უდიდესი ნაწილი შეუცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. წამალთშორისი ურთიერთქმედება თითქმის არ ახასიათებს. ზოგჯერ *ლევეტირაცეტამი* გავლენას ახდენს გუნება-განწყობაზე. ასეთ შემთხვევაში მისი დოზა უნდა შემცირდეს, ან შეიცვალოს სხვა წამლით.

ლ. ოქსკარბაზეპინი

ოქსკარბაზეპინი პროწამალია. ორგანიზმში სწრაფად გადაიქმნება 10-მონოჰიდროქსი (MHD) მეტაბოლიტად, რომელიც პრეპარატის კრუნჩხვის სანინაალმდეგო აქტივობაზეა პასუხ-

ისმგებელი. ეს აქტიური მეტაბოლიტი ნატრიუმის არხებს აინჰიბირებს, რითიც ხელს უშლის არანორმალური განმუხტვის გავრცელებას. მისი მოქმედების მექანიზმის შესახებ კალციუმის არხების მოდულაციის ჰიპოთეზაც არსებობს. მოზრდილებსა და ბავშვებს მას ნაწილობრივი გულყრის სამკურნალოდ უნიშნავენ. *ოქსკარბაზეპინი* CYP3A4-ისა და ურიდინ გლუკურონოზილ ტრანსფერაზას უფრო სუსტი ინდუქტორია, ვიდრე *კარბამაზეპინი*. ამ პრეპარატის გამოყენება ხანდაზმულებში შეზღუდულია, გვერდითი მოვლენის – ჰოპონატრემის გამო.

მ. პერამპანელი

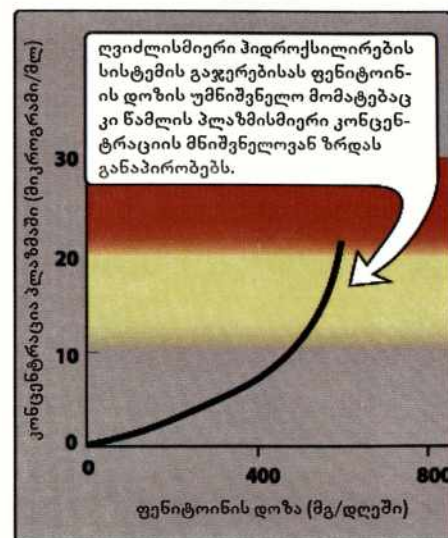
პერამპანელი α-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლექსპროპიონის მჟავას სელექციური ანტაგონისტია. იგი აქვეითებს ალგზნებად აქტივობას. *პერამპანელს* ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს, რაც პრეპარატის დღეში ერთხელ გამოყენების საშუალებას იძლევა. იგი 12 წლის ზემოთ ასაკის ბავშვებს ენიშნებათ ნაწილობრივი გულყრის სამკურნალოდ. *პერამპანელი* შედარებით ახალი პრეპარატია, ამიტომ მის შესახებ სრული ინფორმაცია ჯერჯერობით არ მოგვეპოვება.

ნ. ფენობარბიტალი და პრიმიდონი

ფენობარბიტალის მოქმედების მთავარი მექანიზმი ბაიმის მაინჰიბირებელი გავლენის გაძლიერებაა (იხ. თავი 9). *პრიმიდონი* *ფენობარბიტალად* (მთავარი მეტაბოლიტი) და ფენილეთილმალონამიდად მეტაბოლიზდება. ორივე მეტაბოლიტი კრუნჩხვის სანინაალმდეგო აქტივობით ხასიათდება. *ფენობარბიტალი* მხოლოდ ეპილეფსიური სტატუსის სამკურნალოდ გამოიყენება, სხვა საშუალებების არაეფექტურობის შემთხვევაში.

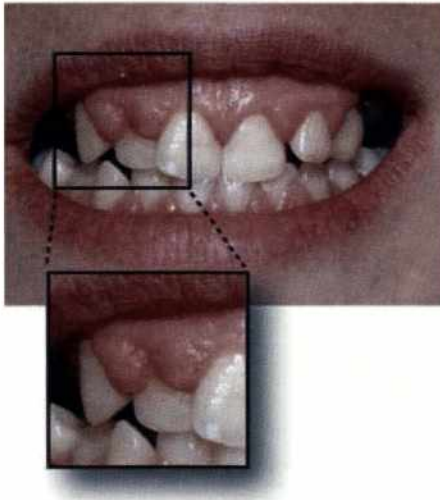
ო. ფენიტოინი და ფოსფენიტოინი

ფენიტოინი სელექციურად უკავშირდება არააქტიურ მდგომარეობაში მყოფ ნატრიუმის არხს და ახანგრძლივებს მისი ალდგენის სიჩქარეს. *ფენიტოინი* ეფექტურია ფოკალური ეპილეფსიისა და გენერალიზებული ტონურ-კლონური კრუნჩხვის დროს, აგრეთვე, ეპილეფსიური სტატუსის შემთხვევაში. *ფენიტოინი* CYP2C და CYP3A ფერმენტული სისტემისა და ურიდინ გლუკურონოზილ ტრანსფერაზას ინდუქტორია. შრატისმიერი დაბალი კონცენტრაციის პირობებშიც კი, წამლის ფერმენტული მეტაბოლიზმი ჯერდება, ამიტომ დოზის შერჩევისას აუცილებელია ნულოვანი რიგის ფარმაკოკინეტიკისა და პოპულაციის შესახებ ინფორმაციის მიღება. სადღელამისო დოზის უმნიშვნელო ზრდამ შესაძლოა, წამლის პლაზმისმიერი კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება გამოიწვიოს, რის შედეგადაც წამლისმიერი ტოქსიკურობა ვითარდება (*სურათი 12.9*). ცნს-ის დეპრესია ნათხემისა და ვესტიბულარული აპარატის დათრგუნვით ვლინდება, რაც ინვევს ნისტაგმსა და



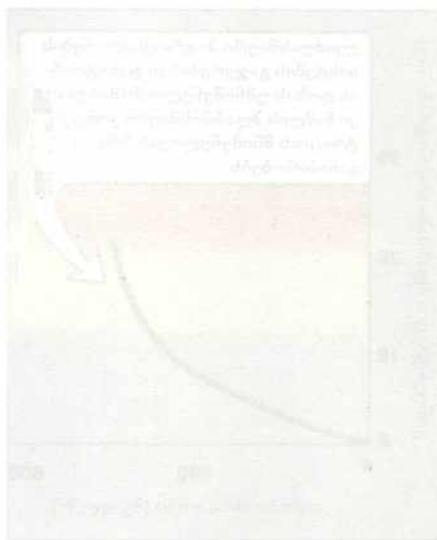
სურათი 12.9

ფენიტოინის დოზების არახაზობრივი ზეგავლენა პლაზმურ კონცენტრაციაზე.



სურათი 12.10

ფენიტოინით ნამკურნალევი პაციენტის ღრძილების ჰიპერპლაზია.



ფიგურა 12.11

ფიგურა 12.11. ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებების ფარმაცოკინეტიკა

ატაქსიას. ამ გვერდითი მოვლენების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან ხანდაზმული პაციენტები. *ფენიტოინი* იწვევს ღრძილების ჰიპერპლაზიას, რის გამოც ღრძილები ფარავს კბილებს (**სურათი 12.10**). ხანგრძლივი გამოყენებისას ვითარდება პერიფერიული ნეიროპათია და ოსტეოპოროზი. *ფენიტოინი* საკმაოდ იაფია, თუმცა პრეპარატის სერიოზულმა ტოქსიკურობამ და არასასურველმა მოვლენებმა *ფენიტოინით* მკურნალობა შესაძლოა, საკმაოდ გააძვიროს.

ფოსფენიტოინი პრონამალია. სისხლში სწრაფად გარდაიქმნება *ფენიტოინად* და *ფენიტოინის* მაღალი კონცენტრაცია პლაზმაში წუთების განმავლობაში ვითარდება. *ფოსფენიტოინი* გამოყენება შესაძლებელია ინტრამუსკულურადაც, თუმცა *ფენიტოინის* ნატრიუმი კუნთებში საინექციოდ არასდროს ინიშნება, ქსოვილების დაზიანებისა და ნეკროზის გამოწვევის უნარის გამო. *ფოსფენიტოინი* არჩევის პრეპარატია ეპილეფსიის პარენტერული (კუნთებსა ან ვენაში) მკურნალობის საჭიროებისას. ნამლების სავაჭრო სახელების აუდიო და ვიზუალური მსგავსება შესაძლოა, მკურნალობისას დაშვებული შეცდომის მიზეზი გახდეს: *ფოსფენიტოინის* სავაჭრო სახელწოდება Cerebryx® ადვილად შეიძლება აგვერიოს ციკლო-ოქსიგენაზა 2-ის ინჰიბიტორში (რომლის სავაჭრო დასახელებაა Celebrex®) და ანტიდეპრესანტ Celesta®-ში.

პ. პრეგაბალინი

პრეგაბალინი უკავშირდება ცნს-ის ვოლტაჟდამოკიდებულ კალციუმის არხების $\alpha_2\delta$ ტრანსმემბრანულ უბანს (დამხმარე სუბერთეული) და ხელს უშლის აღმგზნები ნეირომედიატორის გამოთავისუფლებას. უცნობია, ზუსტად რომელ სამკურნალო ფუნქციას ასრულებს ეს მექანიზმი, მაგრამ წამალი ეფექტურია ფოკალური ეპილეფსიის, დიპეტური პერიფერიული ნეიროპათიის, პოსტჰერპესული ნევრალგიისა და ფიბრომიალგიის დროს. პრეპარატის 90%-ზე მეტი ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა. მისი გვერდითი მოვლენებია: თავბრუსხვევა, მხედველობის გაუარესება, სხეულის წონის მომატება და პერიფერიული შეშუპება.

ჟ. რუფინამიდი

რუფინამიდი ნატრიუმის არხებზე მოქმედებს. იგი ბავშვებსა (4 წლის ასაკის ზემოთ) და მოზრდილებს ენიშნებათ ლენოქს-გასტოს სინდრომის სამკურნალო დამხმარე საშუალებად. *რუფინამიდი* CYP2E1-ის სუსტი ინჰიბიტორი და CYP3A4-ის სუსტი ინდუქტორია. საკვები ზრდის აბსორბციის ხარისხს, აგრეთვე, შრატისმიერ პიკურ კონცენტრაციას. ეპილეფსიის სამკურნალო სხვა საშუალებები გავლენას ახდენს *რუფინამიდის* შრატისმიერ კონცენტრაციაზე. *კარბამაზეპინი* და *ფენიტოინი* მისი მეტაბოლიზმის ინდუქტორებია, *ვალპროატი* კი ინჰიბიტორი.

რუფინამიდი QT ინტერვალის შემცირების პოტენციალით ხასიათდება. რუფინამიდი უკუნაჩვენებია იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ოჯახური „მოკლე QT-ს სინდრომი“ აღენიშნებათ.

რ. ტიაგაბინი

ტიაგაბინი აინჰიბირებს პრესინაფსური ნეირონის მიერ ბაპმ-ის მიტაცებას, რის შედეგადაც იზრდება ბაპმ-ის კონცენტრაცია და, შესაბამისად, ბაპმ-ის მაინჰიბირებელი გავლენა მატულობს. ტიაგაბინი ნაწილობრივი ეპილეფსიის სამკურნალო დამხმარე საშუალების სახით გამოიყენება. პოსტმარკეტინგული კვლევების მიხედვით, ტიაგაბინი კრუნჩხვას იწვევს იმ პაციენტებში, რომლებსაც ეპილეფსია არა აქვთ. ეპილეფსიის გარდა, სხვა ნებისმიერი დანიშნულებით ტიაგაბინის გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

ს. ტოპირამატი

ტოპირამატის ფართო ანტიეპილეფსიური სპექტრი რამდენიმე სავარაუდო მექანიზმით აიხსნება: ვოლტაჟ-დამოკიდებული ნატრიუმის არხების ბლოკადით; მაღალვოლტაჟიანი კალციუმის არხებით (L ტიპი) განპირობებული კალციუმის ნაკადის დაქვეითებით; კარბონატიდრახას დათრგუნვითა და გლუტამატურ (NMDA) უბნებზე მოქმედებით. ტოპირამატი ეფექტურია ნაწილობრივი და პირველადი გენერალიზებული ეპილეფსიის დროს. იგი შაკიკის სამკურნალოდაც გამოიყენება. პრეპარატი აინჰიბირებს CYP2C1-ს. ფენიტოინი და კარბამაზეპინი მისი მეტაბოლიზმის ინდუქტორებია. ტოპირამატის არასასურველი გვერდითი მოვლენებია: ძილიანობა, სხეულის წონის კლება და პარესთეზია. არანამკურნალები პოპულაციასთან შედარებით, მაღალია თირკმელების კენჭების წარმოქმნის ალბათობა. დაფიქსირებულია, აგრეთვე, გლაუკომა, ოლიგოჰიდროზი (ოფლის გამოყოფის დაქვეითება) და ჰიპერთერმია.

ტ. ვალპროას მჟავა და დივალპროექსი

მოქმედების სავარაუდო მექანიზმებია ნატრიუმის არხების ბლოკადა, ბაპმ-ტრანსამინაზას ბლოკადა, T-ტიპის კალციუმის არხებზე გავლენა. მოქმედების ამ მრავალი მექანიზმის გამო, პრეპარატი კრუნჩხვის საწინააღმდეგო ფართო სპექტრით ხასიათდება. იგი ნაწილობრივი და პირველადი გენერალიზებული ეპილეფსიის ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა. ვალპროას მჟავა ხელმისაწვდომია თავისუფალი მჟავას სახით. დივალპროექსი ვალპროატის ნატრიუმისა და ვალპროას მჟავას კომბინირებული პრეპარატია. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში იგი ვალპროატად გარდაიქმნება. დივალპროექსი ვალპროას მჟავასადმი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ტოლერანტობის გაუმჯობესების მიზნით შეიქმნა. ნებისმიერი მარილი (ვალპროატის ნატრიუმი და ვალპროას მჟავა) თანაბარი ეფექტურობით

ხასიათდება. შექმნილია ამ მარილების სხვადასხვა დოზის შემცველი ფორმები, აგრეთვე, გახანგრძლივებული მოქმედების კომერციული პროდუქტები. აქედან გამომდინარე, მაღალია სამედიცინო შეცდომის დაშვების რისკი და მათი დანიშვნის წინ აუცილებელია ნებისმიერი მზა პრეპარატის კარგად შესწავლა. *ვალპროატი* აინჰიბირებს მეტაბოლიზმში მონაწილე CYP2C9-ს, ურიდინ გლუკურონოზილ ტრანსფერაზასა და ეპოქსიდ ჰიდროლაზას სისტემებს (იხ. **სურათი 12.8**). ის იშვიათად იწვევს ჰეპატოტოქსიკურობას, რაც პლაზმაში ლვიძლის ფერმენტების კონცენტრაციის ზრდით ვლინდება, ამიტომ მკურნალობის პერიოდში რეკომენდებულია ლვიძლის ფუნქციური სინჯების ხშირი მონიტორინგი. პრეპარატს მნიშვნელოვანი ტერატოგენობა ახასიათებს.

უ. ვიგაბატრინი

ვიგაბატრინი ბაჰმ-ის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტის, ბაჰმ-ტრანსამინაზას (GABA-T), შეუქცევადი ინჰიბიტორია. ბაჰმ-ტრანსამინაზა (GABA-T) ბაჰმ-ის მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელი ფერმენტია. პაციენტთა 30%-ს *ვიგაბატრინის* მიღებისას აღენიშნება მხედველობის არეს დაკარგვა (ზომიერიდან მნიშვნელოვნამდე), ამიტომ მას მხოლოდ პროგრამაში SHARE (1-888-45-SHARE) გაერთიანებული აფთიაქები გასცემს, გარდა ამისა, მხოლოდ პროგრამა SHARE-ში დარეგისტრირებულ ექიმებს აქვთ ვიგაბატრინის დანიშვნის უფლება.

ფ. ზონისამიდი

სულფონამიდის ნაწარმი, *ზონისამიდი* მოქმედების ფართო სპექტრით ხასიათდება. ეს ნაერთი მრავალფეროვან გავლენას ახდენს გულყრაში მონაწილე ნეირონალურ სისტემაზე: აინჰიბირებს ნატრიუმის ვოლტაჟდამოკიდებულ არხებსა და კალციუმის T-ტიპის არხებს, აგრეთვე, გამოირჩევა კარბოანჰიდრაზული ლიმიტირებული აქტივობით. *ზონისამიდი* ინიშნება ფოკალური ეპილეფსიის სამკურნალოდ. ძირითადად CYP3A4 იზოენზიმის მეშვეობით მეტაბოლიზდება, მასზე გარკვეულ გავლენას ახდენს – CYP3A5 და CYP2C19. ცნს-ის მხრივ არასასურველი ტიპური გვერდითი მოვლენების გარდა, *ზონისამიდი* თირკმელების კენჭების ჩამოყალიბებასაც უწყობს ხელს. დაფიქსირებულია, აგრეთვე, ოლიგოჰიდროზი, ამიტომ აუცილებელია სხეულის ტემპერატურისა (იწვევს მომატებას) და ოფლიანობის (ამცირებს ოფლის გამოყოფას) მეთვალყურეობა. სხვა სულფონამიდებთან მას ჯვარედინი რეაქტიულობა ახასიათებს, ამიტომ პრეპარატის დანიშვნა არ არის რეკომენდებული იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს ანამნეზში სულფონამიდურ წამლებსა და კარბოანჰიდრაზას ინჰიბიტორებზე ალერგია აღენიშნება.

VI. ეპილეფსიური სტატუსი

ეპილეფსიური სტატუსის დროს მიმდინარეობს ორი ან მეტი გულყრის მონაცვლეობა, ეპიზოდებს შორის ინტერვალში ცნობიერების სრული აღდგენის გარეშე. გულყრები შესაძლოა, იყოს ფოკალური ან პირველადი გენერალიზებული, კრუნჩხვით ან მის გარეშე მიმდინარე. ეპილეფსიური სტატუსი გადაუდებელი მდგომარეობაა და სასწრაფო მკურნალობას საჭიროებს, თავდაპირველად სწრაფად მოქმედი საშუალებებით (ბენზოდიაზეპინები), შემდეგ კი ნელ-ნელა მოქმედი პრეპარატებით (ფენიტოინი).

VII. ქალის ჯანმრთელობა და ეპილეფსია

შვილოსნობის ასაკის ქალები, რომლებსაც ეპილეფსია აღენიშნებათ, საჭიროებენ ანტიეპილეფსიური მკურნალობის შეფასებას კონტრაცეპციასთან და ორსულობასთან მიმართებაში. ზოგიერთი ანტიეპილეფსიური საშუალება ზრდის ჰორმონალური კონტრაცეპტივების მეტაბოლიზმს და უკარგავს მათ აქტივობას. ამგავრი პრეპარატებია *ფენიტოინი*, *ფენობარბიტალი*, *კარბამაზეპინი*, *ტოპირამატი*, *ოქსკარბაზეპინი*, *რუფინამიდი* და *კლობაზამი*. მიუხედავად ფარმაცევტული ფორმებისა (მაგ.: ემპლასტრო, რგოლი, იმპლანტი, ორალური ტაბლეტები) ისინი ზრდის კონტრაცეპტივების მეტაბოლიზმს. აუცილებელია ორსულობის დაგეგმვა, რადგან ანტიეპილეფსიური საშუალებების უმრავლესობა პოტენციურად ტერატოგენულია და იწვევს სიმახინჯეების განვითარებას ნაყოფში. ეპილეფსიით დაავადებულმა ქალებმა ორსულობამდე აუცილებელად უნდა მიიღონ ფოლის მჟავას მაღალი დოზები (1-დან 5 მგ-მდე). დაუშვებელია *დივალპროექსისა* და *ფენობარბიტალის* მიღება. ეპილეფსიის საკონტროლო სხვა მედიკამენტებზე გადასვლა საჭიროა ორსულობამდე, გარდა ამისა, ქალთა წინასწარი ინფორმირება ნაყოფის პოტენციური სიმახინჯეების ალბათობასთან დაკავშირებით (როგორიცაა, შემეცნებითი და ქცევითი დარღვევები და ნერვული მილის დეფექტი) (**სურათი 12.11**). ორსულობის დროს შესაძლებელია შეიცვალოს წამლების ფარმაკოკინეტიკა, აგრეთვე, გულყრების სიხშირე და სიმძიმე. ორსულ ქალზე მეთვალყურეობას მეანის გარდა, ნევროლოგიც უნდა ახორციელებდეს. უცილებელია ეპილეფსიით დაავადებული ორსული ქალების აღრიცხვაზე აყვანა ანტიეპილეფსიური საშუალებების ორსულობის რეესტრში (**AED PREGNANCY REGISTRY-1-888-233-2334**). **სურათზე 12.12** მოცემულია ანტიეპილეფსიური საშუალებების შედარებითი დახასიათება.



სურათი 12.11

3 წლის ასაკის ბავშვების შემეცნებითი (კოგნიტიური) ფუნქცია ანტიეპილეფსიური საშუალებების მაღალი დოზების ზეგავლენის შემდეგ მუცლად ყოფნის პერიოდში. საშუალო მაჩვენებლებითა (შავი კვადრატი) და 95% სანდოობის ინტერვალთ (ჰორიზონტალური ხაზები) მოცემულია ბავშვების IQ-ს მაჩვენებელი, ანტიეპილეფსიური საშუალებების ფუნქციის სახით.

ნაშალი	მოქმედების მექანიზმი	არასასურველი მოვლენები და კომპენტარები
კარბამაზეპინი	ნატრიუმის არხების ბლოკადა	ჰიპონატრემია, ძილიანობა, სისუსტე, თავბრუსხვევა და მხედველობის დაბინდვა. ნაშლის გამოყენება ასოცირებულია სტივენს-ჯონსონის სინდრომთან, აგრეთვე, სისხლის დისკრაზიასთან: ნეიტროპენია, ლეიკოპენია, თრომბოციტოპენია, პანციტოპენია და ანემია.
დივალპროექსი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	სხეულის წონის მატება, სისხლჩაქცევები, გულისრევა, ტრემორი, თმის ცვენა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, ღვიძლის დაზიანება, ალოპეცია და სედაცია. აღწერილია, აგრეთვე, ღვიძლის უკმარისობა, პანკრეატიტი და ტერატოგენული მოვლენები. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო აქტივობის ფართო სპექტრი.
ესლიკარბამაზეპინის აცეტატი	ნატრიუმის არხების ბლოკადა	გულისრევა, გამონაყარი, ჰიპონატრემია, თავის ტკივილი, სედაცია, ვერტიგო, ატაქსია, დიპლოპია.
ეთოსუქსიმიდი	კალციუმის არხების ბლოკადა	ძილიანობა, ჰიპერაქტივობა, გულისრევა, სედაცია, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, სხეულის წონის მატება, ლეტარგია, სისტემური წითელი მგლურა და გამონაყარი. შესაძლოა, გამოიწვიოს სისხლის დისკრაზიები. რეკომენდებულია პერიფერიული სისხლის სურათის პერიოდული კონტროლი. ნაშლის მიღების უეცარმა შეწყვეტამ შესაძლოა გამოიწვიოს გულყრა.
ეზოგაბინი	აძლიერებს კალციუმის არხებს	შარდის შეკავება, ნეიროფსიქიატრული სიმპტომები, თავბრუსხვევა, ძილიანობა, QT-ს გახანგრძლივება, კანის ცისფრად შეფერვა, ბაღურის დაზიანება.
ფელბამატი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	უძილობა, თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, ატაქსია, სხეულის წონის მატება და გაღიზიანებულობა. აპლასტური ანემია და ღვიძლის უკმარისობა. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო აქტივობის ფართო სპექტრი. აუცილებელია პაციენტის ინფორმირება და მკურნალობაზე წერილობითი თანხმობა.
გაბაპენტინი	უცნობი	მსუბუქად გამოხატული ძილიანობა, თავბრუსხვევა, ატაქსია, სხეულის წონის მატება და ფაღარათი. ნაშალთშორისი რამდენიმე ურთიერთქმედება. 100%-იანი თირკმლისმიერი ელიმინაცია.
ლაკოსამიდი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	თავბრუსხვევა, სისუსტე, და თავის ტკივილი. ნაშალთშორისი რამდენიმე ურთიერთქმედება, რეჟიმი V.
ლამოტრიჟინი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	გულისრევა, თავბრუსხვევა, ძილიანობა, თავის ტკივილი და მხედველობის გაორება. გამონაყარი (სიცოცხლისათვის საშიში სტივენს-ჯონსონის სინდრომი). კრუნჩხვის საწინააღმდეგო აქტივობის ფართო სპექტრი.
ლევეტირაცეტამი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	სედაცია, თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, უმადობა, სისუსტე, ინფექციები და ქცევითი დარღვევა. რამდენიმე ნაშალთშორისი ურთიერთქმედება. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო აქტივობის ფართო სპექტრი.
ოქსკარბამაზეპინი	ნატრიუმის არხების ბლოკადა	გულისრევა, გამონაყარი, ჰიპონატრემია, თავის ტკივილი, სედაცია, თავბრუსხვევა, ვერტიგო, ატაქსია და დიპლოპია.
პერამპანელი	AMPA გლუტამატის რეცეპტორების ბლოკადა	მნიშვნელოვანი ფსიქიკური და ქცევითი რეაქციები, თავბრუსხვევა, ძილიანობა, მოძრაობის დარღვევა, ხშირი ვარდნა, ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი.

სურათი 12.12

ანტიეპილეფსიური ნაშლების შედარებითი დახასიათება. AMPA – α-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეტილ-4-იზოქსაზოლეპროპიონის მჟავა; CBC – პერიფერიული სისხლის სურათი; GABA – γ-ამინოგუბონის მჟავა; GABA-T – γ-ამინოგუბონის მჟავა ტრანსამინაზა; GI – კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი; SLE – სისტემური წითელი მგლურა.

ნაშალი	მოქმედების მექანიზმი	არასასურველი მოვლენები და კომპლექსები
ფენიტონი	ნატრიუმის არხების ბლოკადა	ლრძილების ჰიპერპლაზია, კონფუზია, მეტყველების შენელება, მხედველობის გაორება, ატაქსია, სედაცია, თავბრუსხვევა და პირსუთიზმი. სიცოცხლისათვის საშიში სტივენს-ჯონსონის სინდრომი. მუდმივი გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ეპილეფსიური სტატუსის პირველადი მკურნალობა (ფოსფენიტონი).
პრეგაბალინი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	სხეულის წონის მატება, ძილიანობა, თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, სხეულის წონის მატება, დიპლოპია და ატაქსია. 100%-იანი თირკმლისმიერი ელიმინაცია.
რუფინამიდი	უცნობი	QT ინტერვალის შემცირება. მრავალი წამალთშორისი ურთიერთქმედება.
ტიაგაბინი	ბაჰმ-რეცეპტორი	სედაცია, სხეულის წონის მატება, სისუსტე, თავის ტკივილი, ტრემორი, თავბრუსხვევა და უმადობა. მრავალი წამალთშორისი ურთიერთქმედება.
ტოპირამატი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	პარესთეზია, სხეულის წონის კლება, ნევროზულობა, დეპრესია, უმადობა, შფოთვა, ტრემორი, კოგნიტიური ჩივილები, თავის ტკივილი და ოლიგოპიკროზი. რამდენიმე წამალთშორისი ურთიერთქმედება. კრუნჩხვის სანიანალმდეგო აქტივობის ფართო სპექტრი.
ვიგაბატრინი	გაემ-ტრანსამინაზას შეუქცევადი დათრგუნვა	მხედველობის დაქვეითება, ძილიანობა, დაღლილობა, პერიფერიული ნეიროპათია, სხეულის წონის მატება. შეძენა შეიძლება მხოლოდ SHARE აფთიაქში.
ზონისამიდი	მოქმედების მრავალი მექანიზმი	გულისრევა, უმადობა, ატაქსია, კონფუზია, კონცენტრაციის გაძნელება, სედაცია, პარესთეზია და ოლიგოპიკროზი. კრუნჩხვის სანიანალმდეგო აქტივობის ფართო სპექტრი.

სურათი 12.12 (გაგრძელება)

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

12.1. კონფუზიის ეპიზოდების გამოვლენის გამო, 9 წლის ბიჭი გაგზავნეს ნევროლოგიურ შემოწმებაზე. ბოლო წელს პაციენტს დაეწყო შეტევები, რომელთა დროსაც ის 15 წამის განმავლობაში კარგავდა სახის გამომეტყველებას, ეწყებოდა თვალების ხამხამი და კითხვებზე ვერ პასუხობდა, მაგრამ ნორმალურ მდგომარეობას ძალზე სწრაფად უბრუნდებოდა. ეპილეფსიის ქვემოთ ჩამოთვლილი ტიპებიდან რომელი მიესადაგება პაციენტის გულყრის აღწერილობას?

- ა. მარტივი ნაწილობრივი;
- ბ. რთული ნაწილობრივი;
- გ. ტონურ-კლონური;
- დ. აბსენსი;
- ე. მიოკლონური.

სწორი პასუხია დ. პაციენტს აღენიშნება აბსენსური გულყრის ეპიზოდები, რომელსაც ახასიათებს ცნობიერების ხანმოკლე დაკარგვა. ჩვეულებრივ, აბსენსური გულყრა 4-12 წლის ასაკში ვლინდება. დიაგნოზ სვამენ ეეგ-ის საფუძველზე, რომელზეც აღინიშნება გენერალიზებული 3-Hz ტალღები.

12.2. ბავშვს აღენიშნება აბსენსი და გაფანტული ყურადღების გამო, ხელი ეშლება ყოველდღიურ აქტივობაში. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს პაციენტს?

- ა. ეთოსუქსიმიდი;
- ბ. კარბამაზეპინი;
- გ. დიაზეპამი;
- დ. კარბამაზეპინი + პრომიდონი;
- ე. საჭიროა მხოლოდ მეთვალყურეობა.

სწორი პასუხია ა. პაციენტს მრავალი გულყრა აღენიშნება, რაც ხელს უშლის მის ყოველდღიურ აქტივობას, ამიტომ იგი საჭიროებს მკურნალობას. უმრავლეს პაციენტთა მკურნალობისას უპირატესობა ენიჭება მონოთერაპიას. მონოთერაპიის უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ ამ დროს უფრო დაბალია არასასურველი რეაქციებისა და ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებების ურთიერთქმედების რისკი, თვითონ მკურნალობაც იაფია. გარდა ამისა, მონოთერაპიის დროს პაციენტი უკეთ იცავს დოზირების რეჟიმს. აბსენსის დროს კარბამაზეპინისა და დიაზეპამის გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

12.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელია აბსენსის სამკურნალო საშუალება?

- ა. ტოპირამატი;
- ბ. ტიაგაბინი;
- გ. ლევეტირაცეტამი;
- დ. ლამოტრიფინი;
- ე. ზონისამიდი.

სწორი პასუხია დ. პასუხებში მოცემულ წამლებს შორის აბსენსის სამკურნალოდ ლამოტრიფინი ყველაზე კარგი არჩევანია. ტიაგაბინი მხოლოდ ფოკალური გულყრის დროს ინიშნება. ტოპირამატი, ლევეტირაცეტამი და ზონისამიდი ლამოტრიფინის არაეფექტურობის შემთხვევაში გამოიყენება.

12.4. 25 წლის ქალს მიოკლონური გულყრების საკონტროლოდ აქვს დანიშნული ვალპროატი. მომავალ წელს იგი გეგმავს ორსულობას. როგორ შეცვლით ქალის ანტიეპილეფსიურ მკურნალობას?

- ა. არ შეცვლით მკურნალობას;
- ბ. გადაიყვანთ ლამოტრიფინზე;
- გ. არსებულ მკურნალობას დაუმატებთ კიდევ ერთ ანტიეპილეფსიურ საშუალებას;
- დ. შეამცირებთ ვალპროატის დოზას.

სწორი პასუხია ბ. შვილოსნობის ასაკის ქალისთვის ვალპროატი კარგი არჩევანი არ არის, ამიტომ ამ პაციენტის დანიშნულება გადასახედია. სასურველია ვალპროატის შეცვლა სხვა ანტიეპილეფსიური საშუალებით. კვლევებით დადასტურებულია, რომ ორსულობის პერიოდში ვალპროატის გამოყენება გავლენას ახდენს ნაყოფის შემეცნებით ფუნქციაზე.

12.5. ახალგაზრდა ორსულ ქალს მიოკლონური გულყრების გამო ლამოტრიფინი აქვს დანიშნული. მდგომარეობა კარგად კონტროლდება ორსულობამდე, ორსულობის შემდეგ კი შეტევები გახშირდა. აღნიშნეთ მკურნალობის არაეფექტურობის სავარაუდო მიზეზი.

- ა. ეპილეფსიის მიმდინარეობის დამძიმება;
- ბ. ლამოტრიფინის კონცენტრაციის გაზრდა;
- გ. ლამოტრიფინის კონცენტრაციის დაქვეითება;
- დ. ლამოტრიფინის ეფექტურობის დაქვეითება.

სწორი პასუხია გ. ორსულობა გავლენას ახდენს ლამოტრიფინის ფარმაკოკინეტიკაზე. სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციის შენარჩუნების მიზნით, ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად ლამოტრიფინის დოზაც უნდა გაიზარდოს.

12.6. კონფუზიის ეპიზოდების არსებობაზე ჩივილის გამო, 42 წლის მამაკაცს უნდა ჩაუტარდეს ნევროლოგიური კვლევა. ბოლო ერთი წელია მას აღენიშნება შეტევები, რომელთა დროსაც ეყინება მზერა და არ პასუხობს შეკითხვებს. უფრო მეტიც, შეტევების შემდეგ რამდენიმე წუთი სჭირდება ჩვეული მდგომარეობის აღსადგენად. გულყრის რომელ ტიპთან გვაქვს საქმე?

- ა. ფოკალური (მარტივი ნაწილობრივი);
- ბ. ფოკალური (რთული ნაწილობრივი);
- გ. ტონურ-კლონური;
- დ. აბსენსი;
- ე. მიოკლონური.

12.7. 52 წლის მამაკაცს ბოლო ერთი წლის განმავლობაში ფოკალური რთული ნაწილობრივი გულყრების ხშირი შეტევები აღენიშნება. რომელ პრეპარატს შეურჩევდით ამ პაციენტს სანყისი მკურნალობისათვის?

- ა. ეთოსუქსიმიდი;
- ბ. ლევეტირაცეტამი;
- გ. დიაზეპამი;
- დ. კარბამაზეპინი+პრიმიდონი;
- ე. მეთვალყურეობა.

12.8. პაციენტს ფოკალური რთული ნაწილობრივი გულყრები აღენიშნება, რის გამოც ბოლო 6 თვეა იღებს კარბამაზეპინს. ბოლო პერიოდში იგი უჩივის გულყრის ეპიზოდების გახშირებას, ამიტომ გადაწყდა მკურნალობის რეჟიმში მეორე ანტიეპილეფსიური საშუალების ჩართვა. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს არ აღენიშნება ფარმაკოკინეტიკური წამალთშორისი ურთიერთქმედება კარბამაზეპინთან?

- ა. ტოპირამატი;
- ბ. ტიაგაბინი;
- გ. ლევეტირაცეტამი;
- დ. ლამოტრიჟინი;
- ე. ზონისამიდი.

სწორი პასუხია ბ. პაციენტს რთული ნაწილობრივი გულყრის ეპიზოდები აღენიშნება. რთული ნაწილობრივი გულყრა შესაძლოა, აღმოცენდეს ნებისმიერ ასაკში და შეტევის დროს დაბინდულია ცნობიერებაც და მეხსიერებაც. როგორც წესი, გაყინულ მზერასთან ერთად ცნობიერებაც დაბინდულია. პაციენტი კითხვებზე ან ვერ პასუხობს, ან პასუხობს შეუსაბამოდ. რთულ ნაწილობრივ გულყრას უმრავლეს შემთხვევაში ახლავს პირისა და სახის (ტუჩების ცმაცუნო, ღეჭვა და ყლაპვა), აგრეთვე, ზედა კიდურების უნებლიე მოძრაობები (კრეფა, ბეჭდვა, თითების მოუსვენრობა), ფოკალური სიმპტომები (ლრუტუნი, ან ერთი და იმავე სიტყვის ან ფრაზის გამეორება) ან კომპლექსური მოძრაობა (მაგ.: სიარული ან თეფშზე საკვების არევა).

სწორი პასუხია ბ. პაციენტს გულყრის მრავალი ეპიზოდი აღენიშნება, ამიტომ აუცილებელია მკურნალობის დაწყება. გულყრის დროს პაციენტს დაბინდული აქვს ცნობიერება, ამიტომ არსებობს ტრავმის მაღალი რისკი. პაციენტთან უმრავლესობის მკურნალობის დაწყება უპირატესია მონოთერაპიით (პირველი რიგის არჩევის ერთი პრეპარატით მკურნალობა). მონოთერაპიის უპირატესობა განპირობებულია მკურნალობით გამოწვეული არასასურველი მოვლენების რისკის შემცირებით, ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებებს შორის ურთიერთქმედების რისკის არარსებობით, მკურნალობის კურსის დაბალი ფასითა და მისი ხელმისაწვდომობით. ეთოსუქსიმიდი და დიაზეპამი რთული ნაწილობრივი გულყრის სამკურნალო საშუალებები არ არის.

სწორი პასუხია გ. პასუხებში მოცემული ყველა წამალი რეფრაქტერული ფოკალური რთული ნაწილობრივი გულყრის დამატებითი სამკურნალო საშუალებაა, რომელთაგან ანტიეპილეფსიურ პრეპარატებთან ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება არ ახასიათებს მხოლოდ ლევეტირაცეტამს, ამასთანავე, სხვა წამლები ძალზე მცირე გავლენას ახდენს ლევეტირაცეტამის ფარმაკოკინეტიკაზე. თუმცა აღსანიშნავია, რომ, მკურნალობის რეჟიმში პასუხებში მოცემული ნებისმიერი წამლის დამატება შესაძლებელი და არჩევანი პაციენტისა და მკურნალობის გეგმის თავისებურებებზეა დამოკიდებული. ზოგადად, ეპილეფსიის დიაგნოზი ანამნეზს ეყრდნობა, მკურნალობა კი კომპლექსურია და წამლის ეფექტის დაქვეითების ან გულყრების გახშირების შემთხვევაში გადახედვას ექვემდებარება.

12.9. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიეპილეფსიური საშუალებებიდან რომელია ტონურ-კლონური გენერალიზებული ეპილეფსიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატი?

- ა. ეთოსუქსიმიდი;
- ბ. ფელბამატი;
- გ. ვიგაბატრინი;
- დ. ეზოგაბინი;
- ე. ტოპირამატი.

სწორი პასუხია ე. ტოპირამატი ფართო სპექტრის ანტიეპილეფსიური საშუალებაა და იგი პირველადი გენერალიზებული ტონურ-კლონური ეპილეფსიის სამკურნალოდ გამოიყენება. ეთოსუქსიმიდი მხოლოდ აბსენსის დროს ინიშნება. აპლასტიური ანემიისა და ღვიძლის უკმარისობის მაღალი რისკის გამო, ფელბამატის გამოყენება შეზღუდულია და მხოლოდ რეფრაქტერული ეპილეფსიის დროს ინიშნება. ვიგაბატრინი არ ინიშნება გენერალიზებული ტონურ-კლონური ეპილეფსიის დროს და მისი გამოყენება ასოცირებულია მხედველობის ველის შეზღუდვასთან. ეზოგაბინი ფოკალური გულყრის სამკურნალო საშუალებაა და ის ბადურის დაზიანებას იწვევს.

12.10. 75 წლის ქალს ერთი თვის წინ დაუდგინდა ინსულტი. მას შემდეგ პაციენტს მცირე ფოკალური გულყრები აღენიშნება, კითხვებს პასუხობს შეუსაბამოდ. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელია ამ პაციენტის სამკურნალო საშუალება?

- ა. ფენიტოინი;
- ბ. ოქსკარბაზეპინი;
- გ. ლევეტირაცეტამი;
- დ. ფენობარბიტალი.

სწორი პასუხია გ. ლევეტირაცეტამი თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა და უმნიშვნელო წამალთშორისი ურთიერთქმედებები ახასიათებს. ზოგადად, ხანდაზმულ პაციენტებს თანმხლები დაავადებები აღენიშნებათ და ახალგაზრდებისაგან განსხვავებით, მრავალ წამალს იღებენ. ოქსკარბაზეპინი იწვევს ჰიპონატრემიას, რაც უფრო მეტად სიმპტომატურია ხანდაზმულებისთვის. ფენიტოინსა და ფენობარბიტალს ახასიათებს წამალთშორისი ურთიერთქმედებები და არასასურველი გვერდითი მოვლენები (თავბრუსხვევა, რომელიც ზრდის დავარდნისა და მოტეხილობების რისკის დონეს, აგრეთვე, შემეცნებითი დარღვევები), რომლებიც განსაკუთრებით პრობლემურია ხანდაზმული პაციენტებისთვის.

საანესთეზიო საშუალებები

თომას ბ. ვალენი

13

I. შესავალი

ზოგადი ანესთეზია ცნს-ის შექცევადი დათრგუნვაა, რომელიც იწვევს გარეგან სტიმულზე ორგანიზმის საპასუხო რეაქციისა და მგრძნობელობის დაკარგვას. ქირურგიული ან სხვა სამედიცინო პროცედურისათვის მომზადების დროს ანესთეზია განაპირობებს ხუთ მნიშვნელოვან სასარგებლო ეფექტს:

- სედაციასა და შიშის დათრგუნვას;
- ცნობიერების დაბინდვასა და ამნეზიას;
- ჩონჩხის კუნთების მოდუნებას;
- არასასურველი რეფლექსების დათრგუნვას;
- ანალგეზიას.

ყველა ამ ეფექტის ერთდროულად, სწრაფად და უსაფრთხოდ გამოწვევა შეუძლებელია რომელიმე ერთი პრეპარატით, ამიტომ ოპტიმალური ანესთეზიის მისაღწევად სხვადასხვა კატეგორიის წამლებს იყენებენ (სურათი 13.1). პრეანესთეზიური მედიკამენტური მკურნალობის მიზანია პაციენტის დამშვიდება, ტკივილის შეგრძნების დაქვეითება, აგრეთვე, ანესთეზიისა თუ ქირურგიული პროცედურით განპირობებული არასასურველი მოვლენების თავიდან აცილება. ჩონჩხის კუნთების მომადუნებელი საშუალებები აადვილებს ინტუბაციის პროცესს და ქირურგიული პროცედურისთვის აუცილებელი ადეკვატური ხარისხით აქვეითებს კუნთების ტონუსს. ზოგადი ანესთეზიის გამომწვევი საშუალებები ორგანიზმში ინჰალაციური ან ინტრავენური გზით შეჰყავთ. აზოტის ოქსიდის გარდა, ყველა თანამედროვე ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალება აქროლადი სითხეა. ინტრავენური საანესთეზიო პრეპარატების ფარმაკოლოგიური ჯგუფი წარმოდგენილია ქიმიურად განსხვავებული სხვადასხვა ტიპის ნაერთებით. ჩვეულებრივ, ისინი ანესთეზიის სწრაფი ინდუქციისთვის გამოიყენება.

II. პაციენტის ფაქტორის მნიშვნელობა ანესთეზიის შერჩევის პროცესში

უსაფრთხო და ეფექტური ანესთეზიის მისაღწევად წამლების შერჩევის დროს გასათვალისწინებელია სადიაგნოსტიკო თუ ქირურგიული პროცედურის ტიპი, აგრეთვე, პაციენტის ორგანოების ფუნქცია, სამედიცინო მდგომარეობა და პაციენტის ორგანიზმის დამოკიდებულება ანესთეზიაში ჩართული მედიკამენტების მიმართ.

პრეანესთეზიური მედიკამენტები

ანტაციდები
ანტიქოლინერგულები
ლეზინების სანინალმდეგო საშუალებები
ანტიჰისტამინურები
ბენზოდიაზეპინები
ოპიოიდები

ზოგადი ანესთეზიის გამომწვევი საშუალებები: ინჰალაციური

დექსფლურანი სუპრანი
ჰალოტანი ფლოთანი
იზოფლურანი ფორანი
აზოტის ოქსიდი
სეოფლურანი ულანი

ზოგადი ანესთეზიის გამომწვევი საშუალებები: ინტრავენური

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები
ბენზოდიაზეპინები
დექსმედეტომიდინი პრეცედაქსი
ეტომიდატი ამილანი
კეტამინი კეტალარი
ოპიოიდები
პროპოფოლი დიპრივანი

ნარკოპნოთიკი გალატანი გლოკატორები (იხ. თავი 5)

ცისატრაკურნიუმი, პანკურონიუმი, როკურონიუმი, სუქცინილქოლინი, ვეკურონიუმი

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები: ამილანი

ბუპივაკაინი მარკაინი
ლიდოკაინი ძსილოკაინი
მეპივაკაინი კარპოკაინი
როპივაკაინი ნაროკაინი

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები: ეთერები

ქლოროპროკაინი ნესაპაინი
პროკაინი ნოვოკაინი
ტეტრაკაინი კონტოკაინი

სურათი 13.1

საანესთეზიო საშუალებები.

ა. ორგანოთა სისტემების მდგომარეობა

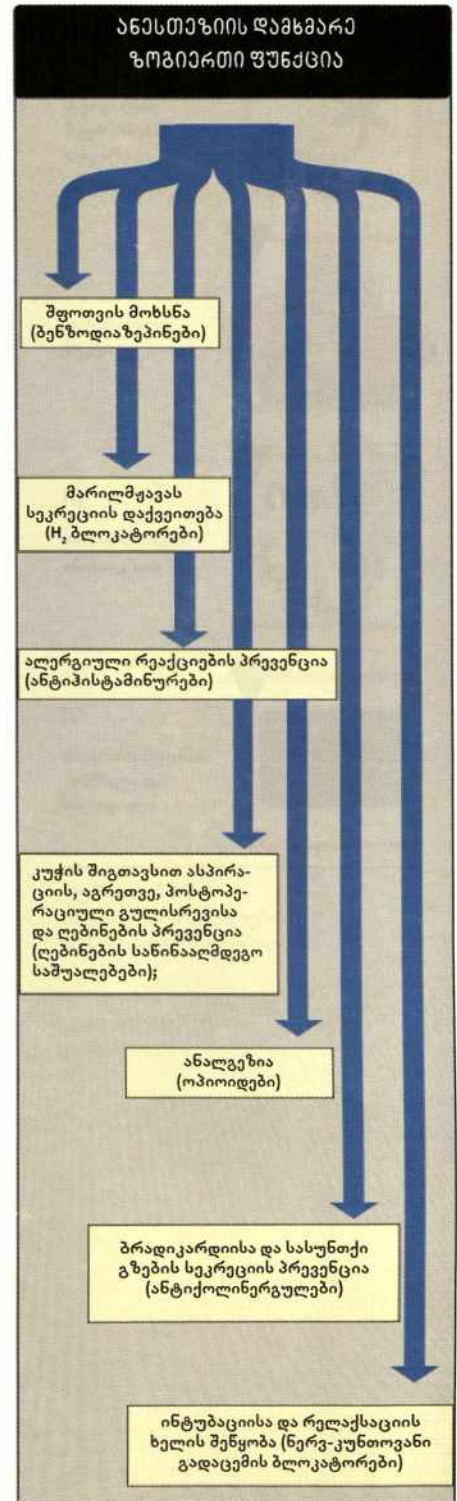
- 1. გულ-სისხლძარღვთა სისტემა:** საანესთეზიო საშუალებები იწვევს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის სხვადასხვა ხარისხით დათრგუნვას. ეს გასათვალისწინებელია კორონარული არტერიების დაავადების, გულის უკმარისობის, დისრიტმიის, სარქველების დაავადებებისა და სხვა კარდიოვასკულარული პრობლემებით დამძიმებული პაციენტების შემთხვევაში. ანესთეზიის დროს შესაძლოა, დაიკლოს არტერიულმა წნევამ, რაც იწვევს პერფუზიული წნევის დაქვეითებასა და ქსოვილების იშემიურ დაზიანებას. თუ ქირურგიული პროცედურის დროს განვითარებული ჰიპოტენზური ეპიზოდი მკურნალობას საჭიროებს, მაშინ ვაზოაქტიური ნაერთების გამოყენებას მიმართავენ. ამ დროს გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი საანესთეზიო საშუალება (მაგ.: ჰალოტანი) ზრდის სიმპათომიმეტიური საშუალებების არითმოგენული ეფექტის გამოვლენის რისკს.
- 2. სასუნთქი სისტემა:** ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებების გამოყენების წინ აუცილებელია სასუნთქი სისტემის მდგომარეობის წინასწარი შეფასება. მაგ.: ასთმის, აგრეთვე, ვენტილაციური თუ პერფუზიული დარღვევების დროს რთულდება საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებების კონტროლი. ნებისმიერი საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალება იწვევს სასუნთქი სისტემის დეპრესიას, თუმცა მათ ბრონქოდილატაციური თვისებაც ახასიათებს. ინტრავენუზური საანესთეზიო საშუალებები და ოპიოიდები თრგუნავს სუნთქვას. ფილტვის ფუნქციის გაუარესება გავლენას ახდენს ვენტილაციასა და ოქსიგენაციაზე, როგორც ქირურგიული პროცედურის მიმდინარეობის დროს ისე, ოპერაციის შემდგომ პერიოდში.
- 3. ღვიძლი და თირკმელები:** ღვიძლსა და თირკმელებზე დამოკიდებულია საანესთეზიო საშუალებების ხანგრძლივი დისტრიბუცია და კლირენსი, ამასთანავე ხშირად ისინი ამ ნივთიერებების ტოქსიკური მოვლენების სამიზნეა. ჰალოგენიზირებული ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის პროდუქტები (ფტორიდები, ბრომიდები და სხვა მეტაბოლიტები) გავლენას ახდენს ამ ორგანოებზე, განსაკუთრებით ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში საანესთეზიო ნივთიერების ხშირი განმეორებითი შეყვანის დროს.
- 4. ნერვული სისტემა:** საანესთეზიო საშუალებების შერჩევაზე დიდ გავლენას ახდენს ანამნეზში ნევროლოგიური დარღვევების არსებობა (მაგ.: ეპილეფსია, მიასთენია გრავის, ნერვ-კუნთოვანი დაავადებები, ცერებრალური სისხლის მიმოქცევის დარღვევა).

5. ორსულობა: ორსული ქალისთვის საანესთეზიო საშუალებებისა და პრემედიკაციის დანიშვნისას სიფრთხილეა საჭირო. საკმაოდ სერიოზული პრობლემაა ორსულობის ადრეულ ფაზაში გამოყენებული ნაშლის გავლენა ნაყოფის ორგანოგენეზზე. ორსულებში აზოტის ოქსიდის ძალზე ხანმოკლე პერიოდით გამოყენების დროსაც კი აღწერილია ნაყოფის აპლასტიური ანემია. ორსულების ბენზოდიამინებებით მკურნალობის დროს აღწერილია მგლის ხახის მქონე ნაყოფით მშობიარობა. ორსულში დროებითი ჰიპოტონიის, ხოლო ახალშობილში კი თერმორეგულაციის დარღვევის გამოწვევის პოტენციალის გამო, მშობიარობის დროს ბენზოდიამინების რუტინული გამოყენება რეკომენდებული არ არის. .

ბ. სხვა ნაშლების გამოყენება საანესთეზიო საშუალებებთან ერთად

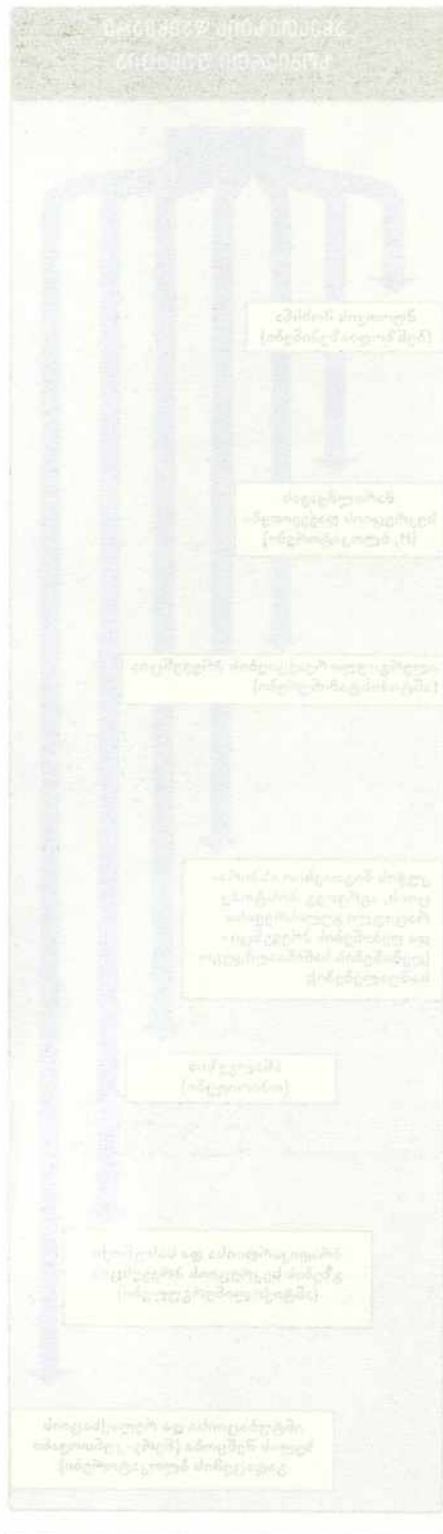
1. სხვადასხვა დამხმარე საშუალება: ჩვეულებრივ, ქირურგიული პროცედურის წინ, პაციენტი იღებს ერთ ან მეტ პრეანესთეზიურ მედიკამენტს: მარილმჟავას სეკრეციის დასაქვეითებლად H_2 ბლოკატორებს (*ფამოტიდინი* ან *რანიტიდინი*); ამნეზიის ხელის შეწყობისა და შფოთვის მოხსნის მიზნით – ბენზოდიამინებს (*მიდაზოლამი*, *დიაზეპამი*); ანალგეზიის მიზნით – ოპიოიდებს (*ფენტანილი*) და არაოპიოიდებს (*აცეტამინოფენი*, *ცელეკოქსიბი*); ალერგიული რეაქციების პრევენციის მიზნით, ანტიჰისტამინურ საშუალებებს (*დიფენჰიდრამინი*); ლებინების საწინააღმდეგო პრეპარატებსა (*ონდანსეტრონი*) და ანტიქოლინერგულებს (*გლიკოპიროლატი*) ბრადიკარდიისა და სასუნთქი გზების სეკრეციის პრევენციისთვის (**სურათი 13.2**). პრემედიკაცია ანესთეზიის ნაზი, მსუბუქი ინდუქციისა და საანესთეზიო ნივთიერების დოზის შემცირების საშუალებას იძლევა. თუმცა, ამ ნაშლების გამოყენებამ შესაძლოა, გაზარდოს ანესთეზიისთვის დამახასიათებელი არასასურველი მოვლენებისა (მაგ.: ჰიპოვენტილაციის) და იმ უარყოფითი მოვლენების გამოვლენის რისკი, რომლებიც მათ ინდივიდუალური გამოყენებისას არ ახასიათებს.

2. სხვა საშუალებებთან კომბინირებული გამოყენება: თანხლები დაავადების, ან ნაშლის მიმართ დამოკიდებულების გამო, ქირურგიული პაციენტები შესაძლოა, ღებულობდნენ ნაშლებს, რომლებიც საანესთეზიო ნივთიერების არაფექტურობასა და უსაფრთხოებაზე მოქმედებს. მაგ.: ალკოჰოლის მუდმივად მომხმარებლებს საანესთეზიო ნივთიერებების მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების მაღალი დონე აღენიშნებათ, ხოლო ნარკოტიკების მომხმარებლები კი, ოპიოიდების მიმართ ტოლერანტულები არიან.



სურათი 13.2

ანესთეზიის დამხმარე მედიკამენტების ეფექტები.



საანესთეზიო საშუალებების მართვა

ინსტიტუციონალური მიდგომა

III. ანესთეზიის სიღრმე და სტადია

ზოგადი ანესთეზია სამი სტადიისგან შედგება: ინდუქცია, შენარჩუნება და აღდგენა. საანესთეზიო ნივთიერების ორგანიზმში შეყვანიდან ეფექტური ქირურგიული ნარკოზის განვითარებამდე საჭირო დროის მონაკვეთს ინდუქცია ეწოდება. ანესთეზიის შენარჩუნება გულისხმობს მდგრად ქირურგიულ ანესთეზიას. საანესთეზიო საშუალების ორგანიზმში შეყვანის შეწყვეტიდან ცნობიერებისა და დამცველი ფიზიოლოგიური რეფლექსების აღდგენამდე საჭირო დროის მონაკვეთს აღდგენის პერიოდი, ანუ ანესთეზიიდან გამოსვლა ეწოდება. ანესთეზიის ინდუქცია თავის ტვინში საანესთეზიო საშუალების ეფექტური კონცენტრაციის შექმნის სიჩქარეზე დამოკიდებულია; აღდგენა, ანუ ნარკოზიდან გამოსვლა კი, ინდუქციის საპირისპირო პროცესია და თავის ტვინიდან საანესთეზიო ნივთიერების დიფუნდირების სიჩქარეზე დამოკიდებული.

ა. ინდუქცია

ზოგადი ანესთეზიის ინდუქციისთვის მოზრდილებში პროპოფოლის მსგავსი ინტრავენური საანესთეზიო საშუალება გამოიყენება, რადგან იგი ინექციის შემდეგ, 30-40 წამში, ცნობიერების დაბინდვას იწვევს. ქირურგიული ანესთეზიის სასურველი სიღრმის მისაღწევად, პაციენტს დამატებით ეძლევა საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალება ან წინასწარ შერჩეული ინტრავენური ნამღებების კომბინაცია [შენიშვნა: ჩვეულებრივ, ამ კომბინაციაში ერთიანდება ინტრავენური მიორელაქსანტიც (როგორებიც არის როკურონიუმი, ვეკურონიუმი ან სუქცინილქოლინი), რომელიც ხელს უწყობს ჩონჩხის კუნთების მოდუნებას და აადვილებს ინტუბაციის პროცესს]. თუ ბავშვებში გაძნელებულია ინტრავენური გზის გამოყენება, მაშინ ზოგადი ანესთეზიის ინდუქციის მიზნით მოიხმარება ისეთი არამძაფრი საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალება, როგორიც არის სევოფლურანი.

ბ. ანესთეზიის შენარჩუნება

შერჩეული საანესთეზიო ნარევის მიღების შემდეგ, აუცილებელია წონასწორობის შენარჩუნება ინჰალაციური (ან ინტრავენური) საშუალებების რაოდენობასა და ანესთეზიის სიღრმეს შორის; ამიტომ, ქირურგიული პროცედურის მსვლელობისას ანესთეზიოლოგი თვალყურს ადევნებს პაციენტის სასიცოცხლო ნიშნებსა და საპასუხო რეაქციებს სხვადასხვა გამღიზიანებელზე. ანესთეზიის სიღრმის „ყოველწუთიერი“ კონტროლის შესაძლებლობა ანესთეზიის შენარჩუნების მიზნით აქროლადი საანესთეზიო პრეპარატების გამოყენების საშუალებას იძლევა. ინჰალაციური საანესთეზიო ნამღები დამაკმაყოფილებელი ანალგეზიური თვისებით არ ხასიათდება. ამიტომ ხშირად მათთან ერთად ოპიოიდებიც (მაგ.: ფენტანილი) ინიშნება. ანესთე-

ზიის შენარჩუნების პერიოდში ინტრავენური ინფუზიის სახით სხვა წამლებიც გამოიყენება.

გ. გამოფხიზლება (აღდგენა)

ქირურგიული პროცედურის შემდეგ ანესთეზიოლოგი წყვეტს პაციენტისთვის საანესთეზიო საშუალების მიწოდებას და თვალყურს ადევნებს მისი ცნობიერების აღდგენის პროცესს. უმრავლესი საანესთეზიო საშუალების გამოყენების შემთხვევაში, გამოფხიზლება ინდუქციის საპირისპირო პროცესია. აქედან გამომდინარე, გამოფხიზლება დამოკიდებულია მოქმედების ადგილიდან საანესთეზიო საშუალების რედისტრიბუციაზე (და არა მეტაბოლიზმზე). თუ ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორების მეტაბოლიზმი სრულად არ მიმდინარეობს, მაშინ აუცილებელია ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის აღმდგენი საშუალებების გამოყენება. ანესთეზიოლოგი მეთვალყურეობას უწევს, აგრეთვე, პაციენტის ნორმალური ფიზიოლოგიური ფუნქციების აღდგენას (მაგ.: სპონტანური სუნთქვა, არტერიული წნევა, გულისცემის სიჩქარე, რეფლექსები და ა.შ.).

დ. ანესთეზიის სიღრმე

ტრადიციულად, ანესთეზიის სიღრმე ოთხ თანმიმდევრულ საფეხურად კლასიფიცირდება, რაც განპირობებულია თავის ტვინში საანესთეზიო საშუალების თანდათანობითი დაგროვებით (**სურათი 13.3**) [შენიშვნა: სტადიები განსაკუთრებით მკვეთრად აქვს გამოხატული პირველ საანესთეზიო საშუალებას, *ეთილის ეთერს*, რადგან ის ანესთეზიის ნელ-ნელა დაწყებას განაპირობებს. თანამედროვე საანესთეზიო საშუალებები სწრაფად ავითარებს III სტადიას, ამიტომ მკვეთრად გამოხატული სტადიები არ ახასიათებს].

- 1. სტადია I – „ანალგეზია“:** სპინოთალამურ ტრაქტში სენსორული იმპულსების გადაცემის დარღვევის გამო, იკარგება ტკივილის შეგრძნება. პაციენტი თანდათან კარგავს ცნობიერებას და მეტყველების უნარს. II სტადიის მიღწევისთანავე ვლინდება ამნეზია და იკარგება ტკივილის შეგრძნება.
- 2. სტადია II – „აღზნება“:** პაციენტს აღენიშნება დელირიუმი, შესაძლოა აგრესიული ქცევაც. იზრდება არტერიული წნევა. ამ სტადიაში ვლინდება სუნთქვის სიხშირისა და არტერიული წნევის მერყეობა, მაღალია ლარინგოსპაზმის რისკიც. ანესთეზიის ამ სტადიის მიმდინარეობის შესუსტების ან გვერდის ავლის მიზნით, მიმართავენ სწრაფად მოქმედი საანესთეზიო ნივთიერების, *პროპოფოლის*, ინტრავენურ გამოყენებას (ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების შეყვანამდე).
- 3. სტადია III – „ქირურგიული ანესთეზია“:** ცნს-ის უფრო ღრმა დეპრესიის გამო, ამ სტადიაში კუნთების ტონუსი და რეფლექსები თანდათან მცირდება და იკარგება. სუნთქვა



სურათი 13.3

ანესთეზიის სტადიები.

O.R. – საოპერაციო ოთახი.

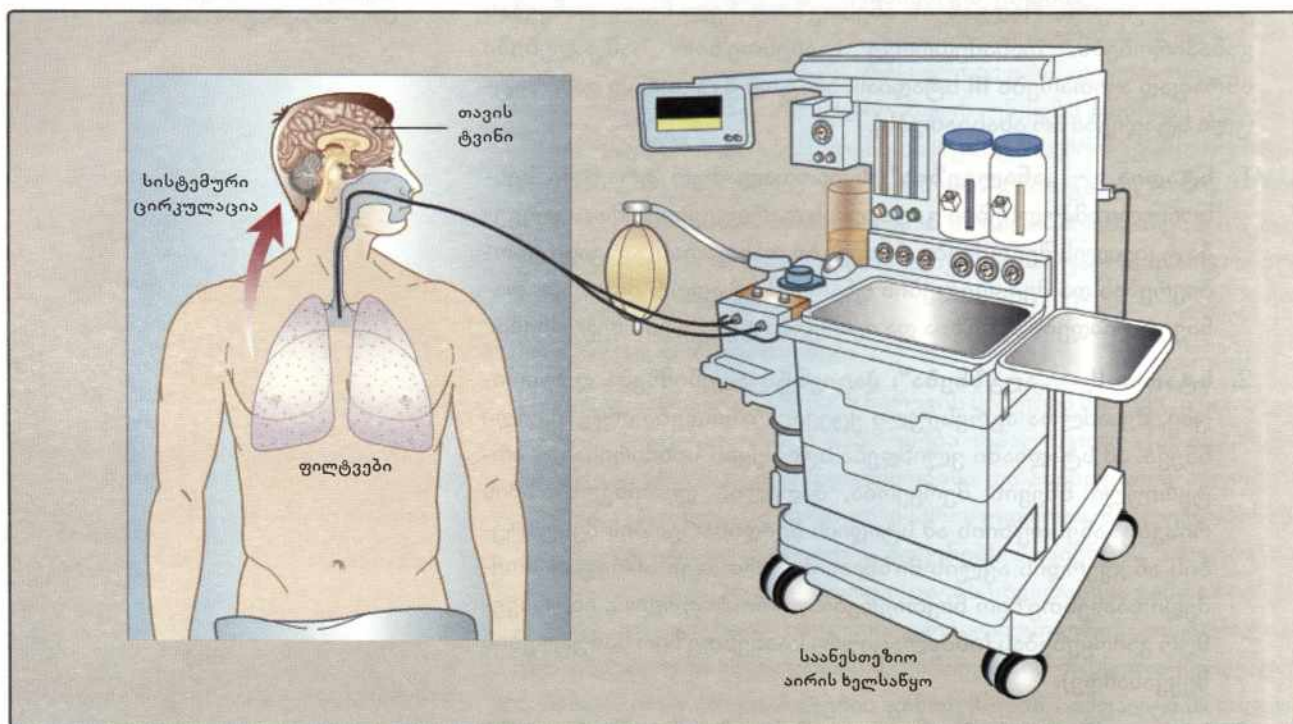


ხდება რეგულარული, იკარგება სპონტანური მოძრაობის უნარი. ეს სტადია საუკეთესოა ქირურგიული პროცედურის ჩასატარებლად. „ქირურგიული ანესთეზიის“ სტადია არ უნდა გადავიდეს არასასურველ IV სტადიაში, ამიტომ აუცილებელია პაციენტის გულმოდგინე მეთვალყურეობა.

4. სტადია IV – „მედულარული დამბლა“: ამ სტადიაში ვლინდება სუნთქვისა და ვაზომოტორული ცენტრების მნიშვნელოვანი დეპრესია. სიკვდილის პრევენციის მიზნით აუცილებელია სისხლის მიმოქცევისა და სუნთქვის აღმდგენი ღონისძიებების ჩატარება.

IV. ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებები

ანესთეზიის ქვაკუთხედი საინჰალაციო აირებია. ისინი ორგანიზმში ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებების შეყვანის შემდეგ, ანესთეზიის შენარჩუნების მიზნით გამოყენება (სურათი 13.4). ანესთეზიის სიღრმის სწრაფი მართვა შესაძლებელია საინჰალაციო საშუალებების კონცენტრაციის ცვლილებით. ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებებს ძალიან ციცაბო დოზა-პასუხის მრუდი ახასიათებს. გარდა ამისა, მათ აქვს ძალზე ვიწრო თერაპიული ინდექსი (ზოგადად 2-დან 4-მდე), აქედან გამომდინარე, ქირურგიული ანესთეზიისა და მძიმე არითმიისა თუ სუნთქვის დეპრესიის გამომწვევ კონცენტრაციებს შორის განსხვავება მცირეა, ამასთანავე არ არსებობს მათი ანტაგონისტი.



სურათი 13.4

აქროლადი საანესთეზიო საშუალებები, რომლებიც მიეწოდება პაციენტს, შეიწოვს ფილტვები, სისტემურ ცირკულაციაში ხვდება და ცნს-ის დოზადამოკიდებულ დეპრესიას იწვევს.

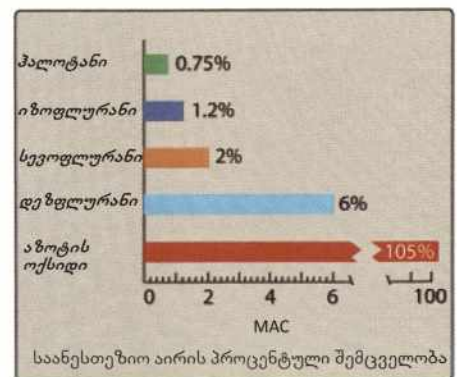
დანაკარგის მინიმუმამდე შემცირების მიზნით, ძლიერმოქმედი ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებების მიწოდება რეცირკულაციური სისტემების მეშვეობით ხორციელდება. ეს სისტემები შეიცავს აბსორბენტებს, რომელთა საშუალებითაც შესაძლებელია ამონასუნთქი ჰაერიდან ნახშირორჟანგის მოშორება და საანესთეზიო საშუალების ხელმეორედ შესუნთქვა.

ა. ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებების საერთო თვისებები

აზოტის ოქსიდი და მრავალი აქროლადი ჰალოგენებული ჰიდროკარბონები თანამედროვე ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებებია. ისინი არ არის ფეთქებადი, ამიტომ არ განეკუთვნება ხანძარსაშიმ ნივთიერებებს. ამ ჯგუფის ერთეულები აქვეითებს ცერებროვასკულარულ რეზისტენტობას და ზრდის თავის ტვინის პერფუზიას. ისინი ბრონქოდილატაციასაც იწვევს და აქვეითებს, როგორც სპონტანურ ვენტილაციას (დროის გარკვეულ მონაკვეთში ფილტვებში შესული ან მათგან გამოსული ჰაერის მოცულობა) ისე, ფილტვების სისხლძარღვების ჰიპოქსიით განპირობებულ კონსტრიქციას (ფილტვების ცუდად აირებადი უბნების სისხლძარღვების რეზისტენტობის ზრდა, რაც ხელს უწყობს სისხლნაკადის დინების შეცვლას ჟანგბადით მდიდარი უბნების სასარგებლოდ). ფილტვებიდან სხეულის სხვა საკნებისკენ ამ ნივთიერებების გადაადგილება დამოკიდებულია მათ ხსნადობაზე სისხლსა და ქსოვილებში, აგრეთვე, სისხლის ნაკადზე. ეს ფაქტორები მოქმედებს როგორც ანესთეზიის ინდუქციაზე ისე, გამოფხიზლების სტადიაზე.

ბ. სიმძლავრე

რაოდენობრივი თვალსაზრისით, ინჰალაციურ საანესთეზიო საშუალებათა სიმძლავრე მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაციის (MAC) სახით გამოიხატება. მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაცია ამოსუნთქვის ბოლოს საანესთეზიო აირის იმ კონცენტრაციის ტოლია, რომლის პირობებშიც პაციენტი 50%-ს დაკარგული აქვს მოძრაობის უნარი კანის სტანდარტული კვეთის დროს. მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაცია (MAC) საანესთეზიო საშუალების საშუალო ეფექტური დოზაა (ED_{50}). ზოგადად, MAC გამოხატავს ნარევეში საანესთეზიო აირის იმ პროცენტულ შემცველობას, რომელიც აუცილებელია ეფექტის მისაღწევად. ძლიერი საანესთეზიო საშუალებები, მაგ.: *სეოფლორანი*, MAC-ის დაბალი ციფრობრივი მაჩვენებლით ხასიათდება, ხოლო უფრო სუსტი *აზოტის ოქსიდის* ციფრობრივი მაჩვენებელი მაღალია. აქედან გამომდინარე, საანესთეზიო ნივთიერების სიმძლავრის ინდექსი MAC-ის უკუპროპორციულია. სხვადასხვა საანესთეზიო საშუალების ფარმაცოლოგიური ეფექტების შედარებისას აუცილებელია მათი MAC-ის მნიშვნელობების ცოდნა (**სურათი 13.5**). აღსანიშნავია, რომ მხოლოდ *აზოტის ოქსიდის* გამოყენებით შეუძლებელია სრული ანესთეზიის მიღწევა, რადგან საანესთეზიო ნარევეში



სურათი 13.5

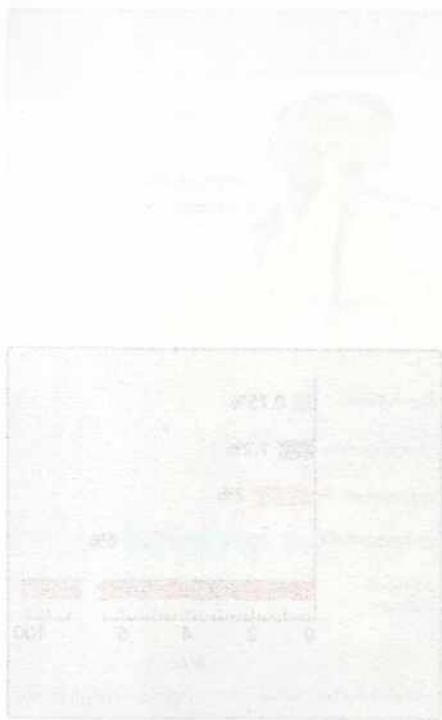
სხვადასხვა საანესთეზიო აირის მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაციები (MAC).

უანგბადმა დიდი მოცულობა უნდა დაიკავოს, ეს კი არ იძლევა აზოტის ოქსიდის საკმარისი MAC-ის განვითარების საშუალებას. ლიპოფილური საანესთეზიო ნივთიერებების დაბალი კონცენტრაცია ანესთეზიას იწვევს. აქედან გამომდინარე, ისინი ძლიერი საანესთეზიო ნივთიერებებია. ზოგიერთი გარემოება ზრდის MAC-ზე მოთხოვნილებას (ანუ, აქვეითებს პაციენტების მგრძნობელობას საანესთეზიო საშუალებების მიმართ), მაგ.: აკლოპოლის ქრონიკული მოხმარება და ჰიპერთერმია (42°C -ზე მაღალი), ნამლები, რომლებიც ზრდის კატექოლამინების კონცენტრაციას ცნს-ში. MAC-ზე მოთხოვნილებას აქვეითებს (ზრდის პაციენტების მგრძნობელობას საანესთეზიო საშუალებების მიმართ) შემდეგი ფაქტორები: ხანდაზმული ასაკი, ჰიპოთერმია, ორსულობა, სეფსისი, *ეთანოლით* მწვავე ინტოქსიკაცია, ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები და α_2 ადრენორეცეპტორების აგონისტები (მაგ.: *კლონიდინი* და *დექსმედეტომიდინი*).

გ. ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებების შთანთქმა და განაწილება

ინჰალაციური ანესთეზიის მთავარი მიზანი თავის ტვინში საინჰალაციო საშუალების მუდმივი და ოპტიმალური პარციალური წნევის (Pbr) ჩამოყალიბებაა (ალვეოლებსა [Palv] და თავის ტვინში [Pbr] პარციალური წნევათა შორის წონასწორობის დამყარება). აქედან გამომდინარე, ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებებისთვის ალვეოლები, ე.წ. „ფანჯარა“ თავის ტვინისკენ. სასუნთქი გზების სანყისში შექმნილი პარციალური წნევა საანესთეზიო საშუალების მოძრაობის მამოძრავებელი ძალაა და ის ხელს უწყობს საანესთეზიო საშუალების მოძრაობას თავდაპირველად ალვეოლურ სივრცეში, შემდეგ სისხლში, სისხლიდან კი თავის ტვინსა და სხეულის სხვადასხვა ნაწილში. საანესთეზიო აირი ორგანიზმის ერთი ნაწილიდან მეორეში პარციალური წნევის გრადიენტის მიხედვით გადაადგილდება. სტაციონარული მდგომარეობა მიიღწევა მაშინ, როდესაც სხეულის ყველა საკანში აირის პარციალური წნევა უტოლდება შესუნთქულ ნარევეში არსებულ პარციალურ წნევას [შენიშვნა: წონასწორობის პირობებში პარციალური წნევა = არტერიული პარციალური წნევა = თავის ტვინის პარციალური წნევა, ან $\text{Palv} = \text{Pa} = \text{Pbr}$]. სტაციონარული მდგომარეობის დადგომის დრო დამოკიდებულია შემდეგ ფაქტორებზე:

1. **ალვეოლებში „ჩარეცხვა“:** ტერმინი გამოხატავს ფილტვებში არსებული აირების ნარევის ჩანაცვლებას შესუნთქული საანესთეზიო აირების ნარევით. ამ პროცესისთვის აუცილებელი დრო პირდაპირპროპორციულია ფილტვების ნარჩენი ფუნქციური მოცულობის (ნორმალური ამოსუნთქვის ბოლოს ფილტვებში არსებული ნარჩენი ჰაერის მოცულობა) და ვენტილაციის სიხშირის უკუპროპორციულია. ეს პროცესი საანესთეზიო აირის ფიზიკურ თვისებებზე არ არის დამოკიდებული. ფილტვებში პარციალური წნევის ჩამოყ-

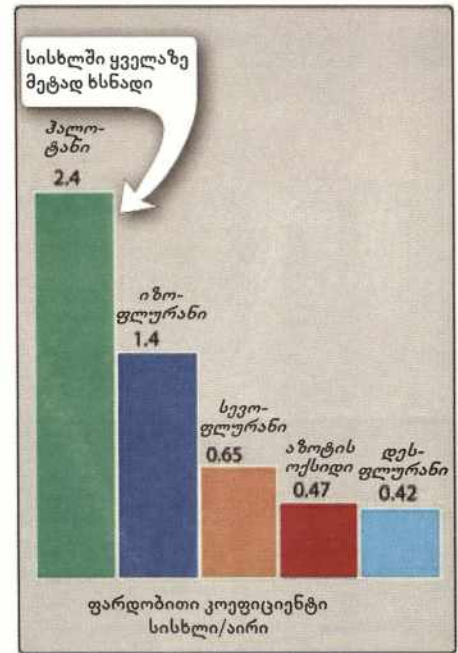


ალიბების შემდეგ საანესთეზიო ნივთიერება ფილტვებიდან გადაადგილებას იწყებს.

2. **საანესთეზიო ნივთიერების „შთანთქმა“:** საანესთეზიო ნივთიერების „შთანთქმა“: დამოკიდებულია აირის სისხლში ხსნადობასა და გულის ნუთმოცულობაზე, აგრეთვე, ნივთიერების პარციალური წნევის ალვეოლებსა და ვენურ სისხლს შორის არსებულ გრადინტზე.

ა. სისხლში ხსნადობა: საანესთეზიო აირის სისხლში ხსნადობა დამოკიდებულია ნაერთის ფიზიკურ თვისებაზე, ე.წ. „სისხლი/აირი განაწილების კოეფიციენტზე“ (აირის სისხლში საწყის კონცენტრაციასა და წონასწორობის ფაზაში შექმნილ კონცენტრაციებს შორის ფარდობა; **სურათი 13.6**). წარმოდგინეთ, რომ ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებებისთვის სისხლი ფარმაცოლოგიურად არააქტიური რეზერვუარია. სისხლში მაღალი და დაბალი ხსნადობის კოეფიციენტით მახასიათებელი აირების ანესთეზიის დაწყების სიჩქარე განსხვავებულია, მაგ.: სისხლში დაბალი ხსნადობის საანესთეზიო აირი *აზოტის ოქსიდი*, ალვეოლებიდან სისხლის მიმოქცევაში დიფუზიის დროს, სისხლში თითქმის არ იხსნება. აქედან გამომდინარე, შესუნთქულ საანესთეზიო აირსა და არტერიულ სისხლს შორის წონასწორობა სწრაფად მყარდება და არტერიული პარციალური წნევის გასაზრდელად, მისი მხოლოდ რამდენიმე დამატებითი მოლეკულაა საჭირო. შედეგად, *აზოტის ოქსიდის* სტაციონარული მდგომარეობა სწრაფად დგება. აქედან გამომდინარე, სისხლში ხსნადობის დაბალი კოეფიციენტის საანესთეზიო აირები სწრაფად აჯერებს სისხლს. მისგან განსხვავებით, სისხლში ხსნადობის მაღალი კოეფიციენტის საანესთეზიო აირი, მაგ.: *ჰალოტანი*, სისხლში კარგად იხსნება, ამიტომ არტერიული პარციალური წნევის ასამაღლებლად საჭიროა მისი უფრო დიდი რაოდენობა და დროის უფრო ხანგრძლივი პერიოდი. შედეგად, ხანგრძლივდება ანესთეზიის დაწყებისა და მისგან გამოსვლის დრო, ამასთანავე უფრო ნელა მიმდინარეობს საანესთეზიო ნივთიერების კონცენტრაციაზე დამოკიდებული ანესთეზიის სიღრმის ცვალებადობა. ინჰალაციური საანესთეზიო ნივთიერებების სისხლში ხსნადობა შესაძლებელია გამოისახოს შემდეგი თანმიმდევრობით: $\text{ჰალოტანი} > \text{იზოფლურანი} > \text{სევოფლურანი} > \text{აზოტის ოქსიდი} > \text{დესფლურანი}$.

- ბ. გულის ნუთმოცულობა:** საანესთეზიო ნივთიერების პერიფერიული ქსოვილებისკენ (რომლებიც არ არის მოქმედების ადგილი) გადატანის პროცესზე გავლენას ახდენს გულის ნუთმოცულობა. ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებების შემთხვევაში, გულის ნუთმოცულობის ზრდა აჩქარებს საანესთეზიო საშუალების გატანას ალვეოლებიდან (ფილტვების სისხლდინების გაზ-



სურათი 13.6

ზოგიერთი ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების სისხლი/აირი ფარდობითი კოეფიციენტი.



რდის გამო), ეს კი აქვეითებს აირის ალვეოლური კონცენტრაციის ზრდის სიჩქარეს. შედეგად, ხანგრძლივდება ალვეოლებსა და თავის ტვინში პარციალური წნევების ნონასწორობის დამყარების დრო. აქედან გამომდინარე, ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების გამოყენებისას, რაც მეტად მაღალია გულის ნუთმოცულობა, მით უფრო ნელა მიმდინარეობს ინდუქცია. წარმოიდგინეთ, რომ ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებებისთვის სისხლი ფარმაკოლოგიურად არაქტიური რეზერვუარია. ნუთმოცულობის შემცირების შემთხვევაში (მაგ.: შოკი), ჩქარდება ალვეოლური კონცენტრაციის ზრდის პროცესი, რადგან, საანესთეზიო ნივთიერების პერიფერიულ ქსოვილებამდე გადატანის პროცესი ნელა მიმდინარეობს [შენიშვნა: ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებების ფარმაკოკინეტიკაზე გულის ნუთმოცულობის გავლენის შესახებ ინფორმაციის მისაღებად იხ. ქვეთავი „ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები“].

გ. საანესთეზიო ნივთიერების ალვეოლური/ვენური პარციალური წნევების გრადიენტი: საანესთეზიო ნივთიერების ალვეოლური/ვენური პარციალური წნევების გრადიენტი ორგანიზმში მისი გავრცელების მამოძრავებელი ძალაა. თუ პაციენტს არ აღენიშნება ფილტვების მძიმე, დიფუზური დაავადება, მაშინ ნებისმიერ პრაქტიკულ შემთხვევაში, საანესთეზიო ნივთიერების ალვეოლურ პარციალურ წნევად ნივთიერების „ფილტვის საბოლოო-კაპილარული“ პარციალური წნევა განიხილება. თავისუფალი საანესთეზიო აირი ქსოვილებისკენ არტერიული ცირკულაციის მეშვეობით ვრცელდება, ამიტომ წნევის გრადიენტი ხელს უწყობს საანესთეზიო ნივთიერების ქსოვილებისკენ გადატუმბვას. საანესთეზიო აირით ღარიბი სისხლი ფილტვებისკენ ვენური ცირკულაციით გადადის. აირის მოძრაობა ფილტვებიდან სისხლისკენ პარციალურ წნევებს შორის არსებული სხვაობის მიხედვით ხორციელდება. რაც უფრო მაღალია საანესთეზიო საშუალების ალვეოლურ (არტერიულ) და ვენურ კონცენტრაციებს შორის სხვაობა, მით მეტად ძლიერია საანესთეზიო ნაერთის ფილტვისმიერი შთანთქმა და მით უფრო ნელა მიმდინარეობს ინდუქცია. დროთა განმავლობაში, ვენურ სისხლში შექმნილი პარციალური წნევა შესუნთქულ ჰაერში არსებულ პარციალურ წნევას უთანაბრდება, ამიტომ ფილტვები საანესთეზიო ნივთიერების „შთანთქმას“ წყვეტს.

3. სხვადასხვა ქსოვილის გავლენა საანესთეზიო ნივთიერების „შთანთქმაზე“: კონკრეტულ ქსოვილში ვითარდება საანესთეზიო ნივთიერების სტაციონარული კონცენტრაცია, რომელიც გარკვეული დროის შემდეგ შესუნთქულ აირთან ნარევი საანესთეზიო ნივთიერების პარციალურ წნევას

უტოლდება. ეს დრო ქსოვილისკენ მიმავალი სისხლის ნაკადის სიჩქარის უკუპროპორციულია (რაც იმას ნიშნავს, რომ რაც მეტად მაღალია სისხლის ნაკადის სიჩქარე მით უფრო სწრაფად ვითარდება სტაციონარული კონცენტრაცია). ქსოვილში სტაციონარული კონცენტრაციის შექმნის დრო კონკრეტული ქსოვილის მიერ საანესთეზიო ნივთიერების შენახვის უნარის პირდაპირპროპორციულია (რაც იმას ნიშნავს, რომ ქსოვილის დიდი ტევადობა ახანგრძლივებს სტაციონარული მდგომარეობის დადგომის დროს). თავის მხრივ, ქსოვილის ტევადობა ქსოვილის მასისა და საანესთეზიო მოლეკულის (ქსოვილი/სისხლი) ხსნადობის კოეფიციენტის პირდაპირპროპორციულია. საანესთეზიო ნივთიერების მოქმედების ხანგრძლივობა ოთხ ძირითად ქსოვილოვან საკანზეა დამოკიდებული:

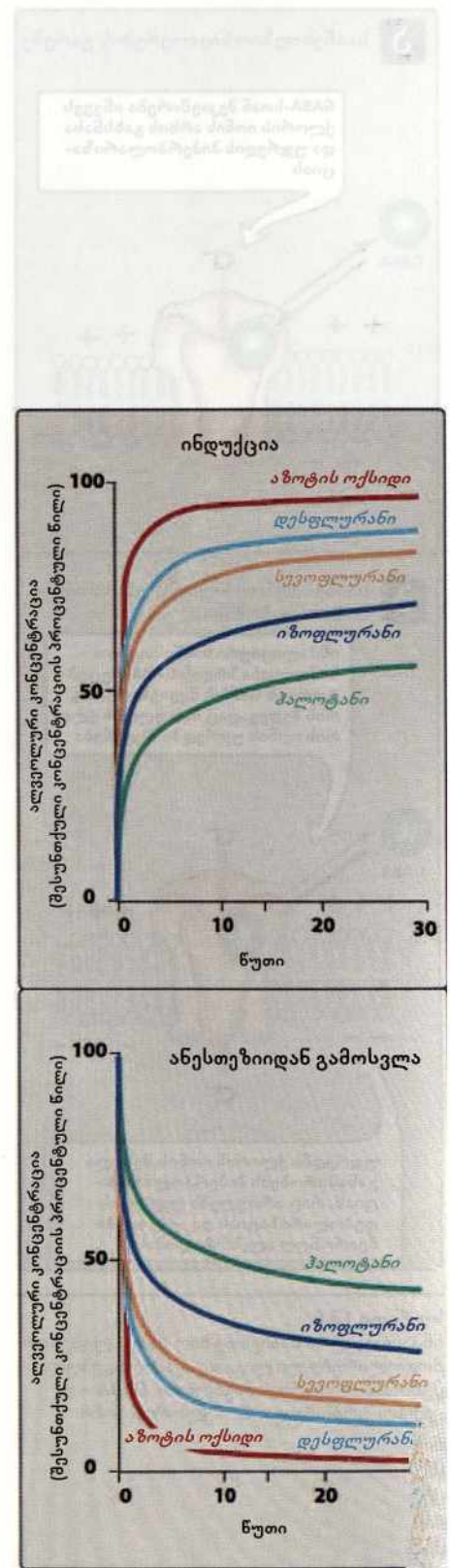
ა. თავის ტვინი, გული, ღვიძლი, თირკმელები და ენდოკრინული ჯირკვლები: ამ მაღალპერფუზირებად ქსოვილებში საანესთეზიო საშუალების სისხლში არსებული პარციალური წნევის ტოლფასი სტაციონარული მდგომარეობა სწრაფად მყარდება.

ბ. ჩონჩხის კუნთი: ანესთეზიის მსვლელობისას ამ ქსოვილების პერფუზია დაბალია; გარდა ამისა, მათი მოცულობა დიდია. ყოველივე ამის გამო, სტაციონარული მდგომარეობის შექმნა ხანგრძლივდება.

გ. ცხიმოვანი ქსოვილი: ამ ქსოვილის პერფუზია დაბალია. თუმცა, ძლიერი საანესთეზიო საშუალებები ცხიმში ძალზე მაღალი ხსნადობით ხასიათდება. გარდა ამისა, ცხიმოვანი ქსოვილი საანესთეზიო ნივთიერებების შესანახი დიდი ტევადობით გამოირჩევა. მაღალი ტევადობის ქსოვილისკენ ნელა გადაადგილება ახანგრძლივებს სტაციონარული მდგომარეობის დადგომისთვის საჭირო დროს.

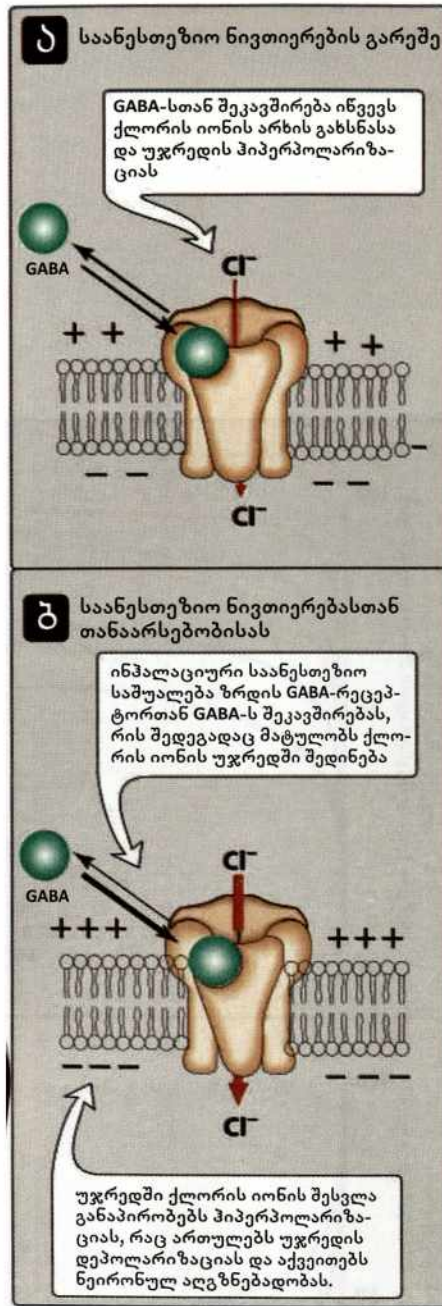
დ. ძვალი, მყესი და ხრტილი: ამ ქსოვილების პერფუზია დაბალია, გარდა ამისა, ისინი საანესთეზიო ნივთიერებების შესანახი მცირე ტევადობით ხასიათდება, რის გამოც ეს ქსოვილები თითქმის არ ზემოქმედებს საანესთეზიო ნივთიერების სხეულში განაწილების დროზე.

4. **„გამორეცხვა“:** ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების ორგანიზმში შეყვანის შეწყვეტის შემდეგ, სხეული ამ ნივთიერების ალვეოლურ სივრცეში გადამტუმბავ „წყაროდ“ გარდაიქმნება. ნამლის მოქმედების დასასრულსა და კლირენსზე იგივე ფაქტორები მოქმედებს, რომლებზეც ინჰალაციური გზით მიღებული საანესთეზიო ნივთიერების სტაციონარული მდგომარეობის დამყარებაა დამოკიდებული. აქედან გამომდინარე, *აზოტის ოქსიდი* *ჰალოტანი*ზე სწრაფად გამოიყოფა ორგანიზმიდან (**სურათი 13.7**).



სურათი 13.7

ალვეოლური სისხლში ზოგიერთი ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალები კონცენტრაციის ცვლილება დროში.



სურათი 13.8

ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებებით მოდულირებული ლიგანდ-დამოკიდებული მემბრანული არხის მაგალითი. GABA – γ -ამინო-ერბომჟავა. Cl^- – ქლორის იონი.

დ. მოქმედების მექანიზმი

ზოგადი ანესთეზიის გამომწვევი სპეციფიკური რეცეპტორების ლოკალიზაცია დადგენილი არ არის. უფრო მეტიც, ასეთი რეცეპტორების არსებობის საწინააღმდეგოდ მეტყველებს ის ფაქტი, რომ ზოგადი ანესთეზიის გამომწვევის უნარით ქიმიურად სრულიად განსხვავებული ნივთიერებები ხასიათდება. ამჟამად, სავარაუდოდ, საანესთეზიო ნივთიერებების აქტივობა მრავალ მოლეკულურ მექანიზმზეა დამოკიდებული. კლინიკურად ეფექტური კონცენტრაციის პირობებში, ზოგადი ანესთეზიის გამომწვევი საშუალებები ზრდის რეცეპტორების (GABA_A) მგრძნობელობას ნეიროტრანსმიტერის, გამა-ამინო-ერბომჟავას (GABA) მიმართ. ეს იწვევს ქლორის მაინჰიბირებელი ნაკადის გახანგრძლივებას და პოსტსინაფსური ნეირონული აღგზნებადობის დარღვევას (სურათი 13.8). სხვა საანესთეზიო საშუალებებისგან განსხვავებით, *მალხენი აირი* და *კეტამინი* არ მოქმედებს GABA_A რეცეპტორებზე. სავარაუდოდ, ისინი აინჰიბირებს *N*-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) რეცეპტორებს [შენიშვნა: NMDA რეცეპტორები გლუტამატური რეცეპტორებია, გლუტამატი კი ძირითადი აღგზნება ნეირომედიატორია]. აქროლადი საანესთეზიო ნივთიერებები სხვა რეცეპტორებზეც მოქმედებს, მაგ.: მათი გავლენით იზრდება ზურგის ტვინის მოტორული ნეირონების მაინჰიბირებელი გლიცინური რეცეპტორების აქტივობა. გარდა ამისა, ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებები ნიკოტინური რეცეპტორების პოსტსინაფსურ აღგზნება ნაკადსაც აინჰიბირებს. ჯერჯერობით არ არის შესწავლილი ის მექანიზმები, რომელთა მეშვეობითაც საანესთეზიო ნივთიერებები მამოძღვლირებელ ფუნქციას ასრულებს.

ე. ჰალოტანი

ეს ნაერთი ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებების პროტოტიპია და თანამედროვე საანესთეზიო საშუალებებს სწორედ მასთან ადარებენ. იმის გამო, რომ *ჰალოტანს* აქვს სწრაფი ინდუქციის უნარი, სწრაფი გამოფხიზლება და არაფეთქებადობა, ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩენისას არჩევის პრეპარატად ჩაითვადა, თუმცა აღსანიშნავია, რომ არასასურველი გვერდითი მოვლენების (ქვემოთ განხილული) გამო, აგრეთვე, უფრო ნაკლები გართულებებით მახასიათებელი საანესთეზიო საშუალებების ხელმისაწვდომობამ განაპირობა ის, რომ ამჟამად აშშ-ში *ჰალოტანი* ჩანაცვლებულია სხვა ინჰალაციური საშუალებებით.

1. თერაპიული გამოყენება: *ჰალოტანი* ძლიერი საანესთეზიო, მაგრამ შედარებით სუსტი ანალგეზიური საშუალებაა. აქედან გამომდინარე, ძირითადად *აზოტის ოქსიდთან*, ოპიოიდებთან ან ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებთან ერთად გამოიყენება. *ჰალოტანი* ძლიერი ბრონქო-

დილატატორია. იგი ადუნებს, როგორც ჩონჩხის ისე, საშვილოსნოს გლუვ კუნთს, ამიტომ საშვილოსნოს მოდუნების საჭიროებისას შესაძლებელია ამ პრეპარატის სამეანო პრაქტიკაში გამოყენება. მოზრდილებისგან განსხვავებით, პედიატრიული პაციენტებისთვის *ჰალოტანი* ჰეპატოტოქსიკური არ არის, ამასთანავე, მას სასიამოვნო სუნის აქვს. ყოველივე ამის გამო, ხელსაყრელია მისი გამოყენება ინჰალაციური ინდუქციისთვის ბავშვებში. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ, ინჰალაციის ინდუქციისათვის ამჟამად უპირატესობა *სეოფლურანს* ენიჭება.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *ჰალოტანი* დაჟანგვის გზით მეტაბოლიზდება და წარმოქმნის ქსოვილებისათვის ტოქსიკურ ჰიდროკარბონებსა (მაგ.: ტრიფტორეთანოლი) და ბრომის იონს. *ჰალოტანური* ანესთეზიის შემდეგ ზოგიერთ პაციენტს (განსაკუთრებით ქალებს) ტოქსიკური რეაქციები აღენიშნება, რაც განპირობებულია სწორედ ამ მეტაბოლიტებით. ეს რეაქცია იწყება ცხელებით, რომელსაც თან სდევს უმადობა, გულისრევა, ღებინება და ჰეპატიტის ნიშნები [შენიშვნა: ამ რეაქციის გამოვლენის სიხშირე დაბალია (დაახლოებით 1:10 000), მაგრამ მისი გამოვლენის შემთხვევაში პაციენტთა 50% იღუპება ღვიძლის ნეკროზით]. ამ მდგომარეობის თავიდან ასაცილებლად, აუცილებელია პრეპარატის განმეორებითი გამოყენება 2-3 კვირიანი შუალედის დაცვით. ჰეპატიტის გამონევის უნარით (მაგრამ *ჰალოტანთან* შედარებით გაცილებით სუსტად განვითარებული) ნებისმიერი ჰალოგენური საანესთეზიო საშუალება ხასიათდება.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:

- ა. **გული:** სხვა ჰალოგენური ჰიდროკარბონების მსგავსად, *ჰალოტანიც* ვაგომიმეტური საშუალებაა და იწვევს *ატროპინ-მგრძნობიარე* ბრადიკარდიას. გარდა ამისა, არითმოგენურობითაც ხასიათდება [შენიშვნა: გულზე ეს არასასურველი გავლენა განსაკუთრებით საშიშია ალვეოლური ვენტილაციის შემცირებით განპირობებული ჰიპერკაპნიის (არტერიულ სისხლში ნახშირორჟანგის პარცული წნევის გაზრდა) დროს, ან პლაზმაში კატექოლამინების კონცენტრაციის ზრდის შემთხვევაში]. სხვა ჰალოგენური ჰიდროკარბონების მსგავსად, *ჰალოტანიც* იწვევს კონცენტრაცია-დამოკიდებულ ჰიპოტენზიას. *ჰალოტანური* ანესთეზიის დროს ძლიერი ჰიპოტენზიის განვითარებისას რეკომენდებულია პირდაპირი მოქმედების ვაზოკონსტრიქტორის (მაგ.: *ფენილეფრინის*) გამოყენება.

- ბ. **ავთვისებიანი ჰიპერთერმია:** პაციენტების უმცირესობას ჰალოგენური ჰიდროკარბონული საანესთეზიო სა-



შუალელების, აგრეთვე, მიორელაქსანტ *სუქცილინქოლინის* მიღებისას, უვითარდება საკმაოდ იშვიათი, სიცოცხლისათვის საშიში გართულება – ავთვისებიანი ჰიპერთერმია. მგრძნობიარე პაციენტებს ამ წამლებით ანესთეზირებისას შესაძლოა, აღენიშნოთ ჩონჩხის კუნთების ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის მკვეთრი და უკონტროლო ზრდა, რაც არღვევს ჟანგბადის მიწოდების, ნახშირორჟანგისაგან გათავისუფლებისა და სხეულის ტემპერატურის რეგულაციის პროცესებს. ასეთ დროს საჭიროა გადაუდებელი მკურნალობა, წინააღმდეგ შემთხვევაში პაციენტს უვითარდება ცირკულატორული კოლაფსი, რომელიც ლეტალური გამოსავლით მთავრდება. ბოლო მონაცემების მიხედვით, ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის დროს მოპლაზმაში კალციუმის იონის მკვეთრი ზრდა შეინიშნება. რწმუნებულებებზე დაფუძნებული მონაცემების მიხედვით კი, ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის მიზეზი აღგზნება-შეკუმშვის დანყვილების დეფექტია. ეს გართულება განსაკუთრებით დამწვრობის შედეგად ვლინდება, აგრეთვე, ის აღენიშნებათ პირებს, რომლებსაც კუნთების დისტროფია, მოოპათია, მოოტონია და არასრული ოსტეოგენეზი აწუხებთ. ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის მიმართ განწყობა ხშირად მემკვიდრეობითია და აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათსაა. ავთვისებიანი ჰიპერთერმიისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების გამოვლენისთანავე პაციენტისთვის საანესთეზიო ნარევის მიწოდება წყდება და მას *დანტროლენი* ეძლევა. დანტროლენი აინჰიბირებს კალციუმის იონების გამოთავისუფლებას კუნთების უჯრედების სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან, რის შედეგადაც აქვეითებს სითბოს წარმოქმნას და აღუნებს კუნთების ტონუსს. აქედან გამომდინარე, გადაუდებელი აუცილებლობის შემთხვევაში, *დანტროლენი* ადვილად ხელმისაწვდომი უნდა იყოს. პაციენტს, სასუნთქი და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის, აგრეთვე, თირკმელების ფუნქციის შენარჩუნების მიზნით, ესაჭიროება სხეულის გაგრილება, გულმოდგინე მონიტორინგი. სწორედ პრეპარატ *დანტროლენის* არსებობამ და მგრძნობიარე პაციენტებში ჰალოგენური საანესთეზიო საშუალებებისა და *სუქცილინქოლინის* გამოყენების შეზღუდვამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ავთვისებიანი ჰიპერთერმიით განპირობებული სიკვდილიანობის სიხშირე.

ვ. იზოფლურანი

ეს საანესთეზიო საშუალება საკმაოდ სტაბილური მოლეკულაა. იგი ორგანიზმში სუსტად მეტაბოლიზდება და მეტაბოლიზმის შედეგად ფტორიდის ძალზე მცირე რაოდენობას წარმოქმნის, ამიტომ *იზოფლურანს* თირკმელსა და ღვიძლზე

ტოქსიკური გავლენა თითქმის არ ახასიათებს. სხვა ჰალოგენური საანესთეზიო საშუალებებისგან განსხვავებით, *იზოფლურანი* არ იწვევს არითმიას და არ ზრდის გულის მგრძნობელობას კატექოლამინების მიმართ. სხვა ჰალოგენური აირების მსგავსად, *იზოფლურანიც* იწვევს პერიფერიულ ვაზოდილატაციას და დოზა-დამოკიდებულ ჰიპოტენზიას. მას მკვეთრი სუნი აქვს, ამიტომ რესპირატორულ რეფლექსებს ასტიმულირებს (მაგ.: სუნთქვის გაჩერება, ხველება, სალივაცია და ლარინგოსპაზმი). ამ თვისების გამო, იგი ანესთეზიის ინდუქციისთვის არ გამოიყენება. *იზოფლურანი*, *დესფლურანთან* და *სევოფლურანთან* შედარებით უკეთესად ხსნადია სისხლში, ამიტომ იგი მხოლოდ იმ შემთხვევაში გამოიყენება, როდესაც პრეპარატის ღირებულება არჩევანის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია.

ზ. დესფლურანი

სისხლში დაბალი ხსნადობის გამო, *დესფლურანი* (აქროლად საანესთეზიო საშუალებებს შორის ყველაზე დაბალი) განაპირობებს ანესთეზიის ძალიან სწრაფად დაწყებას. ამ თვისების გამო, *დესფლურანის* გამოყენება ხელსაყრელია ამბულატორიული ქირურგიული პროცედურების ჩატარებისას. დაბალი აქროლადობა განაპირობებს პრეპარატის მოხმარებისთვის სპეციალური ხელსაწყო საჭიროებას. *იზოფლურანის* მსგავსად, *დესფლურანიც* აქვეითებს სისხლძარღვების რეზისტენტობას და ზრდის ყველა ძირითადი ქსოვილის პერფუზიას. იგი აღიზიანებს სასუნთქი გზების ლორწოვან გარსს, იწვევს ლარინგოსპაზმს, ხველებასა და ძლიერ სეკრეციას, ამიტომ *დესფლურანი* ანესთეზიის ინდუქციისთვის არ გამოიყენება. ის მინიმალურად მეტაბოლიზდება და ძალზე იშვიათად იწვევს ქსოვილოვან ტოქსიკურობას. პრეპარატი ძვირია, ამიტომ ხანგრძლივი ანესთეზიის შენარჩუნების მიზნით არ ინიშნება.

თ. სევოფლურანი

სევოფლურანი ძალზე დაბალი გამღიზიანებლობით ხასიათდება, ამიტომ ანესთეზიის ინდუქციისას ნაკლებად აღიზიანებს სასუნთქ გზებს, რაც ბავშვებში მისი გამოყენების საშუალებას იძლევა. ამის გამო *სევოფლურანმა* ჩაანაცვლა *ჰალოტანი*. პრეპარატი სისხლში სუსტად იხსნება, ამიტომ ცნს-ში სწრაფად გადადის. *სევოფლურანი* ღვიძლში მეტაბოლიზდება. სუფთა აირის ნაკადის შემცირების შემთხვევაში, ანესთეზიის მსვლელობისას წარმოქმნილმა ნაერთებმა შესაძლოა, თირკმელებზე ტოქსიკურად იმოქმედოს.

ი. აზოტის ოქსიდი

აზოტის ოქსიდი („მალხენი აირი“) არ აღიზიანებს ლორწოვან გარსს. ის ძლიერი ანალგეზიური, მაგრამ სუსტი ანესთეზიური თვისებებით ხასიათდება. სტომატოლოგიურ ქირურგიაში ანალგეზიისათვის ხშირად გამოიყენება *აზოტის ოქ-*

	ჰალოტანი	იზოფლურანი	დესფლურანი	სევოფლურანი
 არითმია	 იზრდება	—	—	—
 დოპამინი + ნორეპინეფრინი + ეპინეფრინი მგრძნობელობა კატექოლამინების მიმართ	 იზრდება	—	—	—
  გულის წუთმოცულობა	 მცირდება	 ჰალოტანთან შედარებით, ნაკლებად მცირდება	 ჰალოტანთან შედარებით, ნაკლებად მცირდება	 ჰალოტანთან შედარებით, ნაკლებად მცირდება
  არტერიული წნევა	 დოზადამოკიდებული დაქვეითება	 დოზადამოკიდებული დაქვეითება	 დოზადამოკიდებული დაქვეითება	 დოზადამოკიდებული დაქვეითება
  სუნთქვითი რეფლექსები	 ინჰიბირდება	 დასაწყისში სტიმულირდება	 დასაწყისში სტიმულირდება	 ინჰიბირდება
  ლვილზე ტოქსიკური გავლენა	 ზომიერი რისკი	 დაბალი რისკი	 დაბალი რისკი	 დაბალი რისკი
  თირკმელებზე ტოქსიკური გავლენა	 დაბალი რისკი	 დაბალი რისკი	 დაბალი რისკი	 ზომიერი რისკი

სურათი 13.9

ზოგიერთი საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალების ზოგადი დახასიათება.

სიდიდა და ჟანგბადის ნარევი (30-50%-იანი ნარევის სახით). აღსანიშნავია, რომ სხვა დამატებითი ძლიერი საანესთეზიო საშუალების გარეშე, ანუ მხოლოდ აზოტის ოქსიდის გამოყენებით, შეუძლებელია ქირურგიული ანესთეზიის მიღწევა, ამიტომ იგი ხშირად სხვა, უფრო ძლიერ საანესთეზიო ნივთიერებებთან ერთად მოიხმარება. აზოტის ოქსიდი სუსტად იხსნება სისხლსა და სხვა ქსოვილებში, ამიტომ იგი ორგანიზმში ძალიან სწრაფად აღწევს და ასევე სწრაფად გამოიყოფა. აზოტის ოქსიდი სწრაფად აძევებს აზოტს ორგანიზმის ჰაერის შემცველი სხვადასხვა სივრციდან, ამიტომ სხეულის დახურულ სივრცეებში იგი იწვევს მოცულობის (მაგ.: პნევმოთორაქსს), ან წნევის (მაგ.: სინუსებში) მატებას. გარდა ამისა, მოძრაობის სისწრაფის გამო, გამოფხიზლების პერიოდში აზოტის ოქსიდი განაპირობებს ჟანგბადის ათვისების შენელებას, რაც იწვევს ჰიპოქსიას. ჰიპოქსიის თავიდან აცილების მიზნით, აღდგენის პერიოდში აუცილებელია პაციენტისთვის ჟანგბადის საკმარისო კონცენტრაციის მიწოდება. აზოტის ოქსიდი არ თრგუნავს სუნთქვას და არ იწვევს კუნთების რელაქსაციას. სხვა საანესთეზიო საშუალებასთან ერთად გამოყენებისას, ის თითქმის არ მოქმედებს გულსისხლძარღვთა სისტემაზე (ან მოქმედებს ზომიერად), არ ააქტიურებს ცერებრალურ სისხლის მიმოქცევას და ინჰალაციურ საანესთეზიო საშუალებებს შორის, ჰეპატოტოქსიკურობის ყველაზე დაბალი რისკი ახასიათებს. ამ თვისებების გამო, იგი ყველაზე უსაფრთხო საანესთეზიო საშუალებად მიიჩნევა, ოღონდ მისი მოხმარებისას, აუცილებელია პაციენტისთვის ჟანგბადის საკმარისი ოდენობის მიწოდება. ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებების ზოგადი დახასიათება მოცემულია **სურათზე 13.9**.

V. ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები

ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები ანესთეზიის სწრაფ ინდუქციას იწვევს. ხშირად ამბობენ, რომ ანესთეზიისთვის საჭიროა „ხელი-ტვინის ერთი ცირკულაციის დრო“, ანუ დროის ის მონაკვეთი, რომელიც აუცილებელია საანესთეზიო ნივთიერების შეყვანის ადგილიდან (ჩვეულებრივ, მკლავიდან) თავის ტვინამდე გადატანისას. ინდუქციის შემდეგ ანესთეზიის შენარჩუნება ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებით მიიღწევა. ინტრავენური საანესთეზიო საშუალება ხანმოკლე ქირურგიული პროცედურის ჩატარების საშუალებას იძლევა. ხანგრძლივი პროცედურის შემთხვევაში, ანესთეზიის შენარჩუნების მიზნით, ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები ინფუზიის სახით გამოიყენება, ხოლო სედაციისთვის მათი დაბალი დოზები ინიშნება.

ა. ინდუქცია

სისხლის მიმოქცევაში გადასვლის შემდეგ, ნაშლის გარკვეული ნაწილი სისხლის პლაზმის ცილებს უკავშირდება, ნაწილი კი

„თავისუფალ“ ფრაქციას წარმოქმნის. ცილებთან შეკავშირების ხარისხი წამლის ფიზიკურ თვისებებზეა დამოკიდებული, მაგ.: იონიზაციის ხარისხსა და ცხიმებში ხსნადობაზე. ვენური სისხლით წამალი გულის მარჯვენა ნაწილში ხვდება, შემდეგ კი ფილტვის ცირკულაციისა და გულის მარცხენა ნაწილის გავლით, სისტემურ ცირკულაციაში გადადის. გულის მიერ ერთ წუთში გადატყორცნილი სისხლის (წუთმოცულობის) დიდი ნაწილი ტვინში, ღვიძლსა და თირკმელებში („სისხლძარღვებით მდიდარი ორგანოები“) ხვდება. აქედან გამომდინარე, წამლის დიდი ნაწილი თავდაპირველად ცერებრულ ცირკულაციაში გადადის, შემდეგ კი კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით – სისხლიდან თავის ტვინში. ამ ტრანსპორტირების სიჩქარე დამოკიდებულია არტერიულ სისხლში წამლის თავისუფალ კონცენტრაციაზე, წამლის ცხიმში ხსნადობასა და იონიზაციის ხარისხზე. თავისუფალი, ცხიმში კარგად ხსნადი და არაიონიზირებული მოლეკულები სწრაფად კვეთს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. ცნს-ში გადასვლის შემდეგ ვლინდება წამლის ფარმაკოლოგიური ეფექტები. საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებების მსგავსად, ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებების მოქმედების ზუსტი მექანიზმები უცნობია.

ბ. აღდგენა

ინტრავენური საანესთეზიო ნივთიერებებით გამოწვეული ანესთეზიიდან გამოსვლა დამოკიდებულია ცნს-დან საანესთეზიო საშუალების რედისტრიბუციაზე. წამლის არაიონიზირებული მოლეკულები თავდაპირველად ცნს-სა და სისხლძარღვებით მდიდარ სხვა ქსოვილებში გადადის, შემდეგ კი უფრო დაბალპერფუზირებად ორგანოებში. ქსოვილების (ძირითადად ჩონჩხის კუნთების) მიერ მათი მეორადი მიტაცების შემდეგ, პლაზმაში წამლის კონცენტრაცია ქვეითდება და პრეპარატი ცნს-დან დიფუნდირდება, რაც ცვლის კონცენტრაციულ გრადიენტს. საანესთეზიო ნივთიერების ერთჯერადად გამოყენებისას აღდგენის პერიოდი სწრაფად დგება, რასაც განაპირობებს წამლის რედისტრიბუცია თავის ტვინიდან ქსოვილებისკენ. აღდგენისთვის მეტაბოლიზმი და პლაზმის კლირენსი მნიშვნელოვანია მხოლოდ წამლის ინფუზიის სახით, ან განმეორებითი დოზებით გამოყენებისას. ბოლუს ინექციის სახით გამოყენებისას ინტრავენური საანესთეზიო ნივთიერების რედისტრიბუციაში, დაბალი სისხლის მიმოქცევის გამო, ცხიმოვანი ქსოვილი არ მონაწილეობს, თუმცა, განმეორებადი ინექციების, ან ინფუზიის შემთხვევაში ცხიმოვან ქსოვილში შექმნილი ეკვილიბრიუმი ერთგვარ რეზერვუარს ქმნის, რაც დაგვიანებული აღდგენის მიზეზია.

გ. გულის დაქვეითებული წუთმოცულობის გავლენა

გულის წუთმოცულობის დაქვეითების შემთხვევაში (მაგ.: შოკი, ხანდაზმული ასაკი, გულის დაავადებები და სხვ.), სა-

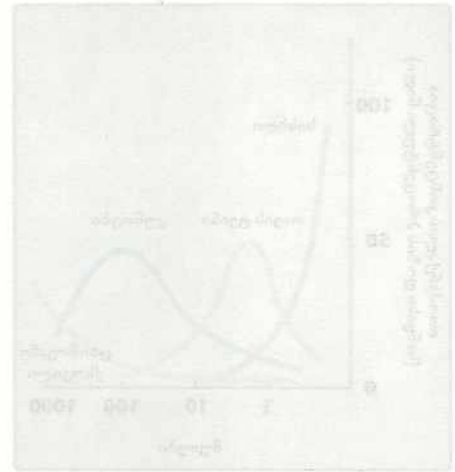
კომპენსაციო რეაქცია ვითარდება და ცერებრალური სისხლ-
ნაკადის შენარჩუნების მიზნით, წუთმოცულობის უფრო დიდი
ნაწილით ცერებრალურ სისხლის მიმოქცევას ამარაგებს. ასეთ
დროს ცერებრალურ ცირკულაციაში ნებისმიერი წამლის
უფრო დიდი ნაწილი ხვდება. ამის გათვალისწინებით, გულის
წუთმოცულობის დაქვეითების შემთხვევაში, საანესთეზიო სა-
შუალების უფრო დაბალი დოზა უნდა დაინიშნოს. წუთმოცუ-
ლობის დაქვეითება იწვევს ცირკულაციის დროის გახანგრ-
ძლივებას, რაც იმას ნიშნავს, რომ საანესთეზიო წამლის თავის
ტვინამდე მიღწევის დრო ხანგრძლივდება და მისი ეფექტიც
იგვიანებს. ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, უსაფრთხოების
მიზნით, გულის წუთმოცულობის დაქვეითების შემთხვევაში,
აუცილებელია ინტრავენური საანესთეზიო ნივთიერების დოზ-
ის შემცირება და მისი ნელ-ნელა ტიტრაცია.

დ. პროპოფოლი

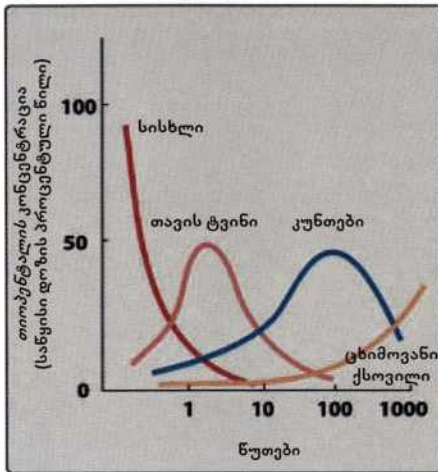
ინტრავენური სედაციურ-საძილე საშუალება პროპოფოლი
ანესთეზიის ინდუქციის და/ან შენარჩუნების მიზნით გამოი-
ყენება. პროპოფოლი ფართოდ ჩაანაცვლა თიოპენტალი და
ამჟამად იგი მიჩნეულია ანესთეზიისა და სედაციის არჩევის
პირველი რიგის პრეპარატად. პროპოფოლი ძალიან ძნელად
იხსნება წყალში, ამიტომ იგი რძის მსგავსი ემულსიის (სოიოს
ზეთისა და კვერცხის ფოსფოლიპიდების შემცველი) სახით გა-
მოიყენება.

1. მოქმედების დასაწყისი: ანესთეზიის ინდუქცია თანაბარ-
ია და პრეპარატის ორგანიზმში შეყვანიდან დაახლოებით
30-40 წამში მიიღწევა. ინტრავენური ბოლუს ინექციის შემ-
დეგ წონასწორობა პლაზმასა და მაღალპერფუზირებად
ქსოვილებს შორის სწრაფად მყარდება. რედისტრიბუციის
გამო პლაზმაში პროპოფოლის კონცენტრაცია სწრაფად
ქვეითდება, ხოლო ლვიძლისმიერი მეტაბოლიზმი და თირკმ-
ლისმიერი ექსკრეცია კი უფრო ხანგრძლივად მიმდინარე-
ობს. საწყისი რედისტრიბუციის ნახევარდაშლის პერიოდი
2-4 წუთია. პროპოფოლის ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენას
არ ახდენს თირკმელების, ან ლვიძლის ფუნქციის ზომიერი
დაქვეითება.

2. ეფექტები: მიუხედავად იმისა, რომ პროპოფოლი ხელს უწ-
ყობს ცნს-ის დეპრესიას, ე.წ. „აღგზნების ფენომენს“ იწვევს
(თუმცა იშვიათად), რაც ვლინდება კუნთების თრთოლვით,
სპონტანური მოძრაობით ან სლოკინით. მისთვის დამახა-
სიათებელია ინექციის ადგილის გარდამავალი ტკივილი.
პროპოფოლი მიოკარდიუმის დეპრესიის გარეშე აქვეითებს
არტერიულ წნევას. სავარაუდოდ, სისტემური ვაზოდილ-
ატაციის შედეგად ქალას შიდა წნევასაც აქვეითებს. პროპო-
ფოლი აქროლად საანესთეზიო საშუალებებთან შედარებით,
გაცილებით ნაკლებად თრგუნავს ცნს-გამოფხიზლების პო-



01.11 იოსაშვილი
პირველი ინტრავენური ანესთეზიული საშუალებების
ინექციის დროს დაინიშნული, მაქსიმალური მდგომარეობის
მედიკამენტოზური



სურათი 13.10

თიოპენტალის რედისტრიბუცია თავის ტვინიდან ჩონჩხის კუნთებისა და ცხიმოვანი ქსოვილისკენ.

ტენციალს. ამ თვისების გამო ძალზე ხელსაყრელია მისი გამოყენება ზურგის ტვინის ფუნქციაზე მეთვალყურეობის აუცილებლობის შემთხვევაში. პრეპარატი სუსტი ანალგეზიური თვისებით ხასიათდება, ამიტომ ძირითადად ნარკოტიკთან ერთად გამოიყენება. ამბულატორიულ პაციენტებს სედაციის მიზნით ინტრავენური ინფუზიის სახით პროპოფოლის დაბალი დოზები მიეწოდებათ. პოსტოპერაციული გულისრევა და ლებინება პროპოფოლს თითქმის არ ახასიათებს, რადგან ლებინების საწინააღმდეგო სუსტი ეფექტით გამოირჩევა.

ე. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები

თიოპენტალი ცხიმში ძალზე კარგად ხსნადი, ულტრა ხანმოკლე მოქმედების ბარბიტურის მჟავას ნაწარმია. იგი ძლიერი ანესთეზიური საშუალებაა, მაგრამ სუსტი ანალგეზიური თვისებით ხასიათდება, ამიტომ ანესთეზიის მისაღწევად ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები ანალგეზიური საშუალებების დამატებას საჭიროებს. ორგანიზმში ინტრავენურად შეყვანის შემდეგ თიოპენტალისა და მეთოქსეტალის მსგავსი ნაერთები სწრაფად ხვდება თავის ტვინში და სწრაფად თრგუნავს მის ფუნქციას, ხშირად 1 წუთზე ნაკლები დროის განმავლობაში. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ისინი ასევე სწრაფად ტოვებს თავის ტვინს და სხვა ქსოვილებისკენ დიფუნდირდება (სურათი 13.10). ეს პრეპარატები ორგანიზმში შესაძლოა, ხანგრძლივად დარჩეს, რადგან 1 საათში ლვიძლი ამეტაბოლიზებს მოციკულის ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების მხოლოდ 15%-ს. აქედან გამომდინარე, თიოპენტალის მეტაბოლიზმი ქსოვილოვან რედისტრიბუციაზე გაცილებით ხანგრძლივად მიმდინარე პროცესია. თიოპენტალი უმნიშვნელო გავლენას ახდენს ჯანმრთელ გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე, მაგრამ ჰიპოვოლემიის ან შოკის პირობებში შესაძლოა, მძიმე ჰიპოტენზია გამოიწვიოს. ბარბიტურის მჟავას ნებისმიერი ნაწარმი იწვევს აპნეას, ხველებას, გულმკერდის კედლის სპაზმს, ლარინგო და ბრონქოსპაზმს (რაც განსაკუთრებით გასათვალისწინებელია ასთმის შემთხვევაში). მრავალ ქვეყანაში, მათ შორის აშშ-იც, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები ჩანაცვლებულია ახალი, უფრო კარგი ამტანობით გამორჩეული საშუალებებით.

ვ. ბენზოდიაზეპინები

პაციენტებს, სედაციის მიზნით, საანესთეზიო ნივთიერებებთან ერთად ბენზოდიაზეპინები ენიშნებათ. ბენზოდიაზეპინებს შორის ყველაზე ხშირად მიდაზოლამს იყენებენ, თუმცა დიაზეპამი და ლორაზეპამი მიდაზოლამის ალტერნატიული საშუალებებია. სამივე პრეპარატი სედაციასთან ერთად ამნეზიასაც იწვევს. ბენზოდიაზეპინები სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერის, კერძოდ კი გაემ-ის, მაინჰიბირებელი ეფექტების მიღწევას უწყობს ხელს. გულისსისხლძარღვთა სისტემაზე ისი-

ნი მინიმალურ მაინჰიბირებელ გავლენას ახდენს, სუნთქვას კი საკმაოდ ძლიერად თრგუნავს (განსაკუთრებით ინტრავენურად გამოყენებისას). ბენზოდიაზეპინები ღვიძლში მეტაბოლიზდება და ნახევარდაშლის პერიოდების ვარიაბელურობა ახასიათებს. *ერითრომომიკინი* ახანგრძლივებს მათ ეფექტებს. ბენზოდიაზეპინები ინვესს დროებით ანტიეროგრაფულ ამნეზიას, რომლის დროსაც პაციენტებს ახსოვთ წარსულში მომხდარი მოვლენები, მაგრამ ახალი ინფორმაცია გრძელვადიან მეხსიერებაში ვერ გადააქვთ. აქედან გამომდინარე, ბენზოდიაზეპინების მოქმედების პერიოდში, პაციენტს რამდენჯერმე უნდა გაუმეოროთ მკურნალობის შესახებ მნიშვნელოვანი, დასამახსოვრებელი ინფორმაცია.

ზ. ოპიოიდები

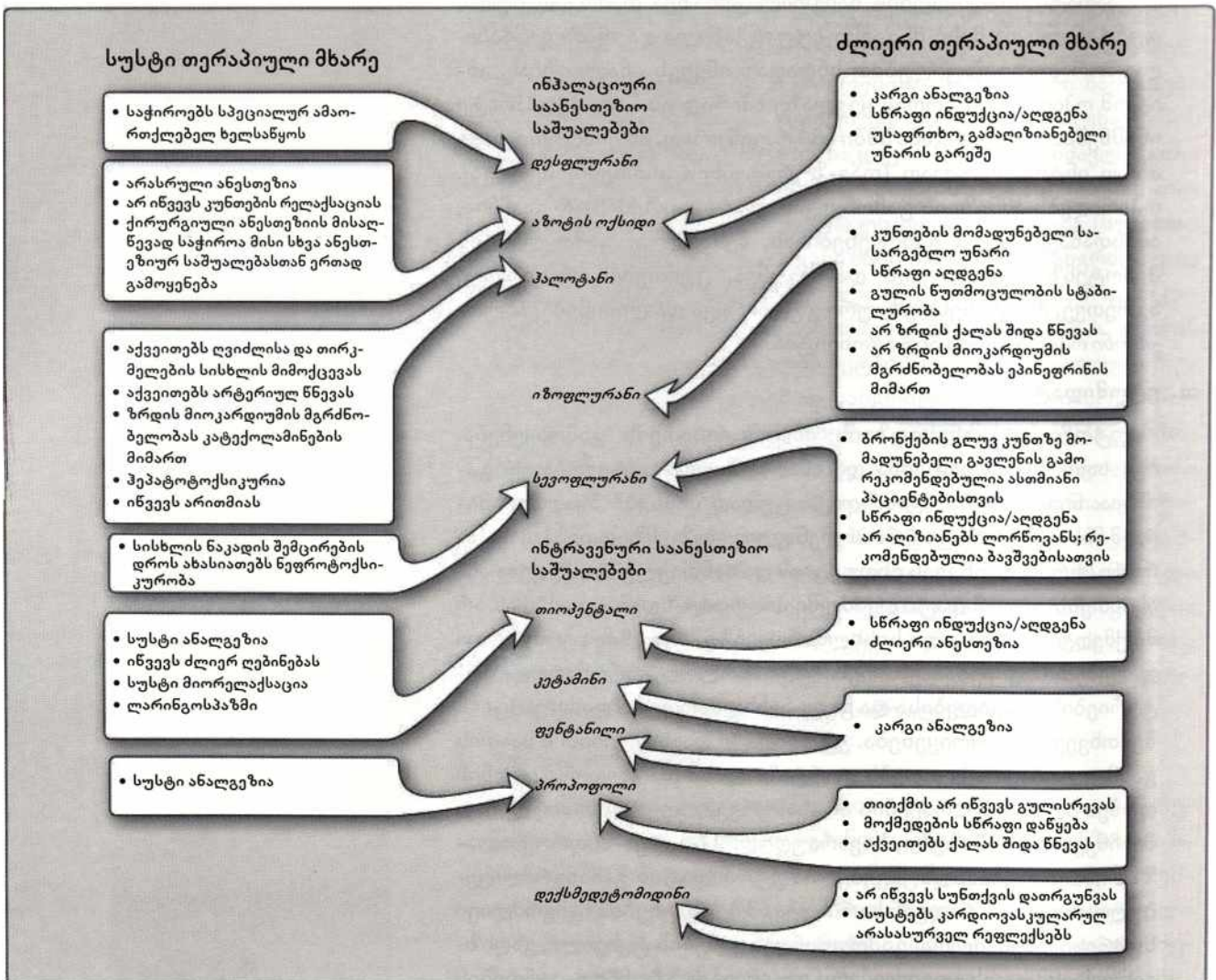
ანალგეზიური თვისების გამო, ხშირად, საანესთეზიო ნივთიერებებთან ერთად ოპიოიდები ინიშნება. ოპიოიდის შერჩევა პრეპარატის მოქმედების ხანგრძლივობაზეა დამოკიდებული. *ფენტანილი* და მისი მსგავსი *სუფენტანილი* და *რემიფენტანილი* მორფინზე გაცილებით სწრაფად იწვევს ანალგეზიას, ამიტომ ოპიოიდებს შორის ყველაზე ხშირად ეს სამი პრეპარატი ინიშნება. ისინი ორგანიზმში ინტრავენურად, ან ეპიდურულად, ან კი ინტრათეკულად (თავ-ზურგტვინის სითხეში) შეჰყავთ. ოპიოიდებს ამნეზიის გამოწვევის უნარი თითქმის არ გააჩნია, ამასთანავე, მათი გამოყენებისას, შესაძლოა. გამოვლინდეს ჰიპოტენზია, სუნთქვის დათრგუნვა, კუნთების რიგიდობა, აგრეთვე, პოსტანესთეზიური გულისრევა და ლებინება. *ნალოქსონი* ოპიოიდების ანტაგონისტია.

თ. ეტოშიდატი

ეტომიდატი ანესთეზიის ინდუქციისათვის გამოიყენება. იგი საძილე საშუალებაა და ანალგეზიური აქტივობა არ გააჩნია. ნივთიერება ეტომიდატი ცუდად იხსნება წყალში, ამიტომ მისი პრეპარატი პროპილენ გლიკოლზე მზადდება. პრეპარატი სწრაფად იწვევს ინდუქციას და ხანმოკლე მოქმედება ახასიათებს. ეტომიდატი ღვიძლში ჰიდროლიზდება. თითქმის არ მოქმედებს გულსა და სისხლძარღვებზე, რაც მისი ერთ-ერთი დადებითი თვისებაა. ეს პრეპარატი მხოლოდ კორონარული არტერიების დაავადებისა და გულ-სისხლძარღვთა დისფუნქციის შემთხვევაში გამოიყენება. ეტომიდატი დაახლოებით 8 საათის განმავლობაში აქვეითებს კორტიზოლისა და ალდოსტერონის დონეს პლაზმაში, რაც მის არასასურველ გვერდით მოვლენად მიიჩნევა. ამის მიზეზი, სავარაუდოდ, 11-ალფა-ჰიდროქსილზას ინჰიბირებაა. დაუშვებელია ეტომიდატის გახანგრძლივებული ინფუზია, რადგან სარისკოა ამ ჰორმონების ხანგრძლივი სუპრესია. შესაძლოა, გამოვლინდეს ვენების ტკივილი, გაღიზიანდეს ინექციის ადგილი, არც თუ იშვიათია ჩონჩხის კუნთების უნებლიე მოძრაობაც. ამ მოვლენების მართვა შესაძლებელია ბენზოდიაზეპინებით ან ოპიოიდებით.

ი. კეტამინი

ხანმოკლე მოქმედების არაბარბიტურატული საანესთეზიო საშუალება კეტამინი იწვევს დისოციაციურ მდგომარეობას, რომლის დროსაც პაციენტს დაკარგული აქვს ცნობიერება (თუმცა, გამოღვიძება შესაძლებელია) და არ გრძნობს ტკივილს. დისოციაციური ანესთეზია ხასიათდება სედაციით, ამნეზიითა და მოძრაობის უნარის დაკარგვით. კეტამინი აძლიერებს ცენტრალურ სიმპათიკურ ტონუსს, ზრდის არტერიულ წნევასა და გულის წუთმოცულობას. იგი ძლიერი ბრონქოდილატატორიცაა. აქედან გამომდინარე, ამ პრეპარატის გამოყენება ხელსაყრელია ჰიპოვოლემიის ან კარდიოგენური შოკის დროს, აგრეთვე, ასთმის შემთხვევაში. მაგრამ, სწორედ ამ ეფექტების გამო კეტამინის გამოყენება შეზღუდულია ჰიპერტენზიისა ან ინსულტის შემთხვევებში. კეტამინი ლიპოფილურია, ამი-



სურათი 13.11

ზოგიერთი საანესთეზიო საშუალების ძლიერი და სუსტი თერაპიული მხარეები.

ტომ ძალიან სწრაფად გადადის ტვინის სისხლის მიმოქცევაში და ბარბიტურის მჟავას მსგავსად, სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში გადანაწილდება. *კეტამინი* ძირითადად ბავშვებსა და ხანდაზმულებს, ხანმოკლე პროცედურების ჩატარებისას ენიშნებათ. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ *კეტამინი* ფართოდ არ გამოიყენება, რადგან ზრდის ცერებრალურ სისხლის მიმოქცევას და მისი მიღებისას პაციენტებს (განსაკუთრებით მოზრდილებს), ჰალუცინაციები და კოშმარები აღენიშნებათ. *კეტამინი* იწვევს *ფენციკლიდინის* მსგავს სიზმრისებულ მდგომარეობასა და ჰალუცინაციებს, ამიტომ შესაძლოა მავანთა და მავანთა მიერ მისი უკანონოდ გამოყენება.

კ. დექსმედეტომიდინი

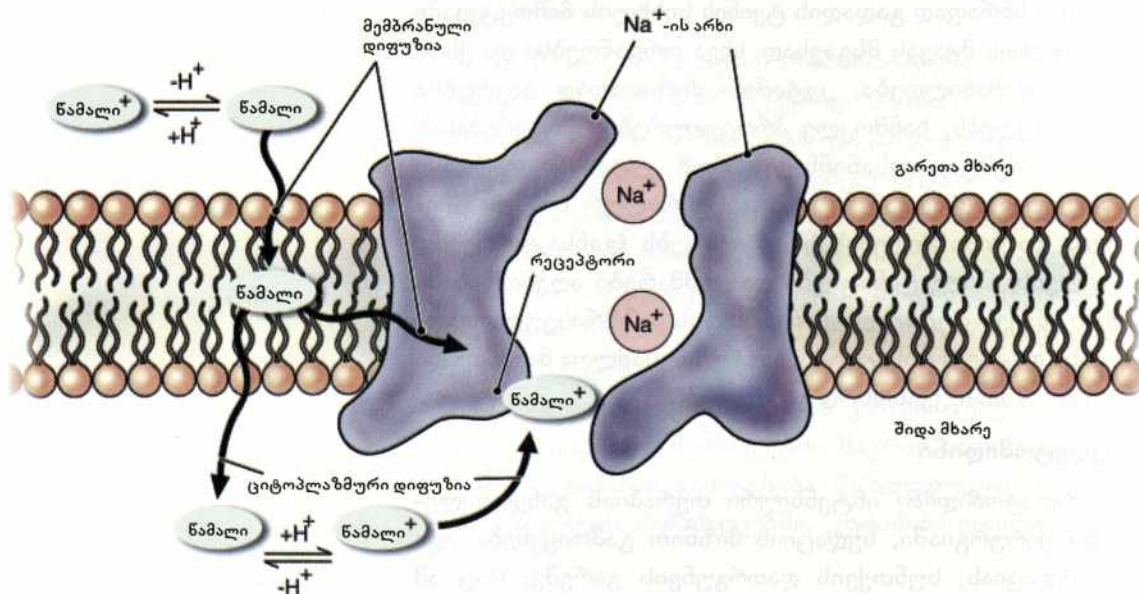
დექსმედეტომიდინი ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებსა და ქირურგიაში, სედაციის მიზნით გამოიყენება. იგი იწვევს სედაციას, სუნთქვის დათრგუნვის გარეშე, რაც ამ პრეპარატის განსაკუთრებული თვისებაა. *დექსმედეტომიდინი*, *კლონიდინის* მსგავსად, თავის ტვინის ზოგიერთი უბნის α_2 ადრენორეცეპტორებზე მოქმედებს. მას სედაციური, ანალგეზიური, სიმპათოლიზური და ანესიოლიზური ეფექტები ახასიათებს, რაც ოპერაციის წინა პერიოდში კარდიოვასკულარული რეაქციების შემცირებას განაპირობებს. *დექსმედეტომიდინი* ამცირებს აქროლადი საანესთეზიო საშუალებების, აგრეთვე, სედაციური და ანალგეზიური საშუალებების საჭიროებას, რაც მთავარია, არ აინიბირებს სუნთქვას. საანესთეზიო პრეპარატების დადებითი და უარყოფითი მხარეები მოცემულია **სურათზე 13.11**.

VI. ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორები

ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორები ზოგიერთი ტიპის ქირურგიული ოპერაციის დროს გამოიყენება რეფლექსების გაუქმების, ტრაქეალური ინტუბაციის გაადვილებისა და კუნთების მოდუნების მიზნით. მათი მოქმედების მექანიზმი ნერვ-კუნთოვანი შენაერთის ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორების ბლოკადით ვლინდება. ეს ჯგუფი, რომლის ერთეულებიც *ცისატრაკურიუმი*, *პანკურონიუმი*, *როკურონიუმი*, *სუქცინილქოლინი* და *ვეკურონიუმი*ა განხილულია წიგნის მე-5 თავში.

VII. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები

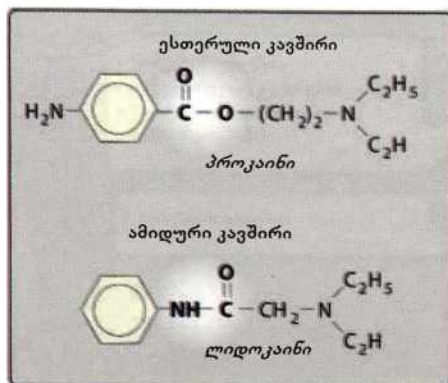
ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები თრგუნავს სენსორული იმპულსების გადაცემას პერიფერიიდან ცნს-ისკენ, მათი მაღალი დოზები კი მოტორული იმპულსების გავრცელებასაც უშლის ხელს. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები აინიბირებს ნატრიუმის არხებს, რის გამოც ნატრიუმის მიმართ ნერ-



სურათი 13.12

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედების მექანიზმი

ვული მემბრანების განვლადობა ქვეითდება და აქტივობის პოტენციალი აღარ წარმოიქმნება (სურათი 13.12), ამიტომ მგრძნობელობის გადაცემა სტიმულაციის წყაროდან თავის ტვინისკენ წყდება. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ორგანიზმში შეყვანის მეთოდებია: ზედაპირული (ტოპიკური), ინფილტრაციული, პერიფერიული ნერვის ბლოკადა და ნეიროაქსიალური ბლოკადა (სპინალური, ეპიდურული, ან კაუდალური). ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ზემოქმედების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ტკივილისა და ტემპერატურის აღმქმელი, აგრეთვე, ავტონომიური იმპულსების გამტარი მცირე, არამიელინირებული ნერვული ბოჭკოები. ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს მსგავსი სტრუქტურული თვისებები ახასიათებს: ჰიდროფილურ ჯგუფთან შეკავშირებულ ნახშირბადის ჯაჭვთან ესთერული ან ამიდური კავშირით შეერთებული ლიპოფილური ჯგუფი (სურათი 13.13). ფართოდ გამოყენებული საანესთეზიო საშუალებებია ბუპივაკაინი, ლიდოკაინი, მეპივაკაინი, პროკაინი, როპივაკაინი და ტეტრაკაინი. სავარაუდოდ, მათგან ყველაზე ხშირად ლიდოკაინი გამოიყენება. ინტრავენურად მოხმარების შემთხვევაში, ბუპივაკაინი კარდიოტოქსიკურობას ავლენს. ბუპივაკაინის ლიპოსომური საინექციო სუსპენზიის ქირურგიულ უბანზე შეყვანა 24 საათზე ხანგრძლივ პოსტოპერაციულ გაუმტკივარებას განაპირობებს [შენიშვნა: ბუპივაკაინის ლიპოსომურ ფორმასთან ერთად სხვა საანესთეზიო საშუალების ლოკალური გამოყენება ლიპოსომური სუსპენზიიდან ბუპივაკაინის დაუყოვნებელ გამოძევებას იწვევს]. ახალშობილზე ტოქსიკური მოქმედების გამო, დაუშვებელია მეპივაკაინის გამოყენება სამეანო პრაქტიკაში.



სურათი 13.13

ესთერული და ამიდური ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების სრუქტურები.

ა. მეტაბოლიზმი

ამიდეების ბიოტრანსფორმაცია ძირითადად ღვიძლში მიმდინარეობს. სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში გამოყენებული *პრილოკაინი* პლაზმასა და თირკმელებშიც მეტაბოლიზდება და მისი ერთ-ერთი მეტაბოლიტი მეთჰემოგლობინემიას იწვევს. ესთერებს პლაზმის ქოლინესთერაზა (ფსევდოქოლინესთერაზა) ამეტაბოლიზებს. ფსევდოქოლინესთერაზას დეფიციტის ანამნეზის პაციენტების შემთხვევებში შეინიშნება ესთერული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ხანგრძლივი მეტაბოლიზაციის პროცესი, თუმცა, მათი თერაპიული დოზებით გამოყენებისას ამ ფაქტს განსაკუთრებული კლინიკური მნიშვნელობა არ ენიჭება. ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება ზრდის ტოქსიკური მოვლენების განვითარების რისკს, მაგრამ არ ახანგრძლივებს ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედებას.

ბ. მოქმედების დასაწყისი და ხანგრძლივობა

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედების დაწყებასა და ხანგრძლივობაზე რამდენიმე ფაქტორი მოქმედებს: ქსოვილების pH, წამლის pKa, ნერვის მორფოლოგია, წამლის კონცენტრაცია და მისი ხსნადობა ცხიმში. ამ ფაქტორებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია ქსოვილის pH და წამლის pKa. ფიზიოლოგიური pH-ის პირობებში ეს ნივთიერებები დამუხტულია. იონიზირებული ფორმა ურთიერთქმედებს Na^+ -ის არხის პროტეინულ რეცეპტორთან, აინჰიბირებს მის ფუნქციას და იწვევს ანესთეზიას. ინფექციის უბანში ქსოვილის pH ქვეითდება, რის შედეგადაც ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების ეფექტის მიღწევის დრო ხანგრძლივდება ან ეს ეფექტი საერთოდ არ მიიღწევა. მაღალი კონცენტრაცია და ცხიმებში მაღალი ხსნადობა მხოლოდ შეზღუდულ ფარგლებში აჩქარებს (ისიც უმნიშვნელოდ) მოქმედების დაწყებას. მოქმედების ხანგრძლივობა დამოკიდებულია ნატრიუმის არხებთან წამლის შეჩერებასა და მათი ურთიერთკავშირის დროზე.

გ. ეფექტები

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები იწვევს ვაზოდილატაციას, რაც ხელს უწყობს შეყვანის ადგილიდან მათ სწრაფ დიფუზიას, ეს კი ხანმოკლე ეფექტის მიზეზია. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებაზე *ეპინეფრინის* დამატება ახანგრძლივებს მის აბსორბციას, რაც ამცირებს სისტემური ტოქსიკურობის რისკს, ამასთანავე ახანგრძლივებს წამლის მოქმედებას. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედების ხანგრძლივობაზე არ ახდენს გავლენას ღვიძლის ფუნქცია, რადგან ეს პროცესი დამოკიდებულია არა მეტაბოლიზმზე, არამედ რედისტრიბუციაზე. ზოგიერთი ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალება სხვა დამატებითი თერაპიული მიზნებითაც

გამოიყენება (მაგ.: ლიდოკაინი ანტიარითმიული საშუალების სახით ინტრავენურად გამოიყენება).

დ. ალერგიული რეაქციები

პაციენტების ინფორმაციით, ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებით გამოწვეული ალერგიული რეაქციები საკმაოდ ხშირია, მაგრამ კვლევებით დგინდება, რომ მათი უმრავლესობა ფსიქოგენური ხასიათისაა. ფსიქოგენური რეაქციები ხშირად ეშლებათ ალერგიულ გართულებებში, მით უმეტეს, რომ სიმპტომების მიხედვით ზოგჯერ ისინი ალერგიული რეაქციების (ანგიოედემა, შეშუპება და ბრონქოსპაზმი) მსგავსია. ამიდევი ძალიან იშვიათად იწვევს ჭეშმარიტ ალერგიულ რეაქციებს, ესთერები კი (მაგ.: პროკაინი) უფრო ალერგიულია. ერთი ესთერული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების მიმართ ალერგიული განწყობის არსებობის შემთხვევაში, დაუშვებელია ნებისმიერი მათგანის გამოყენება, რადგან ალერგიული კომპონენტი – პარა-ამინობენზოის მჟავას მეტაბოლიტი – ნებისმიერი ესთერის მეტაბოლიზმის პროდუქტია. მათგან განსხვავებით, ერთი ამიდის მიმართ ალერგიული განწყობა არ გამოირიცხავს სხვა ამიდური ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალების გამოყენებას, რადგან პაციენტის ჰიპერმგრძნობელობა შესაძლოა, განპირობებული იყოს არა პრეპარატით, არამედ პრეპარატის შემადგენლობაში შემავალი ერთ-ერთი კომპონენტით (მაგ.: როგორიცაა კონსერვანტი).

ე. ბავშვებსა და ხანდაზმულ პაციენტებში გამოყენება

დოზის გადაჭარბების თავიდან აცილების მიზნით, ბავშვებისათვის მაქსიმალური დოზა წანასწარ უნდა დადგინდეს, სხეულის წონის გათვალისწინებით. ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის მოზრდილებში ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებით განპირობებული საპასუხო რეაქციები ერთნაირია, ამიტომ მათ წამალი ერთნაირი დოზით ენიშნებათ (ასაკის მიუხედავად). რაც შეეხება ხანდაზმულ პაციენტებს, ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების გამო, მათ ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები რეკომენდებულ მაქსიმალურ დოზაზე გაცილებით ნაკლები დოზით ენიშნებათ. ამ ასაკოვანი ჯგუფის პაციენტებს კარდიო-ვასკულარული პრობლემებიც ხშირად აღენიშნებათ, ამიტომ უნდა შემცირდეს ეპინეფრინის დოზაც. წარსულში, ავთვისებიანი ჰიპერთერმიისაკენ მიდრეკილ პაციენტებს ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები არ ენიშნებოდათ, რაც ამჟამად მცდარ რეკომენდაციად მოიაზრება. ან უკვე დადასტურებულია, რომ ამ კატეგორიის პაციენტებისათვის უსაფრთხოა ნებისმიერი ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალება.

ვ. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების სისტემური ტოქსიკურობა

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ტოქსიკური დონე სისხლში შეიძლება განვითარდეს საანესთეზიო საშუ-

ალების განმეორებითი გამოყენებისას, ან ერთჯერადი შემთხვევითი, უყურადღებო ინტრავენური ინექციის შედეგად. უსაფრთხოების მიზნით, აუცილებელია ასპირაცია ყოველი ინექციის წინ. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების სისტემური ტოქსიკურობის ნიშნების, სიმპტომებისა და დროის წინასწარ განსაზღვრა რთულია. ინექციის შემდგომ განვითარებული კარდიოვასკულარული არასტაბილურობისა და მენტალური სტატუსის შეცვლის შემთხვევაში, პირველ რიგში უნდა დაისვას ინტოქსიკაციის დიაგნოზი. ზოგჯერ ცნს-ის სიმპტომები (ცნს-ის ალგზნება ან დეპრესია) აშკარაა, ზოგჯერ კი ისინი უმნიშვნელოდ, არასპეციფიკურად, ან საერთოდ არ არის გამოხატული. სისტემური ტოქსიკურობის მკურნალობა ითვალისწინებს საპერო გზების გათავისუფლებას, სუნთქვისა და ცირკულაციის ხელის შეწყობას, კრუნჩხვის დათრგუნვას, საჭიროებისას კი, გულ-ფილტვის „გამაცოცხლებელი“ ღონისძიებების ჩატარებას. 20%-იანი ლიპიდური ემულსიის ინფუზია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების სისტემური ტოქსიკურობისგან დაცვის პერსპექტიული მეთოდია. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ფარმაცოლოგიური თვისებები მოცემულია **სურათზე 13.14**.

მახასიათებლები	ეთერები	• პროკაინი	• ტეტრაკაინი	ამიდაი	• ლიდოკაინი	• მეპივაკაინი
		• ქლოროპროკაინი	• კოკაინი		• ბუპივაკაინი	• პრილოკაინი
მეტაბოლიზმი	სწრაფი პლაზმის ქოლინესტერაზას მიერ			ნელი, ლვიძლისმიერი		
სისტემური ტოქსიკურობა	მცირე			ზომიერი		
ალერგიული რეაქციები	შესაძლოა – პაბმ-ს ნაწარმების გამო			ძალზე იშვიათი		
ხსნარში სტაბილურობა	ამპულაში იშლება (ტემპერატურა, მზე)			ძალზე სტაბილური		
მოქმედების დაწყება	როგორც წესი ნელი			ზომიერიდან – სწრაფამდე		
pKa	ფიზიოლოგიურ pH-ზე მაღალი (8.5-8.9)			თითქმის ფიზიოლოგიური pH-ის ტოლი (7.6-8.1)		

ნაშალი	ძალა	მოქმედების დაწყება	მოქმედების ხანგრძლივობა
პროკაინი	დაბალი	სწრაფი	ხანმოკლე
ქლოროპროკაინი	დაბალი	სწრაფი	ხანმოკლე
ტეტრაკაინი	მაღალი	ნელი	ხანგრძლივი (სპინალური)
ლიდოკაინი	დაბალი	სწრაფი	საშუალო
მეპივაკაინი	დაბალი	ზომიერი	საშუალო
ბუპივაკაინი	მაღალი	ნელი	ხანგრძლივი
როპივაკაინი	მაღალი	ზომიერი	ხანგრძლივი

სურათი 13.14

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების ფარმაცოლოგიური თვისებები.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

13.1. ქვემოთ ჩამოთვლილი საშუალებებიდან რომელს ახასიათებს ძლიერი ანალგეზიური და სუსტი საანესთეზიო აქტივობა?

- ა. ეტომიდატი;
- ბ. ჰალოტანი;
- გ. მიდაზოლამი;
- დ. აზოტის ოქსიდი;
- ე. თიოპენტალი.

სწორი პასუხია დ: ეტომიდატი საძილე საშუალებაა და მას ანალგეზიური აქტივობა არ ახასიათებს. მიდაზოლამი სედაციურ-ამნეზიური საშუალებაა. ჰალოტანი და თიოპენტალი ძლიერი ანესთეზიური, მაგრამ სუსტი ანალგეზიური თვისებებით ხასიათდება. აზოტის ოქსიდი ძლიერი ანალგეზიური, მაგრამ სუსტი ანესთეზიური თვისებებით გამოირჩევა. ანალგეზიის მიზნით, ის სხვა საშუალებებთან ერთად გამოიყენება.

13.2. აღნიშნეთ ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების ძალის რაოდენობრივი მაჩვენებელი?

- ა. სისხლი/აირი განაწილების კოეფიციენტი;
- ბ. ცერებროვასკულარული რეზისტენტობა;
- გ. მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაცია;
- დ. აქროლადობის ინდექსი;
- ე. მგრძნობელობის ფაქტორი.

სწორი პასუხია გ: ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების ძალის რაოდენობრივი მაჩვენებელია მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაცია (MAC), რომელიც საანესთეზიო საშუალების საშუალო ეფექტური დოზის (ED50) ეკვივალენტურია. სისხლი/აირი განაწილების კოეფიციენტი აირის სისხლში ხსნადობას გამოხატავს. საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებები აქვეითებს ცერებროვასკულარულ რეზისტენტობას. ტერმინები, აქროლადობის ინდექსი და მგრძნობელობის ფაქტორი ინჰალაციურ საანესთეზიო ნივთიერებებთან ასოცირებული არ არის.

13.3. ქვემოთ ჩამოთვლილ მოვლენათაგან რომელზეა დამოკიდებული ალდგენის ფაზა ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებების ინდექსის მიზნით გამოყენების შემთხვევაში?

- ა. წამლის ლეიძლისმიერ მეტაბოლიზმზე;
- ბ. წამლის ცილებთან შეკავშირების უნარზე;
- გ. წამლის იონიზაციაზე;
- დ. ცნს-დან წამლის რედისტრიბუციაზე;
- ე. წამლის პლაზმისმიერ კლირენსზე.

სწორი პასუხია დ: წამალი არაიონიზირებული მოლეკულებით ცნს-ის სანყის „შეესების“ შემდეგ, სხვა ქსოვილებისკენ დიფუნდირებს. ქსოვილების მიერ მეორადი მიტაცების შემდეგ პლაზმაში კონცენტრაცია ქვეითდება, რაც წამალს ცნს-დან გამოსვლის საშუალებას აძლევს. ერთჯერადი ინექციის შემთხვევაში, წამლის სხვა ქსოვილებში რედისტრიბუცია, ანესთეზიისგან სწრაფად ალდგენას განაპირობებს. ცილებთან შეკავშირება, იონიზაცია და ცხიმში ხსნადობა ფარმაკოკინეტიკის განაწილების ფაზაზე მოქმედებს.

13.4. ქვემოთ ჩამოთვლილი ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებებიდან რომელს ახასიათებს ძლიერი საანესთეზიო და სუსტი ანალგეზიური აქტივობა?

- ა. პროპოფოლი;
- ბ. ბენზოდიამინები;
- გ. კეტამინი;
- დ. ფენტანილი;
- ე. იზოფლურანი.

სწორი პასუხია ა: პროპოფოლი ძლიერი ანესთეზიური საშუალებაა, მაგრამ სუსტი ანალგეზიური აქტივობა ახასიათებს. ის ყველაზე ფართოდ გამოყენებული ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებაა. პროპოფოლი ძალიან კარგად იხსნება ცხიმში. პასუხებში მოცემული დანარჩენი პრეპარატები შეკითხვის შეუსაბამოა.

13.5. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებთან მიმართებაში, ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები გავლენას ახდენს მხოლოდ პატარა, არამიელინირებულ ნერვულ ბოჭკოებზე;
- ბ. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები შეიცავს ან ლიპოფილურ, ან ჰიდროფილურ ჯგუფს;
- გ. ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებს ახასიათებს ამიდური ან ეთერული კავშირები;
- დ. ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებზე არ ახდენს გავლენას ქსოვილების pH და წამლის pKa;
- ე. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების იონიზებული ფორმები კალციუმის არხების პროტეინულ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს.

13.6. ავთვისებიანი ჰიპერტერმიის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ავთვისებიან ჰიპერტერმიას იწვევს დანტროლენი;
- ბ. ავთვისებიან ჰიპერტერმიას იწვევს ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები;
- გ. ზოგადად, ავთვისებიანი ჰიპერტერმიის მიმდინარეობა ზომიერია და უმნიშვნელოა კლინიკურად;
- დ. მას არ გააჩნია ოჯახური კომპონენტი;
- ე. ავთვისებიანი ჰიპერტერმიის დროს გაზრდილია ჩონჩხის კუნთების ოქსიდაციური მეტაბოლიზმი.

13.7. გულის უკმარისობის გამო, პაციენტს წუთმოცულობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება აღენიშნება. მას ესაჩიროება ქირურგიული პროცედურა. ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი ამ პაციენტთან მიმართებაში?

- ა. შენელებულია ინტრავენური საანესთეზიო საშუალების ინდუქციის დრო;
- ბ. ინტრავენური საანესთეზიო საშუალების უფრო მაღალი დოზა ესაჩიროება;
- გ. გახანგრძლივდება ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების ინდუქციის დრო;
- დ. გაძლიერდება ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების პერიფერიულ ქსოვილში გადასვლა.

სწორი პასუხია გ: ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ყველაზე მაღალი მგრძნობელობით ხასიათდება ტემპერატურისა და ავტონომიური იმპულსების გამტარი პატარა, არამიელინირებული ნერვული ბოჭკოები, თუმცა მათი ზემოქმედება სხვა ნერვულ ბოჭკოებზეც ვრცელდება. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები შეიცავს ლიპოფილურ ჯგუფს, რომელიც ნახშირბადის ჯაჭვთან შეერთებულია ამიდური, ან ესთერული კავშირით, ხოლო თვითონ ნახშირბადის ჯაჭვი კი, ჰიდროფილურ ჯგუფთან არის შეკავშირებული. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედების დაწყებასა და ხანგრძლივობაზე მოქმედ ფაქტორებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია ქსოვილების pH და წამლის pKa. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედების მექანიზმი ნატრიუმის არხების ბლოკადაა.

სწორი პასუხია ე: ავთვისებიანი ჰიპერტერმიის დროს გაზრდილია ჩონჩხის კუნთების ოქსიდაციური მეტაბოლიზმი და ის სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობაა. დანტროლენი ამ მდგომარეობის სპეციფიკური სამკურნალო საშუალებაა. მგრძნობიარე ინდივიდუუმებში ავთვისებიან ჰიპერტერმიას იწვევს სუქცინილქოლინი და აქროლადი, ჰალოგენური საანესთეზიო საშუალებები. ავთვისებიანი ჰიპერტერმიის მიმართ განწყობა მემკვიდრეობითია და აუტოსომურ-დომინანტური ხასიათისაა.

სწორი პასუხია ა: კომპენსაციური მექანიზმების გამო, წუთმოცულობის დაქვეითებისას გულის მიერ ერთ წუთში გადატყორცნილი სისხლის უდიდესი ნაწილი ცერებრულ სისხლის მიმოქცევაში ხვდება, ამიტომ გულის უკმარისობის დროს ცერებრულ ცირკულაციაში ინტრავენური საანესთეზიო საშუალების დიდი ნაწილი გადადის, აქედან გამომდინარე, ინტრავენური საანესთეზიო საშუალების დოზა უნდა შემცირდეს (და არა – გაიზარდოს). ამასთანავე, წუთმოცულობის დაქვეითების დროს შენელებულია ინტრავენური საანესთეზიო საშუალების თავის ტვინში გადასვლა, რის გამოც ხანგრძლივდება ინდუქციის დრო. წუთმოცულობის დაქვეითება ანელებს ალვეოლებიდან ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალების პერიფერიულ ქსოვილებში გადასვლას, ამიტომ აძლიერებს ალვეოლებში აირის კონცენტრაციის მატების სიჩქარეს. აქედან გამომდინარე, ეკვილიბრიუმი ალვეოლებსა და თავის ტვინს შორის უფრო სწრაფად მყარდება.

13.8. 80 წლის პაციენტს ესაჭიროება გადაუდებელი ქირურგიული დახმარება. მას ანამნეზში ასთმა და ჰიპოტენზია, აგრეთვე, წუთმოცულობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი საანესთეზიო საშუალებებიდან რომელს გამოიყენებთ ანესთეზიის ინდუქციის მიზნით?

- ა. დესფლურანი;
- ბ. კეტამინი;
- გ. პროპოფოლი;
- დ. თიოპენტალი.

13.9. 52 წლის ქალს ხანმოკლე სადიაგნოსტიკო პროცედურა ესაჭიროება, რის გამოც მას ხანმოკლე სედაციის მიზნით პროპოფოლი დაენიშნა. პაციენტს ესაჭიროება გადაუდებელი ქირურგიული დახმარება. აღნიშნულ პროპოფოლის დადებითი თვისება.

- ა. სწრაფი ანალგეზია;
- ბ. ხანგრძლივი მოქმედება;
- გ. გულისრევისა და ღებინების სანიანალმდეგო ეფექტი;
- დ. ნაკლებად მტკივნეული ინექცია.

13.10. მშობიარობის გაუმტკივარების მიზნით, 32 წლის ქალს ესაჭიროება ეპიდურული ანესთეზია. მას ანამნეზში ნოვოკაინის (პროკაინის) მიმართ ალერგიული რეაქცია აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი საანესთეზიო საშუალებებიდან რომელს გამოიყენებთ ამ პაციენტის ეპიდურული ანესთეზიისთვის?

- ა. ქლორპროკაინი;
- ბ. მეპივაკაინი;
- გ. როპივაკაინი;
- დ. ტეტრაკაინი.

სწორი პასუხია ბ: კეტამინი ძლიერი ბრონქო-დილატატორია, ამასთანავე სხვებთან შედარებით ნაკლებად აქვეითებს არტერიულ წნევას. ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალება დესფლურანი ასტიმულირებს რესპირატორულ რეფლექსებს. იგი ანესთეზიის შესანარჩუნებლად (და არა – ინდუქციისათვის) გამოიყენება, ამასთანავე აქვეითებს არტერიულ წნევას. არტერიულ წნევას პროპოფოლიც აქვეითებს. ულტრა ხანმოკლე მოქმედების ბარბიტურის მჟავას ნაწარმი თიოპენტალი ბრონქოსპაზმს იწვევს.

სწორი პასუხია გ: პროპოფოლი გულისრევისა და ღებინების სანიანალმდეგო ეფექტით ხასიათდება, ამიტომ იგი არ იწვევს პოსტოპერაციულ ღებინებას. ის ხანმოკლე მოქმედებისაა (ამიტომ გამოიყენება ხანმოკლე პროცედურებისათვის) და არ იწვევს ანალგეზიას. ინექცია საკმაოდ მტკივნეულია.

სწორი პასუხია გ: პროკაინი ეთერული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებაა. რადგან პაციენტს პროკაინის მიმართ ალერგია აღენიშნება, სხვა ეთერული საშუალებების (ქლორპროკაინი და ტეტრაკაინი) გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ამიდური ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალება მეპივაკაინი ტოქსიკურია ნაყოფისათვის. როპივაკაინი ადგილობრივი ამიდური საანესთეზიო საშუალებაა.

I. შესავალი

ტკივილის მართვა კლინიკური მედიცინის ერთ-ერთი უდიდესი პრობლემაა. ტკივილი უსიამოვნო შეგრძნებაა, რომელიც შესაძლოა იყოს როგორც მწვავე ისე, ქრონიკული. ტკივილი პერიფერიულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემებში მიმდინარე რთული ნეიროქიმიური პროცესების შედეგად ვითარდება. ტკივილი სუბიექტური განცდაა, ამიტომ მას ექიმი პაციენტის შეგრძნებათა აღწერილობის მიხედვით აფასებს. ტკივილის შემსუბუქება მის სპეციფიკაზე (ნოციცეპტური ან ნეიროგენური) დამოკიდებულია. მაგ.: სახსრების მსუბუქი თუ ზომიერი სიმძიმის ტკივილის (ნოციცეპტური ტკივილი) უმრავლეს შემთხვევაში ეფექტურია ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების გამოყენება (იხ. თავი 36). ნეიროპათური ტკივილის სამკურნალოდ დასაშვებია ოპიოიდების მოხმარება (ზოგიერთი შემთხვევა მაღალი დოზებით მკურნალობას საჭიროებს), თუმცა კრუნჩხვის საწინააღმდეგო პრეპარატები, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები ან სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები უკეთესი ეფექტურობით ხასიათდება. სელექციური პაციენტებისთვის, ოპიოიდები არასიმსივნური და სიმსივნით განპირობებული მწვავე ან ქრონიკული, ძლიერი ტკივილის სამკურნალო გეგმის ნაწილია (სურათი 14.1). ოპიოიდები ბუნებრივი, ნახევრად სინთეზური ან სინთეზური ნაერთებია, რომლებსაც *მორფინის* მსგავსი ეფექტები ახასიათებს (სურათი 14.2). ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით ამ ჯგუფის ნაერთები ქიმიურ კლასებად იყოფა (სურათი 14.3). ეს დაყოფა კლინიკურად მნიშვნელოვანია, რადგან ოპიოიდები ქიმიურად ჯვარედინი ალერგიულობით გამოირჩევა. ამ კატეგორიის ნებისმიერი წამალი ცნს-ის სპეციფიკურ ოპიოიდურ რეცეპტორებზე მოქმედებს და ბაძავს ენდოგენური პეპტიდური ნეიროტრანსმიტერების მოქმედებას (მაგ.: ენდორფინების, ენკეფალინების და დინორფინების). მიუხედავად იმისა, რომ ოპიოიდების ფარმაცოლოგიური ეფექტების დიაპაზონი საკმაოდ ფართოა, სამედიცინო პრაქტიკაში ძირითადად ქირურგიული პროცედურის, ქსოვილების დაზიანების ან ქრონიკული დაავადების შედეგად განვითარებული ძლიერი ტკივილის სამართავად, აგრეთვე, ტკივილის თანმხლები შფოთვის მოსახსნელად გამოიყენება. აღსანიშნავია, რომ ამ პრეპარატების ფიზიკური ხელმისაწვდომობა ხელს უწყობს წამალდამოკიდებულების

ძლიერი აგონისტები

ალფენტანილი ალფანტა

ფენტანილი აბსტრაქტი, აპტიმი, დუჩაგაზიკ, ფენტორა, ლაზანდა, სუპსის

პეროინი

ჰიდროკოდონი ლორტაპი, ვიკოდინი და სსვ.

ჰიდრომორფინი დილასუდინი, ექსალგო მეპერიდინი დამაროლი

მეთადონი დოლოფინი

მორფინი ავინაზა, კადინი, კონტინი, ორამორფი

ოქსიკოდონი ოქსიკონტინი

რემიფენტანილი ულტრა

სუფენტანილი სუფენტა

ზომიერი/დაბალი აპტიუმი აგონისტები

კოდინი

შერეული მოქმედების

აგონისტ-ანტაგონისტები და ნაწილობრივი აგონისტები

ბუპრენორფინი გუპრანაქსი, სუბუტამქსი

ბუტორფანოლი

ნალბუფინი ნუპრინი

პენტაზოცინი ტალვინი

ანტაგონისტები

ნალოქსონი ნარკანი

ნალტრექსონი რავიკა, ვივიტროლი

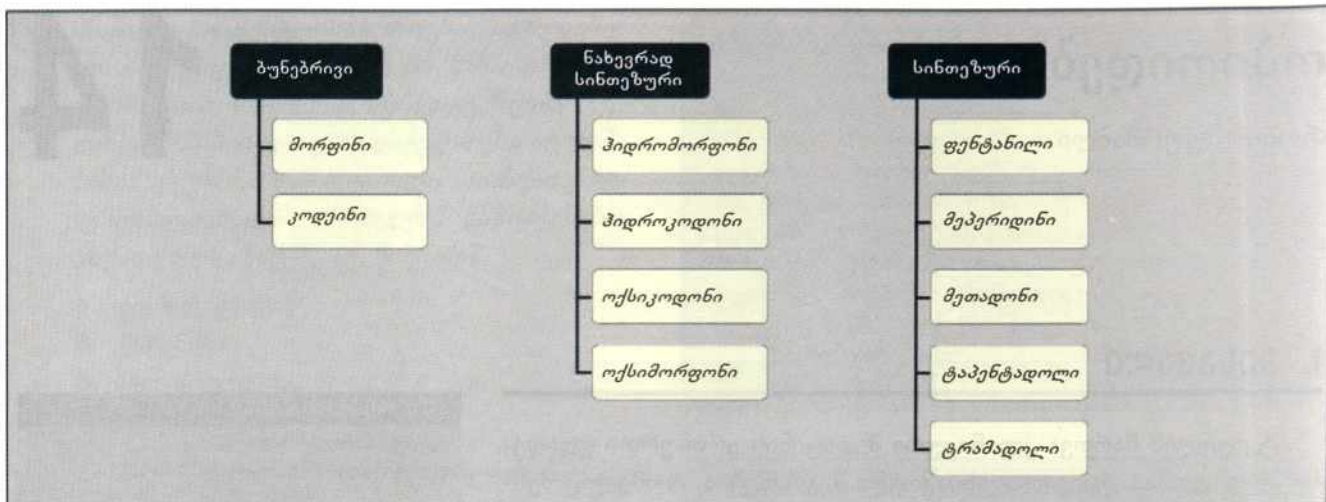
სსვ ანალგეზიური საშუალებები

ტაპენტადოლი ნუპინდა

ტრამადოლი ულტრა

სურათი 14.1

ოპიოიდური ანალგეზიური საშუალებები და მათი ანტაგონისტები.



სურათი 14.2

ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტების ქიმიური ჯგუფები.

განვითარებას ეიფორიული თვისებით გამორჩეული ოპიოიდების მიმართ. ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტები აბათილებს ოპიოიდების მოქმედებას და ისინი კლინიკურად გამოიყენება ოპიოიდებით მონამვლის დროს (სურათი 14.1).

II. ოპიოიდური რეცეპტორები

ოპიოიდების ძირითადი ეფექტები განპირობებულია რეცეპტორების სამი ოჯახით. ამ სამ ოჯახს სამი ბერძნული ასო მიუხადავს: μ (მიუ), κ (კაპა) და δ (დელტა). რეცეპტორთა თითოეული ოჯახი განსხვავებულ სპეციფიკურობას ავლენს იმ ოპიოიდური პრეპარატის მიმართ, რომელსაც იგი უკავშირდება. ოპიოიდების ტიპილგამაყუჩებელ აქტივობას ძირითადად μ რეცეპტორები განაპირობებს. ისინი მონაწილეობს თერმული, მექანიკური და ქიმიური ნოციცეპციის საპასუხო რეაქციის მოდულირებაში. ქიმიურ და თერმულ ნოციცეპციაში გარკვეულწილად ჩართულია ზურგის ტვინის რქებში ლოკალიზებული κ რეცეპტორებიც.

ენკეფალინები სელექციურად ურთიერთქმედებს პერიფერიაზე ლოკალიზებულ δ რეცეპტორებთან. ოპიოიდური რეცეპტორების სამივე ოჯახი G ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორების ოჯახის წევრია და მათი სტიმულაციის შედეგად ადენილილ ციკლაზა ინჰიბირდება. ისინი ასოცირებულია იონურ არხებთანაც – ძლიერებს K^+ -ის პოსტინაფსურ ეფლუქსს (ჰიპერპოლარიზაცია) ან ამცირებს Ca^{2+} -ის პრესინაფსურ ინფლუქსს. ამ მოქმედებით ხელს უშლის ნეირონის აღზნებასა და ნეიროტრანსმიტერის გამოთავისუფლებას (სურათი 14.4).

III. ოპიოიდური აგონისტები

სურათი 14.3

ოპიოიდების წყაროები: ბუნებრივი, ნახევრად სინთეზური, ან სინთეზური.

მორფინი ნედლ ოპიუმში შემავალი ძირითადი ანალგეზიური საშუალებაა. იგი μ ოპიოიდური რეცეპტორების ძლიერი აგონის-

ტების პროტოტიპური წამალია. ნედლი ოპიუმი *კოდეინის* დაბალ კონცენტრაციასაც შეიცავს. *კოდეინის* მძლავრი მოქმედება არ ახასიათებს, რის გამოც სუსტი აგონისტების პროტოტიპად მოიაზრება. ამჟამად ხელმისაწვდომი ოპიოიდები ერთმანეთისგან განსხვავდება რეცეპტორების მიმართ აფინურობით, ფარმაკოკინეტიკური თვისებებით, ორგანიზმში შეყვანის გზებითა და არასასურველი გვერდითი მოვლენებით. ტკივილის მართვის უსაფრთხო და ეფექტური რეჟიმის შერჩევისთვის აუცილებელია პრეპარატებს შორის განსხვავებების შეფასება, რისთვისაც სხვა ოპიოიდების *მორფინთან* შედარების მეთოდს მიმართავენ (**სურათი 14.5**).

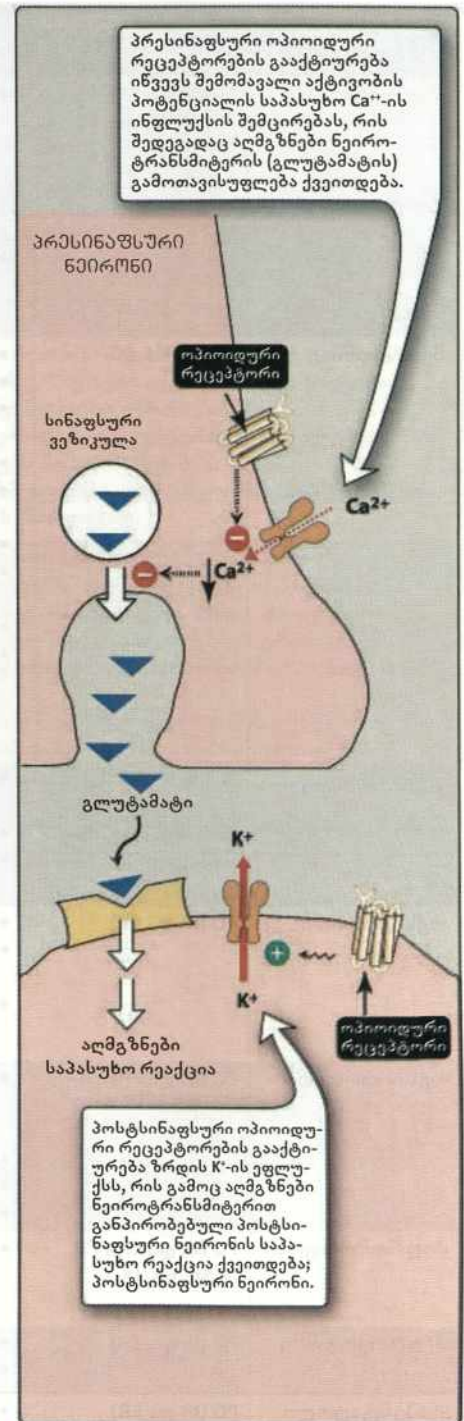
ა. მორფინი

1. **მოქმედების მექანიზმი:** *მორფინისა* და სხვა ოპიოიდების ძირითადი ეფექტები განპირობებულია ცნს-სა და სხვა ანატომიურ სტრუქტურებში (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი და შარდის ბუშტი) ლოკალიზებულ ოპიოიდურ რეცეპტორებთან სტერეოსპეციფიკური ურთიერთქმედებით. *მორფინი* ზურგის ტვინის დორზალური რქის I და II ფირფიტის κ რეცეპტორებზეც მოქმედებს და ამცირებს ტკივილის შეგრძნების მოდულატორის სუბსტანცია P-ს გამოთავისუფლებას (ზურგის ტვინის დონეზე). შესაძლოა, *მორფინი* იმ ალმგზნები ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებასაც აინჰიბირებს, რომლებიც ემსახურება ნერვული ტერმინალებიდან ნოციცეპტური (ტკივილის მომგვრელი) სტიმულის გავრცელებას. *მორფინისა* და სხვა ოპიოიდების თერაპიული გამოყენება მოცემულია **სურათზე 14.6**.

2. ეფექტები:

- ა. **ანალგეზია:** *მორფინი* და სხვა ოპიოიდები იწვევს ანალგეზიას (ტკივილის გაყუჩება ცნობიერების დაკარგვის გარეშე). ოპიოიდების ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი ორი მექანიზმით ხორციელდება: ზურგის ტვინის დონეზე ტკივილის ზღურბლის გაზრდით და თავის ტვინის მიერ ტკივილის შეგრძნების აღქმის ცვლილებით (რაც პირველ მექანიზმზე მნიშვნელოვანია). *მორფინით* მკურნალობის ფონზე ტკივილის შეგრძნება ბოლომდე არ ქრება, მაგრამ ამ შეგრძნებით გამოწვეულ განცდას ეკარგება უსიამოვნო ელფერი. იმ ინდივიდებში, რომლებსაც ტკივილი არ აღენიშნებათ, *მორფინმა* შესაძლოა, უსიამოვნო შეგრძნებები გამოიწვიოს, მათ შორის, გულისრევა და ღებინება. ოპიოიდური აგონისტების მაქსიმალური ანალგეზიური ეფექტურობა და მათი წამლის მიმართ დამოკიდებულების გამომწვევი პოტენციალი მოცემულია **სურათზე 14.7**.

- ბ. **ეიფორია:** *მორფინი* იწვევს სიამოვნებისა და კეთილდღეობის უდიდეს შეგრძნებას. ეიფორია შესაძლოა, გან-



სურათი 14.4

μ ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტების მოქმედების მექანიზმი ზურგის ტვინის დონეზე.

ოპიოიდი	ორგანიზმი შეყვანის გზა	შენიშვნა
მორფინი	PO (IR და ER), PR, IM, IV, SC, IA, SL, EA	- ყველა ჩამოთვლილი წამლისთვის: ოპიოიდების გვერდითი მოვლენები (სურათი 14.9.) - აქტიური მეტაბოლიტები თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს ორგანიზმში გროვდება. - M3G მეტაბოლიტს ანალგეზიური ეფექტი არ გააჩნია, მაგრამ ნეიროტოქსიკურია. - M3G მეტაბოლიტი მშობელ წამალზე 2-4-ჯერ ძლიერია. ორგანიზმში მისი დაგროვების შედეგად ვითარდება ძლიერი სედაცია და ითრგუნება სუნთქვა.
მეთადონი	PO, IV, IM, SC	- არააქტიური მეტაბოლიტები. - რაცემული ნარევი. - S იზომერი: NMDA ანტაგონისტი. ხელს უწყობს ოპიოიდური ტოლერანტობის პრევენციასა და ნეიროპათიური ტკივილის მკურნალობას. - R იზომერი: μ აგონისტი ნეიროპათიური ტკივილის დროს. - ხანგრძლივი და ცვალებადი ნახევარდაშლის პერიოდის გამო მაღალია დოზის გადაჭარბების რისკი. - მაღალი ლიპოფილურობა, ცხიმოვან ქსოვილში რედისტრიბუცია. - ანალგეზია ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდზე ხანმოკლეა. განმეორებითი დოზები წამლის დაგროვებას განაპირობებს. - ახანგრძლივებს QT ინტერვალს და იწვევს <i>torsades de pointes</i>. - გაფრთხილება: მეთადონისა და სხვა ოპიოიდების ეკვივანალგეზიური დოზები ძალზე განსხვავებულია, ამიტომ მეთადონზე გადასვლის, ან მეთადონიდან სხვა ოპიოიდზე გადასვლის შემთხვევაში, რეკომენდებულია პაციენტის გულმოდგინე მეთვალყურეობა.
ფენტანილი	IV, EA, IA, TD, OTFC, SL, ლოყის ღორწოვანი, ინტრანაზალური	- არააქტიური მეტაბოლიტები; დასაშვებია თირკმელების დისფუნქციის დროს გამოყენება, დიდი სიფრთხილით. - მორფინზე ძლიერია 100-ჯერ. - მორფინზე ნაკლებად იწვევს ჰისტამინის გამოთავისუფლებას, სედაციასა და ყაბზობას.
ოქსიკოდონი	PO (IR და CR)	- მეტაბოლიზდება CYP2D6 და CYP3A4 -ის მიერ. „შავი ყუთის“ გაფრთხილება: CYP3A4 -თან ასოცირებული წამალთშორისი ურთიერთქმედება. - მორფინზე ნაკლებად იწვევს ჰისტამინის გამოთავისუფლებას, გულისრევასა და ყაბზობას.
ოქსიმორფონი	PO (IR და ER), IV	- ოქსიმორფონის დაუყოვნებლივ გამომათავისუფლებელი ფორმები სხვა ოპიოიდების სწრაფად გამომათავისუფლებელ ფორმებზე ხანგრძლივი ელიმინაციის პერიოდით (8 საათი) ხასიათდება. - საკვები ზრდის ორალურ ბიოშელწევადობას. - ინიშნება კვებამდე 1-2 საათით ადრე. - ალკოჰოლთან ერთად მიღებისას იზრდება ბიოშელწევადობა.
ჰიდრომორფონი	PO (IR და ER), PR, IV, SC, EA, IA	მეტაბოლიზდება გლუკურონიდაციის გზით და წარმოქმნის H6G და H3G-ს, რომლებიც თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს იწვევს ცნს-ის გვერდით მოვლენებს.
ჰიდროკოდონი	PO (IR და ER)	- აქტიური მეტაბოლიტია <i>ჰიდრომორფონი</i>. - მეტაბოლიზდება CYP2D6 და CYP3A4 -ის მიერ.
ტაპენტადოლი	PO (IR და ER)	- ცენტრალურად მოქმედი ანალგეზიური საშუალება; μ აგონისტურ აქტივობასთან ერთად აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის უკუმიტაცებას. - ეფექტურია ნოციცეპტური და ნეიროპათიური ტკივილის დროს. - მეტაბოლიზდება ძირითადად გლუკურონიდაციის გზით; CYP450

CR – კონტროლირებადი გამოთავისუფლება; EA – ეპიდურული ანესთეზია; IA – ინტრათეკული ანესთეზია; IM – ინექცია კუნთებში; IR – დაუყოვნებლივი გამოთავისუფლება; IV – ინტრავენურად; OTFC – ორალური ტრანსმუკოზური ფენტანილის ციტრატის ციტრატის; PO – ორალურად; PR – რექტალურად; SC – კანქვეშ; SL – ენის ქვეშ; TD – ტრანსდერმალად; M3G – მორფინ-3-გლუკურონიდი; M6G – მორფინ-6-გლუკურონიდი; NMDA – N-მეტილ – D-ასპარტატი; H6G – ჰიდრომორფონ-6-გლუკურონიდი; შენიშვნა: მოცემულია მრავალი აკრონიმი, რომლებიც გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების პრეპარატებს, მაგ.: CR (კონტროლირებადი გამოთავისუფლება), LA (ხანგრძლივად მოქმედი), ER (გახანგრძლივებული გამოთავისუფლება).

სურათი 14.5

μ ოპიოიდური რეცეპტორების ინდივიდუალური აგონისტის კლინიკურად მნიშვნელოვანი თვისებები.

ოპიოიდი	ორგანიზმში შეყვანის გზა	შანიშნა
კოდეინი	PO, SC	- პრონამალია: მეტაბოლიზდება CYP2D6-ის მიერ აქტიურ ნამალ – <i>მორფინად</i>. - CYP2D6-ის სწრაფი და სუსტი მეტაბოლიზირებით შესაძლოა გამოიწვიოს ტოქსიკურობა. - CYP2D6-ის ინჰიბიტორები აქვეითებს <i>კოდეინის</i> გარდაქმნას <i>მორფინად</i> და ასუსტებს კოდეინის ანალგეზიურ ეფექტს. - თირკმელების დისფუნქციის დროს მისი გამოყენება რეკომენდებული არ არის. - გამოიყენეთ მხოლოდ სუსტი და ზომიერი ტკივილის დროს.
მეპერიდინი	PO, IV, SC, EA, IA	- არ არის რეკომენდებული პირველი რიგის არჩევის პრეპარატად გამოყენება. - თირკმელების დისფუნქციის დროს გროვდება აქტიური მეტაბოლიტი, ნორმეპერიდინი, რაც განაპირობებს ტოქსიკურობას. <i>ნალოქსონს</i> არ შეუძლია ნორმეპერიდინის ეფექტების გაბათილება, პირიქით, იგი ამძაფრებს კრუნჩხვის მიმდინარეობას. - დაუშვებელია გამოყენება ხანდაზმულებში, თირკმელების დისფუნქციის დროს, ან ქრონიკული ტკივილის სამართავად.
ბუპრენორფინი	SL, TD, IM	- ხანგრძლივმოქმედი და ძალზე ლიპოფილურია. <i>ნალოქსონი</i> ბუპრენორფინის ეფექტებს სრულად ვერ აბათილებს. - ნამალთშორისი ურთიერთქმედება: უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება ატაზანავირთან, კონივაპტანთან, მათ-ს ინჰიბიტორებთან ერთად; აქვს მრავალი ურთიერთქმედება CYP450 სისტემასთან, მათ შორის CYP3A4-თან. - ახანგრძლივებს QT ინტერვალს. - არ უნდა დაინიშნოს პიპოკალემიის, წინაგულოვანი ფიბრილაციის ან არასტაბილური გულის უკმარისობისა და იმ სხვა დარღვევების დროს, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს QT ინტერვალის გახანგრძლივება. - ტრანსდერმული ემპლასტრო ყოველ 7 დღეში ერთხელ გამოიყენება.

სურათი 14.5 (გაგრძელება)

პირობებული იყოს *ventral tegmentum*-ის დოპამინემცველი ნეირონების დისინჰიბიციით.

გ. სუნთქვა: *მორფინი* აქვეითებს სუნთქვის ცენტრის მგრძნობელობას ნახშირორჟანგის მიმართ და იწვევს სუნთქვის დათრგუნვას, რაც *მორფინის* თერაპიული დოზებით გამოყენების დროსაც ვლინდება. დოზის მატებასთან ერთად ძლიერდება სუნთქვის დათრგუნვა, რაც საბოლოოდ სუნთქვის გაჩერებით სრულდება. ოპიოიდების დოზის მწვავე გადაჭარბებით განპირობებული სიკვდილიანობის ყველაზე ხშირი მიზეზი სუნთქვის დათრგუნვაა. განმეორებითი დოზების გამოყენებისას ამ მოვლენის მიმართ სწრაფად ვითარდება ტოლერანტობა, ამიტომ დოზის სწორი ტიტრაციის პირობებში, *მორფინით* მკურნალობა უსაფრთხოა.

დ. ხველების რეფლექსის დათრგუნვა: *მორფინი* და *კოდეინი* ხველების სანინალმდეგო თვისებით ხასიათდება. ზოგადად, ოპიოიდების ხველების სანინალმდეგო ეფექტსა და მათ ანალგეზიურ, ან სუნთქვის დამთრგუნველ თვისებებს შორის კორელაციური კავშირი არ არსებობს. სავარაუდოდ, ხველების სანინალმდეგო ეფექტსა და ანალგეზიაში განსხვავებული რეცეპტორები მონაწილეობს.

თერაპიული გამოყენება	შენიშვნა
ანალგეზია	მორფინი ოპიოიდური აგონისტების პროტოტიპური ნაშალია. ოპიოიდები ტრავმული, სიმსივნური და სხვა სახის ძლიერი ტკივილის დროს გამოიყენება.
ფაღარათი	ოპიოიდები აქვეითებს ნაწლავების პერისტალტიკას და ზრდის ნაწლავების ირგვლივ გლუვი კუნთის ტონუსს [შენიშვნა: ფაღარათის დროს გამოყენებულ ოპიოიდებს მიეკუთვნება დიფენოქსილათი და ლოპერამიდი (იხ. თავი 31)].
ხველა	მართალია მორფინიც თრგუნავს ხველების რეფლექსს, მაგრამ ხველების საწინააღმდეგოდ უფრო ხშირად კოდეინი და დექსტრომეტორფანი გამოიყენება.
ფილტვების მწვავე შეშუპება	ინტრავენური მორფინი მნიშვნელოვნად ამცირებს ქოშინს, რომელიც თან ახლავს მარცხენა პარკუჭის უკმარისობასთან ასოცირებულ ფილტვების შეშუპებას. შესაძლოა, ეს განპირობებული იყოს ვაზოდილატაციით, რომელიც აქვეითებს პოსტდატვირთვას გულზე, აგრეთვე, ასუსტებს ამ მდგომარეობისთვის დამახასიათებელ შფოთვით მოვლენებს.
ანესთეზია	ოპიოიდები გამოიყენება სისტემური და სპინალური ანესთეზიის წინ, აგრეთვე, ოპერაციის შემდგომი ანალგეზიისთვის.

სურათი 14.6

ოპიოიდების კლინიკური გამოყენება.

ქ. **მიოზი:** მორფინისთვის დამახასიათებელი „ქინძისთავის“ სიდიდის გუგები μ და κ რეცეპტორების სტიმულაციის შედეგია (სურათი 14.8). ამ მოვლენის მიმართ ტოლერანტობა ძალზე დაბალია, ამიტომ მორფინის ნებისმიერ მომხმარებელს გუგების შევინროება აღენიშნება [შენიშვნა: გუგების შევინროებას სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა აქვს, რადგან სხვა მრავალი მიზეზით განპირობებული კომისა და სუნთქვის დათრგუნვის დროს გუგები მნიშვნელოვნად ფართოვდება].

ვ. **ლებინება:** მორფინი უშუალოდ ასტიმულირებს მეოთხე პარკუჭის ფსკერზე არსებულ ლებინების გამომწვევ ქემორეცეპტორულ „ტრიგგერ ზონას“.

ზ. **კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი:** მორფინი წყვეტს ფაღარათს, რადგან ამცირებს პერისტალტიკას და ზრდის ნაწლავების ირგვლივ გლუვი კუნთის ტონუსს. მორფინი ანალური სფინქტერის ტონუსსაც აძლიერებს. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე ამგვარი გავლენის გამო მორფინი იწვევს ყაბზობას, რომლის მიმართაც ტოლერანტობა ძნელად ვითარდება [შენიშვნა: ოპიოიდებით განპირობებული ყაბზობის სამკურნალოდ გამოიყენება ფეკალური მასის დამარბილებელი დოკუზატისა და მასტიმულირებელი საფაღარათო საშუალების სინემაქის კომბინაცია]. მორფინი ნაღვლის ბუშტისა და მისი სფინქტერის შეკუმშვასაც უწყობს ხელს, ამიტომ ის სანაღვლე გზებში წნევის გაზრდის უნარით ხასიათდება.

თ. **გულ-სისხლძარღვთა სისტემა:** მორფინი მხოლოდ მაღალი დოზებით გამოყენებისას ახდენს გავლენას არტერიულ წნევაზე და გულის შეკუმშვათა სიხშირეზე – იწვევს ჰიპოტენზიასა და ბრადიკარდიას. სუნთქვის დათრგუნვითა და ნახშირორჟანგის შეკავებით, მორფინი აფართოებს თავის ტვინის სისხლძარღვებს და ზრდის თავ-ზურგტვინის სითხის წნევას. ამ თვისებების გამო, თავის ტვინის მძიმე დაზიანების დროს უკუნაჩვენებია მორფინის გამოყენება.

ი. **ჰისტამინის გამოთავისუფლება:** მორფინი ხელს უწყობს ჰოხიერი უჯრედებიდან ჰისტამინის გამოთავისუფლებას, იწვევს ჭინჭრის ციებას, ოფლიანობასა და ვაზოდილატაციას. რადგან მორფინი პროვოცირებს ბრონქოკონსტრიქციას, ამიტომ ასთმის შემთხვევაში, ძალზე ფრთხილად უნდა დაინიშნოს.

კ. **ჰორმონული აქტივობა:** მორფინი ასტიმულირებს ზრდის ჰორმონის გამოთავისუფლებასა და პროლაქტინის სეკრეციას. იგი ზრდის ანტიდიურეზული ჰორმონის სეკრეციასაც, რითიც პროვოცირებს შარდის შეკავებას.

ლ. **მშობიარობა:** მორფინი შეეცევადად აქვეითებს საშვილოსნოს შეკუმშვის ძალას, ხანგრძლივობასა და სიხშირეს, ამიტომ ახანგრძლივებს მშობიარობის მეორე ეტაპს.

3. ფარმაკოკინეტიკა:

ა. **ორგანიზმში შეყვანა:** *მორფინის* ლეიქში პირველადი გავლის მნიშვნელოვანი მეტაბოლიზმი ახასიათებს, ამიტომ ორგანიზმის საპასუხო რეაქცია უფრო თვალნათელია მისი კანქვეშ, კუნთებში ან ვენაში შეყვანისას. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან *მორფინის* აბსორბცია ნელა მიმდინარეობს და არასრულფასოვანია. *მორფინის* მუდმივი პლაზმისმიერი კონცენტრაციის შექმნის მიზნით, უპირატესობა *მორფინის* ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელ ორალურ ფარმაცევტულ ფორმებს ენიჭება. აღსანიშნავია, რომ *მორფინი* ხაზობრივი ფარმაკოკინეტიკური პროფილით ხასიათდება, რაც მისი პროგნოზირებადი და მოქნილი დოზირების საშუალებას იძლევა.

ბ. **განაწილება:** *მორფინი* სწრაფად გადადის ორგანიზმის ნებისმიერ ქსოვილში, მათ შორის ადვილად აღწევს ორსული ქალის ნაყოფს, რის გამოც ანალგეზიის მიზნით, მშობიარობის დროს მისი გამოყენება რეკომენდებული არ არის. წამალდამოკიდებული დედის ახალშობილს აღენიშნება ოპიატების მიმართ ფიზიკური დამოკიდებულება, ამიტომ ოპიოიდის მიუღებლობის შემთხვევაში, შესაძლოა, „ალკვეთის სინდრომი“ განუვითარდეს. ოპიოიდებს შორის *მორფინი* ყველაზე არალიპოფილურია, ამიტომ მისი საკმაოდ დაბალი პროცენტი კვეტს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. ეს თვისება განასხვავებს მას ისეთი ცხიმში ხსნადი ოპიოიდებისაგან, როგორებიც არის *ფენტანილი*, *მეთადონი* და *ჰეროინი*, რომლებიც ადვილად გადადის თავის ტვინში.

გ. **მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია:** *მორფინი* ლეიქში გლუკურონის მეტაბოლიზმით კონიუგირებს. მისი ერთი მეტაბოლიტი, *მორფინ-6-გლუკურონიდი*, ძალზე ძლიერი ანალგეზიური ეფექტით გამორჩეული ნაერთია, ხოლო მეორე კი, *მორფინ-3-გლუკურონიდი* (მე-3 პოზიციაში კონიუგატი), ნაკლები აქტივობით ხასიათდება. კონიუგატები ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა, თუმცა მათი მცირე რაოდენობა ნალველთანაც ექსკრეტირდება. სისტემურად გამოყენების შემთხვევაში *მორფინის* მოქმედების ხანგრძლივობა 4-5 საათია, მაგრამ ეპიდურალური ინექციის შემდეგ უფრო დიდხანს მოქმედებს. ამის მიზეზი მისი დაბალი ლიპოფილურობა და ეპიდურული სივრციდან ხელახალი განაწილების შეზღუდვაა [შენიშვნა: *მორფინის* საპასუხო რეაქციაზე მოქმედებს პაციენტის ასაკი: ხანდაზმული პაციენტები უფრო მგრძნობიარენი არიან *მორფინის* ანალგეზიური ეფექტის მიმართ, სავარაუდოდ, დაქვეითებული მეტაბოლიზმის, ან სხვა ისეთი ფაქტორების გამო, როგორებიც არის სხეულის დაბალი მასა, თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება და სხვ. ხანდაზმულ პაციენტებს პრეპარატების უფრო დაბ-



სურათი 14.7

ხშირად გამოყენებადი ნარკოტიკული ანალგეზიური საშუალებების შედარებითი დახასიათება მათი მაქსიმალური ეფექტურობის მიხედვით.



სურათი 14.8

მორფინის ათვისების დამახასიათებელი „ქინძისთვის ზომის გუგები“.



სურათი 14.9

ოპიოიდებით მკურნალობის პერიოდში განვითარებული ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენები.

ალი დოზები ენიშნებათ. ახალშობილებს, კონიუგაციის დაბალი უნარის გამო, *მორფინი* არ ენიშნებათ].

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ოპიოიდების ჯგუფის ერთეულებს მრავალი საერთო გვერდითი მოვლენა ახასიათებს (სურათი 14.9). μ აგონისტების უმრავლესობა იწვევს სუნთქვის მძიმე დათრგუნვას, რაც შესაძლოა სიკვდილის მიზეზიც გახდეს. ემფიზემისა და ფილტვისმიერი გულის შემთხვევაში ოპიოიდები იწვევენ საკმაოდ სერიოზულ მოვლენას – სუნთქვის გაჩერებას, ამიტომ ამ დაავადებების დროს ოპიოიდების გამოყენებისას სუნთქვაზე მკაცრი დაკვირვებაა აუცილებელი. მორფინით პროვოცირებულ ქალაშიდა წნევის გაზრდას, განსაკუთრებით კი ქალა-ტვინის ტრავმის დროს, შესაძლოა საკმაოდ სერიოზული გართულება მოჰყვეს. ბრონქული ასთმის, თირკმელების ან ღვიძლის უკმარისობის შემთხვევაში, *მორფინი* დიდი სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს.

5. ტოლერანტობა და ფიზიკური დამოკიდებულება: განმეორებითი გამოყენებისას ვითარდება ტოლერანტობა *მორფინის* ანალგეზიური, სუნთქვის დამთრგუნველი, ეიფორიული და სედაციური ეფექტების მიმართ. აღსანიშნავია, რომ *მორფინით* განპირობებული მიოზისა და ყაბზობის მიმართ არ ვითარდება ტოლერანტობა. *მორფინისა* და ზოგიერთი აგონისტისადმი ვითარდება ფიზიკური და ფსიქოლოგიური დამოკიდებულება. ნამლის მიღების სწრაფი შეწყვეტა ასოცირებულია საკმაოდ სერიოზულ ვეგეტატიურ, მოტორულ და ფსიქოლოგიურ რეაქციებთან, რომლებიც ინდივიდის უუნარობას განაპირობებს, რადგან „ალკვეთის სინდრომს“ გაუსაძლისი/სერიოზული სიმპტომები ახასიათებს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ეს სინდრომი პაციენტის სიკვდილს ძალზე იშვიათად იწვევს.

6. წამალთშორისი ურთიერთქმედება: *მორფინის* წამალთშორისი ურთიერთქმედება იშვიათად ვლინდება, თუმცა ფენოთიაზინები, მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორები და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები აძლიერებს *მორფინის* ცნს-ის დამთრგუნველ ეფექტს (სურათი 14.10).

ბ. კოდეინი

ბუნებრივ ოპიოიდ *კოდეინს* *მორფინთან* შედარებით სუსტი ანალგეზიური ეფექტი ახასიათებს. იგი მხოლოდ მსუბუქი და ზომიერი ტკივილის დროს ინიშნება. CYP450 2D6 ფერმენტული სისტემის (იხ. თავი 1) მეშვეობით *კოდეინი* ორგანიზმში მორფინად გარდაიქმნება და მისი ანალგეზიური მოქმედებაც სწორედ ამ გარდაქმნაზეა დამოკიდებული. პაციენტებს CYP450 2D6 იზოენზიმის განსხვავებული აქტივობა აღენიშნებათ – ულტრასწრაფ მეტაბოლიზატორებში *კოდეინის* მეტაბოლიტის (*მორფინის*) მაღალი დონე ვითარდება, რაც იწვევს მონამვლას.

CYP450 2D6 სისტემასთან ასოცირებული წამალთშორის ურთიერთქმედებების შედეგად კოდეინის ეფექტურობა იცვლება, ან იზრდება მისი ტოქსიკურობის რისკი. ტკივილის სამართავად კოდეინი ხშირად აცეტამინოფენთან ერთად გამოიყენება. კოდეინი ხველების სანინალმდეგო საკმაოდ კარგი ეფექტით გამოირჩევა, რომელიც დაბალი დოზებით გამოყენებისასაც ვლინდება, ხოლო ანალგეზიური ეფექტის მიღწევას უფრო მაღალი დოზა ესაჭიროება [შენიშვნა: აფთიაქიდან ურეცეპტოდ გასაცემი ხველების სანინალმდეგო საშუალებების უმრავლესობა კოდეინის ნაცვლად ხველების დამთრგუნველ სინთეზურ საშუალება – დექსტრომეთორფანს შეიცავს, რომელსაც ანალგეზიური ეფექტი თითქმის არ გააჩნია და ხველების სანინალმდეგო ჩვეული დოზებით გამოყენების შემთხვევაში, წამლის მიმართ დამოკიდებულების ძალზე დაბალი პოტენციალი ახასიათებს].

გ. ოქსიკოდონი და ოქსიმორფინი

ოქსიკოდონი მორფინის ნახევრად სინთეზური ნაწარმია. იგი ორალურად აქტიურია და ზოგჯერ ასპირინთან ან აცეტამინოფენთან ერთად ტკივილგამაყუჩებელი მზა პრეპარატების ერთ-ერთი კომპონენტია, ოქსიკოდონის ანალგეზიური ეფექტი დაახლოებით ორჯერ აჭარბებს ორალური მორფინის ანალგეზიურ ეფექტს. ოქსიკოდონი CYP450 2D6 და 3A4 იზოენზიმების სისტემით მეტაბოლიზდება, ორგანიზმიდან კი თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა. ხშირად, ოქსიკოდონის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი პრეპარატების არასამედიცინო მიზნით, ბოროტად გამოყენება (დაქუცმაცებული ტაბლეტების მიღება) სიკვდილის მიზეზი ხდება. აღსანიშნავია, რომ ოქსიკოდონის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი პრეპარატების მაღალი დოზების მოხმარება რეკომენდებულია მხოლოდ სხვა ოპიოიდების მიმართ ტოლერანტობის შემთხვევაში. ნახევრად სინთეზური ანალგეზიური საშუალება ოქსიმორფონის პარენტერული პრეპარატის ანალგეზიური ეფექტი დაახლოებით ათჯერ აჭარბებს ორალური მორფინის ანალგეზიურ ეფექტს, ხოლო ენტერალური ფორმის სიმძლავრე სამჯერ აჭარბებს ორალური მორფინის ძალას. ხელმისაწვდომია მისი, როგორც სწრაფად მოქმედი ისე, ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმები. ოქსიმორფონს კლინიკურად მნიშვნელოვანი, CYP450 სისტემასთან ასოცირებული წამალთშორისი ურთიერთქმედება არ ახასიათებს.

დ. ჰიდრომორფონი და ჰიდროკოდონი

მორფინის ნახევრად სინთეზური ანალოგი ჰიდრომორფონი და კოდეინის ნახევრად სინთეზური ანალოგი ჰიდროკოდონი ორალურად აქტიური პრეპარატებია. ანალგეზიური თვალსაზრისით, ორალური ჰიდრომორფონი ორალურ მორფინთან შედარებით 8-10-ჯერ ძლიერია, ამიტომ გაუსაძლისი ტკივილის დროს იგი უფრო ხშირად ინიშნება. ორგანიზმში მისი აქტიური



სურათი 14.10

ოპიოიდების წამალთშორისი ურთიერთქმედება. CNS – ცენტრალური ნერვული სისტემა; MAO – მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორი.



მეტაბოლიტი ნაკლებად გროვდება, შესაბამისად, უფრო ხშირად ინიშნება თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების შემთხვევაში. *ჰიდროკოდონი ჰიდრომორფონის* მეთილის ეთერია, მაგრამ ანალგეზიური თვალსაზრისით, *ჰიდრომორფონზე* გაცილებით სუსტია. ორალური *ჰიდროკოდონის* ანალგეზიური ეფექტი დაახლოებით *მორფინის* ანალგეზიური ეფექტის ტოლია. ზომიერი/ძლიერი ტკივილის დროს *ჰიდროკოდონი აცეტამინოფენთან* იზუპროფენთან ერთად ინიშნება. იგი ხველების საწინააღმდეგოდაც გამოიყენება. *ჰიდროკოდონი* ღვიძლში მეტაბოლიზდება და რამდენიმე მეტაბოლიტს წარმოქმნის, რომელთა შორისაა CYP450 2D6 იზოენზიმის მეშვეობით მიღებული *ჰიდრომორფონი*. ზოგიერთი წამალთშორისი ურთიერთქმედება ამ უკანასკნელის წარმოქმნის პროცესზე მოქმედებს.

ე. ფენტანილი

სინთეზური ოპიოიდი *ფენტანილი* ქიმიურად მეპერიდინის მსგავსია. ის *მორფინზე* 100-ჯერ მაღალი ანალგეზიური აქტივობით ხასიათდება და გამოიყენება ანესთეზიისათვის. *ფენტანილი* ძალზე ლიპოფილურია, სწრაფად იწყებს მოქმედებას, თუმცა ხანმოკლე მოქმედება (15-30 წუთი) ახასიათებს. ის ორგანიზმში ძირითადად ინტრავენურად, ეპიდურულად ან ინტრათეკულად შეჰყავთ. ეპიდურულად *ფენტანილი* ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებთან ერთად გამოიყენება პოსტოპერაციული ანალგეზიის ან მშობიარობის გაუმტკივარების მიზნით. ანალგეზიური და სედაციური ეფექტების გამო, ანესთეზიის დროს *ფენტანილი* ინტრავენურად მოიხმარება. ხელმისაწვდომია *ფენტანილის* ტრანსდერმული და ორალური ტრანსმუკოზული ფარმაცევტული ფორმები. ტრანსმუკოზული პრეპარატები სიმსივნური ტკივილის მოსახსნელად ენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებიც ტოლერანტულნი არიან ოპიოიდების მიმართ. ტრანსდერმული ფარმაცევტული ფორმებით ტკივილის მართვა დიდ სიფრთხილეს საჭიროებს, რადგან მათი გამოყენებისას აღწერილია ჰიპოვენტილაციის შემთხვევები. უკუნაჩვენებია ტრანსდერმული ფორმების დანიშვნა მწვავე და პოსტოპერაციული ტკივილის დროს [შენიშვნა: ტრანსდერმული ფარმაცევტული ფორმა წამლის რეზერვუარს წარმოქმნის კანში. იგი გვიან იწყებს მოქმედებას, დაახლოებით 12 საათის შემდეგ, მაგრამ ხანგრძლივად მოქმედებს]. *ფენტანილი* ციტოქრომ P4503A4 სისტემით მეტაბოლიზდება, ამიტომ ამ იზოენზიმის მაინჰიბირებელი წამლები ზრდის *ფენტანილის* ეფექტებს. *ფენტანილის* უდიდესი ნაწილი, აგრეთვე, მისი მეტაბოლიტები, ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. *მეპერიდინისაგან* განსხვავებით, *ფენტანილი* ავინროებს გულებს.

ვ. სუფენტანილი, ალფენტანილი და რემიფენტანილი

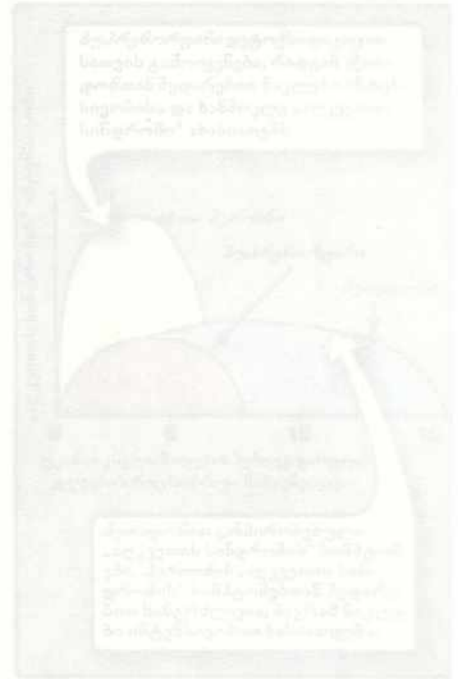
ფენტანილის მსგავსი სამი პრეპარატი *სუფენტანილი*, *ალფენტანილი* და *რემიფენტანილი* ერთმანეთისგან სიმძლავრითა

და მეტაბოლური დისპოზიციით განსხვავდება. *სუფენტანილი ფენტანილზე* ძლიერი პრეპარატია, ხოლო *ალფენტანილი* და *რემიფენტანილი* უფრო სუსტი საშუალებებია და მათ ხანმოკლე მოქმედება ახასიათებს. ისინი ქირურგიული პროცედურების დროს გამოიყენება, ანალგეზიისა და სედაციის მიზნით.

ზ. მეთადონი

მეთადონი ორალურად აქტიური, სინთეზური ოპიოიდია. მოქმედების ძალის მიხედვით *მორფინის* ეკვივალენტურია, თუმცა *მორფინთან* შედარებით, ეიფორიის გამომწვევის უფრო დაბალი უნარიტა და შედარებით ხანგრძლივი მოქმედებით ხასიათდება. *მეთადონის* მოქმედებაც განპირობებულია ოპიოიდური რეცეპტორების ალგზნებით. გარდა ამისა, იგი N-მეთილ-D-ასპარტატის რეცეპტორების (NMDA) ანტაგონისტი და ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორია. აქედან გამომდინარე, ის ეფექტურია, როგორც ნოციცეპტური ისე, ნეიროპათური ტკივილის დროს. მას მოახმარენ, აგრეთვე, *მორფინსა* და *ჰეროინზე* დამოკიდებულ პირებს, წამლის კონტროლირებადი შეწყვეტის მიზნით: პარენტერულ ოპიოიდებს ანაცვლებენ ორალური *მეთადონით*, შემდეგ კი *მეთადონის* მიწოდებასაც თანდათან და ნელ-ნელა წყვეტენ. *მეთადონიც* იწვევს ალკვეთის სინდრომს, თუმცა, *მეთადონის* შემთხვევაში, სხვა ოპიოიდების ალკვეთის სინდრომთან შედარებით, მისი ეს სინდრომი უფრო მსუბუქია, მაგრამ უფრო ხანგრძლივად მიმდინარეობს (დღეები და კვირები). *მორფინისაგან* განსხვავებით, ორალურად მიღების შემდეგ *მეთადონი* კარგად შეიწოვება. *მეთადონი მორფინის* მსგავსად, თუმცა *მორფინზე* ნაკლებად, იწვევს სანაღვლე გზებში წნევის ზრდასა და ყაბზობას.

პრეპარატთან ასოცირებული მრავალი ვარიაბელობის გასაგებად და *მეთადონის* სწორად გამოსაყენებლად აუცილებელია მისი ფარმაკოკინეტიკის ცოდნა. ორალურად მიღების შემდეგ *მეთადონი* კარგად შეიწოვება. მისი ბიოტრანსფორმაცია ღვიძლში მიმდინარეობს, ხოლო ორგანიზმიდან კი ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა. *მეთადონი* ძალზე ლიპოფილურია, რის გამოც აკუმულირდება ცხიმოვან ქსოვილში. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 12-დან 40 სთ-მდე მერყეობს. აღწერილია ნახევარდაშლის პერიოდის 150 სთ-მდე გახანგრძლივების შემთხვევებიც, თუმცა რეალური ანალგეზიის ხანგრძლივობა 4-8 სთ-ია. ამ გარემოებიდან გამომდინარე, პლაზმაში სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების დრო ყველა პაციენტის შემთხვევაში ინდივიდუალურია და 35 საათიდან 2 კვირამდე მერყეობს. განმეორებითი დოზებით გამოყენებისას შესაძლოა, გამოვლინდეს კუმულაცია, რაც ტოქსიკურობის მიზეზი ხდება. დოზის გადაჭარბება ვლინდება იმ შემთხვევაში, თუ ექიმი არ ითვალისწინებს *მეთადონის* ხანგრძლივ ნახევარდაშლის პერიოდს, ან *მეთადონსა* და სხვა ოპიოიდებს შორის არასრულ ჯვარედინ ტოლერანტობას, ან არ იცავს დოზების



სურათი 14.11
მეთადონის ფარმაკოკინეტიკა. მეთადონი
ეფექტურად ალგზნებს ოპიოიდ რეცეპტორებს, რაც
წვევს ანალგეზიას და ხანგრძლივ ანალგეზიას.
მეთადონი ასევე ანტაგონიზირებს NMDA რეცეპტორებს,
რაც იწვევს ანალგეზიას და ხანგრძლივ ანალგეზიას.

ტიტრაციის პრინციპებს, რაც აუცილებელია მისი აკუმულაციის პრევენციისთვის. *მეთადონის* მეტაბოლიზმში ციტოქრომ P450-ის მრავალი იზოენზიმი მონაწილეობს, რომელთაგან ზოგიერთს გენეტიკური პოლიმორფიზმი ახასიათებს. ამ მიზეზით, *მეთადონი* მრავალ ნამალთან ურთიერთქმედებს.

მეთადონიც მორფინის მსგავსად, ნამლის მიმართ ფიზიკურ დამოკიდებულებას იწვევს, მაგრამ მას აქტიური მეტაბოლიტები არ გააჩნია და ამიტომ ნაკლები ნეიროტოქსიკურობით ხასიათდება. *მეთადონი* ახანგრძლივებს QT ინტერვალს და ზოგჯერ იწვევს პარკუჭოვან არითმიას (*torsades de pointes*), სავარაუდოდ, გულის კალიუმის არხებზე გავლენის შედეგად. *მეთადონი* დიდი სიფრთხილით ენიშნებათ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ QT ინტერვალის გახანგრძლივების ოჯახური ან პერსონალური ანამნეზი, გარდა ამისა, პირებს, რომლებიც ღებულობენ QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელ ნამლებს.

თ. მეპერიდინი

მეპერიდინი სინთეზური, სუსტი ოპიოიდია. იგი არ არის *მორფინის* სტრუქტურული ანალოგი. *მეპერიდინი* მწვავე ტკივილის დროს ინიშნება. უპირატესად K ოპიოიდურ რეცეპტორების აგონისტია, თუმცა μ რეცეპტორების მიმართ აგონისტური აქტივობაც ახასიათებს. *მეპერიდინი* ძალზე ლიპოფილური და ანტიქოლინერგული ეფექტებით გამოირჩევა, ამიტომ სხვა ოპიოიდებზე ხშირად იწვევს დელირიუმს. *მორფინთან* და სხვა ოპიოიდებთან შედარებით *მეპერიდინი* ნაკლებად ხანგრძლივმოქმედი პრეპარატია. *მეპერიდინი* ღვიძლში N-დემეთილირებას ექვემდებარება და ნარმოქმნის აქტიურ მეტაბოლიტს (ნორმეპირიდინს), რომელიც ორგანიზმიდან შარდთან ერთად ექსკრეტირდება. ნორმეპირიდინი ნეიროტოქსიკურობით ხასიათდება და იწვევს დელირიუმს, ჰიპერრეფლექსიას, მიოკლონუსსა და კრუნჩხვას. ხანმოკლე მოქმედებისა და ძლიერი ნეიროტოქსიკურობის გამო, იგი ტკივილის ხანმოკლე (< 48 საათი) მართვისთვის ინიშნება. ზოგადად, ტკივილის სამართავად უპირატესობა სხვა ოპიოიდებს ენიჭება. *მეპერიდინის* დანიშვნა არ არის რეკომენდებული გერიატრულ პაციენტებში, თირკმელებისა და ღვიძლის უკმარისობის დროს, აგრეთვე, მან-ს ინჰიბიტორებთან ერთად. *მეპერიდინისა* და სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების კომბინირებულად გამოყენებისას შესაძლებელია განვითარდეს სეროტონინული სინდრომი.

IV. ნაწილობრივი აგონისტები და შერეული მოქმედების აგონისტ-ანტაგონისტები

ნაწილობრივი აგონისტი უკავშირდება ოპიოიდურ რეცეპტორს, მაგრამ სრულ აგონისტზე დაბალი შინაგანი აქტივობით

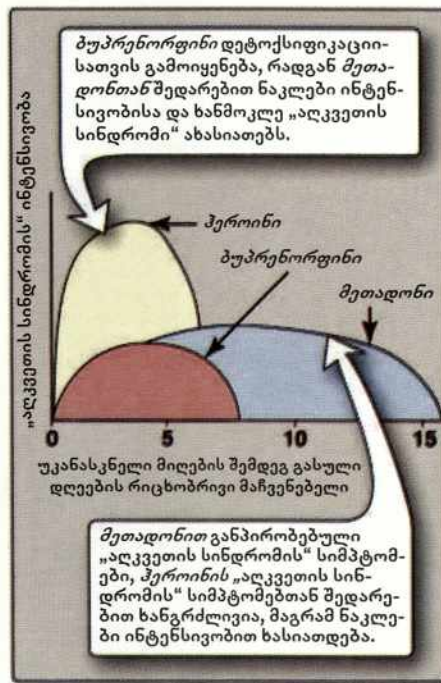
ხასიათდება. (იხ. თავი 2). ეს აგენტები ფარმაკოლოგიური „ჭერის ეფექტებით“ გამოირჩევა. წამლებს, რომლებიც ერთ-ერთ ოპიოიდურ რეცეპტორს ასტიმულირებს, მაგრამ აინჰიბირებს სხვა რეცეპტორს, შერეული მოქმედების აგონისტ-ანტაგონისტები ეწოდება. მათი ეფექტები დამოკიდებულია ოპიოიდების მოხმარების ანამნეზზე: თუ პაციენტს ოპიოიდი ადრე გამოყენებული არ აქვს, მაშინ აგონისტ-ანტაგონისტები აგონისტურ მოქმედებას ავლენს და ასეთ შემთხვევაში დასაშვებია მათი მოხმარება ანალგეზიის მიზნით. ოპიოიდებზე დამოკიდებულ პაციენტებში კი ქარბობს აგონისტ-ანტაგონისტების ანტაგონისტური ეფექტი, რის გამოც ისინი იწვევს ალკვეთის (აბსტინენციურ) სინდრომს.

ა. ბუპრენორფინი

ბუპრენორფინი μ (მიუ) ოპიოიდური რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტია. მორფინის გარეშე იგი მორფინის მსგავსად მოქმედებს, ხოლო მორფინზე დამოკიდებულ პირებში ალკვეთის (აბსტინენციურ) სინდრომს იწვევს. ბუპრენორფინი ძირითადად, დეტოქსიფიკაციისთვის ინიშნება, რადგან მეთადონთან შედარებით, ნაკლები ინტენსივობის, ხანმოკლე ალკვეთის სინდრომი ახასიათებს (სურათი 14.11). ბუპრენორფინის მაღალი დოზები კი იწვევს სუსტად გამოხატულ სედაციას, სუნთქვის დათრგუნვასა და ჰიპოტენზიას. მეთადონისაგან განსხვავებით, რომელიც მხოლოდ სპეციალურ კლინიკებშია ხელმისაწვდომი, დასაშვებია ბუპრენორფინის გამოყენება ამბულატორიული დეტოქსიფიკაციისა, ან შენარჩუნებისთვის. იგი სუბლინგვურად, პარენტერულად, ან ტრანსდერმულად მოიხმარება. μ (მიუ) რეცეპტორებთან მჭიდროდ შეკავშირების გამო, მას ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს. ბუპრენორფინის ტაბლეტები ოპიოიდებზე დამოკიდებულების სამკურნალოდ გამოიყენება. ხელმისაწვდომია მხოლოდ ბუპრენორფინის შემცველი (სუბუტექსი), აგრეთვე, ბუპრენორფინისა და ნალოქსონის კომბინირებული ტაბლეტები (სუბოქსონი). ნალოქსონის დამატების მიზანი ინტრავენური ბუპრენორფინის მიმართ დამოკიდებულების განვითარების პრევენციაა. ბუპრენორფინის საინექციო და ტრანსდერმალური (კვირაში ერთხელ გამოსაყენებელი) ფორმები ინიშნება საშუალო და მძიმე ტკივილის შემთხვევაში. იგი ღვიძლში მეტაბოლიზდება, ორგანიზმიდან კი ნაღველთან და შარდთან ერთად გამოიყოფა. ბუპრენორფინის არასასურველი გვერდითი მოვლენებია: სუნთქვის დეპრესია (რომელიც ნალოქსონით მკურნალობას ადვილად არ ექვემდებარება), არტერიული წნევის დაქვეითება (იშვიათად მატება), გულისრევა და თავბრუსხვევა.

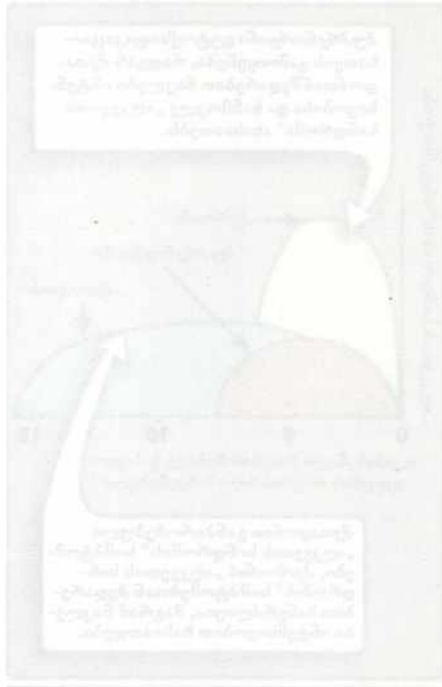
ბ. პენტაზოცინი

პენტაზოცინი K (კაპა) რეცეპტორების აგონისტი, იმავდროულად, μ (მიუ) და δ (დელტა) რეცეპტორების სუსტი ანტაგონისტია. პენტაზოცინის ანალგეზიურ ეფექტს მისი ზურგის



სურათი 14.11

პეროინის, ბუპრენორფინისა და მეთადონის ეკვივალენტური დოზების მიღების სწრაფად შეწყვეტის შემდეგ განვითარებული „ალკვეთის სინდრომის“ ინტენსივობა.



ტვინის რეცეპტორებზე მასტიმულირებელი გავლენა განაპირობებს. იგი ზომიერი ინტენსივობის ტკივილის დროს გამოიყენება. ორგანიზმში *პენტაზოცინი* ორალურად ან პარენტერალურად შეჰყავთ. ის *მორფინთან* შედარებით, ნაკლებად იწვევს ეიფორიას. *პენტაზოცინის* მაღალი დოზები თრგუნავს სუნთქვას და აქვეითებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის აქტივობას. მაღალი დოზებით გამოყენება იწვევს არტერიული წნევის მატებას, ჰალუცინაციებს, ლამის კომარებს, დისფორეას, ტაქიკარდიასა და თავბრუსხვევას. ამ თვისებებიდან გამომდინარე, მისი გამოყენება შეზღუდულია. *პენტაზოცინი* აქვეითებს თირკმელების სისხლით მომარაგებას. ზოგიერთი ოპიოიდური რეცეპტორის მიმართ ანტაგონისტური მოქმედების მიუხედავად, *პენტაზოცინი* ვერ ეწინააღმდეგება *მორფინით* განპირობებულ სუნთქვის დათრგუნვას, თუმცა, *მორფინზე* დამოკიდებულ პირებში იწვევს ალკეეთის (აბსტინენციურ) სინდრომს. *პენტაზოცინის* განმეორებითი გამოყენება ასოცირებულია წამალზე დამოკიდებულების განვითარებასა და ტოლერანტობასთან. სტენოკარდიის დროს *პენტაზოცინი* ზრდის წნევას აორტასა და ფილტვის არტერიაში, რის შედეგადაც იზრდება დატვირთვა გულზე, ამიტომ გულის იშემიური დაავადების შემთხვევაში, მისი გამოყენების დროს დიდი სიფრთხილეა საჭირო.

გ. ნალბუფინი და ბუტორფანოლი

ბუტორფანოლი და *ნალბუფინი* ოპიოიდური რეცეპტორების შერეული, აგონისტ-ანტაგონისტებია. *პენტაზოცინის* მსგავსად, ქრონიკული ტკივილის საკონტროლოდ *ნალბუფინისა* და *ბუტორფანოლის* გამოყენებაც შეზღუდულია. ხელმისაწვდომია *ბუტორფანოლის* ნაზალური ფორმა, რომელიც თავის ძლიერი ტკივილის დროს მოიხმარება, მაგრამ ასოცირებულია წამლის მიმართ დამოკიდებულებასთან. არც ერთი მათგანის ორალური ფარმაცევტული ფორმა ხელმისაწვდომი არ არის. *ნალბუფინს* *პენტაზოცინისაგან* განსხვავებით, ფსიქომიმეტიური (ფსიქოზის მსგავსი სიმპტომები) მოვლენები ნაკლებად ახასიათებს. *პენტაზოცინისა* და *ბუტორფანოლისაგან* განსხვავებით, *ნალბუფინი* არ ახდენს გავლენას გულზე და არ ზრდის არტერიულ წნევას. სამივე მედიკამენტის დადებითი მახასიათებელი არის ის, რომ მათ დამთრგუნველ გავლენას სუნთქვაზე „ჭერის“ ეფექტი ახასიათებს.

V. სხვა ანალგეზიური საშუალებები

ა. ტაპენტადოლი

ტაპენტადოლი ცენტრალურად მოქმედი ანალგეზიური საშუალებაა. ის μ (მიუ) ოპიოიდურ რეცეპტორებს უკავშირდება. ამასთანავე, ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორია.

იგი, როგორც მწვავე ისე, ქრონიკული, ზომიერი და ძლიერი ინტენსივობის ტკივილის მართვისთვის გამოიყენება. *ტაპენტადოლს* უმნიშვნელო ფარმაცოკინეტიკური ნამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. ის ძირითადად, გლუკურონიდაციის გზით მეტაბოლიზდება, ამიტომ CYP450 ფერმენტულ სისტემაზე გავლენას არ ახდენს. *ტაპენტადოლი* აქტიურ მეტაბოლიტს არ წარმოქმნის, ამიტომ თირკმელების მსუბუქი და ზომიერი უკმარისობის დროს დოზის დაქვეითებას არ საჭიროებს. *ტაპენტადოლის* დანიშვნა რეკომენდებული არ არის იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც ღებულობენ მამო-ს ინჰიბიტორებს, არც მამო-ს ინჰიბიტორის შეწყვეტიდან 14 დღის განმავლობაში. ხელმისაწვდომია *ტაპენტადოლის* დაუყოვნებლივ და ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფარმაცევტული ფორმები.

ბ. ტრამადოლი

ცენტრალურად მოქმედი ანალგეზიური საშუალებაა *ტრამადოლი* μ (მიუ) ოპიოიდურ რეცეპტორებს უკავშირდება. იგი ციტოქრომ P450 2D6 სისტემის მიერ მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს ექვემდებარება და აქტიურ მეტაბოლიტს წარმოქმნის, რომელსაც „მშობელ“ ნამალზე გაცილებით მაღალი აფინურობა ახასიათებს μ (მიუ) ოპიოიდურ რეცეპტორთა მიმართ. ის ამასთანავე, ნორეპინეფრინისა და სეროტონინის უკუმიტაცების სუსტი ინჰიბიტორია. *ტრამადოლი* ზომიერი და საშუალო სიმძიმის ტკივილის მართვისთვის ინიშნება. იგი *მორფინთან* შედარებით ნაკლებად თრგუნავს სუნთქვის ცენტრს. *ნალოქსონი* მხოლოდ ნაწილობრივ აბათილებს *ტრამადოლით*, ან მისი აქტიური მეტაბოლიტით განპირობებულ ანალგეზიას. *ტრამადოლის* გამოყენებისას აღწერილია ანაფილაქტოიდური რეაქციები. დაფიქსირებულია კრუნჩხვის შემთხვევებიც, განსაკუთრებით სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორებთან და ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტებთან ერთად გამოყენებისას, აგრეთვე, *ტრამადოლის* დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში. μ ოპიოიდური რეცეპტორების სხვა აგონისტების მსგავსად, *ტრამადოლიც* ასოცირებულია არასამედიცინო გამოყენებასთან და ნამალდამოკიდებულებასთან.

VI. ანტაგონისტები

ოპიოიდური ანტაგონისტები ოპიოიდურ რეცეპტორებს მაღალი აფინურობით უკავშირდება, მაგრამ რეცეპტორთან დაკავშირებულ საპასუხო რეაქციებს ვერ ააქტიურებს. ნორმალურ ინდივიდებში ოპიოიდური ანტაგონისტები არ იწვევს გამოხატულ გვერდით მოვლენებს, მაგრამ ოპიოიდებზე დამოკიდებულ პირებში ისინი სწრაფად აბათილებს *მორფინის* და მისი მსგავსი μ რეცეპტორის ნებისმიერი აგონისტის მოქმედებას, ამიტომ ხელს

ფაზა I: 8 საათამდე



შფოთვა

სწრაფვა
ოპიოიდების მიმართ

ფაზა II: 8-24 საათი



შფოთვა



უძილობა

კუჭ-ნაწლავის
ტრაქტის დარღვევა

რინორეა

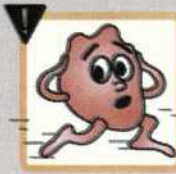


მიდრიაზი



დიაფორეზი

ფაზა III: 3 დღემდე



ტაქიკარდია

გულისრევა,
ლებინება

ჰიპერტენზია



ფალარათი



ცხელება



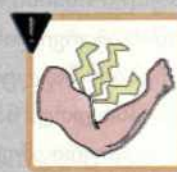
შემცივნება



ტრემორი



კრუნჩხვა



კუნთების სპაზმი

სურათი 14.12

ოპიოიდების ალკვეთის (აბსტინენციური) სინდრომი.

უწყობს ოპიოიდების ალკვეთის (აბსტინენციური) სინდრომის გამოვლენას. **სურათზე 14.12** მოცემულია ოპიოიდური „ალკვეთის სინდრომის“ ნიშნები და სიმპტომები.

ა. ნალოქსონი

ნალოქსონი გამოიყენება ოპიოიდების დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში, კომისა და სუნთქვის დათრგუნვის საწინააღმდეგოდ. იგი სწრაფად აძევებს ოპიოიდების მოლეკულებს რეცეპტორიდან და ამიტომ, *მორფინით* მონამგლის შემთხვევაში, *მორფინით* განპირობებული მოვლენების დათრგუნვის უნარი აქვს. ნალოქსონის ინტრავენური ინექციიდან 30 წამში *მორფინით* მონამგლისთვის დამახასიათებელი სიმპტომატიკა (კომა და სუნთქვის დათრგუნვა) უკან იხევს, შესაბამისად, პაციენტი სწრაფად ფხიზლდება და ცნობიერებაც უბრუნდება.

ნალოქსონის ნახევარდაშლის პერიოდი 30-81 წთ-ია. პრეპარატის შედარებით ხანმოკლე ეფექტის გამო, მისი ინექციიდან გარკვეული პერიოდის შემდეგ შესაძლოა, კვლავ განვითარდეს სუნთქვის დათრგუნვა. ნალოქსონი μ (მიუ), κ (კაპა) და δ (დელტა) რეცეპტორების ანტაგონისტია, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ κ (კაპა) რეცეპტორებთან შედარებით, μ (მიუ) რეცეპტორების მიმართ მისი აფინურობა 10-ჯერ მაღალია. ამ თვისებით აიხსნება ის ფაქტი, რომ ნალოქსონი ძალზე სწრაფად ხსნის სუნთქვით დეპრესიას და მინიმალურად მოქმედებს ზურგის ტვინის κ (კაპა) რეცეპტორების სტიმულაციით განპირობებულ ანალგეზიაზე. ნორმალურ ინდივიდებში ნალოქსონი არ იწვევს ფარმაცოლოგიურ მოვლენებს, მაგრამ ოპიოიდებზე დამოკიდებულ პირებში იწვევს ოპიატების აღკვეთის (აბსტინენციური) სინდრომს. სწორედ ამიტომ ინტრავენურ ოპიოიდებზე დამოკიდებულებისგან განკურნების მიზნით ნალოქსონი კომბინირებულია ორალურ ოპიოიდებთან.

ბ. ნალტრექსონი

ნალტრექსონი მოქმედებს ნალოქსონის მსგავსად, თუმცა უფრო ხანგრძლივად, ამიტომ ნალტრექსონის ერთჯერადი ორალური დოზა პარენტერალურად მიღებული ჰეროინის ეფექტების ბლოკირებას 24 საათის განმავლობაში ახდენს. კლონიდინთან (ზოგჯერ კი ბუპრენორფინთან) კომბინირებულ ნალტრექსონს ოპიოიდების სწრაფი დეტოქსიფიკაციისთვის იყენებენ. მას უცნობი მექანიზმით განპირობებული ალკოჰოლიზმის სამკურნალო ეფექტიც ახასიათებს, თუმცა ალკოჰოლიზმის მკურნალობისას უპირატესობა ბენზოდიაზეპინებსა და კლონიდინს ენიჭება. ნალტრექსონი ჰეპატოტოქსიკური პრეპარატია.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

14.1. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში მიიყვანეს ახალგაზრდა ქალი. მას აღენიშნება ცნობიერების დაბინდვა, გუგების შევიწროება და სუნთქვის დათრგუნვა. ანამნეზიდან გამომდინარე, პაციენტს ოპიოიდებით მონამვლა დაუდგინდა. ქვემოთ ჩამოთვლილი ფენანტრენის ნაწარმებიდან რომლის ეფექტების სრულ და დაუყოვნებლივ გაბათილებას იწვევს ნალოქსონი?

- ა. მეპერიდინი;
- ბ. მორფინი;
- გ. ბუპრენორფინი;
- დ. ფენტანილი.

სწორი პასუხია ბ. მორფინი ფენანტრენის ნაწარმია და მისი გადაჭარბებული დოზით მიღების შემთხვევაში, ნალტრექსონი ინიშნება. ნალტრექსონი აძევებს ოპიოიდებს რეცეპტორებიდან, მაგრამ ზოგჯერ ვერ აღწევს სასურველ ეფექტს. მეპერიდინი ფენილპიპერიდინია (და არა ფენანტრენის ნაწარმი) და მისი მეტაბოლიტის, ნორმეპერიდინის მიერ გამოწვეულ მოვლენებს ნალტრექსონი ვერ ეწინააღმდეგება. ბუპრენორფინით პროვოცირებულ მოვლენებს ნალოქსონი მხოლოდ ნაწილობრივ აბათილებს ნალოქსონი ეფექტურია ფენტანილით მონამვლისას, მაგრამ ფენტანილი ფენილპიპერიდინი და არა – ფენანტრენის ნაწარმი.

14.2. 76 წლის ქალი, ხერხემლის ლუმბალური ნაწილის კომპრესიული მოტეხილობის გამო, უჩივის ძლიერ ტკივილს. მას თირკმელების უკმარისობაც აღენიშნება. ტრამადოლი არ აყუჩებს ტკივილს. გადაწყდა, რომ დაენიშნოს ოპიოიდი. ქვემოთ ჩამოთვლილი ოპიოიდებიდან რომელია საუკეთესო არჩევანი ამ პაციენტისათვის?

- ა. მეპერიდინი;
- ბ. ფენტანილის ტრანსდერმული ფორმა;
- გ. ჰიდროკოდონი;
- დ. მორფინი.

14.3. ფენტანილის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ფენტანილი მორფინზე 100-ჯერ ძლიერია;
- ბ. ნალოქსონი აბათილებს ფენტანილის ალკვეთის სინდრომს;
- გ. ფენტანილის აქტიური მეტაბოლიტი ინვევს კრუნჩხვას;
- დ. ფენტანილი ეფექტურია ორალურად მიღების შემდეგ.

14.4. 56 წლის პაციენტმა მრავალჯერ მიმართა კლინიკას ტკივილის გამო. მას სპინალური სტენოზით განპირობებული მეორადი რადიკულოპათია აღენიშნება და წლების განმავლობაში უტარდება ნეიროპათიული ტკივილის საწინააღმდეგო ტრადიციული მკურნალობა – ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებითა და კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებებით, თუმცა, უშედეგოდ. რომელი ოპიოიდის მოქმედების მექანიზმი იძლევა ორივე ტიპის ტკივილის (როგორც ნოციცეპტური ისე, ნეიროპათიული) საწინააღმდეგოდ მისი გამოყენების საშუალებას.

- ა. მეპერიდინი;
- ბ. ოქსიმორფინი;
- გ. მორფინი;
- დ. მეთადონი.

სწორი პასუხია გ. ამ შემთხვევაში საუკეთესო არჩევანია ჰიდროკოდონი. იგი უნდა დაინიშნოს დაბალი დოზით, ეფეტურობისა და გვერდითი მოვლენების გულმოდგინე მეთვალყურეობის ქვეშ. მეპერიდინი არ ინიშნება ქრონიკული ტკივილისა და თირკმელების უკმარისობის შემთხვევაში. ტრანსდერმული ფორმა ამ პაციენტისათვის მიზანშეწონილი არ არის, რადგან იგი პირველად იღებს ოპიოიდს, გარდა ამისა, მწვავე (და არა ქრონიკული) ტკივილი აღენიშნება. ამ პაციენტისათვის არც მორფინის დანიშვნაა მიზანშეწონილი, რადგან თირკმელების უკმარისობა მორფინის აქტიური მეტაბოლიტის დაგროვებით ხასიათდება.

სწორი პასუხია ა. ფენტანილი μ ოპიოიდური რეცეპტორების მიმართ ძლიერი სელექციური აქტივობით ხასიათდება. ნალოქსონი ოპიოიდური ანტაგონისტია და ინდივიდის ოპიოიდებზე დამოკიდებულების შემთხვევაში პროვოცირებს „ალკვეთის სინდრომს.“ მეპერიდინი ოპიოიდი და მისი აქტიური მეტაბოლიტი, ნორმეპერიდინი ინვევს კრუნჩხვას. ფენტანილი ღვიძლში პრესისტემურ ელიმინაციას ექვემდებარება, ამიტომ ორალურად მიღებისას აქტიური არ არის. მაღალი ლიპოფილურობის გამო, ხელმისაწვდომია ფენტანილის მრავალი ფარმაცევტული ფორმა, მათ შორის ბუკალური, ტრანსმუკოზური და ტრანსდერმული.

სწორი პასუხია დ. სხვა ოპიოიდებისაგან განსხვავებით, მეთადონი უნიკალური მოქმედების მექანიზმით ხასიათდება: მართალია იგი μ ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტია, მაგრამ ამასთანავე NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტია, რაც ხელს უწყობს ნეიროპათიული ტკივილის მკურნალობას და ოპიოიდების მიმართ ტოლერანტობის პრევენციას. ნეიროპათიური ტკივილის მართვა შესაძლებელია μ ოპიოიდური რეცეპტორების სხვა აგონისტებითაც, მაგრამ ეფექტის მისაღწევად საჭიროა მათი მაღალი დოზების გამოყენება. ნეიროპათიური ტკივილის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებად ისეთი დამატებითი საშუალებები მოიაზრება, როგორებიც არის ანტიდეპრესანტები და კრუნჩხვის საწინააღმდეგო პრეპარატები.

14.5. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი მეთადონთან მიმართებაში?

- ა. ანალგეზიის საჭიროების უმრავლეს შემთხვევაში მეთადონი ინიშნება უმნიშვნელო წამალთშორისი ურთიერთქმედებების გამო;
- ბ. მეთადონს მორფინის ექვიანალგეზიური სიმძლავრე ახასიათებს;
- გ. მეთადონის ანალგეზიური ეფექტი ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდზე გაცილებით ხანმოკლეა;
- დ. თირკმელების დისფუნქციის დროს ორგანიზმში მეთადონის აქტიური მეტაბოლიტი გროვდება.

14.6. ქვემოთ ჩამოთვლილი ოპიოიდებიდან რომელია ცხიმში ყველაზე ნაკლებად ხსნადი?

- ა. ფენტანილი;
- ბ. მეთადონი;
- გ. მეპერიდინი;
- დ. მორფინი.

14.7. 64 წლის მამაკაცს ესაჭიროება მენჯ-ბარძაყის სახსრის პროტეზირება. იგი იღებს CYP450 ფერმენტული სისტემით მეტაბოლიზებულ მრავალ წამალს. ქვემოთ ჩამოთვლილი ოპიოიდებიდან ყველაზე ნაკლებად რომელი ურთიერთქმედებებს CYP450 ფერმენტული სისტემის სუბსტრატ წამლებთან?

- ა. მეთადონი;
- ბ. ოქსიმორფონი;
- გ. ოქსიკოდონი;
- დ. ჰიდროკოდონი.

14.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი ოპიოიდებიდან რომელს აირჩევთ ნეიროპათიური ტკივილის სამკურნალოდ?

- ა. მორფინი;
- ბ. ტაპენტადოლი;
- გ. კოდეინი;
- დ. ბუპრენორფინი.

სწორი პასუხია გ. მეთადონით განპირობებული ანალგეზიის ხანგრძლივობა გაცილებით ხანმოკლეა მისი ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდზე, რაც ასოცირებულია წამლის დაგროვების, სუნთქვის დათრგუნვისა და სიკვდილის რისკთან. მეთადონის ექვიანალგეზიური სიმძლავრე ვარიაბელურია და მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, ამიტომ მეთადონის დანიშნის უფლება მხოლოდ მეთადონის ფარმაკოდინამიკისა და ფარმაკოკინეტიკის ზედმინვენით კარგად მცოდნე ექიმს აქვს. მეთადონი მრავალი წამალთშორისი ურთიერთქმედებით ხასიათდება, რადგან მის მეტაბოლიზმში ღვიძლის მრავალი ფერმენტია ჩართული. მეთადონს არ გააჩნია აქტიური მეტაბოლიტი, რაც თირკმელების უკმარისობის დროს მისი გამოყენების საშუალებას იძლევა.

სწორი პასუხია დ. ჩამოთვლილ ოპიოიდებს შორის მორფინი ყველაზე ნაკლებად იხსნება ცხიმში. ფენტანილი, მეთადონი და მეპერიდინი ძალზე ლიპოფილური ნაერთებია.

სწორი პასუხია ბ. ოქსიმორფონი გლუკურონიდაციის მეშვეობით მეტაბოლიზდება, ამიტომ იგი არ ურთიერთქმედებს CYP450 ფერმენტული სისტემის სუბსტრატ წამლებთან. პასუხებში მოცემული სხვა ოპიოიდები CYP ერთი ან ერთზე მეტი ფერმენტის მეშვეობით მეტაბოლიზდება, ამიტომ წამალთშორისი ურთიერთქმედების მაღალი რისკი ახასიათებს.

სწორი პასუხია ბ. ტაპენტადოლი ორმაგად მოქმედებს: იგი μ ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტია, მაგრამ ამასთანავე თრგუნავს ნორეპინეფრინის უკუმიტაცებას, ამიტომ ნეიროპათიური ტკივილის სამკურნალოდ ინიშნება. მორფინსა და ბუპრენორფინსაც ახასიათებს ნეიროპათიური ტკივილის საწინააღმდეგო გარკვეული აქტივობა, მაგრამ ისინი პირველი რიგის არჩევის პრეპარატები არ არის. კოდეინი ქრონიკული ტკივილის სამართავად არ ინიშნება.

14.9. 64 წლის მამაკაცს ავტოკატასტროფის შედეგად კიდურების მრავლობითი მოტეხილობა აღენიშნება. კლინიკიდან განერის წინ მას დაენიშნა ორალური მორფინი. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან მორფინთან ერთად რომელი ორალური პრეპარატის ხანგრძლივად გამოყენებაა მიზანშეწონილი?

- ა. დიფენჰიდრამინი;
- ბ. მეთილფენიდატი;
- გ. დოკუზატის ნატრიუმი სინემაქთან ერთად;
- დ. დოკუზატის ნატრიუმი.

14.10. 57 წლის მამაკაცი 2 წელია იღებს ოქსიკოდონს, ქრონიკული არასიმსივნური ტკივილის მართვის მიზნით. ბოლო ხანებში იგი უჩივის ტკივილს დღის საათებში. ქვემოთ ჩამოთვლილი ოპიოიდებიდან რომელია ხანმოკლე მოქმედების, რის გამოც მიზანშეწონილი იქნება ამ პაციენტისათვის მისი დანიშვნა?

- ა. მეთადონი;
- ბ. პენტაზოცინი;
- გ. ჰიდროკოდონი;
- დ. ნალბუფინი.

სწორი პასუხია გ. ოპიოიდები ინვევს ყაბზობას, რომლის მიმართ ტოლერანტობა არ ყალიბდება, ამიტომ ოპიოიდის მიღების დაწყებამდე აუცილებელია მისი გვერდითი მოვლენის, ყაბზობის პრევენცია. ოპიოიდებით განპირობებული ყაბზობის პრევენციისთვის რეკომენდებულია ფეკალური მასის დამარბილებელი და ნაწლავების მასტიმულირებელი საშუალებების მიღება, ამიტომ ის დოკუზატის ნატრიუმთან და სინემაქთან ერთად ინიშნება. ეფექტის მიღწევა მხოლოდ დოკუზატის ნატრიუმის გამოყენებით შეუძლებელია. ოპიოიდებით მკურნალობის დაწყებისას შესაძლოა, გამოვლინდეს ურტიკარია (ჰისტამინის არაიმუნოლოგიური გამოთავისუფლების გამო), რისი პრევენციაც შესაძლებელია დიფენჰიდრამინით. ზოგიერთ შემთხვევაში, როდესაც ოპიოიდები მნიშვნელოვან სედაციას ინვევს, მკურნალობის კურსში მეთილფენიდატიცსაც რთავენ.

სწორი პასუხია გ. ჰიდროკოდონი ყველაზე ხშირად გამოყენებული ხანმოკლე მოქმედების ოპიოიდია, რომელიც ხელმისაწვდომია კომბინირებული პრეპარატის სახით აცეტამინოფენთან და იბუპროფენთან ერთად. განსაკუთრებული ფარმაკოკინეტიკის გამო მეთადონის რეგულარულად მიღება არ შეიძლება და მისი დანიშვნის უფლება მხოლოდ მეთადონის გამოყენების სპეციფიკის კარგად მცოდნე, გამოცდილ ექიმს აქვს. პენტაზოცინი და ნალბუფინი აგონისტ/ანტაგონისტებია, ამიტომ მ რეცეპტორების სრული აგონისტების, მაგ.: ოქსიკოდონის, მუდმივი მოხმარების დროს ისინი „ალკვეთის“ სინდრომს გამოიწვევს.

წამალდამოკიდებულების განვითარების პოტენციალით გამორჩეული საშუალებები

კაროლ მოტიკა, ჯოზეფ სპილანი

15

I. შესავალი

სიდუხჭირით გამოწვეული უსასოებისგან დროებით თავის დასაღწევად ბიჭი ისუნთქავს საღებავის ორთქლს; ბანდიტური დაჯგუფების ახალი წევრი კი ამ ბანდის სრულფასოვან წევრად თავის წარმოსაჩენად, მის ძველ წევრებთან ერთად ეწევა „კრეკს“; წამლისაგან გამოწვეული შეგრძნებების გამოსაცდელად ცნობის-მოყვარე გოგონა ყლაპავს „მოლის“; ანმეოს დასავეწყებლად და წარსულის მოგონებების შესანარჩუნებლად მარტოხელა ქვრივი ყოველდღიურად ერთ ჭიქა ბურბონს სვამს. ზემოთ აღწერილი ყველა შემთხვევა ქიმიური ნაერთების არასამედიცინო მიზნით, ბოროტად გამოყენების მაგალითებია. თრობის ან გუნება-განწყობის გაუმჯობესების მიზნით წამლებისა და ალკოჰოლის ჭარბად ან ბოროტად გამოყენებას წამლის მიმართ დამოკიდებულება ეწოდება. არასამედიცინო მიზნით ხშირად გამოყენებადი ნაერთების ნუსხა მოცემულია **სურათზე 15.1**.

მსოფლიო ისტორია წამლის მიმართ დამოკიდებულების მრავალ ფორმას იცნობს; ნარკოტიკული საშუალებებისადმი ხიბლი დღესაც არ გამქრალა. 2012 წლის მონაცემების მიხედვით აშშ-ში დაახლოებით 24 მილიონი ადამიანი, 12 წელს ზემოთ ასაკის პოპულაციის 9%, ნარკოტიკული ნივთიერებების ამა თუ იმ ფორმის რეგულარული მომხმარებელია (**სურათი 15.2**). ნარკოტიკული ნივთიერებები პროგრესულად ძლიერდება, ეფექტური ხდება აგრეთვე მათი ორგანიზმში შეყვანის გზები, ეს კი ზრდის წამლის მიმართ დამოკიდებულების განვითარებისა და ტოქსიკურობის რისკს (**სურათი 15.3**). წიგნის მოცემულ თავში განხილულია დამოკიდებულების პოტენციალით გამორჩეული ნაერთების გამოყენების მეთოდების, მოქმედების მექანიზმებისა და კლინიკური გამოვლინების ზოგიერთი მაგალითი.

II. სიმპტომომიმატური საშუალებები

სიმპტომომიმატური საშუალებები იმეორებს სიმპტომიკური ნერვული სისტემის ეფექტებს და იწვევს „ბრძოლისა და ფრენის“ მსგავს საპასუხო რეაქციას. ჩვეულებრივ, სიმპტომომიმატური პრეპარატები ზრდის ადრენერგული ტრანსმიტერების კონცენტრაციას მათი

მასტიმულირებადი საშუალებები

ამფეტამინები

კოკაინი

მეთილენდოქსიმეთამფეტამინი (MDMA)

სინთეზური კათინონები („აბა ზანის მარილები“)

ჰალუცინოგენები

ლი ზერგის მჟავას დიეთილამინი (LSD)

მარიხუანა

სინთეზური კანაბინოიდები

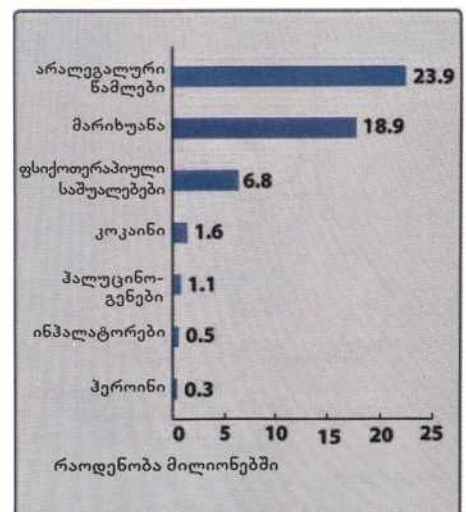
არასამედიცინო მიზნით გამოყენებადი სხვა საშუალებები

ეთანოლი

აფთიაქიდან რეცეპტით გასაცემი წამლები (განსაკუთრებით ოპიოიდები)

სურათი 15.1

არასამედიცინო მიზნით ხშირად გამოყენებადი ნაერთების კლასიფიკაცია.



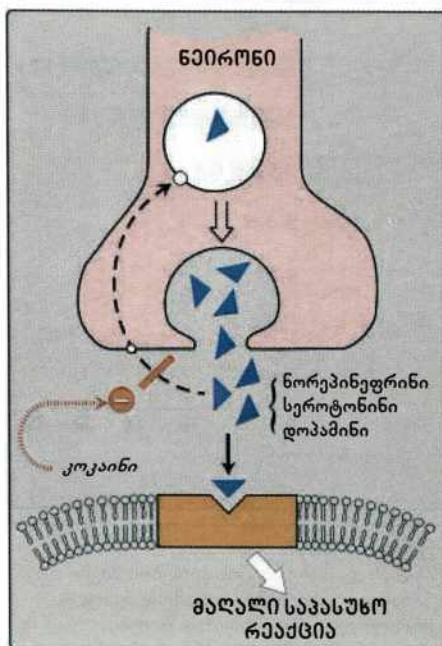
სურათი 15.2

12 წლის და მეტი ასაკის პირების მიერ არასამედიცინო მიზნით გამოყენებული აკრძალული წამლების (მათ შორის, მარიხუანა/ჰაშიში, კოკაინი, პეროინი, ჰალუცინოგენები, ინჰალატორები და აფთიაქიდან რეცეპტით გასაცემი ფსიქოთერაპიული საშუალებები).



სურათი 15.3

არასამედიცინო მიზნით ხშირად გამოყენებული ნამლების ფიზიკური დამოკიდებულების გამოწვევის შედარებითი პოტენციალი.



სურათი 15.4

კოკაინის მოქმედების მექანიზმი.

მოქმედების ადგილებში (სურათი 15.4) და ინვესტს ტაქიკარდიას, ჰიპერტენზიას, ჰიპერთერმიასა და ტაქიპნოეს. ზოგი მათგანი ბუნებრივი წარმოშობისაა (მაგ.: მცენარეული), ზოგი კი ლეგალურ და არალეგალურ ლაბორატორიებში მზადდება. მასტიმულირებელი ეფექტების გარდა, ისინი სიამოვნების მძაფრ შეგრძნებას ინვესტს, შესაბამისად, მათი დამოკიდებულების პოტენციალი მაღალია და შავ ბაზარზე სიძვირის გამო, მავანთა და მავანთა უზარმაზარი თანხობრივი მოგების წყარო გახლავთ.

ა. კოკაინი

კოკაინის წყაროა *erythroxylon coca*-ს ბუჩქები. ისინი სამხრეთ ამერიკის ანდების მთისწინეთზე ხარობს. კოკაინი აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის ნეირონულ უკუმიტაცებას, ზრდის სინაფსში ხელმისაწვდომი კატექოლამინების რაოდენობას, ამით ის ასტიმულირებს ცნს-ს. ადამიანის თავის ტვინის სიამოვნების ცენტრის კოკაინით სტიმულირების სავარაუდო მექანიზმი დოპამინისა და სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბირებაა. ორალურად მიღებული კოკაინის ბიოშელწევადობა მინიმალურია, ამიტომ კოკაინის ჰიდროქლორიდი ორგანიზმში შეჰყავთ ან ინტრანაზალურად, ან მონევის საშუალებით, ან კი ინექციის სახით. კოკაინის ფხვნილი გაცხელებისას იშლება, ამიტომ მონევის დროს მისი ეფექტი იკარგება, თუმცა კოკაინის ალკალიდურ ფორმას, „კრეკს“, ხშირად ენევიან. მონევა ყველაზე ეფექტური გზაა, რადგან კოკაინი მაღალპერფუზირებადი ფილტვებიდან ძალზე სწრაფად გადადის თავის ტვინში. ეს კი ინვესტს ინტენსიურ ეიფორიას, რომელსაც სწრაფადვე მოჰყვება ინტენსიური დისფორია. კოკაინის ამ ფორმის მიმართ ძლიერი დამოკიდებულების განვითარების ერთ-ერთი მიზეზია დაუყოვნებლივი დადებითი შეგრძნებების სწრაფი შეცვლა უარყოფითი შეგრძნებებით. თანხობრივი მონაგების ზრდის მიზნით, მავანთა და მავანთა შემწეობით „ქუჩის კოკაინის“ ფხვნილისა და „კრეკის“ შემცველობა, ისე როგორც სხვა ნარკოტიკების, ჩვეულებრივ, ფალსიფიცირებულია.

კოკაინით მონამვლის სიმპტომების მიზეზი არა მხოლოდ პრეპარატის ტოქსიკურობაა, ამას გარკვეულწილად პრეპარატის დანამატებიც ინვესტს – მაგ.: ქუჩაში ნაპოვნი კოკაინის ნიმუშები შეიცავს შინაური ცხოველებისთვის (ძროხებისა და ღორებისათვის) განკუთვნილ ანტიჰელმინთურ საშუალებას *ლევალიზოლს*, რომელიც პროვოცირებს აგრანულოციტოზს, ნეიტროფილების მნიშვნელოვან დაქვეითებას, იმუნური სისტემის ფუნქციის დასუსტებასა და ოპორტუნისტული ინფექციისადმი მიდრეკილებას. ყოველივე ეს აღენიშნებათ კოკაინის მომხმარებლებს. მათ ხშირად სჭირდებათ გადაუდებელი დახმარება, რადგან აწუხებთ ფსიქიატრიული დარღვევები (კოკაინური დისფორიით განპირობებული დეპრესია, აჟიტირება/პარანოია), კრუნჩხვა, ჰიპერთერმია და ტივილი გულმკერდის არეში. კოკაინით განპირობებული ჰიპერთერმია ცნს-ის გადაჭარბებული სტიმულაციის შედეგია, ის ინვესტს სითბოს

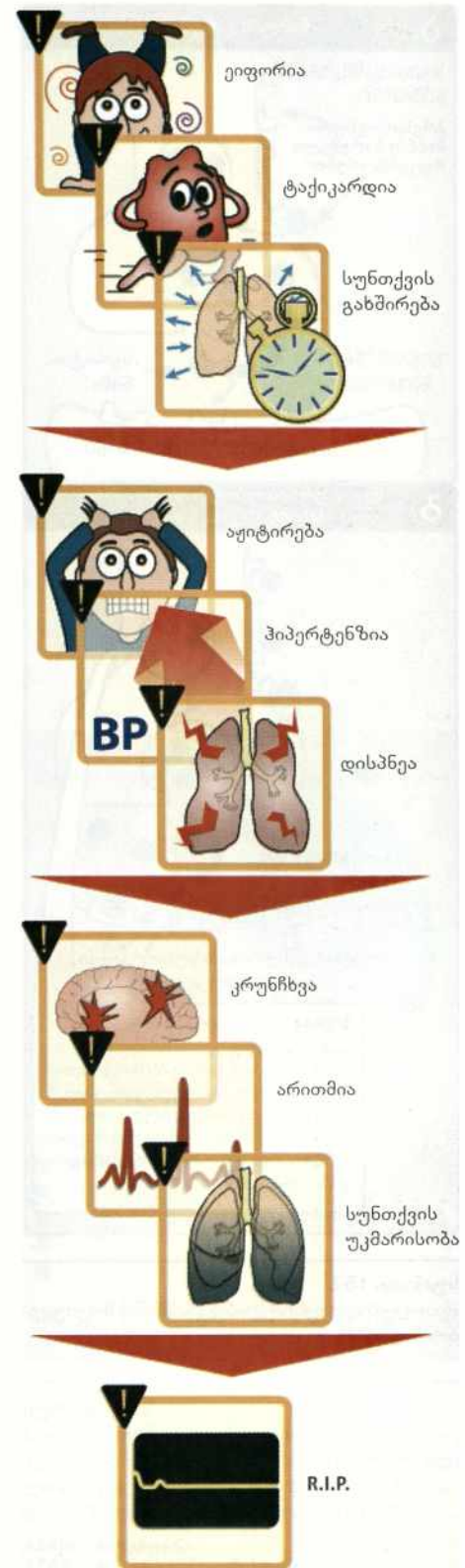
წარმოქმნის მატებას. ეს ეფექტი შეუღლებულია სისხლძარღვების შევიწროებასთან, რაც ამცირებს სითბოს გაცემას. გულმკერდის *კოკაინური* ტკივილის მიზეზებია გულმკერდის კუნთების დაჭიმულობა და კორონარული არტერიების შევიწროება, აგრეთვე, ათეროსკლეროზული პროცესის დაჩქარება. ხშირად, *კოკაინის* ალკოჰოლთან ერთად იყენებენ. ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება კარდიოტოქსიკური მეორადი მეტაბოლიტი კოკაეთილენი, რომელიც ასევე პასუხისმგებელია კარდიოტოქსიკურობაზე. არასუფთა, ცხელი ნაერთის შესუნთქვა აზიანებს ფილტვებს, რაც გულ-მკერდის *კოკაინური* ტკივილის კიდევ ერთი მიზეზია. *კოკაინი* ზრდის მოტორულ აქტივობას და იწვევს კრუნჩხვას (**სურათი 15.5**). *კოკაინით* მოწამვლისას აუცილებელია გამაგრებელი ღონისძიებების ჩატარება. აუტირების საწინააღმდეგოდ და კრუნჩხვის პრევენციისთვის ბენზოდიაზეპინები (მაგ.: *ლორაზეპამი*) ინიშნება. გარდა ამისა, ჰიპერთერმიის მართვაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ბენზოდიაზეპინების დამამშვიდებელი ეფექტი. ეს საკმაოდ მნიშვნელოვანია, რადგან ჰიპერთერმია *კოკაინით* განპირობებული სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია. *კოკაინით* მოწამვლის დროს იყენებენ, აგრეთვე, ხანმოკლე მოქმედების ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებებს, ანტიკონვულსანტებს და მიმართავენ სიმპტომური მკურნალობის მეთოდს.

ბ. ამფეტამინი

ამფეტამინები (მაგ.: *მეთამფეტამინი*), სიმპათომიმეტური საშუალებებია და მათ *კოკაინის* მსგავსი ნევროლოგიური და კლინიკური ეფექტები ახასიათებს. ხშირ შემთხვევაში ეს ეფექტები *კოკაინის* ეფექტებზე ხანგრძლივია, ასოცირებულია უფრო მეტ სტიმულაციასთან და ნაკლებ ეიფორიასთან. ამფეტამინით მოწამვლის მკურნალობა *კოკაინით* ინტოქსიკაციის მკურნალობის მსგავსია. *ამფეტამინების* თერაპიული გამოყენება **მე-16 თავში** აღწერილია.

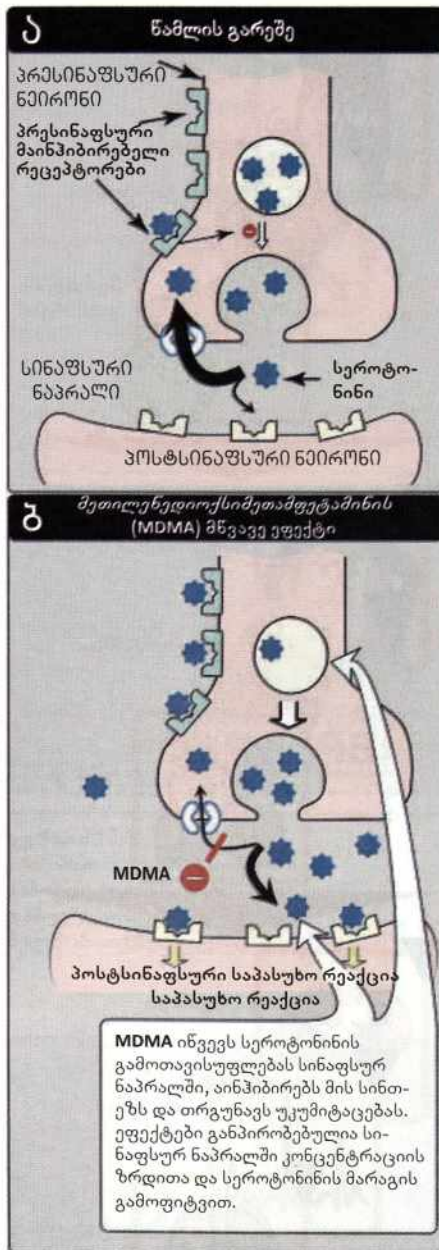
გ. მეთილენედიოქსიმეთამფეტამინი

მეთილენედიოქსიმეთამფეტამინი (MDMA), რომელიც „ექსტაზის“, ან „მოლის“ სახელით არის ცნობილი, ჰალუცინოგენური ამფეტამინია და სეროტონინის გამომათავისუფლებელი გამოხატული ეფექტით ხასიათდება (**სურათი 15.6**). თავდაპირველად იგი პოპულარული იყო ღამის ღრეობებში მონაწილეთა შორის, საცეკვაო კლუბებსა და კონცერტებზე. უნიკალური სეროტონინული თვისებების გამო, მას ზოგჯერ „ემპათოგენსაც“ უწოდებენ. მომხმარებელთა განსაკუთრებით სიამოვნებას იწვევს ტაქტილური სტიმულაცია. მომხმარებლების უმრავლესობა აღწერს *მეთილენედიოქსიმეთამფეტამინის* ეფექტებს, როგორც კეთილდღეობისა და სოციალური ინტერაქტივობის შეგრძნებას. მას სექსუალური მოძალადეებიც იყენებენ. ინტერნეტში სისტემატიურად აქვეყნებენ მოწოდებას იმის თაობაზე, რომ „ექსტაზის“ მომხმარებლებმა უნდა მიიღონ დიდი რაოდენობით წყალი, რადგან *მეთილენედიოქსიმეთამ-*



სურათი 15.5

კოკაინის ძირითადი ეფექტები.



სურათი 15.6

მეთილენდიოქსიმეთამფეტამინის მოქმედების სავარაუდო მექანიზმი.

ფეტამინთან ასოცირებული მონამვლით განპირობებული სიკვდილი დეჰიდრატაციითა და თირკმელების უკმარისობით არის გამოწვეული. „ნარკო-გამსაღებლებმა“ ისარგებლეს ამ ფაქტით და წყლის გაყიდვით დიდი თანხა მოიგეს, მაგრამ ამჯერად წყლით ინტოქსიკაციისა და ჰიპონატრემიის შემთხვევებმა იმატა ექსტაზის მომხმარებელთა შორის. სხვა მრავალი ამფეტამინის მსგავსად, მეთილენდიოქსიმეთამფეტამინიც იწვევს ბრუქსიზმს (კბილების კრაჭუნს) და ტრიზმს (ყბის კუნთების სპაზმს), ამით აიხსნება ბოჭემური ცხოვრების მოყვარულთა მისწრაფება საწოვარასა და საწუნნი კარამელებისადმი. მეთილენდიოქსიმეთამფეტამინის ბოროტად გამოყენების ყველაზე საგანგაშო სიმპტომებია ღრმა ჰიპერთერმია, ფსიქიკური სტატუსის ცვლილებები და მოძრაობითი დარღვევები, რაც სეროტონინული სინდრომის სახელით არის ცნობილი. როგორც ნებისმიერი „ქუჩის ნარკოტიკის“ შემთხვევაში, მეთილენდიოქსიმეთამფეტამინით მონამვლის მკურნალობის დროსაც გათვალისწინებული უნდა იყოს ის, რომ მონამვლა განპირობებულია არა მხოლოდ თვითონ პრეპარატით, არამედ პრეპარატების შემავსებლებითა და გამხსნელებით. სხეულის გაგრილებას ხელს უწყობს ბენზოდიამფინების გამოყენება. სიცოცხლისთვის საშიში ჰიპერთერმიის სამკურნალოდ იყენებენ ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორებსა და ენდოტრაქეალურ ინტუბაციას – ზედმეტი მოძრაობისა და სითბოს წარმოქმნის პრევენციის მიზნით. სეროტონინული სინდრომის სამკურნალოდ სეროტონინის ანტაგონისტი ციპროჰეპტადინი გამოიყენება, მაგრამ ციპროჰეპტადინის მხოლოდ ორალური პრეპარატებია ხელმისაწვდომი, რაც მისი პრაქტიკული გამოყენების შემზღუდველი ფაქტორია.

დ. სინთეზური კათინონები

კათინონის ფსიქოაქტიურ კომპონენტს შეიცავს მარადმწვანე ბუჩქნარი („ხატი“), რომელიც არაბეთის ნახევარკუნძულსა და აღმოსავლეთ აფრიკაში ხარობს. სინთეზურ კათინონებს „აბაზანის მარილებსაც“ უწოდებენ. ისინი ძალზე პოპულარულია. ეს პროდუქტები იმგვარად არის შეფუთული და მარკირებული, რომ საკმაოდ ძნელია მათი შეცნობა და, შესაბამისად, დევნა. „აბაზანის მარილებისა“ და „აუზის წყლის გამწმენდის“ შეფუთვაზე ხშირად ვხვდებით წარწერას: „არ არის განკუთვნილი ადამიანებისთვის“. ეს ნაერთები იყიდება ისე, როგორც სხვა უვნებელი ნივთიერებები, მათი გაყიდვის შედეგად მოგებული თანხა დიდია. მისი გამყიდველ-მყიდველები ვერ აცნობიერებენ, რომ ეს ნაერთები საკმაოდ მძიმე მონამვლას იწვევს. არც თუ ისე ადვილია სინთეზური კათინონების აღმოჩენა შარდის ტოქსიკოლოგიური სინჯებით.

სინთეზურ კათინონებს ეკუთვნის მეთაკათინონი, ბუტილონი, მეთილენ დიოქსიპუროვალერონი და ნაფირონი. კოკაინისა და ამფეტამინების მსგავსად, ისინი ზრდის კატექოლამინების (ნორეპინეფრინის, ეპინეფრინისა და დოპამინის) გამოთავი-

სუფლებას და აინჰიბირებს მათ უკუმიტაცებას. სინთეზური კათინონები იწვევს ცნს-ის სხვადასხვა ხანგრძლივობის ამფეტამინის მსგავს ალგზნებასა და ფსიქომიმეტურ ეფექტებს. „აბაზანის მარილებს“ იღებენ ან ორალურად, ან ინტრანაზალურად, იშვიათად, ინექციის სახით. მონამვლის მკურნალობა ამფეტამინებითა და კოკაინით ინტოქსიკაციის მკურნალობის მსგავსია.

III. ჰალუცინოგენები

ჰალუცინოგენებს ეკუთვნის *ლიზერგის მჟავას დიეთილამიდი* (LSD), მარიხუანა და სინთეზური კანაბინოიდები.

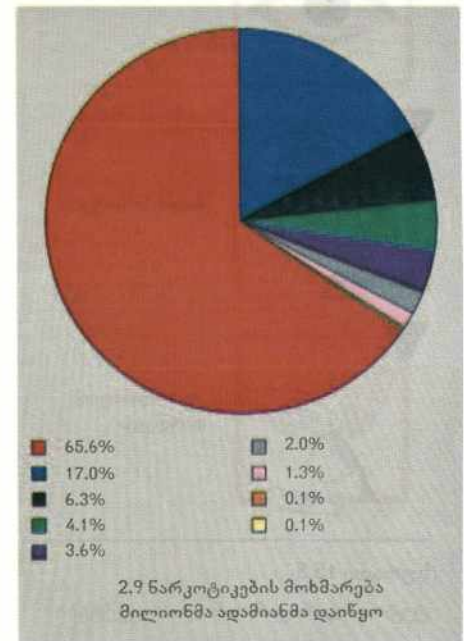
ა. ლიზერგის მჟავას დიეთილამიდი

ჰალუცინოგენებიდან ყველაზე ხშირად *ლიზერგის მჟავას დიეთილამიდს* (LSD) მოიხმარენ. იგი პირველად 1938 წელს, ექიმმა ალბერტ ჰოფმანმა დაამზადა ჭვავის რქისგან. მოგვიანებით, ახალგაზრდებში მის პოპულარიზაციას შეუწყო ხელი ჰარვარდის უნივერსიტეტის ფსიქოლოგმა, ექიმმა ტიმოთი ლეარმა. *ლიზერგის მჟავას დიეთილამიდის* (LSD) ფსიქოდელური ეფექტს განაპირობებს 5-HT_{2A} რეცეპტორებზე ძლიერი, ნაწილობრივი აგონისტური ზემოქმედება. კაშკაშა ფერებით შეფერადებული ჰალუცინაციის გარდა, პრეპარატი იწვევს ხასიათის ცვლილებას, ძილის დარღვევასა და შფოთვის. განმეორებითი გამოყენებისას სეროტონინული რეცეპტორების დაუნრეგულაციის გამო ტოლერანტობა ვითარდება.

ლიზერგის მჟავას დიეთილამიდს (LSD) ისეთი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს, როგორებიც არის ტაქიკარდია, არტერიული წნევისა და სხეულის ტემპერატურის მატება, თავბრუსხვევა, მადის დაქვეითება და ოფლიანობა. ყველაზე შემაფოთებელი გვერდითი მოვლენა კრიტიკის უნარის დაკარგვაა. ზოგჯერ, მისი გადაჭარბებული ეფექტი ვლინდება ექსტრემული პანიკის სახით, რომელიც მომხმარებლებს შორის „უსიამოვნო მოგზაურობის“ სახელით არის ცნობილი და რომელსაც შესაძლოა, გაუთვალისწინებელი შედეგი მოჰყვეს, მაგ.: თვითმკვლელობა. ხანგრძლივად გამოყენების შემდეგ პრეპარატის მიღების შეწყვეტისას ვლინდება ალკევის სინდრომი, რომელიც ბუნებით ფიზიკურზე მეტად ემოციური ხასიათის არის..

ბ. მარიხუანა

ადამიანები 10.000 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში იყენებენ მცენარე კანაფს. საუკუნოვან ჩინურ დოკუმენტებში აღწერილია კანაფის მოხმარება ქსოვილის წარმოებისათვის, საკვებად და სულებთან ურთიერთობისთვის. დღეს მარიხუანა ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ნარკოტიკია და ამასთანავე, ნარკოტიკების ახალი მომხმარებლები სწორედ მარიხუანას გამოყენებით იწყებენ ამ მავნე ჩვევის გამომუშავებას (*სურათი 15.7*). აშშ-ში მოსალოდნელია მარიხუანას მომხმარებელ-



სურათი 15.7

ბოლო ერთი წლის განმავლობაში ნარკოტიკების მოხმარების დაწყებასთან ასოცირებული პირველი სპეციფიკური წამალი 12 წლის და მასზე უფროსი ასაკის პოპულაციაში.

65.6% - მარიხუანა
 17.0% - ტივილგამაყურებლები
 6.3% - ინჰალანტები/საინჰალაციო საშუალებები
 4.1% - ტრანკვილიზატორები
 3.6% - მასტიმულირებელი საშუალებები
 2.0% - ჰალუცინოგენები
 1.3% - სედაციურები
 0.1% - კოკაინი
 0.1% - პეროინი



თა მატება, რადგან რამდენიმე შტატში მარიხუანას გამოყენება დაშვებულია კანონით. კანაფის ზოგიერთ სახეობას თოკისა და ტანსაცმლის წარმოებაში იყენებენ, ხოლო *Cannabis sativa*-ს სახეობები ჰალუცინოგენური თვისებების გამო მოიხმარება. მარიხუანას ძირითადი ფსიქოაქტიური ალკალოიდია Δ^9 -ტეტრაჰიდროკანაბინოლი (THC). გასული 50 წლის განმავლობაში ტექნიკის განვითარების შედეგად, შესაძლებელი გახდა მცენარეში THC-ის კონცენტრაციის 20-ჯერ გაზარდა.

1980-იან წლებში თავის ტვინში აღმოაჩინეს THC-ის მიმართ მგრძნობიარე, სპეციფიკური კანაბინოიდური რეცეპტორები (CB_1 რეცეპტორი). მარიხუანას მიერ ამ რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს ისეთ ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს, როგორებიც არის ფიზიკური რელაქსაცია, ჰიპერფაგია (მადის გაძლიერება), ტაქიკარდია, კუნთების კოორდინაციის დაქვეითება, კონიუნქტივიტი და ტკივილის გაყუჩება (სურათი 15.8). სოციალური სიტუაციის მიხედვით THC-მა შესაძლოა, გამოიწვიოს ეიფორია, რომელიც იცვლება ძილიანობითა და რელაქსაციით. მიუხედავად იმისა, რომ ჰალუცინაცია უფრო მეტად ასოცირებულია LSD-სთან, მარიხუანა ხშირად ჰალუცინოგენური ეფექტისთვისაც გამოიყენება.

მარიხუანა ასტიმულირებს ნუშისებრ სხეულს და მომხმარებელში იწვევს განურჩევლად ყველაფრის მიმართ სიახლის შეგრძნებას, აგრეთვე, აძლიერებს სენსორულ აქტივობას. მის მუდმივ მომხმარებლებს CB_1 რეცეპტორების დაუნ-რეგულაცია აღენიშნებათ, ამიტომ წამლის მიუღებლობის შემთხვევაში დაღლილობისა და მოწყენილობის შეგრძნება ეუფლებათ. ჰიპოკამპის γ -ამინოერბომჟავაზე მარიხუანას გავლენის გამო ხანმოკლე მეხსიერება ქვეითდება (უფრო მეტად მოზარდებში). ხანმოკლე მეხსიერებასა და მენტალურ აქტივობაზე უარყოფითი გავლენის გარდა, THC კუნთების მოდუნების უნართაც ხასიათდება და მოქმედებს ისეთ მაღალკვალიფიკაციურ მოტორულ აქტივობაზე, როგორიც არის ავტომობილის მართვა. მარიხუანას ეფექტები მისი მოწვეისთანავე ვლინდება, პიკს აღწევს 20 წუთის შემდეგ. ეფექტების სრულ გაქრობას 3 საათი ესაჭიროება.

ხანგრძლივი გამოყენებისას ვლინდება ქრონიკული ბრონქიტი და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება. მარიხუანას მოხმარება აჩქარებს შიდსისა და სარძევე ჯირკვლის კიბოს მიმდინარეობას და ამძიმებს მენტალურ დაავადებებს. მომხმარებლებში სწრაფად ვითარდება ტოლერანტობა, აგრეთვე, თავს იჩენს ალკვეთის სინდრომი. მუდმივი მომხმარებლის ორგანიზმში მარიხუანას აღმოჩენა შესაძლებელია უკანასკნელი მიღებიდან 3 თვის განმავლობაში. ამის გამო, ალკვეთის სინდრომი საკმაოდ გვიან ვითარდება. ალკვეთის სინდრომისთვის დამახასიათებელია დეპრესია, ტკივილი და გაღიზიანებადობის მომატება.

მიუხედავად იმისა, რომ სამედიცინო მოხმარების მიმართულებით მარიხუანას თვისებრიობა ბოლომდე შესწავლილი

არ არის, მას მედიკოსები მაინც ნიშნავენ ქიმიოთერაპიული საშუალებებით განპირობებული უწყვეტი ლეზინების საწინააღმდეგოდ, იმუნოდეფიციტის სინდრომისა და კიბოსთვის დამახასიათებელი კახექსიის, ეპილეფსიის, ქრონიკული ტკივილის, გაფანტული სკლეროზის, გლაუკომისა და შფოთვის დროს. ხელმისაწვდომია THC-ის რეცეპტით გასაცემი პრეპარატი *დრონაბინოლი*. ის ლეზინების სამკურნალოდ და მადის გასაძლიერებლად ინიშნება.

გ. სინთეზური კანაბინოიდები

სინთეზური კანაბინოიდები ინტერნეტის მეშვეობით, ან სპეციალურ მაღაზიებში (თამბაქოს საცალო ვაჭრობის ობიექტებში ადვილად ხელმისაწვდომია მარიხუანა ან მისი მსგავსი ნაერთები) იყიდება და ხშირად მათ „სპაისს“ ან „K2“-ს უწოდებენ. THC-ის შემცველი სინთეზური ნაერთები პირველად 2008 წელს დამზადდა გერმანიაში სამედიცინო მოხმარებისთვის. სინთეზური კანაბინოიდების მოლეკულური სტრუქტურა მარიხუანას კანაბინოიდებისაგან მკვეთრად განსხვავდება, ამიტომ მომხმარებლის გამოვლენა ძნელია THC-ის აღმომჩენი ტრადიციული ტესტებით. სინთეზური კანაბინოიდების ეფექტები კანაბინების ეფექტებს 800-ჯერ აღემატება. მომხმარებლებში ვლინდება სიმპათომიმეტიური მოვლენებიც, მაგ.: ჰიპერტენზია და ტაქიკარდია. მათი განსაკუთრებით საშიში ეფექტია ძლიერი ჰალუცინაცია.

IV. ეთანოლი

ეთანოლი გამჭვირვალე, უფერო ჰიდროქსილეზული ჰიდროკარბონია (ნახშირწყალბადი). იგი ხილის, მარცვლეულის ან ბოსტნეულის ფერმენტაციის პროდუქტია. *ეთანოლი* ფატალური ავტოკატასტროფების, წყალში დახრჩობის, დავარდნის შემთხვევების ერთ-ერთ მთავარი მიზეზია. თანამედროვე საზოგადოებაში ალკოჰოლი ის ნივთიერებაა, რომლის ბოროტად გამოყენების შემთხვევები ყველაზე ხშირია.

ალკოჰოლიზმი 10-15 წლით ამცირებს სიცოცხლის ხანგრძლივობას. ეს პრობლემა ყოველ მესამე ოჯახს აწუხებს. *ეთანოლი* განპირობებული, როგორც სასურველი ეფექტები ისე, ტოქსიკური მოვლენები გამოწვეულია რამდენიმე მექანიზმით, მათ შორის, ნეიროტრანსმიტერის, γ-ამინოჰერბომჟავას მოქმედების გაძლიერებით, ენდოგენური ოპიოიდების გამოთავისუფლების ზრდითა და სეროტონინისა და დოპამინის კონცენტრაციის ცვლილებით. *ეთანოლის* დაბალი დოზები იწვევს ცნს-ის სელექციურ დათრგუნვას, რაც სიმთვრალისთვის დამახასიათებელი ყბედობისა და სხვა ქცევათა მიზეზია. მისი მაღალი დოზები იწვევს ცნს-ის ზოგად დათრგუნვას, რის შედეგადაც კომა და სუნთქვის დათრგუნვა ვითარდება.

ეთანოლის გამოყენების ყველაზე გავრცელებული ფორმა ორალურად მიღებაა, თუმცა, ბოლო ხანებში სულ უფრო და უფრო



ფაქტობრივად, ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

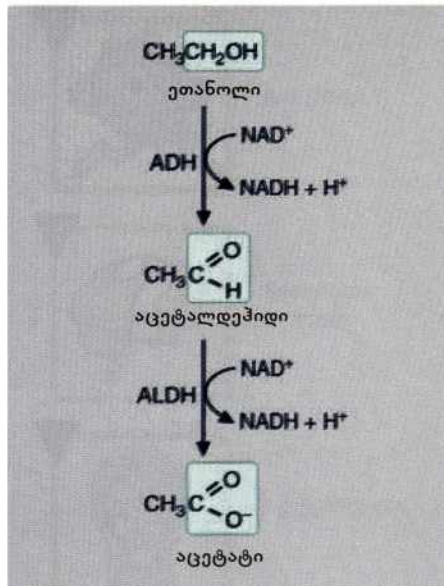
ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.

ეთანოლი არის უფერო, უგემოვნო, გამჭვირვალე სითხე, რომელიც ხშირად გამოიყენება სასურველი ეფექტების მისაღწევად.



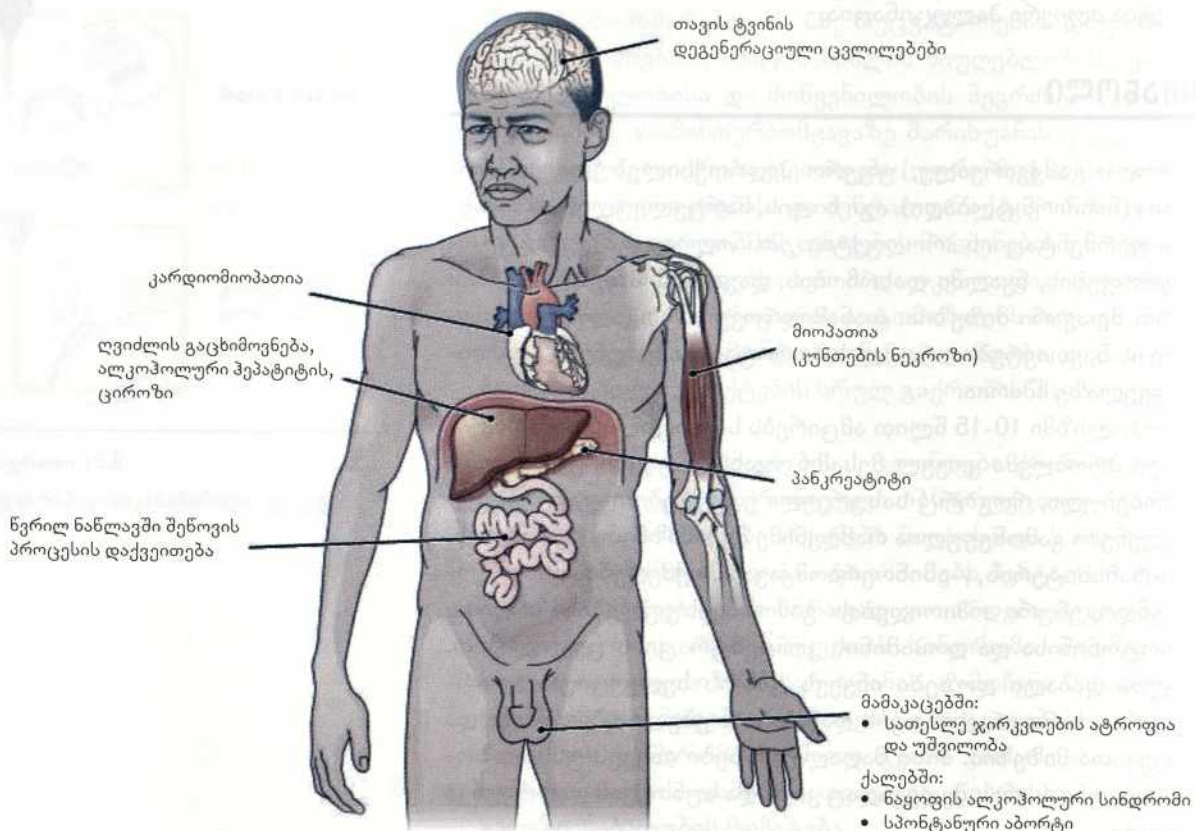
სურათი 15.9

ეთანოლის მეტაბოლიზმის გზები.

ADH – ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზა;

ALDH – აცეტალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა.

პოპულარული ხდება მისი აეროზოლური ინჰალაცია. ეთანოლი კუჭსა და თორმეტგოჯა ნაწლავში შეიწოვება. საკვები მის შეწოვას ამცირებს და ახანგრძლივებს შეწოვის პროცესს. კონცენტრაციის პიკი ვითარდება მიღებიდან 20 წთ. – 1 სთ-ის შემდეგ. კონცენტრაციის მატების პერიოდში (აბსორბცია) სუბიექტური შეგრძნებები გაცილებით მაღალია, ვიდრე კონცენტრაციის დაქვეითების დროს. ეთანოლი ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზას მეშვეობით მეტაბოლიზდება ლეიქლში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება აცეტალდეჰიდი. აცეტალდეჰიდს კი ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა გარდაქმნის აცეტატედ (სურათი 15.9). ეთანოლს ნულოვანი რიგის ელიმინაცია ახასიათებს, დაახლოებით სიჩქარით 15-40 მგ/ცლ/სთ. მისი ფარდობა სისხლი/სუნთქვა მუდმივია და ტოლია 2100:1, ამიტომ სისხლში ალკოჰოლის დონის განსაზღვრისთვის გამოიყენება ამონასუნთქის სინჯი. ეთანოლით მწვავე ინტოქსიკაციის გაუვნებელოება მოიცავს სიმპტომურ მკურნალობას. გარდა ამისა, აუცილებელია თიამინისა და ფოლიუმის მჟავას გამოყენება ვერნიკეს ენცეფალოპათიისა და მაკროციტული ანემიის პრევენცია/მკურნალობის მიზნით. ძალზე იშვიათად, სისხლში ალკოჰოლის მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში, შესაძლოა, საჭირო გახდეს დიალიზის ჩართვა, თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ ალკოჰოლის მუდმივ მომხმარებლებში ეს მეთოდი ასოცირებულია „ალკვეთის“ სინდრომთან.



სურათი 15.10

ალკოჰოლის ქრონიკული გამოყენების ეფექტები.

ალკოჰოლის მუდმივი მოხმარება იწვევს ღვიძლის, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის, ფილტვების, სისხლძარღვთა ორგანოების, ენდოკრინული ჯირკვლებისა და ცნს-ის მნიშვნელოვან დაზიანებას, აგრეთვე, მეტაბოლურ დარღვევებს (**სურათი 15.10**). ალკოჰოლის მუდმივ მოხმარებელთა მიერ ალკოჰოლის მიღების სწრაფად შეწყვეტა იწვევს „ალკეთის“ სინდრომს, რაც ვლინდება ტაქიკარდიის, ოფლიანობის, ტრემორის, შფოთვის, აჟიტაციის, ჰალუცინაციებისა და კრუნჩხვის სახით. ალკოჰოლური „ალკეთის“ სინდრომი საციცოცხლოდ საშიში გართულებაა და საჭიროებს სიმპტომურ მკურნალობას. ალკოჰოლიზმის მკურნალობა ბენზოდიазეპინებით ხანგრძლივ პერიოდს მოიცავს. მისი სამკურნალო საშუალებებია:

ა. დისულფირამი

დისულფირამი აინჰიბირებს ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზას და აჩერებს აცეტალდეჰიდის ძმარმჟავად დაჟანგვის პროცესს (**სურათი 15.11**). ეს იწვევს სისხლში აცეტალდეჰიდის დაგროვებას, შედეგად ტაქიკარდიას, ჰიპერვენტილაციასა და ლებინებას. *დისულფირამი* იმ პაციენტებში გამოიყენება, რომლებსაც ალკოჰოლის მიღების შეწყვეტა სურთ. აცეტალდეჰიდის დაგროვება ასოცირებულია უსიამოვნო შეგრძნებებთან, ამიტომ გამომუშავდება პირობითი რეფლექსი და პაციენტი უარს ამბობს ალკოჰოლის მიღებაზე.

ბ. ნალტრექსონი

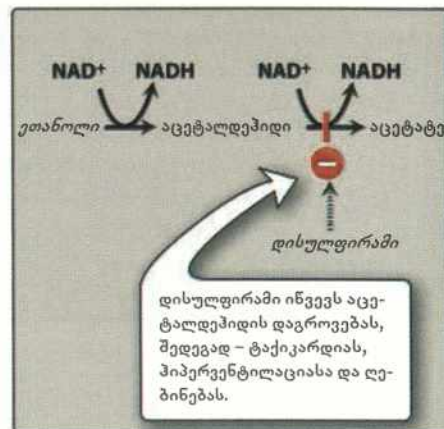
ოპიოიდების ხანგრძლივად მოქმედი ანტაგონისტი *ნალტრექსონი* ფსიქოთერაპიასთან ერთად ინიშნება ალკოჰოლიზმის სამკურნალოდ. *ნალტრექსონი* *დისულფირამთან* შედარებით უკეთესი ამტანობით ხასიათდება.

გ. აკამპროსატი

აკამპროსატი ჩართულია ალკოჰოლიზმის სამკურნალო პროგრამებში. მისი მოქმედების მექანიზმი უცნობია. ინიშნება ფსიქოთერაპიასთან ერთად.

V. ექიმების მიერ დანიშნული წამლების მიმართ დამოკიდებულება

ნიგნის ამ თავში განხილულია აკრძალული ნაერთები, რომლის მიმართ დამოკიდებულება მრავალ ადამიანს აღენიშნება. მსოფლიოში, მათ შორის აშშ-სა და ევროპის ნაწილში, ექიმების მიერ დანიშნული წამლების მიმართ დამოკიდებულების ეპიდემია ბოხოქრობს. ამ წამლებს მიეკუთვნება ოპიოიდები, ბენზოდიазეპინები და ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები. აშშ-ში, 1997-2007 წლებში ოპიოიდების დანიშვნის შემთხვევები 600%-ით გაიზარდა და 2010 წლისთვის აშშ-ში გაიყიდა იმ ოდენობის ოპიოიდური ტკივილგამაყუჩებელი საშუალება, რამდენიც ყოველ მოზრდილ ამერიკელს ერთი თვის განმავლობაში ჰიდროკოდონის 5 მგ 4 საათში ერთხელ



სურათი 15.11

დისულფირამის გავლენა ეთანოლის მეტაბოლიზმზე.



მიღებით უზრუნველყოფდა. ამ წამლების დანიშვნის შემთხვევების მატებასთან ერთად თანაზომიერად გაიზარდა ფარმაცევტული პროდუქტების არასწორად გამოყენებით განპირობებული მომართვიანობა გადაუდებელი დახმარების განყოფილებებში და აკრძალული ნაერთებით ინტოქსიკაციის სიხშირესაც კი გადააჭარბა. ექიმების მიერ დანიშნული ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებებით სიკვდილიანობის მაჩვენებელი აღემატება *ჰეროინითა და კოკაინით* განპირობებულ სიკვდილიანობის ჯამურ მაჩვენებელს. ამ ეპიდემიის მიზეზია პოპულაციასა და ჯანდაცვის მუშაკებს შორის გავრცელებული მცდარი, გადაჭარბებული მტკიცებულება ტკივილის, როგორც „მეხუთე სასიცოცხლო ნიშნის“ მკურნალობის აუცილებლობაზე და ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატებისგან მხოლოდ სარგებლის მიღების რწმენა, აგრეთვე, მათი ტოქსიკურობის მინიმალიზაცია. ოპიოიდების ტოქსიკურობისა და მათ მიმართ დამოკიდებულების სამკურნალო საშუალებები წიგნის მე-14 თავშია განხილული.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

15.1. 22 წლის შიდსით დაავადებულ პაციენტს უთხრეს, რომ მისთვის კარგი იქნებოდა მარიხუანას მოხმარების დაწყება. ქვემოთ ჩამოთვლილი არასასურველი მოვლენებიდან რომელია ასოცირებული მარიხუანასთან, რის გამოც დაუშვებელია ამ პაციენტისთვის მარიხუანას მოხმარება?

- ა. ჰიპერფაგია;
- ბ. ჰიპერთერმია;
- გ. ჰეპატიტი;
- დ. შიდსის პროგრესირება;
- ე. ჰიპონატრემია.

სწორი პასუხია დ: მარიხუანას მოხმარებლებს ახასიათებთ ჰიპერფაგია, რომელმაც შესაძლოა, ამ პაციენტის შემთხვევაში დადებითი შედეგი გამოიღოს. მარიხუანას გამოყენებას არ ახასიათებს ჰიპერთერმია, ჰეპატიტი და ჰიპონატრემია. მარიხუანას მუდმივი მოხმარება იწვევს შიდსის პროგრესირებას, ამიტომ ამ დაავადების ანამნეზის პაციენტებისთვის მისი გამოყენება სასურველი არ არის.

15.2. კოლეჯის სტუდენტი, 21 წლის გოგონას აინტერესებს LSD-ს ეფექტები. მას სურს გაიგოს, რა სახის რისკებთან არის დაკავშირებული ამ პრეპარატის პირველად გამოყენება. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან შეარჩიეთ მისი ინტერესის დამაკმაყოფილებელი სწორი პასუხი?

- ა. გადაჭარბებული ჰალუცინაციები;
- ბ. კარდიომიოპათია;
- გ. ჰიპერფაგია;
- დ. ბრონქიტი.

სწორი პასუხია ა: გადაჭარბებული ჰალუცინაციები, რომელსაც ხშირად „არასასიამოვნო მოგზაურობასაც“ უწოდებენ. ისინი LSD-ს პირველივე მოხმარებისას ვლინდება. ჰალუცინაციები იწვევს ექსტრემალურ პანიკას, ამიტომ LSD-ს მოხმარებელი ძალზე ურწევლოდ იქცევა.

15.3. 58 წლის მამაკაცი ავტოკატასტროფაში მოხვდა და ის გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში დაწვინეს. საავადმყოფოში მიყვანის დროს ალკოჰოლის კონცენტრაცია მის სისხლში 280 მგ/დლ-ს ტოლი იყო. გაირკვა, რომ იგი მკურნალობდა კრუნჩხვის სანინალმდეგო საშუალებებით, ალკოჰოლის მუდმივ მოხმარებასთან ასოცირებული კრუნჩხვების სამართავად. მამაკაცმა აღნიშნა, რომ ბოლო თვეში დაკარგა სამსახური და ამიტომ მიეძალა ალკოჰოლს. თუ ჰოსპიტალში ყოფნისას პაციენტს „აღკვეთის“ სინდრომი განუვითარდება რომელი წამალი უნდა დაენიშნოს მას?

- ა. არც ერთი;
- ბ. ლორაზეპამი;
- გ. აკამპროსატი;
- დ. ნალტრექსონი;
- ე. დისულფირამი.

15.4. 35 წლის კოკაინის მომხმარებელი მამაკაცი აჟიტირებულია. მას აღენიშნება ტაქიკარდია, ჰიპერტენზია და ჰიპერთერმია. ქვემოთ ჩამოთვლილი მკურნალობებიდან რომელია სწორი ამ სიტუაციაში?

- ა. კუჭის ამორეცხვა, კუჭის შიგთავსისგან დაუყოვნებლივ გათავისუფლების მიზნით;
- ბ. ატროპინი, ცნს-ის დათრგუნვის მიზნით;
- გ. ბენზოდიაზეპინები საუკეთესო არჩევანია, რადგან ისინი პაციენტს დაამშვიდებს, დააქვეითებს გულისცემის სიჩქარეს, არტერიულ წნევასა და დასწევს სხეულის ტემპერატურას;
- დ. ფენობარბიტალი პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებაა.

15.5. 22 წლის წამალზე დამოკიდებული მამაკაცი მიიყვანეს გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში. მას აღენიშნება ტაქიკარდია, ჰიპერტენზია, ჰიპერთერმია, მენტალური სტატუსის დარღვევა და ჰიპერრეფლექსია. მეგობრებმა თქვეს, რომ მან შეისუნთქა „აბაზანის მარილი“. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი ამ პაციენტთან მიმართებაში?

- ა. პაციენტს ოპიოიდებით ინტოქსიკაციის ნიშნები აღენიშნება, ამიტომ სასწრაფოდ

სწორი პასუხია ბ: „აღკვეთის“ სინდრომის განვითარების შემთხვევაში მას ამ სინდრომთან ასოცირებული კრუნჩხვაც დაენწყება. ალკოჰოლურ „აღკვეთის“ სინდრომთან ასოცირებული კრუნჩხვის სანინალმდეგოდ ბენზოდიაზეპინები ინიშნება. აკამპროსატი, ნალტრექსონი და დისულფირამი დამოკიდებულების პრევენციისთვის ინიშნება და არა მწვავე „აღკვეთის“ სინდრომის სამკურნალოდ.

სწორი პასუხია გ: კოკაინით მოწამლული პაციენტისთვის ძალზე ხელსაყრელია ბენზოდიაზეპინების (მაგ.: ლორაზეპამი) დანიშვნა, რადგან მათი ანქსიოლიზური თვისების გამო პაციენტი დაწყნარდება, გულის რითმის სიხშირე გაიშვიათდება და არტერიული წნევაც დაქვეითდება. როდესაც აჟიტირება შემცირდება, პაციენტის ჰიპერაქტიურობაც დაქვეითდება, და მასთან ერთად სხეულის ტემპერატურაც დაიწვეს. გარდა ამისა, ბენზოდიაზეპინები ზრდის კრუნჩხვის ზღურბლს და ამცირებს კრუნჩხვის განვითარების რისკს, ამიტომ ისინი მიჩნეულია კოკაინით განპირობებული კრუნჩხვის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებად.

სწორი პასუხია ბ: ხშირად, „აბაზანის მარილები“ შეიცავს სინთეზურ კათინონებს, შესაფუთ პაკეტზე ამის შესახებ ინფორმაციას ვერ ნახავთ (რაც კანონის უგულებელყოფაა). გარდა ამისა მათი აღმოჩენა შარდში შეუძლებელია. ეს პროდუქტები იწვევს ამფეტამინის მსგავს სიმპტომიმეტურ ტოქსიკურ რეაქციებსა და სეროტონინულ სინდრომს, რომლის სამკურნალოდაც აუცილებელია სიმპტომური მკურნალობა და სეროტონინის ანტაგონისტები (და არა აგონისტები), მაგ.: ციპროჰექსადინი. ამფეტამინის, ან ამფეტამინის მსგავსი ნაერთისა

ესაჭიროება ოპიოიდების ანტაგონისტი ნალოქსონი;

- ბ. „აბაზანის მარილების“ შესაფუთ პაკეტს ხშირად აწერია, რომ „არ არის განკუთვნილი ადამიანებისთვის“. წარწერა არ იძლევა ზუსტ ინფორმაციას იმის შესახებ, რომ ისინი ამფეტამინის მსგავს სინთეზურ კათინონებს შეიცავს;
- ბ. კარგი იქნება სეროტონინის აგონისტის დანიშვნა;
- დ. გამაგრებულ პროცედურებთან ერთად პაციენტს უნდა დაენიშნოს ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატები, β-ადრენობლოკატორები, მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორები.

და მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორების კომბინირებული გამოყენება ზრდის სეროტონინული სინდრომის რისკს, ამიტომ ჰიპერდინამიკური პაციენტისთვის ამ კომბინაციის დანიშვნა დაუშვებელია.

ჯოსე ა. რეი

I. შესავალი

ფარმაკოლოგიურ არსენალში არსებობს ორი ფარმაკოლოგიური ჯგუფი, რომლებიც უშუალო ზემოქმედებით ასტიმულირებს ცნს-ს. ეს ჯგუფებია: ფსიქომოტორული მასტიმულირებელი საშუალებები და ჰალუცინოგენები. ფსიქომოტორული სტიმულატორები იწვევს აღგზნებასა და ეიფორიას, ამცირებს დაღლილობის შეგრძნებას და ზრდის მოტორულ აქტივობას. ჰალუცინოგენები კი მნიშვნელოვნად ცვლის ადამიანის ხასიათსა და ფიქრებს, მაგრამ უმნიშვნელო გავლენას ახდენს თავის ტვინის ლეროსა და ზურგის ტვინზე. ცნს-ის მასტიმულირებელი საშუალებები მრავალი დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება, მაგრამ ისინი უფრო საინტერესოა არასამედიცინო გამოყენების კუთხით, რადგან წამლის მიმართ დამოკიდებულების მნიშვნელოვანი პოტენციალი ახასიათებს (მსგავსი, წიგნის მე-9 თავში განხილული ცნს-ის დამთრგუნველი საშუალებებისა და მე-14 თავში განხილული ოპიოიდების დამოკიდებულების პოტენციალისა). სურათზე 16.1 მოცემულია ცნს-ის ამგზნები საშუალებები.

II. ფსიქომოტორული სტიმულატორები

ა. მეთილქსანტინები

მეთილქსანტინებს მიეკუთვნება *თეოფილინი* (რომელიც ჩაის ფოთლებშია აღმოჩენილი), *თეობრომინი* (აღმოჩენილია კაკაოს მარცვლებში) და *კოფეინი*. *კოფეინი* მსოფლიოში ყველაზე ფართო მოხმარების მასტიმულირებელი საშუალებაა. მისი მაღალი კონცენტრაცია გამოვლენილია ყავის ზოგიერთ პროდუქტში (მაგ.: ესპრესო), თუმცა კოფეინს შეიცავს, აგრეთვე, ჩაი, კოლასგან დამზადებული სასმელები, შოკოლადი და კაკაო.

1. მოქმედების მექანიზმი: მეთილქსანტინების მოქმედების რამდენიმე მექანიზმია აღწერილი: ექსტრაცელულური კალციუმის ტრანსლოკაცია; ფოსფოდიესტერაზას ინჰიბირება და ციკლური ადენოზინმონოფოსფატისა და ციკლური გუანოზინმონოფოსფატის კონცენტრაციების ზრდა, აგრეთვე, ადენოზინური რეცეპტორების ბლოკადა. ეს უკანასკნელი კოფეინის შემცველი სასმელების მოქმედების ძირითადი მექანიზმია.

2. ეფექტები:

ა. ცნს: ყავის 1-2 ჭიქა შეიცავს *კოფეინის* 100-200 მგ-ს. *კოფეინის* ეს რაოდენობა იწვევს თავის ტვინის ქერქისა და

ფსიქომოტორული სტიმულატორები

ამფეტამინი ადრალი
არმოდაფინილი ნუპიგალი
ატომოქსეტინი სტრატარა
კოფეინი კაფეინი, ნოდოზი, ვივარინი
კოკაინი
დექსმეტილფენიდატი ფოქალინი
დექსტროამფეტამინი დეპსადრინი, დეპსატოსტატი
ლისდექსამფეტამინი ვივარინი
მეთამფეტამინი დეპსადრინი
მეთილფენიდატი რიტალინი, კონცეპტა, დეიტრანა
მოდაფინილი პროპილინი
ნიკოტინი კოფეინი, ნიკოტინი, ნიკოტინი, ნიკოტინი
თეოფილინი ელიქსირილი, თეო-24, თეოპრონი, უნიფილი
ვარენიკლინი ჩანტიქსი

სურათი 16.1

ცნს-ის აღმგზნები საშუალებების კლასიფიკაცია.

სხვა მიდამოების სტიმულაციას, რის შედეგადაც ქრება დაღლილობის შეგრძნება და იზრდება მენტალური შესაძლებლობა. *კოფეინის* 1,5 გრამის მიღება (ყავის 12-15 ჭიქა) იწვევს შფოთვისა და ტრემორს, ხოლო *კოფეინის* ძალზე მაღალი დოზა (2-5 გრამი) ასტიმულირებს ზურგის ტვინს. *კოფეინის* მასტიმულირებელი ეფექტის მიმართ ტოლერანტობა ძალზე სწრაფად ვითარდება, ხოლო *კოფეინის* მოხმარების სწრაფად შეწყვეტა სედაციასა და დაღლილობის შეგრძნებას იწვევს.

ბ. გულ-სისხლძარღვთა სისტემა: *კოფეინის* მაღალი დოზები გულზე დადებით ინოტროპულ და ქრონოტროპულ ეფექტებს ავლენს [შენიშვნა: კუმშვადობის გაზრდა შესაძლოა, საშიში იყოს იმ პაციენტთათვის, რომლებსაც ანამნეზში სტენოკარდია აღენიშნებათ. ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში, გულის რითმის გახშირება პარკუჭოვან ექსტრასისტოლიას იწვევს].

გ. შარდმდენი აქტივობა: *კოფეინის* უმნიშვნელოდ გამოხატული შარდმდენი აქტივობა ახასიათებს, რაც ზრდის შარდთან ერთად ნატრიუმის, კალიუმისა და ქლორის გამოძევებას.

დ. კუჭის ლორწოვანი გარსი: ნებისმიერი მეთილქსანტინი ზრდის მარილმჟავას სეკრეციას, ამიტომ ანამნეზში პეპტიური წყლულის არსებობისას მეთილქსანტინების შემცველი სასმელების მიღება რეკომენდებული არ არის.

3. თერაპიული გამოყენება: *კოფეინი* და მისი ნაწარმები ადუნებს ბრონქიოლების გლუვ კუნთს [შენიშვნა: ძველად, *თეოფილინი* ასთმის სამკურნალო ძირითადი საშუალება იყო, თუმცა ამჟერად იგი ფართოდ არის ჩანაცვლებული β-ადრენომიმეტიური პრეპარატებითა და კორტიკოსტეროიდებით (იხ. 29-ე თავი)]. *კოფეინის* შეიცავს თავის ტკივილის კომბინირებული პრეპარატები (*პარაცეტამოლთან* და *ასპირინთან* ერთად).

4. ფარმაკოკინეტიკა: მეთილქსანტინები ორალურად მიღების შემდეგ სრულად შეიწოვება. *კოფეინი* კარგად ვრცელდება მთელ ორგანიზმში, მათ შორის თავის ტვინშიც. იგი ადვილად გადის პლაცენტურ ბარიერს, დედის რძეშიც სეკრეტირდება. ნებისმიერი მეთილქსანტინი ლვიდში CYP1A2 იზოენზიმით მეტაბოლიზდება, მეტაბოლიტები კი შარდთან ერთად გამოიყოფა.

5. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *კოფეინის* ზომიერი დოზა იწვევს უძილობას, შფოთვისა და აფტირებას, მაღალი დოზა კი ტოქსიკურობას, რაც ლებინებითა და კრუნჩხვით ვლინდება. *კოფეინის* ლეტალური დოზა (დაახლოებით 10 გრამი – ყავის 100 ჭიქა) განაპირობებს არითმიას. *კოფეინით* გამოწვეული სიკვდილიანობა არ არის ხში-

რი. კოფეინის 600 მგ-ის (დაახლოებით, დღეში 6 ჭიქა ყავა) ყოველდღიური მოხმარების უცხად შეწყვეტა ასოცირებულია ლეთარგიასთან, გაღიზიანებულობასთან და თავის ტკივილთან.

ბ. ნიკოტინი

ნიკოტინი თამბაქოს აქტიური ინგრედიენტია. მიუხედავად იმისა, რომ ეს წამალი თერაპიულად არ გამოიყენება (გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტის ხელის შეწყობი მკურნალობა მიმდინარეობს), იგი საკმაოდ მნიშვნელოვანია იმ თვალსაზრისით, რომ მოხმარების მიხედვით (ცნს-ის ამგზნებ საშუალებებს შორის) კოფეინის შემდეგ მეორე ადგილზეა, ხოლო წამლის მიმართ დამოკიდებულების მიხედვით ალკოჰოლის შემდეგ მეორე ადგილს იკავებს. თამბაქოს კვამლი *ნიკოტინთან* ერთად ნახშირორჟანგსა და კუპრსაც შეიცავს. დადგენილია, რომ ეს ნივთიერებები ფილტვებისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, აგრეთვე, სიმსივნეებისა და სხვა დაავადებების სერიოზული რისკ-ფაქტორებია. *ნიკოტინური* დამოკიდებულების გადალახვა არც თუ ისე ადვილია.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** *ნიკოტინის* დაბალი დოზები იწვევს განგლიების დეპოლარიზაციას, შესაბამისად, მათ სტიმულაციას, მაღალი დოზები კი განგლიების ბლოკადას. წამლის მასტიმულირებელ ეფექტებზე პასუხისმგებელი ნიკოტინური რეცეპტორები ლოკალიზებულია ცნს-ის მრავალ უბანში.

2. ეფექტები:

ა. **ცნს-ის:** *ნიკოტინი* ცხიმში კარგად ხსნადი ნაერთია, ამიტომ ადვილად გადის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. სიგარეტის მოწევა, ან ნიკოტინის დაბალი დოზით გამოყენება იწვევს გარკვეული ხარისხის ეიფორიას, გამოფხიზლებასა და რელაქსაციას. იგი აუმჯობესებს ყურადღებას, სწავლებისა და პრობლემების გადაჭრის უნარს, ამოკლებს რეაქციების დროს. *ნიკოტინის* მაღალი დოზები იწვევს ცენტრალური წარმოშობის სუნთქვის დამბლასა და მნიშვნელოვან ჰიპოტენზიას (**სურათი 16.2**). ნიკოტინი მადის დამთრგუნველი საშუალებაა.

ბ. **პერიფერიული ეფექტები:** *ნიკოტინის* პერიფერიული ეფექტები კომპლექსურია. სიმპათიკური განგლიისა და თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის სტიმულაციის შედეგად არტერიული წნევა და გულისცემის სიხშირე მატულობს. აქედან გამომდინარე, ჰიპერტენზიული პაციენტებისათვის თამბაქოს მოხმარება სასურველი არ არის. პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადების დროს თამბაქოს მოხმარება ამძიმებს დაავადების მიმდინარეობას. *ნიკოტინით* განპირობებულმა ვაზოკონ-

ნიკოტინის დაბალი დოზა



გამოფხიზლება და რელაქსაცია

ნიკოტინის მაღალი დოზა



სუნთქვის დათრგუნვა

სურათი 16.2
ნიკოტინის ცნს-ეფექტები.

სტრუქციამ შესაძლოა, დააქვეითოს კორონალური სისხლის მიმოქცევა, რაც უარყოფითად მოქმედებს სტენოკარდიის მიმდინარეობაზე. პარასიმპათიკური განგლიის სტიმულაცია ზრდის ნაწლავების მოტორულ აქტივობას. მაღალი დოზებით გამოყენებისას ნიკოტინი იწვევს სიმპათიკური და პარასიმპათიკური განგლიების ბლოკადას, რის შედეგადაც მნიშვნელოვნად ქვეითდება როგორც არტერიული წნევა ისე, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და შარდის ბუშტის გლუვი კუნთების აქტივობა.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ნიკოტინი ცხიმში ძალზე კარგად ხსნადი ნაერთია, ამიტომ კარგად შეიწოვება პირის ღრუს ლორწოვანი გარსიდან, ფილტვებიდან, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან და კანიდან. იგი ადვილად გადის პლაცენტის მემბრანას და ლაქტაციის პერიოდში რძეშიც სეკრეტირდება. თამბაქოს მომხმარებელი 1 სიგარეტის მოწევისას საშუალოდ ნიკოტინის 1-2 მგ-ს იღებს (სიგარეტების უმრავლესობა შეიცავს 6-8 მგ ნიკოტინს). მწვავე სასიკვდილო დოზა 60 მგ-ია. თამბაქოს კვამლში არსებული ნიკოტინის 90%-ზე მეტი შეიწოვება. ნიკოტინის კლირენსი მოიცავს ფილტვისა და ღვიძლის მიერ მეტაბოლიზმს, აგრეთვე, თირკმლის მიერ ექსკრეციას. ნიკოტინის ტოქსიკური ეფექტების მიმართ ტოლერანტობა სწრაფად ვითარდება, ხშირად მოხმარების დაწყებიდან რამდენიმე დღეში.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ნიკოტინის ცენტრალური ეფექტები გაღიზიანება და ტრემორია. მან შესაძლოა, გამოიწვიოს ნაწლავების კოლიკები, ფაღარათი, გულისცემის გახშირება და არტერიული წნევის მატება. გარდა ამისა, თამბაქოს მუდმივი მოხმარება ზრდის მრავალი ნამლის მეტაბოლიზმის სიჩქარეს.

5. „აღკვეთის“ სინდრომი: ნიკოტინი წამალდამოკიდებულების პოტენციალით ხასიათდება და მის მიმართ ფიზიკური დამოკიდებულება (რომელიც შესაძლოა, ძალზე მძიმე აღმოჩნდეს) სწრაფად ვითარდება (სურათი 16.3). ნიკოტინის მიღების უეცარი შეწყვეტა იწვევს გაღიზიანებას, შფოთვის, მოუსვენრობას, კონცენტრირების გაძნელებას, თავის ტკივილსა და უძილობას. ხშირად მაღაც ქვეითდება. ნიკოტინმა შესაძლოა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზეც იმოქმედოს [შენიშვნა: თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტის პროგრამები, რომლებიც ფარმაკოლოგიურ და ქცევით მკურნალობას მოიცავს, ადამიანებს ძალიან ეხმარება სიგარეტისთვის თავის დანებებაში]. ნიკოტინის შემცველი ტრანსდერმული პლასტიკი და სალექი რეზინი ამცირებს ნიკოტინის მიღების შეწყვეტით განპირობებული სიმპტომების გამოვლენის სიხშირეს და მწველებს თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტაში ეხმარება. მაგ.: ნიკოტინის შემცველი სალექი რეზინის მიერ განვითარებული კონცენტრაცია სიგარეტის მოწე-

დამოკიდებულების
პოტენციალი



ნიკოტინი

სურათი 16.3

ნიკოტინი
დამოკიდებულების
განვითარების
პოტენციალით
ხასიათდება.

ისგან განვითარებული კონცენტრაციის პიკის დაახლოებით ნახევრის ტოლფასია (**სურათი 16.4**). ნიკოტინის ჩამონაცვლებელი საშუალება სხვა მეთოდებთანაც მიიღება, მაგ.: ინჰალაციური გზით (ინჰალერი და ცხვირის სპრეი). ანტიდეპრესანტი *ბუპროპიონი* (**მე-10 თავი**) ამცირებს სიგარეტზე მოთხოვნილებს.

გ. ვარენიკლინი

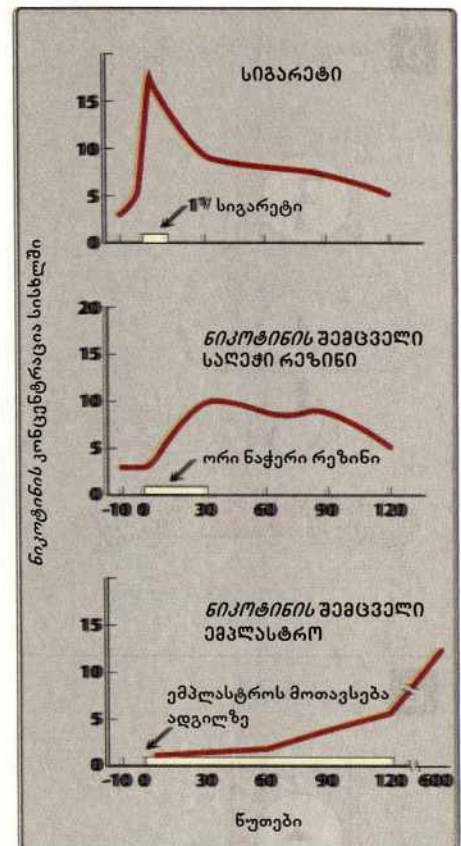
ვარენიკლინი ცნს-ის ნეირონული ნიკოტინური აცეტილქოლინური რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტია. ამიტომ ის *ნიკოტინზე* (*ნიკოტინი* ამ რეცეპტორების სრული აგონისტია) სუსტად აღძრავს ეიფორიას. იგი თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტის მიზნით გამოიყენება. გარდა ამისა, იმ შემთხვევაში თუ პიროვნება ვერ იკავებს თავს და მაინც მოიხმარს თამბაქოს, *ვარენიკლინი* უკარგავს მას ნიკოტინისგან მიღებული სიამოვნების შეგრძნებას. პრეპარატის გამოყენებისას აუცილებელია, პაციენტის მონიტორინგი სუიციდის შესახებ ფიქრების, ღამის კოშმარებისა და ხასიათის ცვლილებების საკონტროლოდ.

დ. კოკაინი

კოკაინი ფართოდ ხელმისაწვდომი ნამალია. ის დამოკიდებულების ძალზე მაღალი პოტენციალით ხასიათდება. დამოკიდებულების პოტენციალის მიხედვით, აშშ-ს ნარკოტიკებთან ბრძოლის სააგენტომ მას II კატეგორია მიანიჭა. *კოკაინის* ცენტრალურ და პერიფერიულ ეფექტებზე პასუხისმგებელი მექანიზმი მონოამინების (ნორეპინეფრინის, სეროტონინისა და დოპამინის) ნერვული ტერმინალისმიერი უკუმიტაცების ბლოკადაა. ეს ახანგრძლივებს და აძლიერებს ამინების ცენტრალურ და პერიფერიულ ეფექტებს. კერძოდ, თავის ტვინის სიამოვნების სისტემაზე (ლიმბური სისტემა) დოპამინერგული ეფექტების გახანგრძლივება ინტენსიურ ეიფორიას განაპირობებს, რაც დამახასიათებელია *კოკაინის* მოხმარების საწყისი ეტაპისთვის. *კოკაინის* მუდმივი გამოყენება იწვევს დოპამინის მარაგის გამოფიტვას, რაც კოკაინისადმი დამოკიდებულების მანკიერ წრეს კრავს და თავისთავად განაპირობებს დეპრესიის დროებით შემსუბუქებას (**სურათი 16.5**). *კოკაინი* და მისი ეფექტები აღწერილია ნიგნის **მე-15 თავში**.

ე. ამფეტამინი

ამფეტამინი არაკატექოლამინური სიმპათიკური ამინია და მას *კოკაინის* მსგავსი ნევროლოგიური და კლინიკური ეფექტები ახასიათებს. *დექსტროამფეტამინი* ამ ფარმაცოლოგიური ჯგუფის ძირითადი ერთეულია. *მეთამფეტამინი* (რომელიც „speed“-ის სახელითაც არის ცნობილი) *ამფეტამინის* ნაწარმია და იგი აფთიაქიდან მხოლოდ რეცეპტით გაიცემა. მომხმარებლები უპირატესობას *მეთამფეტამინს* ანიჭებენ, რადგან შესაძლებელია მისი მონევა. *მეთამფეტამინის* სინთეზური ნაწარმი,



სურათი 16.4

ნიკოტინის კონცენტრაცია სისხლში სიგარეტის მოწევის, ნიკოტინის შემცველი საღებო რეზინის, ან ტრანსდერმული ემპლასტროს გამოყენებისას.

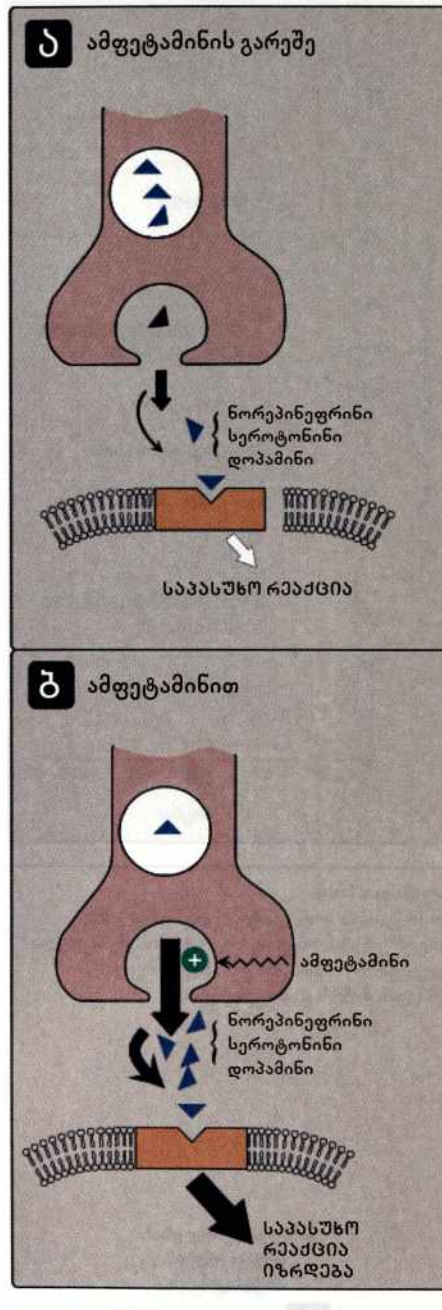
დამოკიდებულების განვითარების პოტენციალი



კოკაინი ამფეტამინი

სურათი 16.5

კოკაინი და ამფეტამინი დამოკიდებულების განვითარების პოტენციალით ხასიათდება.



სურათი 16.6

ამფეტამინის მოქმედების მექანიზმი.

3,4-მეთილენდოქსიმეთამფეტამინი (რომელიც MDMA, ან ექსტაზის სახელით არის ცნობილი), მასტიმულირებელი და ჰალუცინოგენური თვისებებით ხასიათდება (იხ. მე-15 თავი).

1. **მოქმედების მექანიზმი:** კოკაინის მსგავსად, ამფეტამინიც არაპირდაპირ გავლენას ახდენს ცნს-სა და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაზე და ორივე მათგანი სინაფსურ სივრცეში ზრდის კატექოლამინების დონეს. ამფეტამინის ეს ეფექტი განპირობებულია კატექოლამინების უჯრედშიდა მარაგის გამოთავისუფლების მატებით (სურათი 16.6). ამასთანავე, ამფეტამინი აინჰიბირებს მონო ამინ ოქსიდაზას (MAO) და ნეიროტრანსმიტერების უკუმიტაცებას (სუსტად), რის შედეგადაც სინაფსურ სივრცეში კატექოლამინების საკმაოდ მაღალი დონე ვითარდება. მიუხედავად მოქმედების განსხვავებული მექანიზმებისა, ამფეტამინისა (და მისი ნაწარმების) და კოკაინის ქცევითი ეფექტები მსგავსია.

2. ეფექტები:

ა. **ცნს:** ამფეტამინის ძირითადი ქცევითი ეფექტი დოპამინისა და ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლების გაძლიერების შედეგია. ამფეტამინი ასტიმულირებს მთელ ცერებროსპინალურ ლერძს, ქერქს, ლეროსა და შუა ტვინს, რაც იწვევს გამოფხიზლებას, სისუსტის შეგრძნების დაკარგვას, მადის დაქვეითებასა და უძილობას. ცნს-ზე მასტიმულირებელი ეფექტის გამო, ამფეტამინი და მისი ნაწარმები მედიცინაში ნარკოლეფსიისა და ბავშვთა ჰიპერაქტივობის სინდრომის სამკურნალოდ გამოიყენება, აგრეთვე მას მადის კონტროლის მიზნითაც მოიხმარენ. მაღალი დოზით გამოყენებისას შეიძლება გამოვლინდეს კრუნჩხვა და ფსიქოზი.

ბ. **სიმპათიკური ნერვული სისტემა:** ცნს-ზე მნიშვნელოვანი გავლენის გარდა, ამფეტამინი ადრენერგულ სისტემაზეც მოქმედებს და რეცეპტორების არაპირდაპირ გააქტიურებას იწვევს, უპირატესად ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლების გზით.

3. **თერაპიული გამოყენება:** ამფეტამინის თერაპიული გამოყენების მალიმიტირებელი ფაქტორებია ფსიქოლოგიური და ფიზიოლოგიური დამოკიდებულება (კოკაინის მსგავსი), აგრეთვე, მუდმივად გამოყენების პირობებში, ეიფორიული და ანორექსული ეფექტების მიმართ ტოლერანტობა.

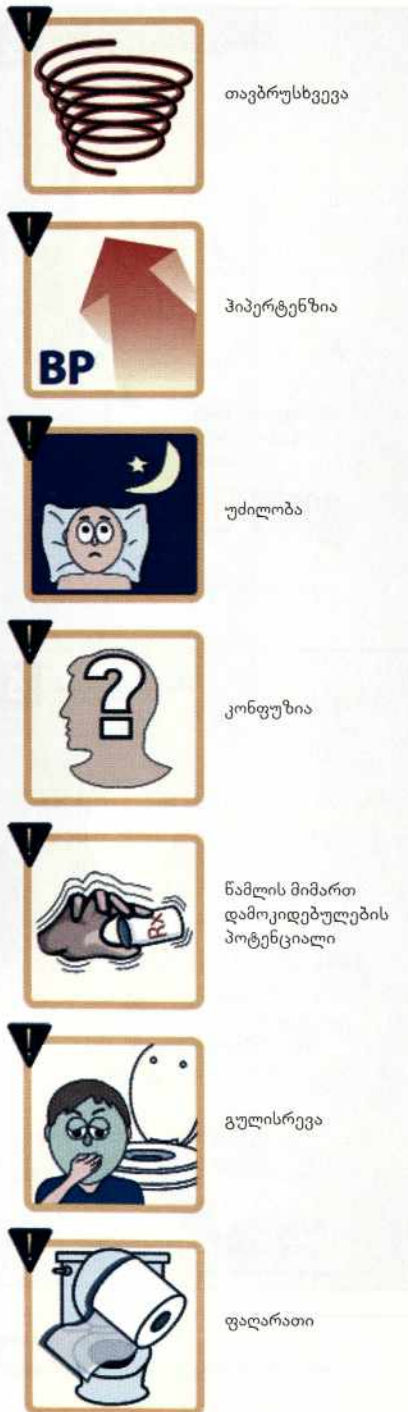
ა. **ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევა (ADHD):** ზოგი ბავშვი ჰიპერკინეტიკურია და მას მხოლოდ რამდენიმე წუთით შეუძლია ჩაერთოს ნებისმიერ აქტივობაში. დექსტროამფეტამინი, მეთამფეტამინი და ამფეტამინის ნაწარმი მეთილფენიდატი აუმჯობესებს ყურადღებას და ამ სინდრომთან ასოცირე-

ბულ მრავალ ქცევით პრობლემათა აღმოფხვრას უწყობს ხელს. ეს პრეპარატები ამ სინდრომთან დაკავშირებულ ჰიპერკინეზიასაც აუმჯობესებს. *ლისდექსამფეტამინი* პრონამალია და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში შენოვისა და მეტაბოლიზმის შემდეგ გარდაიქმნება თავის აქტიურ კომპონენტად, *დექსტროამფეტამინად*. პრეპარატი ახანგრძლივებს პაციენტის კონცენტრირების უნარს და განაპირობებს სკოლის ატმოსფეროსთან მის უკეთ ინტეგრირებას. ბავშვებსა და მოზრდილებში ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური სინდრომის სამკურნალოდ რეკომენდებულია არასტიმულანტი საშუალების, *ატომოქსეტინის*, გამოყენება [შენიშვნა: არ შეიძლება პრეპარატის გამოყენება მამ-ს ინჰიბიტორებთან ერთად, აგრეთვე, იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც დახურულკუთხოვანი გლუკომა აღენიშნებათ]. დოპამინის უკუმიტაციების ბლოკატორის *მეთილფენიდატისგან* განსხვავებით, *ატომოქსეტინი* ნორადრენალინის უკუმიტაციებას აინჰიბირებს. იგი არ იწვევს ქცევით ცვლილებებს, ამიტომ კონტროლირებადი სუბსტანცია არ არის.

- ბ. ნარკოლეფსია:** ნარკოლეფსია ძილის დარღვევის შედარებით იშვიათი ფორმაა, რომელსაც დღის განმავლობაში არაკონტროლირებადი ძილის შეტევის რამდენიმე ეპიზოდი ახასიათებს. ზოგჯერ მას თან სდევს კატალეფსია, კუნთებზე კონტროლის დაკარგვა, ხოლო ძლიერი ემოციის დროს (მაგ.: სიცილი) შესაძლოა, დამბლაც კი განვითარდეს. ზოგადად, ნარკოლეფსია ძილიანობაა, რომლის სამკურნალოდაც *ამფეტამინის* შერეული მარილები, ან *მეთილფენიდატი* გამოიყენება. ამჟამად, ნარკოლეფსიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია *მოდაფინილი* და მისი მარჯვნივ მბრუნავი R-ენანტიომერი *არმოდაფინილი*. ცნს-ის სხვა მასტიმულირებელი საშუალებებისგან განსხვავებით, *მოდაფინილი* გაცილებით ნაკლებად იწვევს ფსიქოპატიურ და ეიფორიულ ეფექტებს, ნაკლებად ახდენს გავლენას ხასიათზე, ალქმაზე, ფიქრებსა და შეგრძნებებზე. იგი ხელს უწყობს სიფხიზლის მდგომარეობის შენარჩუნებას. პრეპარატის მოქმედების მექანიზმი არ არის სრულად შესწავლილი, მაგრამ არსებობს მოსაზრება, რომ *მოდაფინილი* გავლენას ახდენს ადრენერგულ და დოპამინერგულ სისტემებზე. *მოდაფინილი* ეფექტურია ორალურად მიღებისას. იგი მთელ ორგანიზმში კარგად ნაწილდება და ინტენსიურად მეტაბოლიზდება ღვიძლში. მისი მეტაბოლიტები შარდთან ერთად გამოიყოფა. *მოდაფინილის* ძირითადი არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი, გულის რევა და ნევროზულობა. *მოდაფინილსა* და *არმოდაფინილს* წამლის მიმართ დამოკიდებულების



საქართველოს ფსიქიატრიის ინსტიტუტი
საქართველოს ფსიქიატრიის ინსტიტუტი



სურათი 16.7

ამფეტამინისა და მეთილფენიდატის
არასასურველი მოვლენები.

განვითარების გარკვეული პოტენციური ახასიათებს. ორივე მათგანი კონტროლირებადი სუბსტანციების სიაშია შეტანილი.

გ. მადის დაქვეითება: სიმპათომიმეტური საშუალებები ფენტერმინი და დიეთილპროპიონი სტრუქტურულად ამფეტამინის მსგავსია. მადის დამაქვეითებელი ეფექტის გამო, ისინი სიმსუქნის სამკურნალოდ გამოიყენება (იხ. თავი 28).

4. ფარმაკოკინეტიკა: ამფეტამინი სრულად შეიწოვება, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ლვიძში მეტაბოლიზდება და შარდთან ერთად გამოიყოფა [შენიშვნა: შარდის გამატუტის ანებელი ნაერთები, მაგ.: ნატრიუმის ბიკარბონატი, ზრდის წამლის არაიონიზებულ ფორმებს და შესაბამისად, თირკმელების მილაკებიდან დექსტროამფეტამინის რეაბსორბციას სისხლში]. ამფეტამინის მომხმარებლები მას ხშირად ინტრავენუზურად იყენებენ ან ენევიან. ამფეტამინური ეიფორიის ხანგრძლივობა 4-დან 6 საათამდე გრძელდება, ანუ კოკაინის ეფექტებზე 4-8-ჯერ ხანგრძლივია.

5. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ამფეტამინმა შესაძლოა, გამოიწვიოს წამლის მიმართ დამოკიდებულება, ტოლერანტობა, ქცევითი დარღვევა (კერძოდ მუდმივად წამლის ძებნა). გარდა ამისა, მას ახასიათებს შემდეგი არასასურველი მოვლენები:

ა. ცნს-ის მხრივ: ამფეტამინის არასასურველი გვერდითი მოვლენებია უძილობა, გაღიზიანებადობა, სისუსტე, თავბრუსხვევა, ტრემორი და ჰიპერაქტიური რეფლექსები (სურათი 16.7). ამფეტამინმა შესაძლოა, გამოიწვიოს კონფუზია, დელირიუმი, პანიკური მდგომარეობა, სუიციდისადმი მიდრეკილება, განსაკუთრებით მენტალური დაავადებების ფონზე. ამფეტამინის დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში, აფიტირებისა და ცნს-ის სტიმულაციით განპირობებული სიმპტომების საკონტროლოდ ბენზოდიაზეპინები ინიშნება, მაგ.: ლორაზეპამი. ამფეტამინის მუდმივად გამოყენება იწვევს შიზოფრენიასთან ასოცირებული ფსიქოზის მსგავს მდგომარეობას, რომელსაც ამფეტამინურ ფსიქოზს უწოდებენ. ტოლერანტობა მისი ეფექტების მიმართ რამდენიმე კვირაში ვითარდება. ამფეტამინი მოქმედებს ლატერალური ჰიპოთალამუსის კვების ცენტრზე და იწვევს უმადობას (ანორექსიას).

ბ. კარდიო-ვასკულარული მოვლენები: ცნს-ის მოვლენების გარდა, ამფეტამინი იწვევს გულის ფრიალს, არითმიას, ჰიპერტენზიას, სტენოკარდიულ ტკივილსა და კოლაფსს. შესაძლოა, გამოვლინდეს, აგრეთვე, თავის ტკივილი, შემცივნება და ქარბი ოფლიანობა.

გ. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოვლენები: ამფეტამინი მოქმედებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე და იწვევს უმადობას, გულისრევას, ღებინებას, მუცლის ტკივილსა და ფაღარათს.

დ. გამოყენების უკუჩვენება: უკუჩვენებია ამფეტამინის გამოყენება ჰიპერტენზიის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, ჰიპერთირეოიდიზმის, ან გლავუკომის დროს. არ შეიძლება მისი მოხმარება იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ანამნეზში წამლის მიმართ დამოკიდებულება აღენიშნებათ, აგრეთვე, მპო-ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდში.

3. მეთილფენიდატი

ამფეტამინის მსგავსად, მეთილფენიდატიც ცნს-ის სტიმულატორია. ისიც იწვევს დამოკიდებულებას, თუმცა მისი წამლის მიმართ დამოკიდებულების პოტენციალი საკამათოა. იგი სია II-ის ერთეულია. ამჟამად, ბავშვებში გამოყენებულ მედიკამენტებს შორის მეთილფენიდატი ყველაზე ხშირად ინიშნება, მაგ.: აშშ-ში ყოველდღიურად 4-6 მილიონი ბავშვი იღებს ამ წამალს, ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის სამკურნალოდ. ამ დარღვევის სამკურნალოდ გამოიყენება, აგრეთვე, ფარმაცოლოგიურად აქტიური იზომერი დექსმეთილფენიდატი, რომელიც ასევე შეტანილია სია II-ში.

1. მოქმედების მექანიზმი: ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის დროს ბავშვებს დოპამინური სიგნალების სისუსტე აღენიშნებათ, რის გამოც ჩვეულებრივი აქტივობისგან სიამოვნებას ვერ იღებენ. მეთილფენიდატი აინჰიბირებს დოპამინისა და ნორეპინეფრინის ტრანსპორტს, შესაბამისად, ზრდის დოპამინისა და ნორეპინეფრინის კონცენტრაციას სინაფსურ სივრცეში [შენიშვნა: კოკაინთან შედარებით, მეთილფენიდატი წამლის მიმართ დამოკიდებულების გაცილებით დაბალი პოტენციალით ხასიათდება, რადგან იგი უფრო ნელა შედის თავის ტვინში და შესაბამისად, დოპამინის დონესაც უფრო ნელა ამაღლებს].

2. თერაპიული გამოყენება: მეთილფენიდატი უკვე რამდენიმე დეკადის განმავლობაში გამოიყენება ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის სამკურნალოდ. იგი ნარკოლეფსიის სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა. მისგან განსხვავებით, ნარკოლეფსიის სამკურნალოდ დექსმეთილფენიდატის მოხმარება რეკომენდებული არ არის.

3. ფარმაცოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ მეთილფენიდატი და დექსმეთილფენიდატი კარგად შეიწოვება. ხელმისაწვდომია მეთილფენიდატის ხანგრძლივად მოქმედი ორალური და ტრანსდერმული ფარმაცევტული ფორმები, რომლებიც დღეში ერთხელ ინიშნება. დექსთერიფიცირებული პროდუქტი, რიტალინის მჟავა ექსტრეტირდება შარდთან ერთად.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ყველაზე ხშირად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ ვლინდება – მუცლის ტკივილი და გულისრევა. სხვა არასასურველი რეაქციებია უმადობა, უძილობა, ნევროზულობა და სხეულის ტემპერატურის მატება. ანამნეზში კრუნჩხვების არსებობისას *მეთილფენიდატი* ზრდის კრუნჩხვების სიხშირეს, განსაკუთრებით ანტიდეპრესანტებთან ერთად გამოყენებისას. უკუნაჩვენებია *მეთილფენიდატის* მოხმარება გლუკომის დროს. *მეთილფენიდატი* აინჰიბირებს *ეარფარინის*, *ფენიტოინის*, *ფენობარბიტალის*, *პრიმიდონისა* და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების მეტაბოლიზმს.

III. ჰალუცინოგენები

რამდენიმე წამალი ცვლის აღქმის უნარს და იწვევს ოცნების მსგავს ფერად, ნათელ, პლასტიკურ ხილვებს, გარემოს ფერისა და ფორმების მუდმივი ცვლილებით. ამ წამლების გავლენის ქვეშ მყოფი ინდივიდი მოკლებულია ნორმალური გადანყვეტილების მიღების შესაძლებლობას, რადგან წამლები რაციონალური აზროვნების უნარზე მოქმედებს. ამგვარ პრეპარატებს ჰალუცინოგენები, ან ფსიქომიმეტიური საშუალებები ეწოდება. მათ მიეკუთვნება *ლიზერგის მეთავეს დიეთილამიდი (LSD)* და *ტეტრაჰიდროკანაბინოლი* (მარიხუანას ალკალოიდი). ისინი დეტალურად განხილულია წიგნის მე-15 თავში.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი.

16.1. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში პოლიციელებმა ძალზე აჟიტირებული ახალგაზრდა მამაკაცი მიიყვანეს. ფსიქიატრიული კვლევით დადგინდა, რომ უკანასკნელი რამდენიმე დღის განმავლობაში მას რამდენჯერმე გაუკეთებია დექსტროამფეტამინის ინექცია. ბოლო ინექციიდან გასულია 10 საათი. პაციენტს მისცეს დამამშვიდებელი საშუალება და დააძინეს. დექსტროამფეტამინის „ალკეეთის“ სინდრომის სიმპტომების მოხსნის მიზნით, ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს მიაღებინებდით პაციენტს?

- ა. ფენობარბიტალი;
- ბ. ლორაზეპამი;
- გ. კოკაინი;
- დ. ჰიდროქსიზინი;
- ე. ფლუოქსეტინი.

სწორი პასუხია ბ: ანქსიოლიზური თვისების გამო, ბენზოდიазეპინები (მაგ.: ლორაზეპამი) ამფეტამინის ან კოკაინის „ალკეეთის“ სინდრომით განპირობებული შფოთვისა და აჟიტირების სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. ლორაზეპამს ძილის მომგვრელი თვისებაც ახასიათებს. მართალია, ფენობარბიტალიც გამოირჩევა საძილე ეფექტით, მაგრამ ბენზოდიазეპინებთან შედარებით, მისი ანქსიოლიზური თვისება გაცილებით სუსტია. მართალია, შესაძლოა თვითონ კოკაინმაც მოხსნას მისი მიღების სწრაფად შეწყვეტით განპირობებული აჟიტირება, მაგრამ ამ სინდრომის სწორი მკურნალობა კოკაინის გამოყენებას არ ითვალისწინებს. ანტიჰისტამინური საშუალება ჰიდროქსიზინი ეფექტური საძილე საშუალებაა, ამიტომ ზოგჯერ იგი შფოთვის საწინააღმდეგოდაც გამოიყენება, განსაკუთრებით თუ ამ მდგომარეობას თან ახლავს ლებინება. ანტიდეპრესანტ ფლუოქსეტინის შფოთვისა და აჟიტირების სწრაფად მოხსნის ეფექტი არ ახასიათებს.

16.2. სკოლაში დაბალი მოსწრების გამო, 10 წლის ბიჭი მიიყვანეს პედიატრ-ნევროლოგთან. მშობლების თქმით, ბავშვის მასწავლებელი აღნიშნავს, რომ ბიჭი სკოლაში ცუდად იქცევა, უყურადღებოა, გაკვეთილის მსვლელობისას სკამიდან დგება და იწყებს სხვა მოსწავლეებთან საუბარს, შემჩნეულია ჩხუბშიც. ბავშვები ცდილობენ გარიყონ იგი და გააჯავრონ. მედიკოსებმა ბიჭუნას იმპულსური ქცევითა და გაღიზიანებულობითა და ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის დიაგნოზი დაუსვეს. აღნიშნეთ ამ დარღვევის მართვის საუკეთესო საშუალება?

- ა. კლონიდინი;
- ბ. კოფეინი;
- გ. დექსტროამფეტამინი;
- დ. ჰალოპერიდოლი;
- ე. ბუსპირონი.

16.3. 10 წლის ბიჭი, რომელსაც ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევა აღენიშნება, იღებს ორალურ ფსიქოსტიმულანტს. მშობლები უკმაყოფილონი არიან იმით, რომ ბავშვის წამლის მეორედ მიღების დრო სკოლაში ყოფნის პერიოდს ემთხვევა. პაციენტის მშობლები ითხოვენ მკურნალობის შეცვლას ისეთი პრეპარატით, რომელიც დღეში ერთხელ, დილით ინიშნება. აღნიშნეთ ამ დარღვევის მართვის ხანგრძლივად მოქმედი საშუალება?

- ა. ამფეტამინის შერეული მარილების დაუყოვნებლივ გამომათავისუფლებელი მარილები;
- ბ. ტრანსდერმული მეთილფენიდატი;
- გ. ნიკოტინის საღებავი ტაბლეტები, ბუკალური აბსორბციისათვის;
- დ. მეთილფენიდატის დაუყოვნებლივ გამომათავისუფლებელი ორალური ფორმა.

16.4. ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის სამკურნალო საშუალებებს შორის რომელია კონტროლირებადი სუბსტანცია (სია II-ის ერთეული)?

- ა. კლონიდინი;
- ბ. გუანფაცინი;
- გ. ატომოქსეტინი;
- დ. დექსმეთილფენიდატი;
- ე. დეზიპრამინი.

სწორი პასუხია გ: პასუხებში ჩამოთვლილ წამლებს შორის მხოლოდ დექსტროამფეტამინია ცნს-ის მასტიმულირებელი საშუალება, რომელიც გამოიყენება ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის დროს. პაციენტის ზოგიერთი სიმპტომი (მაგ.: სხვა ბავშვებთან ჩხუბი) შესაძლოა, გამოსწორდეს ჰალოპერიდოლით, ჰიპერაქტიურობის სანინალმდეგოდ შეიძლება კლონიდინის დანიშვნა, მაგრამ ეს საშუალებები ვერ გამოასწორებს ბავშვის აკადემიურ მოსწრებასა და მასთან დაკავშირებულ პრობლემებს.

სწორი პასუხია ბ: მეთილფენიდატი ფსიქოსტიმულირებელი საშუალებაა და მისი ტრანსდერმული ფორმა დღეში ერთხელ ინიშნება. დაუყოვნებლივ გამომათავისუფლებელი ფორმები დღეში ორჯერ მოიხმარება. ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევა არ არის ნიკოტინის გამოყენების ჩვენება.

სწორი პასუხია დ: პასუხებში მოცემულ პრეპარატებს შორის მხოლოდ დექსმეთილფენიდატია კონტროლირებადი სუბსტანცია, რომელიც შეტანილია სია II-ში. სხვა ჩამოთვლილი პრეპარატების გამოყენება შესაძლებელია ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის მართვისთვის, მაგრამ ისინი კონტროლირებადი ნაერთები არ არის.

16.5. ქვემოთ ჩამოთვლილი დაავადებებიდან, რომელი არ არის ამფეტამინის გამოყენების უკუჩვენება?

- ა. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები;
- ბ. გლუკომა;
- გ. ჰიპერტენზია;
- დ. ჰიპერთიროიდიზმი;
- ე. სიმსუქნე.

სწორი პასუხია ე: სიმსუქნის მკურნალობა ამფეტამინით ძალზე გულმოდგინე მეთვალყურეობას მოითხოვს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ სიმსუქნე ამფეტამინის ყველაზე კარგად ნაცნობი ჩვენებაა. ამჟამად, აშშ-ს წამლის მარეგულირებელი ორგანოს მიერ ნებადართულია სიმსუქნის მკურნალობა ამფეტამინის ანალოგებით. პასუხებში მოცემული სხვა დაავადებების მიმდინარეობას ამფეტამინი ამძიმებს, ამიტომ ისინი ამფეტამინის გამოყენების უკუჩვენებაა.

16.6. აღნიშნეთ ნარკოლეფსიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატი.

- ა. დონეპეზილი;
- ბ. ატომოქსეტინი;
- გ. კლონიდინი;
- დ. ტემაზეპამი;
- ე. მოდაფინილი.

სწორი პასუხია ე: პასუხებში ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის ნარკოლეფსიის სამკურნალოდ მხოლოდ მოდაფინილი გამოიყენება. ტემაზეპამი უძილობის სამკურნალო საშუალებაა, დონეპეზილი – ალცჰეიმერის დაავადების, კლონიდინი – ჰიპერტენზიის, ხოლო ატომოქსეტინი კი ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დარღვევის.

16.7. აღნიშნეთ ამფეტამინის ხშირი გვერდითი მოვლენა.

- ა. ბრადიკარდია;
- ბ. ძილიანობა;
- გ. ყაბზობა;
- დ. ჰიპერტენზია;
- ე. მოთენთილობა.

სწორი პასუხია დ: ჰიპერტენზია ამფეტამინის ხშირი გვერდითი მოვლენაა, ამიტომ ჰიპერტენზიის რისკ-ფაქტორების არსებობის შემთხვევაში ამფეტამინი დიდი სიფრთხილით გამოიყენება. ამფეტამინი იწვევს ტაქიკარდიას (და არა ბრადიკარდიას), უძილობას (და არა ძილიანობას), ფალარათს (და არა ყაბზობას) და სიფხიზლეს (და არა მოთენთილობას).

16.8. აღნიშნეთ ცნს-ის მასტიმულირებელი ბუნებრივი საშუალება, რომელსაც შეიცავს ზოგიერთი სასმელი და ტკბილეული.

- ა. ამფეტამინი;
- ბ. კლონიდინი;
- გ. მოდაფინილი;
- დ. კოფეინი;
- ე. ატომოქსეტინი.

სწორი პასუხია დ: კოფეინი ცნს-ის მასტიმულირებელი ბუნებრივი საშუალებაა. მას შეიცავს კაკაო, შოკოლადი, აგრეთვე, ჩაის მრავალი სახეობა. კოფეინის შემცველი სასმელების გადაჭარბებული მიღება იწვევს გვერდით მოვლენებს – შფოთვის, უძილობას, ზოგჯერ კი ზრდის კრუნჩხვის რისკს.

16.9. 35 წლის მამაკაცმა გადაწყვიტა შეწყვიტოს თამბაქოს მოხმარება. მან სცადა ნიკოტინის ჩანაცვლება ნიკოტინის შემცველი საღებავით, მისი ტრანსდერმული ფორმით, აგრეთვე, „ცივი ინდაურის“ მეთოდით, მაგრამ უშედეგოდ – 4-6 კვირაში კვლავ იწყებ-

სწორი პასუხია ა: აშშ-ს წამლის მარეგულირებელი ორგანოს მიერ *ვარენიკლინი* აღიარებულია ნიკოტინზე დამოკიდებულების სამკურნალო პრეპარატად. *ვარენიკლინის* გამოყენებისას აუცილებელია პაციენტის მონიტორინგი სუიციდური ფიქრის, ლამის კომპარებისა და ხა-

და სიგარეტის მოწევის. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი დაეხმარება მას სიგარეტის მოწევის შეწყვეტაში?

- ა. ვარენიკლინი;
- ბ. დექსტროამფეტამინი;
- გ. ლორაზეპამი;
- დ. მეთილფენიდატი.

სიათის ცვლილებების საკონტროლოდ. დექსტროამფეტამინის, ლორაზეპამსა და მეთილფენიდატს ახასიათებს დამოკიდებულების გამოწვევის გარკვეული პოტენციალი.

16.10. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი არ არის დამოკიდებულების გამოწვევის რისკით გამორჩეული კონტროლირებადი სუბსტანცია?

- ა. არმოდაფინილი;
- ბ. ლიზდექსამფეტამინი;
- გ. დექსმეთილფენიდატი;
- დ. ატომოქსეტინი;
- ე. მეთამფეტამინი.

სწორი პასუხია დ: პასუხებში ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის მხოლოდ ატომოქსეტინი არ არის კონტროლირებადი სუბსტანცია. სხვა დანარჩენ პრეპარატებს დამოკიდებულების გამოწვევის პოტენციალი ახასიათებს.

ანტიჰიპერტენზიული საშუალებები

კაილ მელინი

17

I. შესავალი

ჰიპერტენზია სისტოლური ან დიასტოლური წნევის მდგრადი მატებაა – სისტოლური 140 მმ ვწყ სვ-ზე ზემოთ, დიასტოლური – 90 მმ ვწყ სვ-ზე ზემოთ. ჰიპერტენზია პერიფერიული არტერიული სისხლძარღვების გლუვი კუნთების ტონუსის მატების შედეგად ვითარდება და ის არტერიული რეზისტენტობის ზრდასა და ვენური მოცულობითი წინააღმდეგობის შემცირებას იწვევს. უმრავლეს შემთხვევაში, სისხლძარღვების ტონუსის მატების მიზეზი უცნობია. ჰიპერტენზია საკმაოდ გავრცელებული დარღვევაა, რომელიც აშშ მოსახლეობის 30%-ს აღენიშნება. მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპერტენზიის უმრავლესი შემთხვევა უსიმპტომოდ მიმდინარეობს, არტერიული წნევის მუდმივმა მატებამ შესაძლოა, ინსულტი ან გულის დაავადებები გამოიწვიოს, რაც სიკვდილიანობის ორი მთავარი მიზეზია მსოფლიოში. ჰიპერტენზია, აგრეთვე, გულის უკმარისობისა და თირკმელების ქრონიკული დაზიანების

შარდმადანავი

ამილორიდი **მიდაგორი**
ბუმეტანიდი **გუმეპსი**
ქლორთალიდონი **ჰიპროტონი**
ეპლერენონი **ინსპრა**
ეტაკრინის მჟავა **ელეკრინი**
ფუროსემიდი **ლაზიქსი**
ჰიდროქლოროთიაზიდი **მიკროზიდი**
ინდაპამიდი **ლოსოლი**
მეტოლაზონი **მიკროსინი, ზაროქსოლინი**
სპირონოლაქტონი **ალდაქტონი**
ტრიაამტერენი **დირანიუმი**
ტორსემიდი **დამადამსი**

ბ-ადრენორეცეპტორების მაგლოპირეპალი საშუალებები

აცებუტოლილი **სეკტრალი**
ატენოლოლი **ტენორმინი**
ბეტაქსოლოლი **კარდონი**
ბისოპროლოლი **ზამაბა**
კარვედილოლი **კორეპი**
ესმოლოლი **გრაპიგლოპი**
ლაბეტალოლი **ტრანდატა**
მეტოპროლოლი **ლოპრესოლი**
ტოპროლ-X
ნადოლოლი **კორგარდი**
ნებივოლოლი **ბისტოლიკი**
პენბუტოლოლი **ლევატოლი**
პინდოლოლი **ვისკანი**
პროპრანოლოლი **ინდარალი, ინოპრან-X**
თიმოლოლი **გლოკადარინი**

ანგიოტენზინ II რეცეპტორების მაგლოპირეპალი საშუალებები

აზილსარტანი **მედოქსომილი ელარბი**
კანდესარტანი **ატაკანდი**
ეპროსარტანი **ტავეტანი**
ირბესარტანი **ავაპრო**
ლოზარტანი **კოზაარი**
ოლმესარტანი **გენიპარი**
ტელმისარტანი **მიკარდისი**
ვალსარტანი **დირვანი**

რენინის ინჰიბიტორები

ალისკირენი **ტამტურნა**

აგვ-ინჰიბიტორები

ბენაზეპრილი **ლოტანსინი**
კაპტოპრილი **კაპოტანი**
ენალაპრილი **ვაზოტაქი**
ფოსინოპრილი **მონოპრილი**
ლიზინოპრილი **პრინიპილი, ზესტრილი**
მექსიპრილი **უნივასკი**
ქვინაპრილი **აპუპრილი**
რამიპრილი **ალტაქი**
ტრანდოლაპრილი **მაპიკი**

Ca²⁺ არსების მაგალოპირაბალი საშუალებები

ამლოდიპინი **ნორვასკი**
 კლედიპინი **კლავიპრამი**
 დილთიაზემი **კარდინი, კარტია, დილაკორი**
 ფელოდინი **კლანდინი**
 ისრადიპინი **დინასიპრ CR**
 ნიკარდინი **კარდინა**
 ნიფედინი **ადალათი, ნიფედიაკი, პროკარდია**
 ნიზოლდინი **სულარი**
 ვერაპამილი **კალანი, იზოპტინი, ვერალანი**

α ადრენორეცეპტორების მაგალოპირაბალი საშუალებები

დოქსაზოზინი **კარდურა**
 პრაზოზინი **მინიპრასი**
 ტერაზოზინი **პიტრინი**

სხვა საშუალებები

კლონიდინი **კატაპრასი**
 ფენოლდოპამი **კორლოპამი**
 პიდრალაზინი **აპრასოლინი**
 მეთილდოპა **ალდოგატი**
 მინოქსიდილი **ლონიტანი**
 ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი **ნიტროპრასი**

სურათი 17.1 (გაგრძელება)

ანტიჰიპერტენზიული საშუალებები.

მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია. ნაადრევი დიაგნოსტიკისა და სათანადო მკურნალობის შემთხვევაში, მკვეთრად მცირდება ჰიპერტენზიით გამოწვეული დაავადებებისა და სიკვდილიანობის სიხშირე. **სურათზე 17.1** წარმოდგენილია ჰიპერტენზიის სამკურნალო საშუალებები.

დაავადების პროგრესირებადი ბუნების გათვალისწინებითა და მკურნალობის გაუმჯობესების მიზნით, ჰიპერტენზია 4 კატეგორიულად კლასიფიცირდება (**სურათი 17.2**).

II. ჰიპერტენზიის ეტიოლოგია

მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპერტენზია შესაძლოა, განვითარდეს მეორადად, სხვა დაავადების გართულების სახით, პაციენტთა დაახლოებით 90%-ს აღენიშნება ესენციური ჰიპერტენზია (რომლის გამომწვევი მიზეზი დაუდგენელია). ჰიპერტენზიის ოჯახური ანამნეზი ოჯახის წევრების ჰიპერტენზიის განვითარების ალბათობას ზრდის. ჰიპერტენზიის გამოვლენის სიხშირე იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად, მაგრამ, მცირდება ადამიანის განათლების დონისა და მისი შემოსავალის ზრდასთან ერთად. ჰიპერტენზიის გავრცელების სიხშირის მაჩვენებელი შავკანიან მოსახლეობაში თეთრკანიან მოსახლეობასთან შედარებით, გაცილებით მაღალია. ჰიპერტენზია უფრო მეტად დიაბეტით, სიმსუქნით დაავადებულ, ან დაუძლურებულ პირებს აღენიშნებათ. სტრესი, სუფრის მარილისა და თამბაქოს ჭარბი მოხმარება, ჰიპერტენზიის რისკს ზრდის.

III. არტერიული წნევის კონტროლის მქაენიზმა

ქსოვილების ადეკვატური პერფუზიის შესანარჩუნებლად, ისე, რომ არ დაზიანდეს ვასკულარული სისტემა, განსაკუთრებით კი არტერიების ინტიმა (ენდოთელიუმი), სისხლის არტერიული წნევა ვიწრო დიაპაზონის ფარგლებში რეგულირდება. სისხლის არტერიული წნევა გულის წუთმოცულობისა და პერიფერიული სისხლძარღვების რეზისტენტობის პირდაპირპროპორციულია (**სურათი 17.3**). თავის მხრივ, გულის წუთმოცულობა და პერიფერიული რეზისტენტობა კონტროლირდება ორი ურთიერთგადაამფარავი მექანიზმით: ბარორეფლექსებითა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემით (**სურათი 17.4**). ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების უმრავლესობა არტერიულ წნევას გულის წუთმოცულობის და/ან პერიფერიული რეზისტენტობის დაქვეითების გზით ამცირებს.

ა. ბარორეცეპტორები და სიმპათიკური ნერვული სისტემა

ბარორეფლექსები სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობის ცვლილებებით ხორციელდება, აქედან გამომდინარე, ბარორეფლექსის მეშვეობით არტერიული წნევის სწრაფი, მყისიერი რეგულირება ხდება. არტერიული წნევის დაქვეითები-

	სისტოლური მმ.ვწყ.		დიასტოლური მმ.ვწყ.
ნორმალური	< 120	და	< 80
პრეჰიპერტენზია	120-139	ან	80-89
I სტადია	140-159	ან	90-99
II სტადია	≥ 160	ან	≥ 100

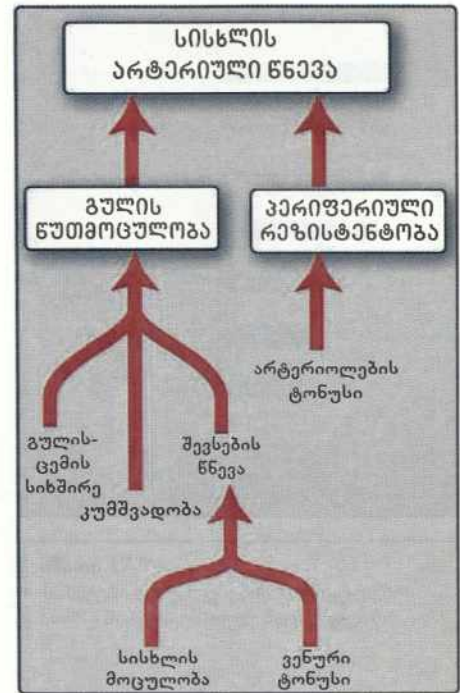
სურათი 17.2

სისხლის არტერიული წნევის კლასიფიკაცია.

სას წნევის მიმართ მგრძნობიარე ნეირონები (აორტის რკალი-სა და კაროტიდული სინუსის ბარორეცეპტორები) იმპულსებს გადასცემს ზურგის ტვინის კარდიოვასკულარულ ცენტრებს (გულსისხლძარღვთა ცენტრებს), რაც იწვევს რეფლექსურ პასუხს: გულსა და სისხლძარღვებზე სიმპათიკური აქტივობის ზრდასა და პარასიმპათიკური აქტივობის დაქვეითებას. ეს პროცესი განაპირობებს ვაზოკონსტრიქციასა და გულის წუთ-მოცულობის მატებას, საბოლოოდ კი არტერიული წნევის კომპენსატორულ ზრდას (სურათი 17.4).

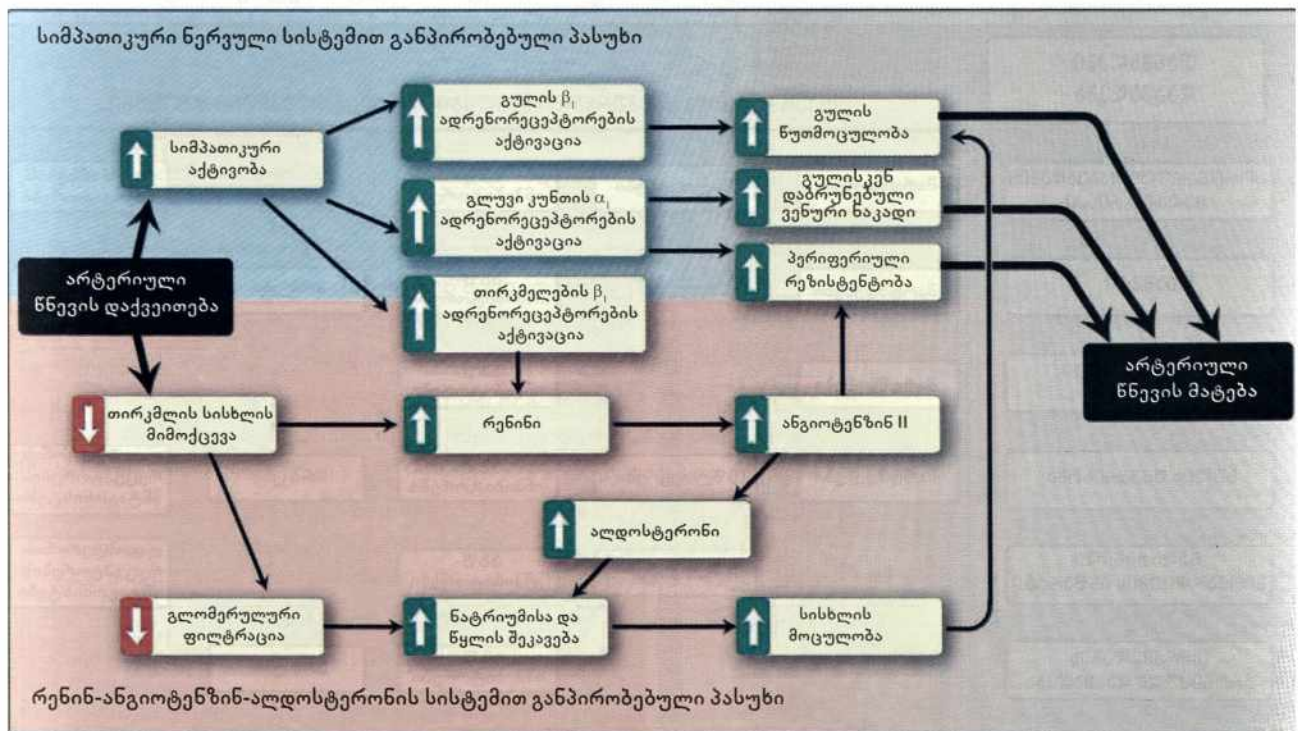
ბ. რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა

სისხლის მოცულობის ცვლილების გზით, თირკმელები არტერიული წნევის ხანგრძლივ კონტროლს უზრუნველყოფს. თირკმელების ბარორეცეპტორები პასუხობს არტერიული წნევის დაქვეითებას (და სიმპათიკური ნერვული სისტემის მიერ β_1 ადრენორეცეპტორების სტიმულაციას), რაც იწვევს რენინის გამოთავისუფლებას (სურათი 17.4). რენინის გამოთავისუფლებას ზრდის, აგრეთვე, ნატრიუმის მიღების დაქვეითება ან მისი ქარბი რაოდენობით დაკარგვა. რენინი ხელს უწყობს ანგიოტენზინოგენის გარდაქმნას ანგიოტენზინ I-ად, ეს უკანასკნელი კი, ანგიოტენზინ-გარდამქნელი ფერმენტის (აგფ) მეშვეობით ანგიოტენზინ II-ად გარდაიქმნება. ანგიოტენზინ II სისხლში მოცირკულირე ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორი, რომელიც არტერიოლებისა და ვენების შევიწროებას იწვევს, რი-



სურათი 17.3

არტერიულ წნევაზე მოქმედი ძირითადი ფაქტორები.



სურათი 17.4

არტერიული წნევის დაქვეითებაზე ავტონომიური ნერვული სისტემისა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის საპასუხო რეაქცია.

თივ ზრდის არტერიულ წნევას. ანგიოტენზინ II უპირატესად თირკმელების გლომერულების ეფერენტულ არტერიოლებს ავინროებს და ზრდის გლომერულურ ფილტრაციას. ანგიოტენზინ II ალდოსტერონის სეკრეციასაც ასტიმულირებს და ზრდის ნატრიუმის რეაბსორბციას, შესაბამისად, სისხლის მოცულობასაც, რაც საბოლოოდ არტერიული წნევის მომატებას განაპირობებს. ანგიოტენზინ II-ის ზემოთ აღნიშნული ეფექტები ანგიოტენზინ II-ის მიმართ მგრძნობიარე ტიპი 1 რეცეპტორის (AT₁) სტიმულაციის მეშვეობით ხორციელდება.

IV. მკურნალობის სტრატეგია

ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის მიზანია კარდიოვასკულარული და თირკმელების დაზიანებით განპირობებული დაავადებებისა და სიკვდილიანობის შემცირება. არტერიულ ჰიპერტენზიასა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაზიანებას შორის არსებობს მდგრადი კავშირი და ამდენად ზომიერად მომატებული არტერიული წნევის დაქვეითებაც კი მნიშვნელოვნად ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების განვითარების რისკს. ჰიპერტენზიის კლასიფიკაციაში „პრეჰიპერტენზიის“ გამოყოფა ნიშნავს ასეთი კავშირის არსებობის აღიარებას და განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებს არტერიული წნევის დაქვეითების აუცილებლობას – ხალხის გათვითცნობიერების დონის ამაღლებითა და არტერიული წნევის დაქვეითების ხელშეწყობი



სურათი 17.5

ჰიპერტენზიის მკურნალობა პაციენტებში თანმხლები დაავადებებით. [შენიშვნა: არბ არ არის აგფ ინჰიბიტორების ალტერნატივა]. აგფ-ანგიოტენზინ გარდამქნელი ფერმენტი; არბ – ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი.

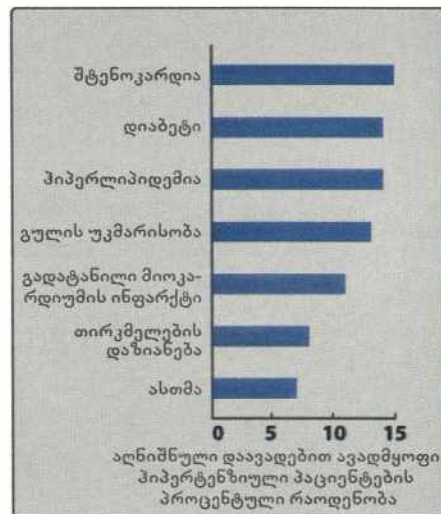
ცხოვრების წესის დამკვიდრებით. უმრავლეს შემთხვევაში, ჰიპერტენზიის მკურნალობის მიზანია სისტოლური წნევის 140 მმ/ვწ.ს-ზე ნაკლები მაჩვენებლის შენარჩუნება, დიასტოლური წნევის მაჩვენებლის კი, 90 მმ/ვწ.ს-ს ფარგლებში. ზოგჯერ მსუბუქი ჰიპერტენზიის კონტროლი შესაძლებელია ერთი პრეპარატის საშუალებით, თუმცა, პაციენტთა უმრავლესობას არტერიული წნევის კონტროლისათვის ერთ მედიკამენტზე მეტი ესაჭიროება. თანამედროვე რეკომენდაციების თანახმად, მონოთერაპია იწყება თიაზიდური შარდმდენებით, ან აბზ ინჰიბიტორებით, ან ანგიოტენზინური რეცეპტორების ანტაგონისტებით, ან კი კალციუმის არხების ბლოკატორებით. მონოთერაპიით არტერიული წნევის ადეკვატური კონტროლის შეუძლებლობის შემთხვევაში მკურნალობის რეჟიმში რეკომენდებულია მეორე პრეპარატის ჩართვა. მეორე ნაბლის შერჩევა უნდა მოხდეს კომბინირებულ გამოყენებასთან ასოცირებული შესაძლო გვერდითი მოვლენებისა და სამიზნე არტერიული წნევის გათვალისწინებით. ორი ანტიჰიპერტენზიული საშუალებით მკურნალობის თავიდანვე დაწყება საჭიროა იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტის სისტოლური წნევა 160 მმ.ვწ.ს-ზე მაღალია, დიასტოლური კი 100 მმ/ვწ.ს-ზე მაღალი (ან სისტოლური წნევა სამიზნე წნევაზე 20 მმ/ვწ.ს-ზე, ხოლო დიასტოლური სამიზნე წნევაზე 10 მმ/ვწ.ს-ზე მაღალი).

ა. ინდივიდუალური მზრუნველობა

ხშირად, ჰიპერტენზია თან ახლავს რომელიმე სხვა დაავადებას. ანტიჰიპერტენზიულმა საშუალებამ შესაძლოა, დაამძიმოს ან პირიქით, შეამსუბუქოს ძირითადი დაავადების მიმდინარეობა (არტერიული წნევის კონტროლისგან დამოუკიდებლად). თანმხლები დაავადების არსებობის შემთხვევაში მნიშვნელოვანია კონკრეტული პაციენტისთვის ანტიჰიპერტენზიული საშუალების რაციონალურად შერჩევა. **სურათზე 17.5** წარმოდგენილია სხვადასხვა დაავადებით ავადმყოფ პაციენტთათვის ანტიჰიპერტენზიული არჩევის პრეპარატი. **სურათზე 17.6** ასახულია ჰიპერტენზიით დაავადებულ პოპულაციაში თანმხლები დაავადებების სიხშირე. მკურნალობის შერჩევისას აუცილებელია სამიზნე არტერიული წნევის წინასწარ განსაზღვრა, რაც კონკრეტული პაციენტისათვის თანმხლები დაავადების გათვალისწინებით, ინდივიდუალურად უნდა დადგინდეს. მაგ.: ზოგიერთი ექსპერტის აზრით, დიაბეტით დაავადებულ პაციენტთა სამიზნე წნევა 140/80 მმ/ვწ.ს-ზე ნაკლები უნდა იყოს; თირკმელების ქრონიკული უკმარისობისა და პროტეინურიის დროს სამიზნე წნევა 130/80 მმ/ვწ.ს-ზე ნაკლები; ხანდაზმულების შემთხვევაში, სამიზნე წნევა შესაძლოა, ასე მკაცრად დადგენილი არ იყოს (მაგ.: 150/90მმ/ვწ.ს-ზე ნაკლები).

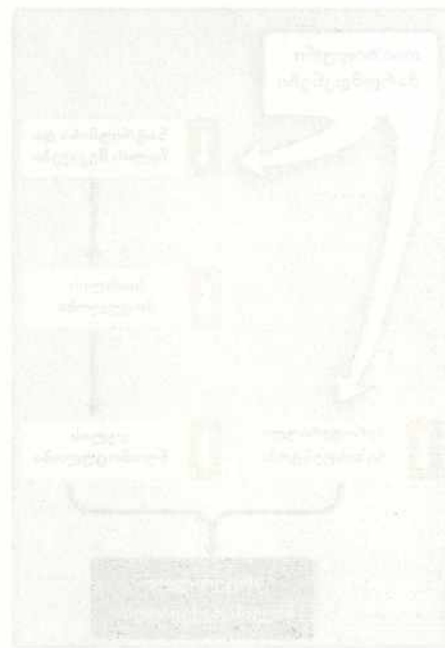
ბ. ანტიჰიპერტენზულ მკურნალობაზე პაციენტის თანხმობა

პაციენტთა მიერ ექიმის დანიშნულების არასწორად შესრულება უშედეგო ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის ყველაზე ხშირი მიზეზია. ხშირად, ჰიპერტენზია უსიმპტომოდ მიმ-



სურათი 17.6

თანმხლები დაავადებების გავრცელების სიხშირე ჰიპერტენზიულ პაციენტებში



სურათი 17.5

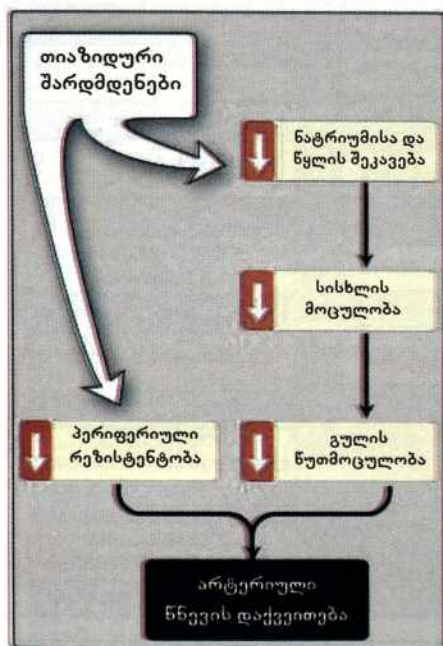
დინარეობს და მისი დიაგნოსტიკა რუტინული სკრინინგის დროს, ან სამიზნე ორგანოების დაზიანების შემდეგ ხდება. ამდენად, მკურნალობის ძირითადი მიზანი არ არის არსებული დისკომფორტის შემცირება, ის მიმართულია დაავადების მოსალოდნელი შედეგების პრევენციისკენ. პაციენტისათვის შესაძლოა ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიასთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები უფრო საზიანო აღმოჩნდეს, ვიდრე მომავალი სარგებელი. მაგ.: მამაკაცებში β -ბლოკატორების გამოყენებასთან დაკავშირებული სექსუალური დარღვევები, რაც შეიძლება გახდეს მკურნალობაზე უარის თქმის მიზეზი. ამდენად, მნიშვნელოვანია პაციენტის დათანხმება მკურნალობაზე, რისთვისაც სასურველია ისეთი წამლის შერჩევა, რომელიც იშვიათად უნდა მიიღოს პაციენტმა და რომელსაც მინიმალური გვერდითი მოვლენები ახასიათებს. ორი სხვადასხვა ფარმაცოლოგიური ჯგუფის კომპონენტის ფიქსირებული დოზის კომბინირებული ტაბლეტების ხელმისაწვდომობამ გაზარდა როგორც პაციენტთა თანხმობა მკურნალობაზე ისე, იმ პაციენტების რაოდენობაც, რომლებიც აღწევნენ და ინარჩუნებენ მკურნალობის ეფექტს.

V. შარდმდენები

სხვა პრეპარატის დანიშვნის კონკრეტული მიზეზის არარსებობის შემთხვევაში, ჰიპერტენზიის მკურნალობის დაწყება შესაძლებელია შარდმდენებით. ნებისმიერი შარდმდენი ამცირებს მოციურკულირე სისხლის მოცულობას, რასაც აუცილებლად მოსდევს სისხლის არტერიული წნევის დაქვეითება. შარდმდენების დაბალი დოზებით ჰიპერტენზიის მკურნალობა ინსულტის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და გულის შეგუბებითი უკმარისობის ეფექტური, უსაფრთხო და იაფი პრევენციის მეთოდია. შარდმდენებით მკურნალობის დროს აუცილებელია სისხლის შრატში ელექტროლიტების რუტინული განსზღვრა. შარდმდენების მოქმედება, თერაპიული გამოყენება, ფარმაცოკინეტიკა და გვერდითი მოვლენები დაწვრილებით განხილულია მე-18 თავში.

ა. თიაზიდური შარდმდენები

თიაზიდური შარდმდენები, მაგ., *ჰიდროქლოროთიაზიდი* და *ქლორთალიდონი*, აძლიერებს ნატრიუმისა და წყლის ექსკრეციას, რაც იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას. შედეგად, მცირდება ექსტრაცელულარული სითხის მოცულობაც, რაც ამცირებს გულის წუთმოცულობასა და თირკმელების სისხლით მომარაგებას (სურათი 17.7). ხანგრძლივი მკურნალობისას პლაზმის მოცულობა ნორმალურ მაჩვენებელს აღწევს, მაგრამ ჰიპოტენზიური ეფექტი გრძელდება, რაც პერიფერიული რეზისტენტობის დაქვეითებით აიხსნება. ხელსაყრელია თიაზიდებისა და სხვა ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების ერთად გამოყენება (მათ შორის β -ბლოკატორებთან, აფგ-ინ-



სურათი 17.7

თიაზიდური შარდმდენების მოქმედება.

ჰიპოტორებთან, ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებთან და კალიუმის შემნახველ შარდმდენებთან ერთად). *მეტოპროლოლ*ის გარდა, თირკმელების ფუნქციური უკმარისობის დროს (გლომერულური ფილტრაციის დონე 30 მლ/წთ/მ^2 -ზე ნაკლები) თიაზიდური შარდმდენების გამოყენება ეფექტური არ არის. ასეთი პაციენტებისთვის საჭიროა მარყუჟოვანი შარდმდენების მიწოდება. თიაზიდურმა შარდმდენებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰიპოკალემია, ჰიპერურიკემია, იშვიათად კი, ჰიპერგლიკემია.

ბ. მარყუჟოვანი შარდმდენები

მარყუჟოვანი შარდმდენები (*ფუროსემიდი*, *ტორსემიდი*, *ბუმეტანიდი* და *ეთაკრინის მჟავა*) ხელს უშლის ნატრიუმისა და ქლორის თირკმელებში რეაბსორბციას. ისინი თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების პირობებში და თიაზიდების არაეფექტურობის შემთხვევაშიც კი მოქმედებს. მარყუჟოვანი შარდმდენები აქვეითებს თირკმელების სისხლძარღვების რეზისტენტობას და ზრდის თირკმელების მომარაგებას სისხლით. თიაზიდების მსგავსად, მარყუჟოვანი შარდმდენებისთვისაც დამახასიათებელია ჰიპოკალემია, მაგრამ თიაზიდებისაგან განსხვავებით მარყუჟოვანი შარდმდენები ზრდის შარდში კალციუმის რაოდენობას (თიაზიდები კი აქვეითებს). ჰიპერტენზიის მკურნალობისას იშვიათად მიმართავენ მარყუჟოვანი შარდმდენებით მონოთერაპიას, მაგრამ გულის უკმარისობისა და შეშუპებასთან დაკავშირებული სიმპტომების სამართავად მათ ხშირად მონოთერაპიის სახით ნიშნავენ.

გ. კალიუმის შემნახველი შარდმდენები

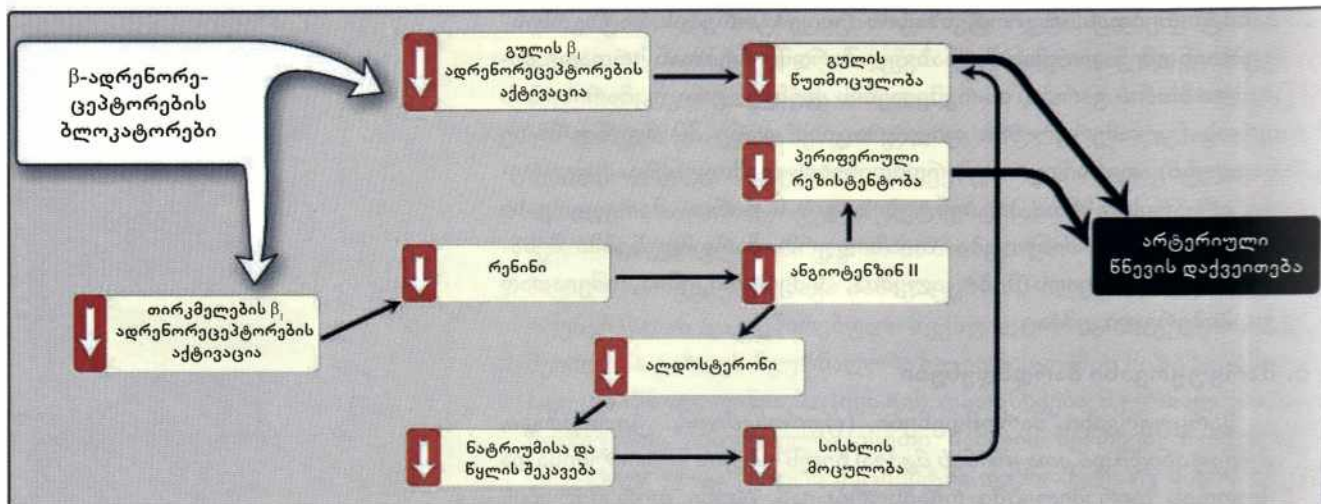
ამილორიდი და *ტრიაამტერენი* (ნატრიუმის ეპითელური ტრანსპორტის ინჰიბიტორები დისტალურ და შემკრებ მილაკებში), აგრეთვე *სპირონოლანქტონი* და *ეპლერენონი* (ალდოსტერონის რეცეპტორების ანტაგონისტები) აქვეითებს კალიუმის გამოყოფას ორგანიზმიდან. გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს ალდოსტერონის ანტაგონისტები გულის რემოდელირების პროცესსაც ახანგრძლივებს (**იხ. თავი 19**). ზოგჯერ, კალიუმის შემნახველი შარდმდენები თიაზიდურ და მარყუჟოვან შარდმდენებთან ერთად გამოიყენება, მათ მიერ გამოწვეული ჰიპოკალემიის კორექციის მიზნით.

VI. ბ-ბლოკატორების გლოკატორები

ბ-ბლოკატორები გულის დაავადებების, ან გულის უკმარისობის თანმხლები ჰიპერტენზიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია (**სურათი 17.5**).

ა. ეფექტები

ბ-ბლოკატორები არტიერიულ წნევას ძირითადად გულის წუმოცულობის შემცირების გზით აქვეითებს (**სურათი 17.8**).



სურათი 17.8

β-ადრენო ბლოკატორების ეფექტები

შესაძლოა, ისინი აქვეითებს სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობასა და თირკმელებიდან რენინის გამოთავისუფლებას. აქედან გამომდინარე, მცირდება ანგიოტენზინ II-ის პროდუქცია და ალდოსტერონის სეკრეცია. β-ბლოკატორების პროტოტიპია β-ადრენორეცეპტორების არასელექციური კონკურენტული ანტაგონისტი *პროპრანოლოლი* (მოქმედებს, როგორც β₁ ისე, β₂ ადრენორეცეპტორზე). სელექციური β-ბლოკატორები, *მეტოპროლოლი* და *ატენოლოლი*, ყველაზე ხშირად გამოყენებადი პრეპარატებია. β₁ სელექციური ბლოკატორი *ნებივოლოლი* ზრდის ნატრიუმის ოქსიდის პროდუქციას და სხვა პრეპარატებისგან განსხვავებით, ვაზოდილატაციას იწვევს.

ასთმის დროს უკუნაჩვენებია არასელექციური β-ბლოკატორების (მაგ. *პროპრანოლოლი* და *ნადოლოლი*) გამოყენება, რადგან ისინი აინჰიბირებს β₂ რეცეპტორებით განპირობებულ ბრონქოდილატაციას. სელექციური β-ბლოკატორები კი ენიშნებათ ასთმით დაავადებულ ჰიპერტენზიულ პაციენტებს, თუმცა, დიდი სიფრთხილით (β-ბლოკატორები დეტალურად განხილულია ნიგნის მე-7 თავში). გულის მწვავე უკმარისობისა და პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებისას β-ბლოკატორები ძალზე ფრთხილად გამოიყენება.

ბ. თერაპიული გამოყენება

β-ბლოკატორების ძირითადი თერაპიული უპირატესობა ყველაზე კარგად ვლინდება გულის თანმხლები დაავადებებით ავადმყოფ (სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიამია, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, სტენოკარდია, გულის ქრონიკული უკმარისობა) ჰიპერტენზიულ პაციენტთა მკურნალობისას. β-ბლოკატორები არ გამოიყენება ბრონქოსპაზმით მიმდინარე ფილტვების მძიმე, ქრონიკული დაავადებების, გულის გამტარებლობის მეორე და მესამე ხარისხის ბლოკადის, აგრეთვე, პერიფერიული სისხლძარღვების მძიმე დაავადების დროს.

გ. ფარმაცოკინეტიკა

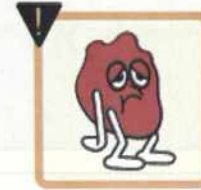
ბ-ბლოკატორები ორალურად აქტიური ანტიჰიპერტენზული საშუალებებია. პროპრანოლოლს მნიშვნელოვანი და საკმაოდ ვარიაბელური პრესისტემური მეტაბოლიზმი ახასიათებს. ორალურად გამოყენებისას, ბ-ბლოკატორების სრული ეფექტი რამდენიმე კვირის განმავლობაში რეგულარულად მიღების შემდეგ მიიღწევა. ხელმისაწვდომია *ესმოლოლის*, *მეტოპროლოლისა* და *პროპრანოლოლის* საინექციო ინტრავენური ფორმები.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:

- 1. ხშირი მოვლენები:** ბ-ბლოკატორებმა შესაძლოა, ბრადიკარდია და გვერდითი მოვლენები გამოიწვიოს ცნს-ის მხრივ, მაგ.: დაღლილობა, ძილიანობა, უძილობა (**სურათი 17.9**). ისინი აქვეითებს ლიპიდოს და ინვეს ერექციულ დისფუნქციას, რის გამოც ხშირად პაციენტები უარს ამბობენ მკურნალობაზე.
- 2. გავლენა პლაზმაში ლიპიდების შემცველობაზე:** არაკარდიოსელექციური ბ-ბლოკატორები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ლიპიდურ ცვლაზე – აქვეითებს პლაზმაში მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს და ზრდის ტრიგლიცერიდების შემცველობას.
- 3. ნამლის მიღების შეწყვეტა:** პრეპარატის მიღების უეცარმა შეწყვეტამ შესაძლოა, გამოიწვიოს სტენოკარდიის შეტევა, მიოკარდიუმის ინფარქტი და გულის იშემიური დაავადებით ავადმყოფების უეცარი სიკვდილი. ამდენად, ჰიპერტენზიისა და გულის იშემიური დაავადების დროს ნამლის მოხსნა დოზის თანდათან დაქვეითებით ხორციელდება (2–3 კვირის განმავლობაში).



ჰიპოტენზია



ბრადიკარდია



დაღლილობა



უძილობა



სქესობრივი
დისფუნქცია

სურათი 17.9

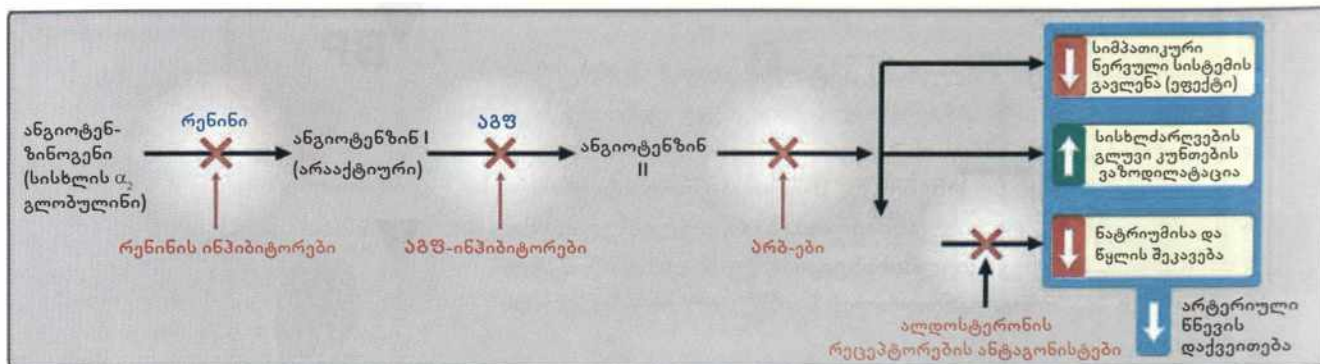
ბ-ბლოკატორების ზოგიერთი
არასასურველი გვერდითი მოვლენა

VII. აბჯ ინჰიბიტორები

აბჯ-ინჰიბიტორები (მაგ.: *ენალაპრილი* და *ლიზინოპრილი*) ჰიპერტენზიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც კორონარული დაავადების მაღალი რისკი აღენიშნებათ, ან რომელთა ანამნეზშიც დიაბეტი, ინსულტი, მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის უკმარისობა და თირკმელების ქრონიკული დაავადებები ფიგურირებს (**სურათი 17.5**).

ა. მოქმედების მექანიზმი

აბჯ-ინჰიბიტორები ამცირებს პერიფერიული სისხლძარღვების რეზისტენტობას და აქვეითებს არტერიულ წნევას. ისინი არ ინვეს გულის ნუთმოცულობის, შეკუმშვის ძალისა და შეკუმშვათა სიხშირის რეფლექსურ ზრდას. აღნიშნული ჯგუფის პრეპარატები აინჰიბირებს ანგიოტენზინ I-ის ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნისთვის აუცილებელ ანგიოტენ-



სურათი 17.10

სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფის გავლენა რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სიტემაზე (ლურჯი – ფერმენტებზე მოქმედი წამლები, წითელი – წამალთა ჯგუფი).

ზინ-გარდამქმელ ფერმენტს (სურათი 17.10). აბჟ პასუხისმგებელია, აგრეთვე, სისხლძარღვების მიერ აზოტის ოქსიდისა და პროსტაციკლინის პროდუქციის მატების მაპროვოცირებელი პეპტიდის, ბრადიკინინის ინაქტივაციაზე. აზოტის ოქსიდი და პროსტაციკლინი ძლიერი ვაზოდილატატორებია. აბჟ-ინჰიბიტორები ამცირებს ანგიოტენზინ II-ის დონეს და ამალღებს ბრადიკინინის დონეს, რის შედეგადაც ფართოვდება როგორც ვენები ისე, არტერიოლები, რადგან ერთი მხრივ, მცირდება ვაზოკონსტრიქცია (ანგიოტენზინ II-ის დაქვეითების გამო), ხოლო მეორე მხრივ, ძლიერდება ვაზოდილატაცია (ბრადიკინინის მატების გამო). მოცირკულირე ანგიოტენზინ II-ის დონის შემცირებით, აბჟ-ინჰიბიტორები აქვეითებს ალდოსტერონის სეკრეციასაც, რაც აფერხებს ნატრიუმისა და წყლის შეკავების პროცესს. აბჟ-ინჰიბიტორები ამცირებს გულზე, როგორც პრედატვირთვის ისე, პოსტდატვირთვის, შესაბამისად, აქვეითებს გულის მუშაობის სიმძლავრეს.

ბ. თერაპიული გამოყენება

ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების მსგავსად, აბჟ-ინჰიბიტორებიც აფერხებს დიაბეტური ნეფროპათიის პროგრესირებას და ამცირებს ალბუმინურიას, ამის გამო დიაბეტური ნეფროპათიის დროს უპირატესობა მათ ენიჭება. ეფერენტული არტერიოლების ვაზოდილატაცია ინვევს ინტრაგლომერულური წნევის დაქვეითებას, რის შედეგადაც უმჯობესდება თირკმელების ფუნქცია. აბჟ-ინჰიბიტორებით მკურნალობა მიჩნეულია მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომი პერიოდის სტანდარტულ მკურნალობად. ისინი სისტოლური დისფუნქციის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ პერიოდში აბჟ-ინჰიბიტორებით მუდმივად მკურნალობა უზრუნველყოფს არტერიული წნევის მდგრად დაქვეითებას, მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის რეგრესიასა და პარკუჭის რემოდელირების პრევენციას. აბჟ-ინჰიბიტორები გულის უკმარისობის, თირკ-

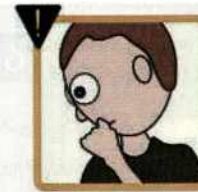
მელების ქრონიკული დაავადებების ფონზე განვითარებული ჰიპერტენზიისა და კორონარული დაავადებების მაღალი რისკის პაციენტების სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. ნებისმიერი აბზ-ინჰიბიტორის ეკვივალენტურ დოზას თანაბარი ანტიჰიპერტენზიული ეფექტი ახასიათებს.

გ. ფარმაკოკინეტიკა

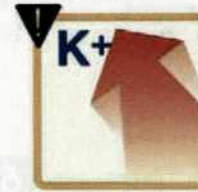
ნებისმიერი აბზ-ინჰიბიტორი ორალურად მიიღება. ზოგიერთი მათგანი პრონამალია. *კაპტოპრილისა* და *ლიზინოპრილის* გარდა, ისინი ყველა აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით ლვიძლისმიერ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება. შესაბამისად, უპრიანია ამ ორი პრეპარატის გამოყენება ლვიძლის მძიმე დაავადების დროს. *ფოსინოპრილი* ერთადერთი აბზ-ინჰიბიტორია, რომელიც თირკმლისმიერ ელიმინაციას არ ექვემდებარება და ამიტომ თირკმელების დისფუნქციის შემთხვევაში დოზირების კორექციას არ საჭიროებს. ინტრავენური საინექციო ფორმის სახით აბზ-ინჰიბიტორებს შორის მხოლოდ *ენალაპრილატია* ხელმისაწვდომი.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

აბზ-ინჰიბიტორების ხშირი გვერდითი მოვლენებია მშრალი ხველება, გამონაყარი კანზე, ცხელება, გემოვნების ცვლილება, ჰიპოტენზია (ჰიპოვოლემიური მდგომარეობისას) და ჰიპერკალემია (**სურათი 17.11**). მშრალი ხველება პაციენტთა 10%-ს აღენიშნება და სავარაუდოდ, მას ბრონქულ ხეში ბრადიკინინისა და სუბსტანცია **P**-ს რაოდენობის მატება განაპირობებს. წამლის მიღების შეწყვეტიდან რამდენიმე დღეში ხველა ქრება. ეს გვერდითი მოვლენები უფრო ხშირად ქალებს უვითარდებათ. ანგიოტენზინი იშვიათი, მაგრამ სიცოცხლისთვის საშიში რეაქციაა, რაც სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ბრადიკინინის მომატებასთან. საჭიროა კალიუმის დონის მონიტორინგი. ჰიპერკალემიის განვითარების რისკის გამო, კალიუმის შემცველი საკვებისა და კალიუმის შემნახველი შარდმდენების მიღებისას აუცილებელია სიფრთხილე. საჭიროა შრატის კრეატინინის მონიტორინგი, განსაკუთრებით თირკმელების დაავადების ფონზე. შრატის კრეატინინის მომატება ბაზალურ დონეზე 30%-ით, მკურნალობის შეწყვეტას არ საჭიროებს. აბზ-ინჰიბიტორები ფეტოტოქსიკურია, ამიტომ ორსულებისთვის მათი გამოყენება რეკომენდებული არ არის.



მშრალი ხველება



ჰიპერკალემია



გამონაყარი კანის
სინთლე



ჰიპოტენზია

სურათი 17.11

აბზ-ინჰიბიტორების ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა

VIII. ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები

ანგიოტენზინ II-ის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკატორები (არბ-ები), როგორებიც არის *ლოზარტანი* და *ირბესარტანი*, აბზ-ინჰიბიტორების ალტერნატიული ჯგუფია. ეს პრეპარატები აინჰიბირებს AT₁ რეცეპტორებს და ხელს უშლის



ანგიოტენზინ II-ით მათ აქტივაციას. ახასიათებს აბზინიტი-ტორების მსგავსი ფარმაკოლოგიური ეფექტები, რადგან ისინიც აფართოებს არტერიოლებსა და ვენებს, აინჰიბირებს ალდოსტერონის სეკრეციას, რის შედეგადაც აქვეითებს არტერიულ წნევას, აგრეთვე წყლისა და მარილის შეკავების უნარს (**სურათი 17.10**). არბ-ები არ ამალაქებს ბრადიკინინის დონეს. დიაბეტიკით, გულის უკმარისობით, ან თირკმლის ქრონიკული დაავადებებით ავად-მყოფი პაციენტების შემთხვევაში, ეს მედიკამენტები შესაძლოა, ჰიპერტენზიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებად მოვ-იაზროთ (**სურათი 17.5**). არბ-ებს ახასიათებს აბზინიტიტორე-ბის მსგავსი არასასურველი მოვლენები, თუმცა მნიშვნელოვნად დაბალია მშრალი ხველებისა და ანგიოედემის განვითარების რისკი. იდენტური მექანიზმებისა და არასასურველი გვერდითი მოვლენების გამო არბ-ების გამოყენება აბზინიტიტორებთან ერთად არ შეიძლება. ისინი აბზინიტიტორების მსგავსად ფე-ტოტოქსიკურებია და ორსულთათვის მათი გამოყენება არ არის რეკომენდებული [შენიშვნა: არბ-ები განხილულია დეტალურად მე-19 თავში].

IX. რენინის ინჰიბიტორები

რენინის სელექციური ინჰიბიტორი *ალისკირენი* ჰიპერტენზი-ის სამკურნალოდ გამოიყენება. *ალისკირენი* რენინის პირდაპირი ინჰიბიტორია, ამიტომ იგი აბზინიტიტორებსა, ან არბ-ებზე გაცილებით ადრე მოქმედებს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერო-ნის სისტემაზე (**სურათი 17.10**). *ალისკირენი* აბზინიტიტორე-ბის, არბ-ებისა და თიაზიდების მსგავსი ანტიჰიპერტენზიული ეფექტურობით ხასიათდება. *ალისკირენის* ხანგრძლივი, რუტი-ნული გამოყენება აბზინიტიტორებთან, ან არბ-ებთან ერთად არ შეიძლება. *ალისკირენი*, განსაკუთრებით მისი მაღალი დოზე-ბით მოხმარებისას, იწვევს ფალარათს. მან შეიძლება გამოიწვიოს, აგრეთვე, ხველება და ანგიოედემა, თუმცა აბზინიტიტორებთან შედარებით, ნაკლები სიხშირით. პრეპარატის გამოყენება უკუ-ნაჩვენებია ორსულობის პერიოდში. *ალისკირენი CYP 3A4*-ის მეშ-ვეობით მეტაბოლიზდება, ამიტომ მას მრავალი ნამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს.

X. კალციუმის არხების ბლოკატორები

კალციუმის არხების ბლოკატორები სტენოკარდიითა და დია-ბეტიკით დაავადებულ ჰიპერტენზიულ პაციენტთა სამკურნალოდ გამოიყენება. ხანმოკლე მოქმედების კალციუმის არხების ბლოკა-ტორების მაღალი დოზები იწვევს ძლიერ ვაზოდილატაციასა და გულის რეფლექსურ, მნიშვნელოვან სტიმულაციას, ამიტომ ასო-ცირებულია მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკის ზრდასთან, რაც მათი ფართოდ გამოყენების შემზღუდავი ფაქტორია.

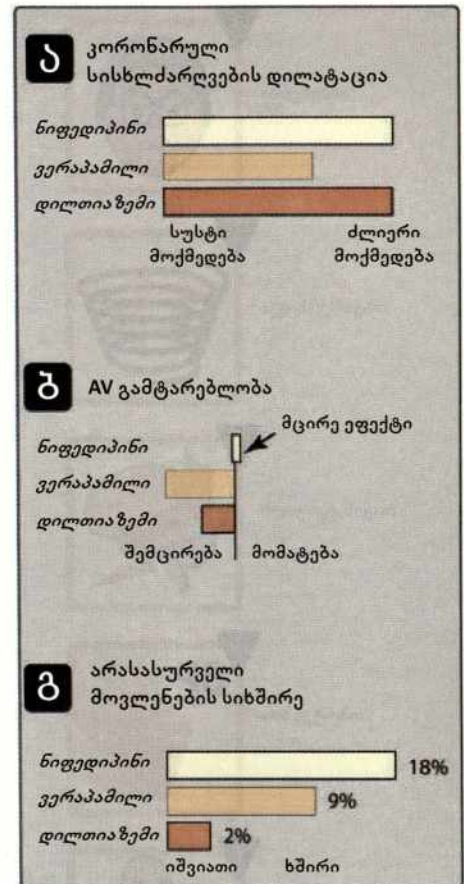
ა. კალციუმის არხების ბლოკატორების ქვეჯგუფები

კალციუმის არხების ბლოკატორები წარმოდგენილია სამი ქიმიური ქვეჯგუფით. თითოეულ მათგანს ინდივიდუალური ფარაკოკინეტიკა და კლინიკური გამოყენების ჩვენებები ახასიათებს (სურათი 17.12).

- 1. დიფენილალკილამინები:** აშშ-ში ამ ქვეჯგუფის ერთადერთი კომპონენტი *ვერაპამილი*, გამოიყენება. კალციუმის არხების ბლოკატორებს შორის *ვერაპამილი* ყველაზე ნაკლებად სელექციურია, ამიტომ იგი მოქმედებს, როგორც გულის კუნთის ისე, სისხლძარღვების გლუვი კუნთის უჯრედებზე. გამოიყენება სტენოკარდიის, სუპრავენტრიკულური ტაქიარიტიმისა და შაკიკის სამკურნალოდ.
- 2. ბენზოთიაზეპინები:** *დილთიაზემი* ამ ქვეჯგუფის ერთადერთი კომპონენტია, რომელიც აშშ-ში გამოიყენება. *ვერაპამილის* მსგავსად, *დილთიაზემიც* გულის კუნთისა და სისხლძარღვების გლუვი კუნთის უჯრედებზე მოქმედებს, მაგრამ *ვერაპამილთან* შედარებით, ნაკლებად გამოხატული უარყოფითი ინოტროპიული ეფექტი ახასიათებს. *დილთიაზემი* ზოგადად გამოირჩევა, არასასურველი გვერდითი მოვლენების შედარებითი სიმცირით.
- 3. დიჰიდროპირიდინები** – კალციუმის არხების ბლოკატორების ფართოდ გავრცელებული ქვეჯგუფია. მასში ერთიანდება *ნიფედიპინი* (პროტოტიპური წამალი), *ამლოდიპინი*, *ფელოდინი*, *ისრადიპინი*, *ნიკარდიპინი* და *ნიზოლდინი*. ისინი ერთმანეთისაგან განსხვავდება ფარმაკოკინეტიკით, გამოყენების ჩვენებებითა და წამალთშორისი ურთიერთქმედებებით. დიჰიდროპირიდინის ნებისმიერი წანარმი გულის კალციუმის არხებთან შედარებით, გაცილებით მეტად აფინურია სისხლძარღვების კალციუმის არხების მიმართ, ამიტომ ისინი უპირატესად ჰიპერტენზიის სამკურნალო საშუალებებია. ეს პრეპარატები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების სხვა სამკურნალო საშუალებების (მაგ.: *დიგოქსინი*, ან *ვარფარინი*, რომლებიც ხშირად გამოიყენება კალციუმის არხების ბლოკატორებთან ერთად) მიმართ ნაკლები წამალთშორისი ურთიერთქმედებით ხასიათდება.

ბ. მოქმედების მექანიზმი

კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მოქმედებს გლუვი კუნთის ტონუსის შენარჩუნებასა და მიოკარდიუმის შეკუმშვაზე. კუნთების უჯრედებში კალციუმის შეღწევა ვოლტაჟდამოკიდებულ კალციუმის არხებზეა დამოკიდებული. უჯრედგარეთა სივრციდან უჯრედში შესული კალციუმი პროვოცირებს სარკომპლაზმური რეტიკულუმიდან და მიტოქონდრიებიდან კალციუმის გამოთავისუფლებას. ამ პროცესის შედეგად იზრდება კალციუმის კონცენტრაცია ციტოზოლში. კალციუმის არხების ანტაგონისტები უკავშირდება გულის, აგრეთვე, კორონარული და პერიფერიული არტერიო-



სურათი 17.12

კალციუმის არხების მახლოკირებელი საშუალებების მოქმედება.



სურათი 17.13

კალციუმის არხის მახლოკირებელი საშუალებების ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა.

ალური სისხლძარღვების გლუვი კუნთის L-ტიპის კალციუმის არხებს და აინჰიბირებს კალციუმის უჯრედში შესვლას, რის შედეგადაც სისხლძარღვების გლუვი კუნთი დუნდება და არტერიოლები ფართოვდება. კალციუმის არხების ბლოკატორები არ აფართოვებს ვენებს.

გ. თერაპიული გამოყენება

კალციუმის არხების ბლოკატორები გამოიყენება, როგორც ჰიპერტენზიის საწყის სამკურნალო მედიკამენტებად ისე, დამატებითი საშუალებების სახით. ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ, ხელსაყრელია აგრეთვე მათი გამოყენება ძირითადი დაავადების თანმხლები ასთმის, დიაბეტის, სტენოკარდიისა და/ან პერიფერიული სისხლძარღვების სნეულებათა დროს (რადგან β -ბლოკატორებისაგან განსხვავებით, მათ არ ახასიათებს ამ დაავადებათა დამძიმების პოტენციალი). *ვერაპამილი* და *დილთიაზემი* წინაგულოვანი ფიბრილაციის სამკურნალოდაც გამოიყენება.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

პერორალურად მიღებისას კალციუმის არხის ბლოკატორების უმრავლესობას ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი (3-8 საათი) ახასიათებს. ხელმისაწვდომია აქტიური ნივთიერებების ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმები, რაც მათი დღეში ერთხელ მიღების საშუალებას იძლევა. ამლოდიპინი ძალიან ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით გამოირჩევა, ამიტომ არ საჭიროებს ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელ ფორმებს.

ე. არასასურველი მოვლენები

პირველი ხარისხის ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა და ყაბზობა *ვერაპამილის* ხშირი, დოზადამოკიდებული გვერდითი მოვლენებია. უარყოფითი ინოტროპული (მოკარდიუმის შეკუმშვის ძალის დაქვეითება) და დრომოტროპული (გამტარებლობის სიჩქარის დაქვეითება) ეფექტების გამო, გულის უკმარისობისა და ატრიო-ვენტრიკულური ბლოკადის დროს *ვერაპამილი* და *დილთიაზემი* არ ინიშნება. დიჰიდროპირიდინებისათვის დამახასიათებელია არტერიული წნევის დაქვეითებით გამოწვეული თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი და დაღლილობის შეგრძნება (სურათი 17.13). პერიფერიული შეშუპება ამ ჯგუფის პრეპარატების ასევე საკმაოდ ხშირი გვერდითი მოვლენებია. *ნიფედიპინი* და სხვა დიჰიდროპირიდინები ღრძილების ჰიპერპლაზიასაც იწვევს.

XI. α ადრენორეცეპტორების მახლოკირებელი საშუალებები

პრაზოზინი, *დოქსაზოზინი* და *ტერაზოზინი* α_1 -ადრენორეცეპტორების კონკურენტული ბლოკატორებია. ისინი ადუნებს არტერიოლებისა და ვენების გლუვ კუნთებს და ამ გზით აქვეითებს

პერიფერიული სისხლძრავების რეზისტენტობასა და არტერიულ წნევას. α_1 ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები მინიმალურ გავლენას ახდენს გულის წუთმოცულობაზე, თირკმელების სისხლის მიმოქცევასა და გლომერულური ფილტრაციის ხარისხზე. ამდენად, ისინი არ იწვევს ხანგრძლივ ტაქიკარდიას, თუმცა ზრდის წყლისა და მარილის შეკავების უნარს. მკურნალობის დასაწყისში ხშირად ვითარდება რეფლექსური ტაქიკარდია და ორთოსტატული ჰიპოტენზია, ამიტომ დოზის გაზრდა ფრთხილ, ნელ ტიტრაციას საჭიროებს. შედეგების შესახებ მწირი მონაცემისა და არასასურველი მოვლენების გამო, ჰიპერტენზიის საწყისი მკურნალობისთვის არ არის რეკომენდებული α_1 ბლოკატორების გამოყენება (თუმცა, რეფრაქტორულ შემთხვევებში დასაშვებია მათი დანიშვნა). წინამდებარე ჯირკვლის გლუვი კუნთების მიმართ სელექციური α_1 ბლოკატორები პროსტატის ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ გამოიყენება.

XII. α და β ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები

ლაბეტალოლი და კარვედილოლი α_1 , β_1 და β_2 ადრენორეცეპტორების ბლოკატორებია. *კარვედილოლი* ეფექტური ანტიჰიპერტენზიული საშუალებაა, თუმცა ძირითადად გულის უკმარისობის სამკურნალოდ ინიშნება. *კარვედილოლი*, ისევე, როგორც *მეტოპროლოლის სუქცინატი* და *ბისოპროლოლი*, აქვეითებს გულის უკმარისობით განპირობებული დაავადებებისა და სიკვდილიანობის სიხშირეს. *ლაბეტალოლი* გესტაციური ჰიპერტენზიისა და გადაუდებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობების მართვისთვის გამოიყენება.

XIII. ცენტრალურად მოქმედი ადრენერგული საშუალებები

ა. კლონიდინი

კლონიდინი ცენტრალურად მოქმედი α_2 ადრენორეცეპტორის აგონისტია. იგი იწვევს სიმპათიკური ვაზომოტორული ცენტრების ინჰიბირებას და სიმპათიკური ზეგავლენის შესუსტებას პერიფერიაზე, რის შედეგადაც ქვეითდება პერიფერიული რეზისტენტობა და არტერიული წნევა. *კლონიდინი* ძირითადად ორი ან მეტი ანტიჰიპერტენზიული საშუალების არაეფექტურობის შემთხვევაში ინიშნება. იგი არ ამცირებს თირკმელების სისხლის მიმოქცევასა და გლომერულურ ფილტრაციას, ამდენად ხელსაყრელია მისი გამოყენება თირკმელების დაავადებებით გართულებული ჰიპერტენზიის დროს. ორალურად მიღების შემდეგ *კლონიდინი* კარგად შეიწოვება და ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე *კლონიდინის* ტრანსდერმული ემპლასტრო. *კლონიდინის* არასასურველი მოვლენებია სედაცია, პირის სიმშრალე და ყაბზობა. *კლონიდინის* მიღების სწრაფად შეწყვეტა

ინვესს უკუკავშირის პრინციპით განვითარებულ ჰიპერტენზიას, ამიტომ *კლონიდინის* სხვა პრეპარატით ჩანაცვლებისას, მისი მიღების შეწყვეტა დოზის თანდათანობითი, ფრთხილი დაქვეითებით უნდა განხორციელდეს.

ბ. α მეთილდოფა

მეთილდოფა α₂ ადრენორეცეპტორების აგონისტია. ცნს-ში იგი მეთილნორეპინეფრინად გარდაიქმნება, რის შედეგადაც ამცირებს ადრენერგულ ცენტრალურ გავლენას პერიფერიაზე. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია სედაცია და ძილიანობა. მრავალჯერადი მიღების აუცილებლობა და გვერდითი მოვლენები მისი ფართოდ გამოყენების შემზღუდავი ფაქტორებია. თუმცა, ორსულთათვის იგი უსაფრთხოა, ამიტომ *მეთილდოფა* მიჩნეულია ორსულთა ჰიპერტენზიის სამართავ არჩევის პრეპარატად.

XIV. ვაზოდilatატორები

ჰიდრალაზინი და *მინოქსიდილი* გლუვ კუნთებზე პირდაპირ მოქმედი ვაზოდilatატორებია. ისინი არ არის ჰიპერტენზიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატები. *ჰიდრალაზინი* და *მინოქსიდილი* ადუნებს სისხლძარღვების გლუვი კუნთს (უპირატესად არტერიებისა და არტერიოლების), რაც აქვეითებს სისხლძარღვთა პერიფერიულ რეზისტენტობასა და არტერიულ წნევას. ისინი ასევე ინვესს გულის კუნთის რეფლექსურ სტიმულაციას, რის შედეგადაც იზრდება მიოკარდიუმის კუმშვა და გულის კუნთის მიერ ჟანგბადის მოხმარება, აგრეთვე, გულის შეკუმშვათა სიხშირე. აღნიშნულმა მოვლენებმა შესაძლოა, გაზარდოს სტენოკარდიის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და გულის უკმარისობის რისკი. ვაზოდilatატორები ზრდის რენინის კონცენტრაციას პლაზმაში, რაც ხელს უწყობს ნატრიუმისა და წყლის უკუშენიშვნას. ამ გვერდითი მოვლენების კორექცია შესაძლებელია β-ბლოკატორებითა და შარდმდენებით. მაგ.: რეფლექსური ტაქიკარდიის დასაბალანსებლად *ჰიდრალაზინი* თითქმის ყოველთვის გამოიყენება β-ბლოკატორთან ერთად (მაგ.: *პროპრანოლოლი*, *მეტოპროლოლი*, ან *ატენოლოლი*), ხოლო ნატრიუმის უკუშენიშვნის შესამცირებლად კი შარდმდენთან ერთად. ეს სამი წამალი (*ჰიდრალაზინი*,) აქვეითებს გულის ნუთმოცულობას, პლაზმის მოცულობასა და პერიფერიულ რეზისტენტობას. *ჰიდრალაზინი* ორსულთა ჰიპერტენზიის მართვის უსაფრთხო საშუალებაა. მისი არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი, ტაქიკარდია, გულისრევა, ოფლიანობა, არითმია და სტენოკარდიის გამწვავება. პრეპარატის მაღალი დოზების მიღების შემთხვევაში შესაძლოა, განვითარდეს სისტემური წითელი მგლურას მსგავსი შექცევადი სინდრომი, რომელიც პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ უკუგანვითარებას განიცდის. *მინოქსიდილი* მკურნალობა ინვესს ჰიპერტრიქოზს (სხეულის ქარბი თმიანობა), ამიტომ იგი ადგილობრივად გამოიყენება მამაკაცთა სიმელოტის სამკურნალოდ.

XV. „უკიდურესი“ ჰიპერტენზიული მდგომარეობა

„უკიდურესი“ ჰიპერტენზია იშვიათი, მაგრამ სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობაა. მას ახასიათებს არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი მომატება (სისტოლური წნევა 180 მმ/ვწყ.-ზე მაღალი, დიასტოლური კი 120 მმ/ ვწყ.-ს ზემოთმაღალი) და სამიზნე ორგანოების მოსალოდნელი, ან პროგრესირებადი დაზიანება (მაგ.: ინსულტი, მოკარდიუმის ინფარქტი) [შენიშვნა: არტერიული წნევის ძლიერი მომატება, სამიზნე ორგანოების დაზიანების ნიშნების გარეშე, „გადაუდებელ“ ჰიპერტენზიად განიხილება]. სამიზნე ორგანოების დაზიანების თავიდან აცილების, ან მაქსიმალურად შეზღუდვის მიზნით, „უკიდურესი“ ჰიპერტენზიული მდგომარეობის დროს საჭიროა არტერიული წნევის დროულად დაქვეითება, რისთვისაც ანტიჰიპერტენზული საშუალებების ინტრავენური საინექციო ფორმები ინიშნება. ამ მდგომარეობის სამართავად გამოიყენება წამლების ფართო სპექტრი: კალციუმის არხების ბლოკატორები (*ნიკარდიპინი* და *კლევიდიპინი*), აზოტის ოქსიდის დონორი ვაზოდილატატორები (*ნიტროპრუსიდი* და *ნიტროგლიცერინი*), ადრენერგული რეცეპტორების ანტაგონისტები (*ფენტოლამინი*, *ესმოლოლი* და *ლაბეტალოლი*), ვაზოდილატატორი *ჰიდრალაზინი* და დოფამინის აგონისტი *ფენოლდოპამი*. მკურნალობის სტრატეგიის განსაზღვრისას გასათვალისწინებელია სამიზნე ორგანოს დაზიანების ტიპი და/ან თანმხლები დაავადება.

XVI. რეზისტენტული ჰიპერტენზია

რეზისტენტული ჰიპერტენზია ეწოდება მდგომარეობას, როდესაც მიუხედავად ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობისა (ოპტიმალური სამკომპონენტოანი შარდმდენის ჩათვლით) არტერიული წნევის დონე წნევის სამიზნე დონეზე მაღალია. რეზისტენტული ჰიპერტენზიის ყველაზე ხშირი მიზეზებია პაციენტის მიერ მკურნალობის რეჟიმის დარღვევა, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, თანმხლები მდგომარეობები (სიმსუქნე, დიაბეტი, ძილის აპნეა, ჰიპერალდოსტერონიზმი, სუფრის მარილის ჭარბი მოხმარება და/ან მეტაბოლური სინდრომი), წამლები (სიმპატომიმეტიკური და ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, ანტიდეპრესანტები), დანიშნული წამლების არასაკმარისი დოზა, აგრეთვე, ერთნაირი მოქმედების მექანიზმის წამლების ერთდროულად გამოყენება.

XVII. კომბინირებული თერაპია (მკურნალობა)

სხვადასხვა ანტიჰიპერტენზული საშუალებით, ან რამდენიმე წამლის ფიქსირებული დოზების შემცველი კომბინირებული ტაბლეტებით მკურნალობა სწრაფად აქვეითებს არტერიულ წნევას, მინიმალური არასასურველი გვერდითი მოვლენების

ფონზე. იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომელთა არტერიული წნევა სამიზნე წნევაზე 20/10მმ/ვწ.სვ-ით მაღალია მიზანშეწონილია მკურნალობის დაწყება ორი ანტიჰიპერტენზიული საშუალებით. ხელმისაწვდომია სხვადასხვა ფარმაცოლოგიური ჯგუფის კომბინირებული პრეპარატები, რომლებიც პაციენტის მკურნალობის რეჟიმის დაცვას გაადვილებსა და არტერიული წნევის სამიზნე მაჩვენებლების მიღწევის მიზნით გამოიყენება.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

17.1. 45 წლის მამაკაცს დაენიშნა ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობა. წამლის მიღების შემდეგ მას დაეწყო მუდმივი ხველება. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი იწვევს ამ გვერდით მოვლენას?

- ა. ენალაპრილი;
- ბ. ლოზარტანი;
- გ. ნიფედიპინი;
- დ. პრაზოზინი;
- ე. პროპრანოლოლი.

სწორი პასუხია ა: ხველება აბზ-ინჰიბიტორების გვერდითი მოვლენაა. ლოზარტანი ანგიოტენზინის რეცეპტორების მაბლოკირებელი საშუალებაა, რომელსაც აბზ-ინჰიბიტორების მსგავსი ეფექტით ხასიათდება, მაგრამ არ იწვევს ხველებს. პასუხებში ჩამოთვლილ პრეპარატთა შორის სხვა არც ერთ მედიკამენტს არ ახასიათებს მსგავსი გვერდითი მოვლენა.

17.2. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი იწვევს რეფლექსურ ტაქიკარდიასა და ორტოსტატული ჰიპოტენზიას პირველი დოზის მიღებისას?

- ა. ატენოლოლი;
- ბ. ჰიდროქლირთიაზიდი;
- გ. მეტოპროლოლი;
- დ. პრაზოზინი;
- ე. ვერაპამილი.

სწორი პასუხია დ: ადრენორეცეპტორების ბლოკატორი პრაზოზინი იწვევს „პირველი დოზის ჰიპოტენზიას“. ამ მოვლენის თავიდან აცილების მიზნით მკურნალობა იწყება მცირე, დანაწილებული დოზებით. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან სხვა არც ერთ მედიკამენტს არ ახასიათებს მსგავსი გვერდითი მოვლენა.

17.3. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი მათგანის მიღების უეცარმა შეწყვეტამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერტენზიული კრიზი?

- ა. კლონიდინი;
- ბ. დილთიაზემი;
- გ. ენალაპრილი;
- დ. ლოზარტანი;
- ე. ჰიდროქლორთიაზიდი.

სწორი პასუხია ა: კლონიდინის ხანგრძლივი მიღების შემდეგ მისი მიღების უეცარი შეწყვეტა იწვევს სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივაციას, რის შედეგადაც არტერიული წნევა უკონტროლოდ იზრდება. კლონიდინით მკურნალობის შემდეგ სხვა ანტიჰიპერტენზიულ საშუალების გამოყენების შემთხვევაში, კლონიდინის მიღება მისი დოზის თანდათანობითი კლებით უნდა შეწყვედეს. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა არც ერთი მედიკამენტის მიღების უეცარი შეწყვეტა არ იწვევს ჰიპერტენზიულ კრიზს.

17.4. 48 წლის მამაკაცი არტერიულ ჰიპერტენზიას 5 წლის განმავლობაში წარმატებით აკონტროლებდა თიაზიდური შარდმდენის საშუალებით. ბოლო 3 თვეა მან შენიშნა დიასტოლური წნევის მატება, რის გამოც სხვა ანტიჰიპერტენზიული საშუალების დამატებითი მიღება დაიწყო. მას შემდეგ პაციენტი უჩივის ერექციულ დისფუნქციას და აღნიშნავს, რომ ვეღარ თამაშობს ჩოგბურთის 3 სეტს, რასაც მანამდე შესანიშნავად ახერხებდა. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელი მედიკამენტი შეიძლება მოვიაზროთ მეორე ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებად?

- ა. კაპტოპრილი;
- ბ. ლოზარტანი;
- გ. მეტოპროლოლი;
- დ. მინოქსიდილი;
- ე. ნიფედინი.

17.5. 40 წლის მამაკაცს ახლახან დაუდგინდა არტერიული ჰიპერტენზია. არტერიული წნევის მაჩვენებლები 163/102 მმ/ვწ.სვ-სა და 165/100მმ/ვწ.სვ-ის ფარგლებში მერყეობს. მას აქვს დიაბეტიც, რომელიც კარგად კონტროლდება ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებებით. ჩამოთვლილი მკურნალობის რეჟიმებიდან რომელია მისაღები ამ პაციენტის საწყისი მკურნალობისთვის?

- ა. ფელოდინი;
- ბ. ფუროსემიდი;
- გ. ლიზინოპრილი;
- დ. ლიზინოპრილი და ჰიდროქლორთიაზიდი;
- ე. მეტოპროლოლი.

17.6. ლიზინოპრილის დაბალი დოზებით ერთვანი მკურნალობის შემდეგ 60 წლის პაციენტი ქალის არტერიული წნევა არ დაქვეითდა სამიზნე დონემდე. ამ პაციენტის შემთხვევაში ჩამოთვლილ სამკურნალო რეჟიმთაგან რომელი რეჟიმის გამოყენებაა არასწორი?

- ა. ლიზინოპრილის დოზის გაზრდა;
- ბ. შარდმდენის დამატება;
- გ. კალციუმის არხების ბლოკატორის დამატება;
- დ. ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ანტაგონისტების დამატება.

სწორი პასუხია გ: β-ადრენოლოკატორების, მაგ.: მეტოპროლოლის, გვერდითი მოვლენებია სქესობრივი დისფუნქცია და ფიზიკური ვარჯიშის მიმართ ტოლერანტობის დაქვეითება. პასუხებში მოცემულ სხვა არც ერთ პრეპარატს არ ახსიათებს გვერდითი მოვლენების მსგავსი კომბინაცია.

სწორი პასუხია დ: პაციენტის სისტოლური წნევა სამიზნე წნევაზე 20 მმ-ით, ხოლო დიასტოლური კი 10 მმ-ით მაღალია, ამიტომ მიზანშეწონილია ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის დაწყება ორი განსხვავებული მექანიზმის პრეპარატით. პაციენტს დიაბეტიც აღენიშნება, შესაბამისად, უპრიანია მკურნალობის რეჟიმში აბზ-ინჰიბიტორის, ან ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორის ანტაგონისტის ჩართვა.

სწორი პასუხია დ: ამ პაციენტის არტერიული წნევის საკონტროლოდ სწორია ლიზინოპრილის დოზის გაზრდა, ან მკურნალობის რეჟიმში მეორე, განსხვავებული ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატის დამატება (მაგ.: კალციუმის არხების ბლოკატორები, ან შარდმდენები). აბზ-ინჰიბიტორებსა და არბ-ებს მსგავსი მოქმედების მექანიზმი ახასიათებს და მათი ერთად გამოყენებისას იზრდება არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკი, ამიტომ ამ პრეპარატების კომბინირებულად დანიშვნა არასწორია.

17.7. ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის რეჟიმის შეცვლიდან 3 თვის შემდეგ პაციენტს ჩაუტარდა მონიტორინგი. ლაბორატორიულმა კვლევამ ჰიპერკალემია გამოავლინა. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი იწვევს ჰიპერკალემიას?

- ა. ქლორთალიდონი;
- ბ. კლონიდინი;
- გ. ფუროსემიდი;
- დ. ლოზარტანი;
- ე. ნიფედიპინი.

17.8. ანტიჰიპერტენზიული ნამლის მიღების დანყებისთანავე 58 წლის ქალს ქვედა კიდურები შეუშუპდა, ამის გამო მან ნამლის მიღება შეწყვიტა. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან ყველაზე მეტად რომელი ნამალი იწვევს პერიფერიულ შეშუპებას?

- ა. ატენოლოლი;
- ბ. კლონიდინი;
- გ. ფელოდინი;
- დ. ჰიდრალაზინი;
- ე. პრაზოზინი.

17.9. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელია ორსულთა ჰიპერტენზიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატი?

- ა. ალისკირენი;
- ბ. ფოსინოპრილი;
- გ. ჰიდრალაზინი;
- დ. ვალსარტანი.

17.10. 50 წლის მამაკაცს, რომელსაც დიაბეტი და ღვიძლის ზომიერი დაზიანებით მიმდინარე ქრონიკული ჰეპატიტი C აღენიშნება დაუდგინდა ჰიპერტენზია. მას ესაჭიროება ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის დანყება ორი ნამლით. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი ნამალი შეიძლება დაინიშნოს თიაზიდურ შარდმდენთან კომბინირებული სახით?

- ა. ლისინოპრილი;
- ბ. სპირონოლაქტონი;
- გ. ფოსინოპრილი;
- დ. ფუროსემიდი;
- ე. ჰიდრალაზინი.

სწორი პასუხია: დ. აბზ-ინჰიბიტორების მსგავსად, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი ლოზარტანიც იწვევს ჰიპერკალემიას. ფუროსემიდი და ქლორთალიდონი პროვოცირებს ჰიპოკალემიას, ხოლო ნიფედიპინი და კლონიდინი კი კალციუმის დონეზე გავლენას არ ახდენს.

სწორი პასუხია: გ. პერიფერიული შეშუპება კალციუმის არხების ბლოკატორების ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა. პასუხებში მოცემული სხვა არცერთი ნამალი შეშუპებას არ იწვევს.

სწორი პასუხია: გ. ჰიდრალაზინი ორსულთა ჰიპერტენზიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. ფეტოტოქსიკურობის გამო, აბზ-ინჰიბიტორები, არბ-ები და რენინის ინჰიბიტორი ალისკირენი ორსულობის დროს არ გამოიყენება.

სწორი პასუხია ა: პაციენტს შაქრიანი დიაბეტიც აღენიშნება, ამიტომ ანტიჰიპერტენზიული ეფექტის მიღწევისთვის და დიაბეტური ნეფროპათიის პრევენციის მიზნით მას აბზ-ინჰიბიტორი, ან არბ-ი უნდა დაენიშნოს. აბზ-ინჰიბიტორების უმრავლესობა ღვიძლისმიერი ინტენსიური მეტაბოლიზმის შედეგად აქტიურ მეტაბოლიტებად გარდაიქმნება. გასათვალისწინებელია ღვიძლის დაზიანებაც. ლისინოპრილი ერთ-ერთი აბზ-ინჰიბიტორია, რომელიც ღვიძლისმიერ მეტაბოლიზმს არ ექვემდებარება, ამიტომ სამკურნალოდ სწორედ ის უნდა შეირჩეს. ფოსინოპრილი ერთადერთი აბზ-ინჰიბიტორია, რომელიც თირკმლისმიერი გზით არ გამოიყოფა, მაგრამ განიცდის ღვიძლისმიერ გარდაქმნას. დამატებითი შარდმდენი პაციენტს არ ესაჭიროება, მას არც ჰიდრალაზინის გამოყენების ჩვენება აღენიშნება.

I. შესავალი

ნამლებს, რომლებიც ორგანიზმიდან გამოყოფილი შარდის მოცულობას ზრდის, შარდმდენები, ანუ დიურეზული საშუალებები ეწოდება. მათი უმრავლესობა თირკმელების იონური ტრანსპორტერების ინჰიბიტორია. ისინი აქვეითებს ნეფრონის სხვადასხვა უბანში Na^+ რეაბსორბციას, რის შედეგადაც, ნორმაზე გაცილებით მეტი Na^+ -ის იონები (და სხვა, მაგ.: Cl^-) გადადის შარდში წყალთან ერთად (წყალი ოსმოსური წონასწორობის შესანარჩუნებლად პასიურად გაედინება შარდში). ამდენად, დიურეზული საშუალებები ზრდის შარდის მოცულობას, ხშირად კი მის pH-საც ცვლის. ისინი შარდისა და სისხლის იონურ შემადგენლობაზეც ახდენს გავლენას. სხვადასხვა ჯგუფის შარდმდენებს განსხვავებული დიურეზული ეფექტი ახასიათებს, რაც შარდმდენებით Na^+ სეკრეციის მატების ხარისხზეა დამოკიდებულია. მაგ.: სუსტი დიურეზული საშუალებების, კალიუმის შემნახველი შარდმდენების შემთხვევაში Na^+ სეკრეცია 2%-ზე ნაკლებად იზრდება, ძლიერი, მარყუჟოვანი შარდმდენების შემთხვევაში კი 20%-ზე მეტად. იონურ ტრანსპორტზე მოქმედი შარდმდენების გარდა, არსებობს ოსმოსური შარდმდენები, ალდოსტერონის ანტაგონისტები და კარბონაჰიდრაზის ინჰიბიტორები. შარდმდენები ძირითადად სითხის დიდი რაოდენობის შეკავების (შეშუპება) საწინააღმდეგოდ, ან ჰიპერტენზიის სამართავად გამოიყენება. წიგნის მოცემულ თავში დიურეზული საშუალებები (სურათი 18.1) განხილულია მათი გამოყენების სიხშირის მიხედვით.

II. სითხისა და ელექტროლიტების ნორმალური რეგულაცია თირკმლების მიერ

თირკმელებში გადასული სისხლის პლაზმის დაახლოებით 16-20% გლომერულურ კაპილარებში იფილტრება და ბოუმანის კაფსულაში გადადის. ნორმალური ფილტრატი არ შეიცავს ცილებსა და სისხლის უჯრედებს, მაგრამ იგი პლაზმისმიერი კონცენტრაციით შეიცავს პლაზმის დაბალმოლეკულური კომპონენტების უმრავლესობას, მაგ.: გლუკოზას, ნატრიუმის ბიკარბონატს, ამინომჟავებსა და სხვ. ორგანულ ნაერთებს, აგრეთვე ისეთ ელექტროლიტებს, როგორებიც არის Na^+ , K^+ და Cl^- . თირკმელები არეგულირებს შარდის მოცულობასა და იონურ შემცველობას, რასაც იონების აქტიური რეაბსორბციის ან სეკრეციის და/ან წყ-

თიზიდური შარდმდენები

ქლოროთიაზიდი დიურილი, ნატრიუმის დიურილი
ქლორთალიდონი თალიტონი
ჰიდროქლოროთიაზიდი (HCTZ) მიკროზიდი
ინდაპამიდი
მეტოლაზონი ზაროქსოლინი

გარეშოვანი შარდმდენები

ბუმეტანიდი
ეტაკრინის მჟავა ედაკრინი
ფუროსემიდი ლაზიქსი
ტორსემიდი დემადაქსი

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები

ამილორიდი მიდამორი
ეპლერენონი ინსპრა
სპირონოლაქტონი ალდაქტონი
ტრიამტერენი დირენიუმი

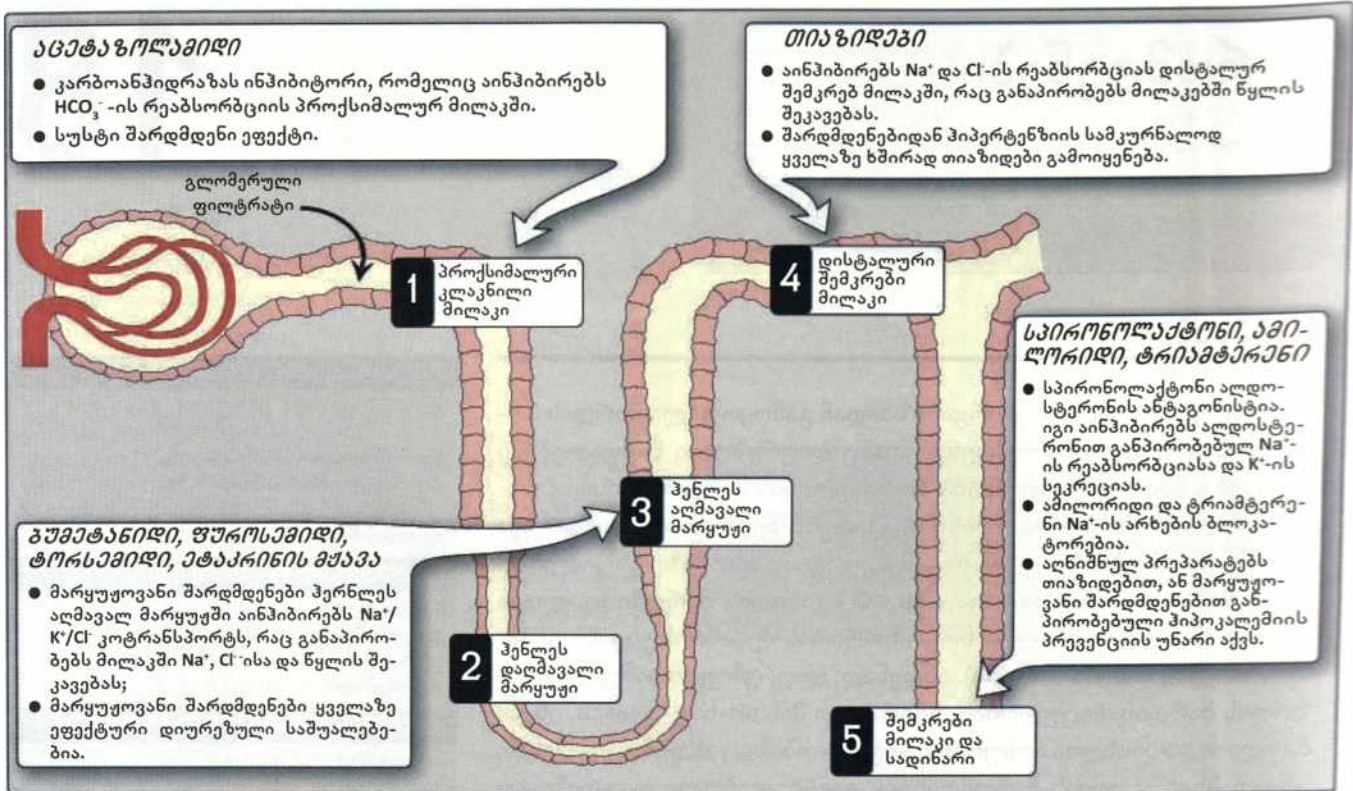
კარბონაჰიდრაზის ინჰიბიტორები

აცეტაზოლამიდი დიამოქსი

ოსმოსური შარდმდენები

მანიტოლი ოსმიტროლი
შარდოვანა

სურათი 18.1
შარდმდენები



სურათი 18.2

ნეფრონში იონებისა და წყლის ცვლის ძირითადი უბნები, რომლებზეც შარდმდენების მოქმედების ადგილებია მითითებული.

ლის პასიური რეაბსორბციის გზით ახორციელებს. ეს პროცესები მიმდინარეობს ნეფრონის ხუთ ფუნქციურ ზონაში: 1) პროქსიმალურ შემკრებ მილაკში; 2) ჰენლეს დაღმავალ მარყუჟში; 3) ჰენლეს აღმავალ მარყუჟში; 4) დისტალურ შემკრებ მილაკში; 5) შემკრებ მილაკსა და სადინარში (სურათი 18.2).

ა. პროქსიმალური კლაკნილი მილაკი

პროქსიმალური მილაკი თირკმელების ქერქოვან შრეშია ლოკალიზებული. აქ მიმდინარეობს გლუკოზის, ბიკარბონატის, ამინომჟავებისა და სხვა მეტაბოლიტების რეაბსორბცია. პროქსიმალური მილაკში რეაბსორბირდება Na^+ -ის დაახლოებით 2/3. ქლორი მილაკის სანათურში შედის პარაცელულურად, სანათურის გავლით, აგრეთვე ანიონზე (მაგ.: ოქსალატის) გაცვლის გზით. ოსმოსური წონასწორობის შესანარჩუნებლად, წყალი პასიურად გადადის სანათურიდან სისხლში. პროქსიმალურ მილაკში ხსნარებისა და სითხის მნიშვნელოვანი რეაბსორბციის გარეშე ძუძუმწოვართა ორგანიზმები სწრაფად დეჰიდრატირდება და კარგავს ნორმალურ ოსმოლარობას. რეაბსორბირებული ნატრიუმის იონი (Na^+) Na^+/K^+ -ადენოზინ ტრიფოსფატაზას (ატფ-აზა) ტუმბოს მეშვეობით ინტერსტიციუმში იტუმბება. ეს პროცესი უჯრედში Na^+ -ისა და K^+ -ის ნორმალური დონის შენარჩუნებას ემსახურება. პროქსიმალური მილაკის სანათურის მემბრანაში და უჯრედის ციტოპლაზმაში ბიკარბონატების რეაბსორბციას ფერმენტი კარბონიკიდან ანჰიდრაზა არეგულირებს.

პროქსიმალური მილაკი ორგანული მჟავებისა და ფუძეების სეკრეტორული სისტემის ადგილია (**სურათი 18.3**). ორგანული მჟავების სეკრეტორული სისტემა მილაკის შუა მესამედშია ლოკალიზებული. იგი ემსახურება სხვადასხვა ორგანული მჟავას (მაგ., შარდმჟავას), ზოგიერთი ანტიბიოტიკისა და შარდმდენის სეკრეციას სისხლიდან პროქსიმალური მილაკის სანათურში. შარდმდენების უმრავლესობა ამ სისტემის მეშვეობით ხვდება მილაკის სანათურში. ორგანული მჟავების სეკრეტორული სისტემები გაჯერებადია, ამიტომ შარდმდენები ენდოგენური ორგანული მჟავების სისხლიდან მილაკის სანათურში ტრანსპორტს უწევს კონკურენციას. შესაძლოა, სხვა სახის მრავალი ურთიერთქმედებაც აღინიშნოს, მაგ.: პრობენეციდი აფერხებს პენიცილინის სეკრეციას. ორგანული ფუძეების სეკრეტორული სისტემა პროქსიმალური მილაკის ზემო და შუა მესამედებშია ლოკალიზებული და პასუხისმგებელია კრეატინინისა და ქოლინის სეკრეციაზე.

ბ. ჰენლეს დაღმავალი მარყუჟი

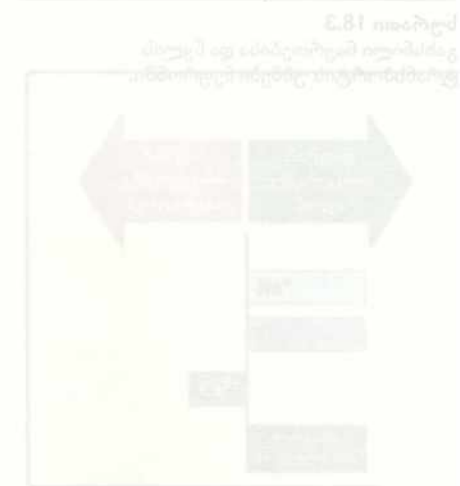
პროქსიმალურ მილაკში გავლის შემდეგ იზოტონური ფილტრატი ჰენლეს დაღმავალ მარყუჟში ხვდება და თირკმელების ტვინოვან შრეში გადადის. ჰენლეს მარყუჟის დაღმავალ ნაწილში ფილტრატის ოსმოლარობა მატულობს წყლის რეაბსორბციაზე პასუხისმგებელი შემხვედრი მექანიზმის მეშვეობით, რის შედეგადაც მილაკოვან სითხეში მარილების კონცენტრაცია სამჯერ იზრდება. ოსმოსური შარდმდენები გარკვეულ გავლენას ახდენს ნეფრონის ამ ნაწილზე.

გ. ჰენლეს აღმავალი მარყუჟი

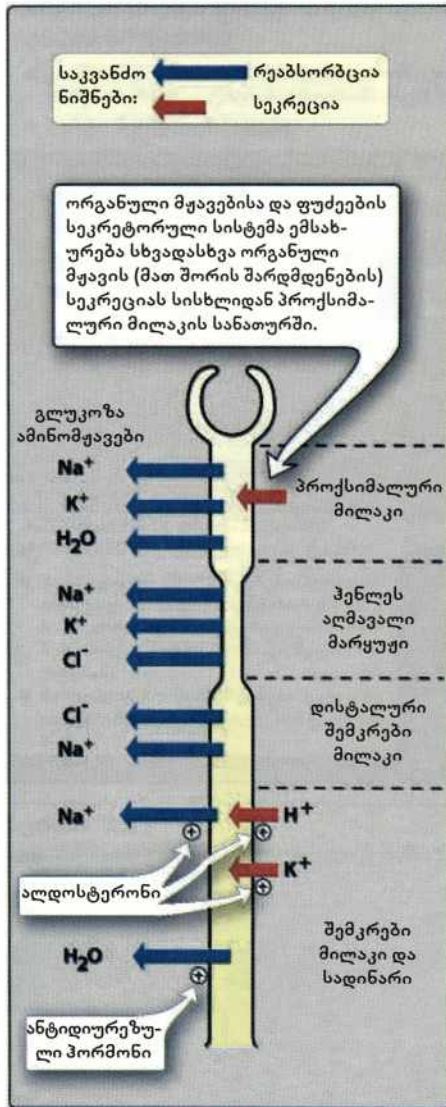
აღმავალი მილაკის ეპითელიუმის უჯრედები უნიკალური თვისებით ხასიათდება: ისინი არ ატარებს წყალს. ნეფრონის ამ ნაწილში Na^+ , K^+ და Cl^- -ის აქტიურ რეაბსორბციას ემსახურება $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ კონტრანსპორტერი, ხოლო Mg^{2+} და Ca^{2+} კი ინტერსტიციულ სითხეში ტრანსუჯრედული (პარაცელულური) გზით გადადის. აქედან გამომდინარე, ჰენლეს აღმავალი მარყუჟი ნეფრონის განმაზავებელი ნაწილია. მილაკოვან სითხეში არსებული ნატრიუმის ქლორიდის დაახლოებით 25-30% ინტერსტიციულ სითხეში ბრუნდება, რაც სითხის მაღალი ოსმოლარობის შენარჩუნებას უწყობს ხელს. ჰენლეს აღმავალი მარყუჟი მარილის რეაბსორბციის მთავარი უბანია, ამიტომ მარყუჟოვან შარდმდენებს (**სურათი 18.2**) ყველაზე მაღალი დიურეზული ეფექტი ახასიათებს.

დ. დისტალური შემკრები მილაკი

დისტალური შემკრები მილაკის უჯრედები არ ატარებს წყალს. ნეფრონის ამ ნაწილში გაფილტრული ნატრიუმის ქლორიდის დაახლოებით 10% Na^+/Cl^- -ის ტრანსპორტერის მეშვეობით რეაბსორბირდება. Na^+/Cl^- -ის ტრანსპორტერი მგრძნობიარეა თიაზიდური შარდმდენების მიმართ. კალციუმის იონი ჯერ არ-



სურათი 18.4
დისტალური მარყუჟის უჯრედების მემბრანების ტრანსპორტერები



სურათი 18.3

გახსნილი ნაერთებისა და წყლის ტრანსპორტის უბნები ნეფრონში.

ხის გავლით რეაბსორბირდება, შემდეგ კი $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ მიმომცვლელის მეშვეობით ინტერსტიციულ სითხეში ტრანსპორტირდება. აქედან გამომდინარე, დისტალურ მილაკში Ca^{2+} -ის რეაბსორბციის მექანიზმი განსხვავდება ჰენლეს მარყუჟის მექანიზმისგან. გარდა ამისა, მილაკის ამ ნაწილში Ca^{2+} -ის ექსკრეცია პარათირეოიდული ჰორმონის საშუალებით რეგულირდება.

ე. შემკრები მილაკი და სადინარი

შემკრები მილაკისა და სადინრის ძირითადი უჯრედები პასუხისმგებელია Na^+ , K^+ და წყლის ტრანსპორტზე, ხოლო ჩართული უჯრედები კი H^+ სეკრეციაში მონაწილეობს. ნატრიუმის იონი არსების საშუალებით (ეპითელიუმის ნატრიუმის არსები) გადადის ძირითად უჯრედებში. ამილორიდი და ტრიამტერენი ამ არსებს აინჰიბირებს. უჯრედში შესვლის შემდეგ, სისხლში Na^+ -ის ტრანსპორტი Na^+/K^+ -ატფ-აზაზეა დამოკიდებული. ძირითად უჯრედებში ლოკალიზებული ალდოსტერონის რეცეპტორები არეგულირებს Na^+ -ის რეაბსორბციასა და K^+ -ის სეკრეციას – ალდოსტერონი ზრდის ნატრიუმის არსებისა და Na^+/K^+ -ატფ-აზას ტუმბოს სინთეზს, რის შედეგადაც ნატრიუმის რეაბსორბცია ძლიერდება. შემკრებ მილაკსა და სადინარში ლოკალიზებული ანტიდიურეზული ჰორმონის (პდჰ; ვაზოპრესინი) რეცეპტორები ხელს უწყობს წყლის რეაბსორბციას (სურათი 18.3).

III. თიაზიდები და მათი მსგავსი შარდმდენები

შარდმდენებს შორის ყველაზე ფართოდ თიაზიდები გამოიყენება. ისინი სულფონამიდის ნაწარმებია. ნებისმიერი თიაზიდი დისტალურ მილაკზე მოქმედებს და ყველა მათგანს ერთნაირი მაქსიმალური შარდმდენი ეფექტი ახასიათებს. თიაზიდები ერთმანეთისგან მხოლოდ სიმძლავრით განსხვავდება. მათ ზოგჯერ „დაბალი ჭერის შარდმდენებსაც“ უწოდებენ, რადგან ნორმალური თერაპიული დოზის მომატებით მათი დიურეზული ეფექტი არ ძლიერდება.

ა. თიაზიდები

ქლოროთიაზიდი პირველი ორალურად აქტიური შარდმდენია. იგი მინიმალური გვერდითი მოვლენების ფონზე ამცირებს ღვიძლის ციროზითა და გულის უკმარისობით განპირობებულ მძიმე შეშუპებას. მისი ეს თვისებები თიაზიდური ჯგუფის ნებისმიერი შარდმდენისთვის არის დამახასიათებელი. ამჟამად, ქლოროთიაზიდთან შედარებით, უფრო ხშირად გამოიყენება ჰიდროქლოროთიაზიდი და ქლორთალიდონი. ჰიდროქლოროთიაზიდი ქლოროთიაზიდზე ძლიერია, ამიტომ იმავე შარდმდენი ეფექტის მისაღწევად მისი ნაკლები დოზაა საჭირო, მაგრამ ეფექტურობის თვალსაზრისით ისინი ერთმანეთის მსგავსია. სხვა დანარჩენი მონაცემებით ჰიდროქლოროთიაზიდი ახლოა

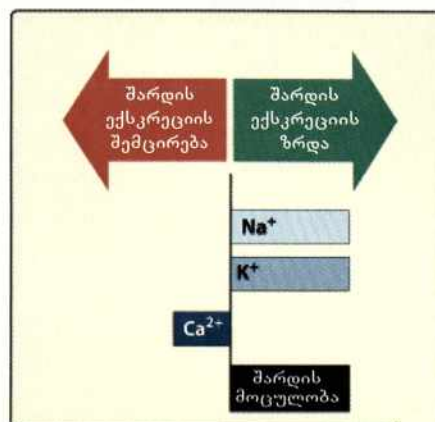
ქლოროთიაზიდთან [შენიშვნა: ქლორთალიდონს, ინდაპამიდსა და მეტოლაზონს თიაზიდების მსგავსი შარდმდენები ეწოდება. ეს პრეპარატები არ არის ნამდვილი თიაზიდები, თუმცა მათი ქიმიურ სტრუქტურა სულფონამიდურ ნაშთს შეიცავს, გარდა ამისა, თიაზიდების მოქმედების მსგავსი მექანიზმიც ახასიათებს].

1. მოქმედების მექანიზმი: თიაზიდები და მათი ტიპის ნაერთები ძირითადად ჰენლეს აღმავალი მარყუჟის ქერქოვან ნაწილსა და დისტალურ მილაკზე მოქმედებს. ისინი აინჰიბირებს დისტალური კლაკნილი მილაკის სანათურის მემბრანაში ლოკალიზებულ Na^+/Cl^- -ის კოტრანსპორტერს და ამცირებს Na^+ რეაბსორციას (სურათი 18.2). პროქსიმალურ მილაკზე ისინი უმნიშვნელოდ ზემოქმედებს. თიაზიდები და მათი მსგავსი ნაერთები ზრდის Na^+ -ისა და Cl^- -ის კონცენტრაციას მილაკოვან სითხეში [შენიშვნა: თიაზიდების მოქმედების ადგილი მილაკოვანი მემბრანაა, ამიტომ დიურეზული ეფექტის მისაღწევად აუცილებელია მილაკის სანათურში მათი მაღალი კონცენტრაციით ექსკრეცია. აქედან გამომდინარე, თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებასთან ერთად, თიაზიდური შარდმდენების ეფექტურობაც მცირდება]. ანთების სანინალმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებთან (მაგ.: ინდომეტაცინი) ერთად გამოყენებისას ქვეითდება თიაზიდებისა და მათი მსგავსი ნაერთების ეფექტურობა, რადგან ანთების სანინალმდეგო არასტეროიდული საშუალებები აინჰიბირებს თირკმლისმიერი პროსტაგლანდინების სინთეზს და შესაბამისად, აქვეითებს თირკმელების სისხლის მიმოქცევის.

2. ეფექტები:

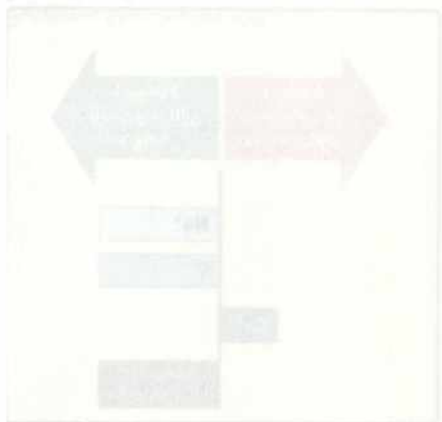
ა. Na^+ -ისა და Cl^- -ის ექსკრეციის გაზრდა: თიაზიდები და მათი მსგავსი ნაერთები ზრდის დიურეზს, აგრეთვე, Na^+ -ისა და Cl^- -ის ექსკრეციას, რის შედეგადაც ორგანიზმიდან ჰიპეროსმოლარული (კონცენტრირებული) შარდი გამოიყოფა. ეს უკანასკნელი ეფექტი უნიკალურია, რადგან სხვა შარდმდენები შარდის ჰიპეროსმოლარობას არ იწვევს. მათი შარდმდენი ეფექტი არ არის დამოკიდებული ორგანიზმის მჟავა-ტუტოვან სტატუსზე. ამასთანავე, ჰიდროქლოროთიაზიდი არ ახდენს გავლენას სისხლის მჟავა-ტუტოვან ნონასწორობაზე. **სურათზე 18.4** მოცემულია თიაზიდებისა და მათი მსგავსი შარდმდენების გავლენა შარდის იონურ შემადგენლობაზე.

ბ. ჰიპოკალემია (K^+ -ის დაკარგვა): დისტალური მილაკის ფილტრატში თიაზიდები ზრდის Na^+ -ის შემცველობას, რაც იწვევს უფრო მეტი K^+ -ის გაცვლას Na^+ -ზე. შესაბამისად, თიაზიდების ხანგრძლივად მიღებისას K^+ მუდმივად იკარგება. ამდენად, ჰიპოკალემიის განვითარების



სურათი 18.4

თიაზიდური შარდმდენებით განპირობებული იონური შემცველობის ცვლილებები შარდში



პ. 81. ითხოვს
თიანეთის მუნიციპალიტეტის
მუნიციპალიტეტის მუნიციპალიტეტის
მუნიციპალიტეტის მუნიციპალიტეტის

თავიდან აცილების მიზნით, აუცილებელია K^+ -ის შრატისმიერი კონცენტრაციის პერიოდული კონტროლი (განსაკუთრებით, მკურნალობის დასაწყისში).

გ. **ჰიპომაგნემია (Mg^{2+} -ის დაკარგვა):** თიაზიდური შარდმდენების მუდმივად გამოყენებისას (განსაკუთრებით ხანდაზმული პაციენტების მიერ) მოსალოდნელია მაგნიუმის დეფიციტის განვითარება, რაც Mg -ის შემცველი დანამატების მიღებას საჭიროებს. თიაზიდური შარდმდენების მაგნეზურიის მექანიზმი ცნობილი არ არის.

დ. **შარდში კალციუმის ექსკრეციის შემცირება:** თიაზიდები და მათი მსგავსი შარდმდენები ზრდის Ca^{2+} -ის რეაბსორბციას დისტალურ კლაკნილ მილაკში და ამცირებს Ca^{2+} შემცველობას შარდში. დისტალურ კლაკნილ მილაკში Ca^{2+} -ის რეაბსორბციას პარათირეოიდული ჰორმონი არეგულირებს. ამ ეფექტის მიხედვით თიაზიდები მკვეთრად განსხვავდება მარყუჟოვანი შარდმდენებისაგან, რადგან მარყუჟოვანი შარდმდენები ზრდის Ca^{2+} -ის შემცველობას შარდში [შენიშვნა: ეპიდემიოლოგიური კვლევებით დადგენილია, რომ თიაზიდები ხელს უწყობს ძვლის მინერალური სიმკვრივის შენარჩუნებას და ამცირებს ბარძაყის ძვლისა და ხერხემლის მოტეხილობის რისკს].

ე. **სისხლძარღვების პერიფერიული რეზისტენტობის დაქვეითება:** სისხლის მოცულობის შემცირება იწვევს არტერიული წნევის თავდაპირველ დაქვეითებას და გულის წუთმოცულობის შემცირებას. ხანგრძლივი მკურნალობის შემთხვევაში, სისხლის მოცულობა პირველად მაჩვენებელს უბრუნდება, მაგრამ, ჰიპოტენზიური ეფექტი ხანგრძლივად ნარჩუნდება, რასაც არტერიოლების გლუვი კუნთის მოდუნების შედეგად განვითარებული სისხლძარღვების პერიფერიული რეზისტენტობის დაქვეითება განაპირობებს. თიაზიდების ვაზოდილატაციური ეფექტის გამომწვევი მექანიზმი უცნობია.

3. თერაპიული გამოყენება:

ა. **ჰიპერტენზია:** თიაზიდები ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის კვაკუთხედად ითვლება. ამის მიზეზებია ის, რომ ისინი იაფი ღირს, მოხერხებულია გამოსაყენებლად და კარგი ამტანობით ხასიათდება. ესენციური ჰიპერტენზიის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის მიმდინარეობის უმრავლეს შემთხვევაში თიაზიდები ეფექტურად აქვეითებს სისტოლურ და დიასტოლურ წნევას. არტერიული წნევის რეგულირებისთვის საკმარისია თიაზიდების დღეში ერთხელ მიღება. ამ შემთხვევაში ქვეითდება პერიფერიული რეზისტენტობა, მნიშვნელოვანი დიურეზული ეფექტის გარეშე. ზოგი პაციენტისათვის თიაზიდებით მონოთერაპია ეფექტურია ხანგრძლივი

დროის განმავლობაში; თუმცა, მრავალ პაციენტს არტერიული წნევის კონტროლისათვის თიაზიდებთან ერთად სხვა ანტიჰიპერტენზული საშუალებებიც ესაჭიროება (იხ. **თავი 17**), მაგ.: β -ადრენობლოკატორები, აბზ-ინჰიბიტორები და არბ-ები [შენიშვნა: აბზ-ინჰიბიტორების ჰიპოტენზიური ეფექტი ძლიერდება თიაზიდებთან მათი კომბინირებული გამოყენებისას].

ბ. გულის უკმარისობა: გულის უკმარისობის დროს მარყუჟოვანი შარდმდენები (და არა თიაზიდები) ინიშნება, სითხის ექტრაცელულარული მოცულობის შემცირების მიზნით. თუმცა, დამატებითი დიურეზის საჭიროებისას, დასაშვებია მკურნალობის რეჟიმში თიაზიდების ჩართვა. მაგრამ გასათვალისწინებელია, რომ მათი ერთად გამოყენების შემთხვევაში აუცილებელია თიაზიდების დანიშვნა მარყუჟოვანი შარდმდენების მიღებამდე 30 წუთით ადრე, რადგან ეფექტის მისაღებად თიაზიდებმა მოქმედების ადგილამდე უნდა მიაღწიოს, ეს კი დროს მოითხოვს.

გ. ჰიპერკალციურია: თიაზიდები აინჰიბირებს Ca^{2+} -ის ექსკრეციას შარდში, ამიტომ მიზანშეწონილია მათი გამოყენება იდიოპათიური ჰიპერკალციურიის სამკურნალოდ. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ პაციენტებისათვის, რომლებსაც საშარდე გზებში კალციუმის ოქსალატების კენჭები აღენიშნებათ.

დ. უშაქრო დიაბეტი: თიაზიდების ჰიპეროსმოლარული შარდის წარმოქმნის უნიკალური უნარი ნეფროგენული უშაქრო დიაბეტის სამკურნალოდ გამოიყენება. ისინი ანტიდიურეზულ ჰორმონსაც ანაცვლებენ, რადგან უშაქრო დიაბეტის თიაზიდებით მკურნალობის ფონზე შარდის მოცულობა 11 ლ/დღ.-დან 3 ლ/დღ.-მდე მცირდება.

4. ფარმაკოკინეტიკა: თიაზიდები ორალურად აქტიური პრეპარატებია. არტერიული წნევის სტაბილურად დასაქვეითებლად თიაზიდების უმრავლესობას 1-3 კვირა ესაჭიროება. მათ გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. ნებისმიერი თიაზიდი ორგანული მჟავების თირკმლისმიერი სეკრეტორული სისტემის მეშვეობით სეკრეტირდება (**სურათი 18.3**).

5. არასასურველი მოვლენები: თიაზიდების არასასურველი გვერდითი მოვლენების უმრავლესობა განპირობებულია სითხისა და ელექტროლიტური ბალანსის ცვლილებებით.

ა. ჰიპოკალემია: ჰიპოკალემია თიაზიდებთან ასოცირებული ყველაზე ხშირი პრობლემაა. დიგოქსინით მკურნალობის პერიოდში თიაზიდებით განპირობებული ჰიპოკალემია ზრდის პარკუჭოვანი არითმიის რისკს (**სურათი 18.5**). K^+ -ის მარაგის შესავსებად ხშირად საკმარისია კა-



სურათი 18.5

თიაზიდებითა და თიაზიდების მსგავსი შარდმდენებით გამოწვეული ზოგიერთი არასასურველი მოვლენა. BP=სისხლის არტერიული წნევა.



პოზიტიური იონი



პოზიტიური იონი



პოზიტიური იონი



პოზიტიური იონი



პოზიტიური იონი

შ.მ. იონი
პოზიტიური იონი
პოზიტიური იონი
პოზიტიური იონი
პოზიტიური იონი

ლიუმის შემცველი საკვების ჩართვა დიეტაში (მაგ.: ციტრუსები, ბანანა, შავი ქლიავი). თუმცა, ზოგ შემთხვევაში, აუცილებელია K^+ -ის შემცველი დანამატების დანიშვნა. თიაზიდები აქვეითებს ინტრავასკულარული სითხის მოცულობას, რაც იწვევს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის გააქტიურებას. შედეგად, ძლიერდება ალდოსტერონის სინთეზი, რაც მნიშვნელოვად ზრდის K^+ -ის დაკარგვას შარდით. ამ გარემოებათა გათვალისწინებით, K^+ -ის დეფიციტის დაძლევა შესაძლებელია ალდოსტერონის ანტაგონისტის, *სპირონოლაქტონის*, ან Na^+/K^+ ტუმბოს ინჰიბიტორის, *ტრიამტერენის*, მეშვეობით. სუფრის მარილის მოხმარების შეზღუდვა ამცირებს თიაზიდებით გამოწვეულ კალიუმის დანაკარგს.

ბ. ჰიპონატრემია: ჰიპონატრემიის მიზეზი შესაძლოა, ანტიდიურეზული ჰორმონის სეკრეციის ჰიპოვოლემიით განპირობებული მატება იყოს, აგრეთვე, თირკმელეების განზავების უნარის დაქვეითება და გაძლიერებული წყურვილი. ჰიპონატრემიის პრევენცია შესაძლებელია წყლის მიღების შეზღუდვითა და შარდმდენის დოზის დაქვეითებით.

გ. ჰიპერურიკემია: თიაზიდები აქვეითებს შარდმჟავას ექსკრეციას (შარდმჟავას ექსკრეცია ორგანული მჟავების სეკრეტორული სისტემის მეშვეობით ხორციელდება); აქედან გამომდინარე, თიაზიდები ზრდის შარდმჟავის კონცენტრაციას შრატში. შარდმჟავა უხსნადია და იგი სახსრებში გროვდება, რაც ამაღლებს პოდაგრის გამწვავების რისკს. ამდენად, პოდაგრის, ან სისხლში შარდმჟავას დონის მომატებისას თიაზიდები დიდი სიფრთხილით გამოიყენება.

დ. სისხლის მოცულობის შემცირება: სისხლის საერთო მოცულობის შემცირებამ შესაძლოა, გამოწვიოს ორთოსტატული ჰიპოტენზია ან თავბრუსხვევა.

ე. ჰიპერკალცემია: თიაზიდები აინჰიბირებს Ca^{2+} -ის სეკრეციას, რაც ზოგჯერ იწვევს ჰიპერკალცემიას (სისხლში Ca^{2+} -ის დონის მომატება).

ვ. ჰიპერგლიკემია: თიაზიდებით მკურნალობამ შესაძლოა, გამოიწვიოს გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის დაქვეითება, რისი მიზეზიც ინსულინის გამოთავისუფლება და ქსოვილების მიერ გლუკოზის მიტაცების პროცესის დარღვევაა. სხვა ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებებთან შედარებით, ახლად განვითარებული დიაბეტის სისხშირე ყველაზე მეტად თიაზიდებთან არის ასოცირებული. დიაბეტით დაავადებული პაციენტების თიაზიდებით მკურნალობისას აუცილებელია სისხლში გლუკოზის დონის რეგულარული კონტროლი.

ბ. თიაზიდების მსგავსი შარდმდენები

ამ ნაერთებს არ აქვს თიაზიდური სტრუქტურა, მაგრამ თიაზიდების მსგავსად, მათაც ახასიათებს ჩაუნაცვლებელი სულფონამიდური ჯგუფი და შესაბამისად, თიაზიდების მსგავსი მოქმედების მექანიზმი, აგრეთვე, თერაპიული გამოყენების ჩვენება და არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

1. **ქლორთალიდონი:** ქლორთალიდონი არათიაზიდური შარდმდენია. ფარმაკოლოგიური მოქმედებით იგი ჰიდროქლოროთიაზიდის მსგავსია. მას ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს, ამიტომ ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ დღეში ერთხელ ინიშნება.
2. **მეტოლაზონი:** მეტოლაზონი თიაზიდებთან შედარებით ძლიერი პრეპარატია და მათგან განსხვავებით, თირკმელების მძიმე უკმარისობის შემთხვევაშიც კი ზრდის Na^+ -ის ექსკრეციას.
3. **ინდაპამიდი:** ინდაპამიდი ცხიმში ხსნადი, ხანგრძლივად მოქმედი არათიაზიდური შარდმდენია. დაბალი დოზებით მიღებისას მნიშვნელოვნად აქვეითებს არტერიულ წნევას, მინიმალური შარდმდენი ეფექტით. ინდაპამიდი მეტაბოლიზდება და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან და თირკმელების მეშვეობით ექსკრეტირდება. აქედან გამომდინარე, თირკმელების უკმარისობის დროს იგი ნაკლებად აკუმულირდება, რაც თირკმელების უკმარისობისას მისი გამოყენების საშუალებას იძლევა.

IV. მარყუჟოვანი, ან „მაღალი ჭარის“ შარდმდენები

ბუმეტანიდი, ფუროსემიდი, ტორსემიდი და ეტაკრინის მჟავა ძირითადად ჰენლეს მარყუჟის აღმავალ ნაწილზე მოქმედებს (სურათი 18.2). სხვა ჯგუფის შარდმდენებთან შედარებით, ისინი ყველაზე ეფექტურად აძევენ ორგანიზმიდან Na^+ -სა და Cl^- -ს. მარყუჟოვანი შარდმდენები მნიშვნელოვნად ზრდის შარდის მოცულობას. მარყუჟოვან შარდმდენებს შორის ყველაზე ხშირად ფუროსემიდი გამოიყენება. ფუროსემიდთან შედარებით, ბუმეტანიდი და ტორსემიდი გაცილებით ძლიერია, ამიტომ თანდათან მატულობს მათი გამოყენების სიხშირე. მრავალი, არასასურველი მოვლენის გამოწვევის გამო, შეზღუდულია ეტაკრინის მჟავას გამოყენება.

ა. ბუმეტანიდი, ფუროსემიდი, ტორსემიდი და ეტაკრინის მჟავა

1. **მოქმედების მექანიზმი:** მარყუჟოვანი შარდმდენები აინჰიბირებს ჰენლეს მარყუჟის აღმავალი ნაწილის სანათურის მემბრანაში ლოკალიზებულ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -ის კოტრანსპორტერს, რაც იწვევს ამ იონების რეაბსორბციის დაქვეითებას. ნეფრონის ამ უბანში გაფილტრული NaCl -ის 25-30% რეაბსორბირდება, ხოლო ნეფრონის მომდევნო, ქვედა უბნებს კი



მ. 81 იოტაზოლი
თირკმელების უკმარისობის
მძიმე ფორმის დროს
ინდაპამიდის გამოყენება



სურათი 18.2
კოტრანსპორტერების დაქვეითება
შარდმდენების მოქმედების მექანიზმი



სურათი 18.6

მარყუჟოვანი შარდმდენებით განპირობებული იონური შემცველობის ცვლილებები შარდში.



სურათი 18.7

მარყუჟოვანი შარდმდენების ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა.
BP= სისხლის არტერიული წნევა.

Na^+ -ის გაზრდილი დატვირთვის კომპენსირების უნარი არ გააჩნია. ამდენად, დიურეზულ საშუალებებს შორის მარყუჟოვანი შარდმდენები ყველაზე მაღალი დიურეზული ეფექტით ხასიათდება.

2. **ეფექტები:** მარყუჟოვანი შარდმდენები დაუყოვნებლივ იწყებს მოქმედებას (თირკმელების დისფუნქციისა და თიაზიდებით, ან სხვა შარდმდენების არაეფექტურობის შემთხვევაშიც). **სურათზე 18.6** მოცემულია შარდის შემცველობის, მარყუჟოვანი შარდმდენებით განპირობებული ცვლილებები [შენიშვნა: თიაზიდებისაგან განსხვავებით, მარყუჟოვანი შარდმდენები ზრდის Ca^{2+} -ის შემცველობას შარდში. შრატში Ca^{2+} -ის ნორმალური კონცენტრაციის პირობებში ჰიპოკალცემია არ ვითარდება, რადგან Ca^{2+} დისტალურ კლაკნილ მილაკში რეაბსორბირდება]. მარყუჟოვანი შარდმდენები ააქტიურებს თირკმელების სისხლის მიმოქცევას, სავარაუდოდ, პროსტაგლანდინების სინთეზის გაძლიერებით. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (პასსს) თრგუნავს პროსტაგლანდინების სინთეზს, ამიტომ აქვეითებენ მარყუჟოვანი შარდმდენების დიურეზულ ეფექტს.

3. **თერაპიული გამოყენება:** მარყუჟოვანი შარდმდენები ფილტვის მწვავე შეშუპებისა და გულის, ან თირკმელების უკმარისობის ფონზე განვითარებული მწვავე/ქრონიკული პერიფერიული შეშუპებების სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია. სწრაფი ეფექტის გამო (განსაკუთრებით ინტრავენურად გამოყენებისას), ისინი გადაუდებელი მდგომარეობების (მაგ.: ფილტვის მწვავე შეშუპება) ეფექტური სამკურნალო საშუალებებია. მარყუჟოვანი შარდმდენები (ჰიდრატაციასთან ერთად) ასტიმულირებს Ca^{2+} -ის მილაკოვან ექსკრეციას, ამიტომ ჰიპერკალცემიის დროსაც გამოიყენება.

4. **ფარმაკოკინეტიკა:** მარყუჟოვანი შარდმდენები ორალურად ან პარენტერალურად გამოიყენება. მათი მოქმედების ხანგრძლივობა შედარებით ხანმოკლეა (2–4 საათი), რაც პაციენტის „დიურეზის ფანჯრის“ წინასწარ განსაზღვრის საშუალებას იძლევა. ისინი შარდში სეკრეტირდება.

5. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** მარყუჟოვანი შარდმდენების გვერდითი მოვლენები მოცემულია **სურათზე 18.7**.

ა. **ოტოტოქსიკურობა:** მარყუჟოვანმა შარდმდენებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს სმენის შექცევადი, ან მდგრადი დაქვეითება, განსაკუთრებით კი სხვა ოტოტოქსიკურ საშუალებებთან ერთად გამოყენებისას (მაგ.: ამინოგლიკოზიდურ ანტიბიოტიკებთან ერთად). ეს არასასურველი მოვლენა ყველაზე მეტად *ეტაკრინის მჟავას* ახასიათებს. მართალია იშვიათად, მაგრამ შესაძლებელია დაახიანოს ვესტიბულური სისტემა, რაც თავბრუსხვევით მანიფესტირდება.

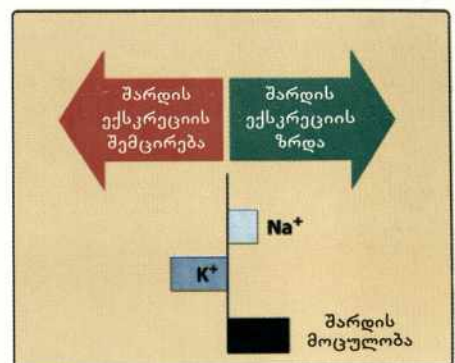
- ბ. ჰიპერურიკემია:** ფუროსემიდი და ეტაკრინის მჟავა ხელს უშლის შარდმჟავას თირკმელების სეკრეტორული სისტემებისმიერ ექსკრეციას, ამიტომ იწვევს ჰიპერურიკემიასა და პოდაგრის გამწვავებას.
- გ. მწვავე ჰიპოვოლემია:** მარყუჟოვანი შარდმდენები იწვევს სისხლის მოცულობის სწრაფ და მნიშვნელოვან დაქვეითებას შემდგომი ჰიპოტენზიის, შოკისა და გულის არითმიის განვითარებით.
- დ. ჰიპოკალემია (კალიუმის დაკარგვა):** შემკრებ მილაკში Na^+ -ის დაგროვების ზრდისა და Na^+ -ის K^+ -ზე გაცვლის პროცესი ხელს უწყობს ჰიპოკალემიის განვითარებას. უჯრედების მიერ K^+ -ის დაკარგვა და მისი H^+ -ით ჩანაცვლება ჰიპოკალემიური ალკალოზის განვითარების სანდარია. ჰიპოკალემიის პრევენციის მიზნით, მარყუჟოვან შარდმდენებს ხშირად აუღლებენ კალიუმის შემნახველ შარდმდენებთან. ამ მიზნით K^+ -ის შემცველი საკვების დანამატების გამოყენებაც არის რეკომენდებული.
- ე. ჰიპომაგნემია:** მარყუჟოვანი შარდმდენების მუდმივად გამოყენებისას Mg^{2+} -ით ლარიბი დიეტის პირობებში შესაძლოა, განვითარდეს ჰიპომაგნემია, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში. ამ მდგომარეობის კორექციის მიზნით რეკომენდებულია Mg^{2+} -ის შემცველი საკვების დანამატების გამოყენება.

V. კალიუმის შემნახველი შარდმდენები

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები ნეფრონის შემკრებ მილაკზე ახდენს გავლენას. აქ ისინი აინჰიბირებს Na^+ -ის რეაბსორბციას და K^+ -ის ექსკრეციას. (სურათი 18.8). კალიუმის დამზოგველი შარდმდენები ძირითადად ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ (უფრო ხშირად თიაზიდებთან ერთად) და გულის უკმარისობის დროს (როგორც ალდოსტერონის ანტაგონისტი) ინიშნება. მათი გამოყენებისას განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კალიუმის დონის მუდმივი მონიტორინგი. ჰიპერკალემიის მაღალი რისკის გამო, დაუშვებელია კალიუმის შემნახველი შარდმდენების გამოყენება თირკმელების ფუნქციური უკმარისობის დროს. მოქმედების განსხვავებული მექანიზმის გამო, ამ ჯგუფის კომპონენტები ორ ქვეჯგუფად იყოფა: ალდოსტერონის ანტაგონისტები და ნატრიუმის არხების ბლოკატორები.

ა. ალდოსტერონის ანტაგონისტები: სპირონოლაქტონი და ეპლერენონი

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** სინთეზური სტეროიდი სპირონოლაქტონი ალდოსტერონის უჯრედშიდა ციტოპლაზმური რეცეპტორის ანტაგონისტია. იგი წარმოქმნის სპირონოლაქტონ-რეცეპტორის არააქტიურ კომპლექსს, რითიც ხელს



სურათი 18.8

კალიუმის შემნახველი შარდმდენებით განპირობებული იონური შემცველობის ცვლილებები შარდში.

უშლის რეცეპტორული კომპლექსის ტრანსლოკაციას სამიზნე უჯრედის ბირთვში და იმ შუამავალი ცილების სინთეზს, რომლებიც, ჩვეულებრივ, პასუხისმგებელია შემკრები მილაკების Na^+/K^+ -ის გაცვლის ადგილების სტიმულაციაზე. ასე რომ, მედიატორი ცილების ნაკლებობა ხელს უშლის Na^+ -ის რეაბსორბციას და აქედან გამომდინარე, K^+ -ისა და H^+ -ის სეკრეციას. *ეპლერენონი* ალდოსტერონის რეცეპტორის კიდევ ერთი ანტაგონისტია, რომელსაც *სპირონოლაქტონი* მსგავსი მოქმედების მექანიზმი ახასიათებს, თუმცა მას ენდოკრინული ეფექტები ნაკლებად აქვს გამოხატული.

2. ეფექტები: შეშუპებით მიმდინარე მდგომარეობის უმრავლეს შემთხვევაში სისხლში იზრდება ალდოსტერონის კონცენტრაცია, რაც ხელს უწყობს Na^+ -ის რეაბსორბციას. *სპირონოლაქტონი* აქვეითებს ალდოსტერონის აქტივობას და შესაბამისად, ზრდის K^+ -ის რეაბსორბცია და Na^+ -ის ექსკრეციას (**სურათი 18.8**). თიაზიდებისა და მარყუჟოვანი შარდმდენების მსგავსად, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები კალიუმის შემნახველი შარდმდენების ეფექტურობასაც აქვეითებს.

3. თერაპიული გამოყენება:

ა. შარდმდენის სახით: სხვა შარდმდენებთან შედარებით, ალდოსტერონის ანტაგონისტები ყველაზე ნაკლებად აძევებს Na^+ -ს ორგანიზმიდან, ამიტომ მათი ეფექტურობაც დაბალია, თუმცა ძალზე ხელსაყრელი თვისებით ხასიათდება – K^+ -ის შეკავებით. ამ თვისების გამო, ისინი ხშირად გამოიყენება თიაზიდებთან ან მარყუჟოვან შარდმდენებთან ერთად, K^+ -ის დაკარგვის პრევენციის მიზნით. ალდოსტერონის ანტაგონისტები თირკმელების უკიდურესად ბოლო ნაწილზე ახდენს გავლენას, ამიტომ მათ ზედა ნაწილებზე მოქმედი წამლების ეფექტურობის გაძლიერების უნარი აქვს. ღვიძლის ციროზით განპირობებული შეშუპების ძირითადი მიზეზია მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმი, ამიტომ *სპირონოლაქტონი* ამ მდგომარეობის სამკურნალო არჩევის შარდმდენი პრეპარატია.

ბ. მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმი: *სპირონოლაქტონი* განსაკუთრებით ეფექტურია მეორად ჰიპერალდოსტერონიზმთან ასოცირებული კლინიკური სიტუაციების დროს, როგორებიც არის ღვიძლის ციროზი და ნეფროზული სინდრომი. ამისგან განსხვავებით, მოცირკულირე ალდოსტერონის დონის მნიშვნელოვანი მომატების გარეშე (მაგ.: ადისონის დაავადება – პიველადი ადრენალური უკმარისობა) მათი შარდმდენი ეფექტი თითქმის არ ვლინდება.

გ. გულის უკმარისობა: ალდოსტერონის ანტაგონისტები აფერხებს გულის პროგრესული უკმარისობის საკომ-

პენსაციოდ მიმდინარე რემოდელირების პროცესს. ეს პრეპარატები ამცირებს გულის უკმარისობასთან ასოცირებულ ლეტალობის სიხშირეს (განსაკუთრებულად განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკარისობის დროს).

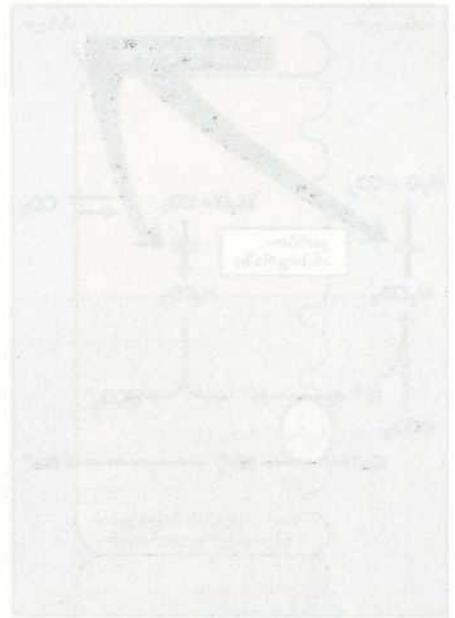
დ. რეზისტენტული ჰიპერტენზია: ხშირად, რეზისტენტული ჰიპერტენზია (როდესაც არტერიული წნევის სამიზნე მაჩვენებლის მიღწევა სამი, ან მეტი ანტიჰიპერტენზიული საშუალებით მკურნალობითაც ვერ ხერხდება) ექვემდებარება ალდოსტერონის ანტაგონისტებით მკურნალობას. აღსანიშნავია, რომ ეს ვრცელდება პაციენტებზე, რომლებსაც მომატებული აქვთ ალდოსტერონის კონცენტრაცია და ალდოსტერონის დონის ნორმალური მაჩვენებელი აღენიშნებათ.

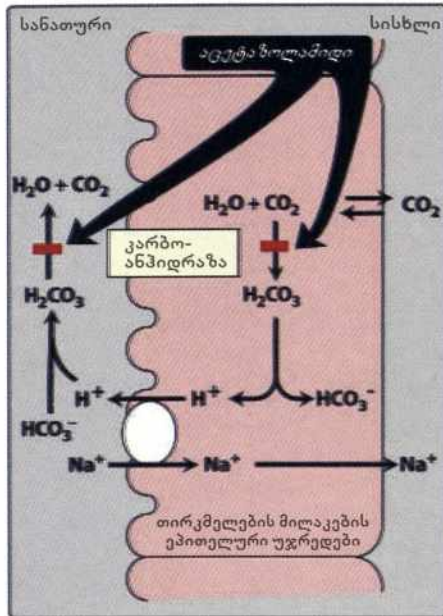
ე. ასციტი: ასციტი (პერიტონიუმის ღრუში სითხის დაგროვება) ღვიძლის ციროზის ხშირი გართულებაა. *სპირონოლაქტონი* ამ მდგომარეობის ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა.

ვ. საკვერცხის პოლიკისტოზური სინდრომი: *სპირონოლაქტონი* ხშირად გამოიყენება ანდროგენების სიჭარბით მიმდინარე საკვერცხის პოლიკისტოზური სინდრომის დროს. მათი მაღალი დოზები იწვევს ანდროგენული რეცეპტორებისა და სტეროიდების სინთეზის ინჰიბირებას, რაც ხელს უწყობს ანდროგენების მაღალი კონცენტრაციით განპირობებული სიმპტომების დაძლევას.

4. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ *სპირონოლაქტონი* და *ეპლერენონი* კარგად შეიწოვება. ისინი პლაზმის ცილებთან ბმის მაღალი უნარით ხასიათდება. *სპირონოლაქტონი* მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს განიცდის და რამდენიმე აქტიურ მეტაბოლიტს წარმოქმნის. თერაპიული ეფექტურობაზე პასუხისმგებელია, როგორც „დედა“ ნაშთი ისე, მისი აქტიური მეტაბოლიტები. *სპირონოლაქტონი* P-გლიკოპროტეინის ძლიერი ინჰიბიტორია. *ეპლერენონი* ციტოქრომ P450 3A4 იზოენზიმის მეშვეობით მეტაბოლიზდება.

5. არასასურველი მოვლენები: *სპირონოლაქტონი* ხშირად აღიზიანებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტს. სასქესო სტეროიდებთან ქიმიური მსგავსების გამო, *სპირონოლაქტონი* მამაკაცებში იწვევს გინეკომასტიას, ქალებში კი მენსტრუალური ციკლის დარღვევას. მან შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰიპერკალემია, გულისრევა, ლეტარგია და კონფუზია. *სპირონოლაქტონის* დაბალი დოზების მუდმივად გამოყენება უმნიშვნელო გვერდით მოვლენებთან არის ასოცირებული. კალიუმის დამზოგავი შარდმდენებისა ჰიპერკალემიის გამონევი პოტენციალის მქონე საშუალებების (მაგ.: აბზ-ინჰიბიტო-





სურათი 18.9

კარბონანჰიდრაზს ფუნქცია თირკმელების მილაკების ეპითელური უჯრედების მიერ ნატრიუმის შეკავებაში.

რები, პრბ-ები, კალიუმის შემცველი საკვები დანამატები) ერთად გამოყენება დიდ სიფრთხილეს საჭიროებს.

ბ. ტრიამტერენი და ამილორიდი

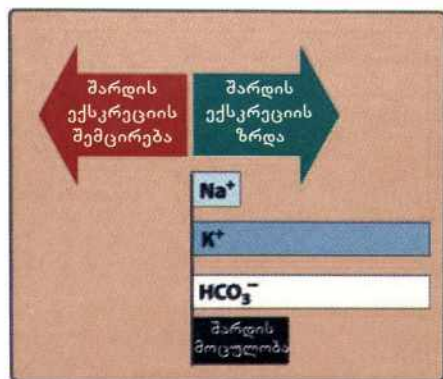
ტრიამტერენი და ამილორიდი აინჰიბირებს Na^+ -ის სატრანსპორტო არხებს, ამიტომ აქვეითებს Na^+/K^+ -ის მიმოცვლას. ალდოსტერონის ანტაგონისტების მსგავსად, მათაც აქვს K^+ -ის შემნახველი დიურეზული ეფექტი, თუმცა შემკრები მილაკის Na^+/K^+ -ის მიმოცვლის უბნის აქტივობა არ არის დამოკიდებული ალდოსტერონზე. ალდოსტერონის ანტაგონისტების მსგავსად, ისინიც ნაკლებად ეფექტური შარდმდენებია. ხშირად, ტრიამტერენი და ამილორიდი სხვა შარდმდენებთან კომბინირებულად გამოიყენება, ძირითადად მათი კალიუმის დამზოგავი უნარის გამო. ალდოსტერონის ანტაგონისტების მსგავსად, ისინიც ხელს უშლის თიაზიდებითა და მარყუჟოვანი შარდმდენებით განპირობებული ჰიპოკალემიის განვითარებას. სისხლში შარდმჟავას კონცენტრაციის მომატება, თირკმელების კენჭების ფორმირება და ჰიპერკალემია ტრიამტერენის გვერდითი მოვლენებია.

VI. კარბონანჰიდრაზის ინჰიბიტორები

აცეტაზოლამიდი და კარბონანჰიდრაზს სხვა ინჰიბიტორები თიაზიდებსა და მარყუჟოვან შარდმდენებზე გაცილებით ნაკლებად ეფექტური შარდმდენებია, ამიტომ კლინიკურად ისინი უფრო ხშირად არა შარდმდენი, არამედ სხვა ფარმაცოლოგიური ეფექტების გამო გამოიყენება.

ა. აცეტაზოლამიდი

1. მოქმედების მექანიზმი: აცეტაზოლამიდი აინჰიბირებს უჯრედსა (ციტოპლაზმაში) და ნეფრონის პროქსიმალური მილაკის ეპითელიუმის აპიკალურ მემბრანაში ლოკალიზებულ კარბონანჰიდრაზს (სურათი 18.9) [შენიშვნა: კარბონანჰიდრაზი CO_2 -ისა და H_2O -ს შორის მიმდინარე რეაქციის კატალიზატორია. ამ რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება H_2CO_3 , რომელიც სპონტანურად იონიზირდება H^+ და HCO_3^- -ად (ბიკარბონატი)]. აცეტაზოლამიდი აქვეითებს Na^+ -ისა და H^+ -ის მიმოცვლას, რაც იწვევს მსუბუქ დიურეზს. ამასთანავე, HCO_3^- -ის სანათურში შეკავების გამო მკვეთრად იზრდება შარდის pH. HCO_3^- -ის დაკარგვა იწვევს ჰიპერქლორემიულ მეტაბოლურ აციდოზს, რაც მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე დღეში ვითარდება. აციდოზის ფონზე ქვეითდება აცეტაზოლამიდის დიურეზული ეფექტი. აცეტაზოლამიდით გამოწვეული შარდის ელექტროლიტური შემცველობის ცვლილება მოცემულია სურათზე 18.10. აცეტაზოლამიდით განპირობებული ფოსფატების ექსკრეციის გაზრდის ზუსტი მექანიზმი არ არის ცნობილი.



სურათი 18.10

აცეტაზოლამიდით განპირობებული იონური შემცველობის ცვლილებები შარდში.

2. თერაპიული გამოყენება:

ა. გლაუკომა: კარბონაჰიდრაზას ინჰიბიტორები ქრონიკული, ლიაკუთხოვანი გლაუკომის დროს ინიშნება. *აცეტაზოლამიდი* აქვეითებს თვალის ნამის წარმოქმნას და შესაბამისად თვალში და წნევას. ამის საგარაუდო მიზეზია წამნამოვან სხეულში კარბონაჰიდრაზას ინჰიბირება. კარბონაჰიდრაზას ადგილობრივი ინჰიბიტორები (*დორზოლამიდი* და *ბრინზოლამიდი*) არ იწვევს სისტემურ ეფექტებს.

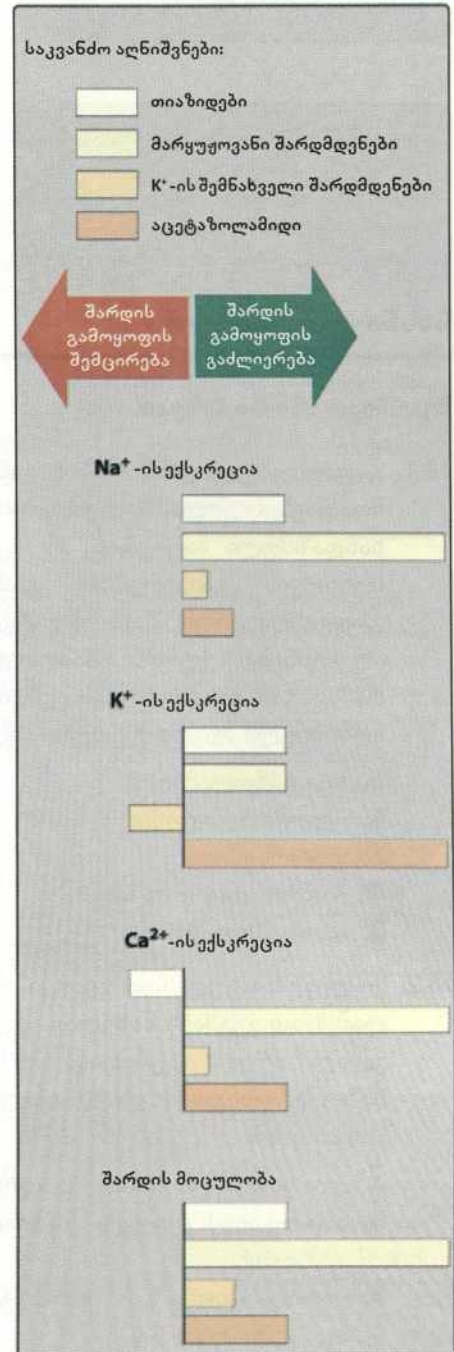
ბ. მთის დაავადება: *აცეტაზოლამიდი* მთის დაავადების მწვავე ფორმის პრევენციისათვის გამოყენება, ამ სინდრომისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების (სუნთქვის გაძნელება, თავბრუსხვევა, გულისრევა), აგრეთვე ტვინისა და ფილტვის შეშუპების პრევენციის მიზნით.

3. ფარმაცოკინეტიკა: ხელმისაწვდომია *აცეტაზოლამიდის* ორალური და ინტრავენური ფორმები. სისხლში *აცეტაზოლამიდის* 90% უკავშირდება პლაზმის ცილებს. იგი თირკმლისმიერი გზით ელიმინირდება, აქტიური მილაკოვანი სეკრეციისა და პასიური რეაბსორბციის გზით.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: მეტაბოლური აციდოზი (მსუბუქი), ჰიპოკალემია, თირკმელებში კენჭების ფორმირება, ძილიანობა და პარესთეზია *აცეტაზოლამიდის* არასასურველი გვერდითი მოვლენებია. მან შესაძლოა შეამციროს NH_4^+ -ის გამოყოფა, ამიტომ ღვიძლის ციროზის დროს მისი გამოყენება სასურველი არ არის.

VII. ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები

დიურეზს აძლიერებს რამდენიმე მარტივი, ჰიდროფილური ქიმიური ნაერთი, როგორებიც არის *მანიტოლი* და *შარდოვანა*. ისინი გლომერულუმში იფილტრება, ფილტრაციის შემდეგ კი თითქმის არ რეაბსორბირდება და ზრდის შარდის მოცულობას. ეს ნივთიერებები ზრდის ტუბულარული სითხის ოსმოლარობას, რაც ხელს უშლის წყლის შემდგომ რეაბსორბციას და იწვევს ოსმოსურ დიურეზს. ოსმოსური დიურეზის დროს მარილების მხოლოდ მცირე რაოდენობა გამოიყოფა. ოსმოსური შარდმდენები უმნიშვნელოდ ზრდის Na^+ -ის ექსკრეციას, ამიტომ ისინი უფრო მეტად წყლის ექსკრეციის მომატების მიზნით ინიშნება (და არა Na^+ -ის შეკავებით განპირობებული მდგომარეობების სამკურნალოდ). ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები იმ ნივთიერებებით მწვავე მონამვლის სამკურნალოდ გამოიყენება, რომელთა ინტოქსიკაციის დროს მაღალია თირკმელების უკმარისობის განვითარების რისკი. ოსმოსური შარდმდენები ინტრაკრანიალური წნევის მომატების, ან თირკმელების მწვავე უკმარისობის (შოკით, ნამლებით მონამვლის და ტრავმით განპირობებული) მკურნალობის ქვაკუთხედი.



სურათი 18.11

შარდმდენებით განპირობებული შარდის შემცველობის ცვლილებები.

შარდის ნაკადის შენარჩუნება იცავს თირკმელების ფუნქციას ხანგრძლივი დროის განმავლობაში და შესაძლოა, დიალიზის საჭიროებაც გადაავადოს [შენიშვნა: ორალურად მიღების შემდეგ მანიტოლი არ აბსორბირდება, ამიტომ იგი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება]. ოსმოსურად აქტიური შარდმდენების არასასურველი მოვლენებია ექსტრაცელულური სითხის გაზრდა და დეჰიდრატაცია, აგრეთვე ჰიპონატრემია და ჰიპერნატრემია. მანიტოლის ექსტრაცელულურ სითხეში არსებობისას წყალიც უფრედებიდან ექსტრაცელულურ სითხეში გადადის, ეს კი დიურეზის გაძლიერებამდე ზრდის ჰიპონატრემიას.

სურათზე 18.11 მოცემულია შარდმდენების სხვადასხვა ჯგუფით განპირობებული შარდის შემადგენლობის ცვლილებები.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

18.1. გადაუდებელი დახმარების გამყოფილებაში მოათავსეს გულის დაავადებით ავადმყოფი ხანდაზმული პაციენტი, რომელიც უჩივის სუნთქვის გაძნელებას. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ მას ფილტვის შეშუპება აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომლის გამოყენებაც ნაჩვენებია აღნიშნული მდგომარეობის სამკურნალოდ?

- ა. აცეტაზოლამიდი;
- ბ. ქლორთალიდონი;
- გ. ფუროსემიდი;
- დ. ჰიდროქლორთიაზიდი;
- ე. სპირონოლაქტონი.

18.2. კოლეჯის სტუდენტა ჯგუფი ანდების დასალაშქრად გეგმავს წასვლას. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან, რომლის მიღებაც მიზანშეწონილი მთის დაავადების პრევენციისთვის?

- ა. თიაზიდები, მაგ. ჰიდროქლორთიაზიდი;
- ბ. ანტიკოლინერგული საშუალებები, მაგ. ატროპინი;
- გ. კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორები, მაგ.: აცეტაზოლამიდი;
- დ. მარყუჟოვანი შარდმდენები, მაგ.: ფუროსემიდი;
- ე. O₂-ბლოკატორები, მაგ.: მეტოპროლოლი.

სწორი პასუხია გ: ფილტვების შეშუპება პოტენციურად ფატალური მდგომარეობაა. ამ დროს მნიშვნელოვანია ისეთი შარდმდენის გამოყენება, რომელიც შეამცირებს ფილტვებში სითხის დაგროვებას და გააუმჯობესებს ოქსიგენაციას და გულის ფუნქციას. მარყუჟოვანი შარდმდენები დიდი რაოდენობით სითხეს აძევენ ორგანიზმიდან, ამიტომ აღნიშნულ სიტუაციაში მეტად ეფექტურია და არჩევის პრეპარატებია. ფილტვების მწვავე შეშუპების დროს ფუროსემიდი ინტრავენურად ინიშნება. პასუხებში მოცემული სხვა პრეპარატები მსგავსი სიტუაციის დროს არ გამოიყენება.

სწორი პასუხია გ: მთის დაავადების პრევენციისთვის აცეტაზოლამიდი 10 000 ფუტის სიმაღლეზე ასვლამდე რამდენიმე დღით ადრე ინიშნება. აღნიშნული პროფილაქტიკური მკურნალობა ამ სინდრომთან ასოცირებული ცერებრული და ფილტვის პრობლემების, აგრეთვე, გულისრევის პრევენციასკენ არის მიმართული.

18.3. ალკოჰოლის მუდმივად მომხმარებელ მამაკაცს ღვიძლის ციროზი აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს მას ასციტისა და შეშუპების კონტროლისთვის?

- ა. აცეტაზოლამიდი;
- ბ. ქლორთალიდონი;
- გ. ფუროსემიდი;
- დ. ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- ე. სპირონოლაქტონი.

18.4. თირკმელების კენჭოვანი დაავადებით ავადმყოფ 55 წლის მამაკაცს დაენიშნა შარდმდენი, კალციუმის ექსკრეციის დაქვეითების მიზნით. მკურნალობიდან რამდენიმე კვირაში მას განუვითარდა პოდაგრის მწვავე შეტევა. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელ შარდმდენს იღებდა პაციენტი?

- ა. ფუროსემიდი;
- ბ. ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- გ. სპირონოლაქტონი;
- დ. ტრიამტერენი;
- ე. შარდოვანა.

18.5. 75 წლის ქალს უკვე რამდენიმე თვეა უტარდება ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობა თიაზიდით. მისი არტერიული წნევა კარგად ექვემდებარება მკურნალობას და შეესაბამება 120/76 მმ ვწყ-ს. ამჯერად პაციენტი უჩივის დაღლილობასა და სისუსტეს. ქვემოთ ჩამოთვლილი რომელი ნივთიერების კონცენტრაციის დაქვეითება გამოვლინდება სისხლის ანალიზით?

- ა. კალციუმი;
- ბ. გლუკოზა;
- გ. კალიუმი;
- დ. ნატრიუმი;
- ე. შარდმჟავა.

18.6. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომლის გამოყენება არ შეიძლება ჰიპერკალიემიის დროს?

- ა. აცეტაზოლამიდი;
- ბ. ქლორთალიდონი;
- გ. ქლოროთიაზიდი;
- დ. ეტაკრინის მჟავა;
- ე. სპირონოლაქტონი.

სწორი პასუხია ე: სპირონოლაქტონი ღვიძლისმიერი შეშუპების ძალიან ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა. ასეთი პაციენტები ხშირად რეზისტენტულნი არიან მარყუჟოვანი შარდმდენების დიურეზული ეფექტის მიმართ, ამიტომ პრეპარატის ეფექტის გასაძლიერებლად ისინი სპირონოლაქტონთან ერთად გამოიყენება. პასუხებში მოცემული სხვა შარდმდენების გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის.

სწორი პასუხია ბ: ჰიდროქლოროთიაზიდი ზრდის კალციუმის რეაბსორბციას, ამდენად ამცირებს კალციუმის ექსკრეციასა და თირკმელებში კალციუმის ფოსფატის, ან კალციუმის ოქსალატის შემცველი კენჭების წარმოქმნის რისკს. ამასთანავე, ჰიდროქლოროთიაზიდი შარდმჟავას ექსკრეციასაც აინჰიბირებს და ხელს უწყობს მის აკუმულაციას, რაც ზოგჯერ პოდაგრის მწვავე შეტევას იწვევს. ფუროსემიდი ზრდის კალციუმის ექსკრეციას. კალიუმის შემნახველი შარდმდენები, სპირონოლაქტონი და ტრიამტერენი, აგრეთვე, ოსმოსური შარდმდენი შარდოვანა არ ახდენს გავლენას კალციუმის ექსკრეციაზე.

სწორი პასუხია გ: ჰიპოკალემია თიაზიდების ჩვეული არასასურველი გვერდითი მოვლენაა, მისი სიმპტომებია დაღლილობა და ლეტარგია. მდგომარეობის კორექციისთვის მოწოდებულია კალიუმის ქლორიდის, აგრეთვე კალიუმის შემცველი საკვების, ან დანამატის მიღება. ალტერნატიულად, დასაშვებია მკურნალობის რეჟიმში კალიუმის შემნახველი შარდმდენის, მაგ.: სპირონოლაქტონის, დამატება. ჩვეულებრივ, თიაზიდები ამაღლებს კალციუმის, შარდმჟავასა და გლუკოზის დონეს სისხლში. ჰოპონატრემია არ იწვევს სისუსტეს.

სწორი პასუხია ე: სპირონოლაქტონი მოქმედებს შემკრებ მილაკებზე და აინჰიბირებს Na^+ -ის რეაბსორბციასა და K^+ -ის ექსკრეციას. კალიუმის შემნახველი ნებისმიერი შარდმდენით მკურნალობის დროს აუცილებელია კალიუმის დონის პერიოდული მონიტორინგი. ამ პრეპარატებით მკურნალობის დროს დაუშვებელია კალიუმის შემცველი საკვები დანამატების მიღება. ჰიპერკალიემია სპირონოლაქტონის გამოყენების უკუჩვენებაა. პასუხებში მოცემული სხვა პრეპარატები ხელს უწყობს კალიუმის ექსკრეციას.

18.7. ანამნეზში სულფონამიდებზე ანაფილასიური რეაქციის არსებობის შემთხვევაში რომელი შარდმდენი არ უნდა დაენიშნოს პაციენტს?

- ა. ამილორიდი;
- ბ. ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- გ. მანიტოლი;
- დ. სპირონოლაქტონი;
- ე. ტრიაამტერენი.

18.8. მამაკაცს ახალი წამალი დაენიშნა და მკურნალობის დაწყების შემდეგ მას აღენიშნება სარძევე ჯირკვლების გადიდება და ტკივილი. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელ წამალს იღებს პაციენტი?

- ა. ქლორთალიდონი;
- ბ. ფუროსემიდი;
- გ. ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- დ. სპირონოლაქტონი;
- ე. ტრიაამტერენი.

18.9. ძლიერი, გაუსაძლისი თავის ტკივილის გამო პაციენტმა მიმართა გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტს. საფუძვლიანი კვლევის შემდეგ მორიგე ექიმმა დაასკვნა, რომ თავის ტკივილი განპირობებულია ქალას შიდა წნევის გაზრით. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი შარდმდენის გამოყენებაა ყველაზე ეფექტური ამ შემთხვევაში?

- ა. აცეტაზოლამიდი;
- ბ. ინდაპამიდი;
- გ. ფუროსემიდი;
- დ. ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- ე. მანიტოლი.

18.10. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი შარდმდენი იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას რეზისტენტული ჰიპერტენზიის შემთხვევაში, ან სამი ანტიჰიპერტენზიული საშუალებით (მათ შორის თიაზიდით) მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში?

- ა. ქლორთალიდონი;
- ბ. ინდაპამიდი;
- გ. ფუროსემიდი;
- დ. მანიტოლი;
- ე. სპირონოლაქტონი.

სწორი პასუხია ბ: ნებისმიერი თიაზიდი და თიაზიდების მსგავსი შარდმდენები (მათ შორის ჰიდროქლოროთიაზიცი) სულფანილამიდის ნაწარმებია, ამიტომ სულფა ჯგუფზე ანაფილასიური რეაქციით მოპასუხე პაციენტებისთვის დაუშვებელია მათი გამოყენება. დიდი სიფრთხილით შეიძლება მათი დანიშვნა ანამნეზში ამ ნივთიერებებზე უმნიშვნელო (მაგ.: მხოლოდ გამოწყარი) ალერგიული რეაქციის არსებობის შემთხვევაში.

სწორი პასუხია დ: სპირონოლაქტონი მოქმედებს ანდროგენებსა და პროგესტერონზე, ამიტომ გინეკომასტია სპირონოლაქტონის არასასურველი გვერდითი მოვლენაა. ანამნეზში გინეკომასტიის არსებობისას და ალდოსტერონის ანტაგონისტის საჭიროების შემთხვევაში პაციენტისთვის არჩევის პრეპარატი ეპლერენონია.

სწორი პასუხია ე: ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები, მათ შორის მანიტოლი, ინტრაკრანიალური წნევის მომატების, ან თირკმელების მწვავე უკმარისობის (შოკით, წამლებით მოწამვლის და ტრავმით განპირობებული) მკურნალობის ქვაკუთხედი.

სწორი პასუხია ე: რეზისტენტული ჰიპერტენზია, რომლის დროსაც სამი ანტიჰიპერტენზიული საშუალებით მკურნალობით ვერ მიიღწევა არტერიული წნევის სამიზნე მაჩვენებელი, ხშირად კარგად ექვემდებარება ალდოსტერონის ანტაგონისტებით მკურნალობას. აღსანიშნავია, რომ მკურნალობის ეფექტურობისთვის ალდოსტერონის საწყის დონეს მნიშვნელობა არ აქვს.

გულის უკმარისობა

შონ ანდერსონი, კეტრინ ვოგელ ანდერსონი

I. შესავალი

გულის უკმარისობა (გუ) კომპლექსური, პროგრესირებადი დარღვევაა, რომლის დროსაც გული ვერ უზრუნველყოფს ორგანიზმისთვის საჭირო რაოდენობის სისხლის გადატუმბვას. მისი ძირითადი სიმპტომებია: ქოშინი, დაღლილობა და სითხის შეკავება. გულის უკმარისობის მიზეზია გულის არასაკმარისად შევსება სისხლით, ან სისხლის გადატუმბვის უნარის დაქვეითება. პათოლოგიას ხშირად თან ახლავს სისხლის, ან უჯრედშორისი სითხის მოცულობის მატება. გულის უკმარისობის განვითარების მიზეზი შესაძლოა იყოს გულის ათეროსკლეროზული დაავადება, მიოკარდიუმის ინფარქტი, არტერიული ჰიპერტენზია, გულის სარქველოვანი აპარატის დაზიანება, დილატაციური კარდიომიოპათია და გულის თანდაყოლილი დაავადებები.

ა. ფიზიოლოგიური, კომპენსატორული მექანიზმების როლი გულის უკმარისობის განვითარებაში

სიმპათიკური ნერვული სისტემისა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ქრონიკული აქტივაცია ასოცირებულია გულის ქსოვილის რემოდელირებასთან, მიოციტების შემცირებასთან, ჰიპერტროფიასა და ფიბროზთან და ხელს უწყობს დამატებითი ნეიროჰუმორული მექანიზმების გააქტიურებასა და მანკიერი წრის შეკვრას. სათანადო მკურნალობის გარეშე გულის უკმარისობა ლეტალურად მთავრდება.

ბ. მკურნალობის/ფარმაკოლოგიური ჩარევის/ მიზანი გულის უკმარისობის დროს

გულის უკმარისობის მედიკამენტური მკურნალობის მიზანია დაავადების სიმპტომების შემსუბუქება, დაავადების პროგრესირების შენელება და პაციენტის სიცოცხლის გახანგრძლივება. აქედან გამომდინარე, გულის უკმარისობის სამკურნალოდ 7 ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატები გამოიყენება: 1) ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები (აბზ); 2) ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკატორები (არბ-პბი); 3) ალდოსტერონის ანტაგონისტები; 4) ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები; 5) შარდმდენები; 6) პირდაპირი მოქმედების ვაზოდილატატორები; 7) ინოტროპიული საშუალებები (სურათი 19.1). გულის უკმარისობის სამკურნალოდ ერთი ან რამდენიმე ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატის შერჩევა დამოკიდებულია გულის უკმარისობის მიმდინარეობის სიმძიმესა და პაციენტის

აბზ ინჰიბიტორები

კაპტოპრილი კაპოტენი
ენალაპრილი ვაზოტაქი
ფოსინოპრილი მონოპრილი
ლიზინოპრილი პრინიპილი,
ზესტრილი
ქვინაპრილი აკუპრილი
რამიპრილი ალტაქი

ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკატორები (არბ-პბი)

კანდესარტანი ატაკანდი
ლოსარტანი კოზარაი
ტელმისარტანი მიკარდისი
ვალსარტანი დიოვანი

ალდოსტერონის ანტაგონისტები

ეპლერენონი ინსპრა
სპირონოლაქტონი ალდაქტონი

ანგიოტენზინ-კონვერტირებადი ფერმენტის ბლოკატორები

ბისოპროლოლი ზამატა
კარვედილოლი კორაბ CR
მეტოპროლოლის სუქცინატი ტოპროლ XL
მეტოპროლოლის ტარტრატი ლოპრესორი

შარდმდენები

ბუმეტანიდი გოშემსი
ფუროსემიდი ლაზიქსი
მეტოლაზონი ზარქსოლინი
ტორსემიდი დემადასი

პირდაპირი მოქმედების ვაზოდილატატორები

ჰიდრალაზინი აპრესოლინი
იზოსორბიდ დინიტრეტი დილტრადი-SR
FDC ჰიდრალაზინი/იზოსორბიდ დინიტრეტი
გაიფილი

ინოტროპული საშუალებები

დიგოქსინი ლანოქსინი
დოზუტამინი დოზუტამინი
მილრინონი პრემასორი

სურათი 19.1

გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული საშუალებები.

ინდივიდუალურ თავისებურებებზე. ფარმაკოლოგიური ჩარევის შედეგად მცირდება გულზე დატვირთვა და უჯრედმორისი სითხის მოცულობა, იზრდება გულის შეკუმშვის ძალა და ნელდება გულის რემოდელირების პროცესი. გულის უკმარისობის საპასუხოდ განვითარებული კომპენსატორული რეაქციებისა და ამ მდგომარეობის სამკურნალო საშუალებების მოქმედების მექანიზმების გასარკვევად აუცილებელია გულის კუნთის კუმშვადობის ფიზიოლოგიის ცოდნა.

II. კუნთის კუმშვადობის ფიზიოლოგია

გლუვი და ჩონჩხის კუნთების მსგავსად, მოოკარდიუმიც პასუხობს მემბრანის დეპოლარიზაციით განპირობებულ სტიმულაციას, რაც იწყება კუმშვადი ცილების დამოკლებით და მთავრდება მათი მოდუნებითა და მოსვენებულ მდგომარეობაში გადასვლით (რეპოლარიზაცია). კარდიომიოციტები გაერთიანებულია ჯგუფებად, ამიტომ სტიმულს ერთი მთლიანი ერთეულის სახით პასუხობს, რაც იმას ნიშნავს, რომ ერთი უჯრედის სტიმულაცია უჯრედების ერთდროულად შეკუმშვას განაპირობებს.

ა. მოქმედების პოტენციალი

გულის კუნთის უჯრედები (კარდიომიოციტები) ელექტრულად ალგზნებადია. მათ ახასიათებს სპონტანური, შინაგანი რითმი, რომლის გენერირება სპეციალიზირებულ, რითმის წამყვან, ე.წ. „პეისმეიკერულ“ უჯრედებში მიმდინარეობს. ეს უჯრედები ლოკალიზებულია სინოატრიალურ და ატრიოვენტრიკულურ კვანძებში. გულის კუნთის უჯრედებს უჩვეულოდ ხანგრძლივი მოქმედების პოტენციალი ახასიათებს, რომელიც შეიძლება დაიყოს 5 ფაზად (0-დან 4-მდე). **სურათზე 19.2** ნაჩვენებია ის ძირითადი იონები, რომლებზეც დამოკიდებულია გულის კუნთის უჯრედების დეპოლარიზაციისა და რეპოლარიზაციის პროცესები.

ბ. გულის შეკუმშვა

გულის კუნთის შეკუმშვის ძალა დამოკიდებულია ციტოზოლის თავისუფალი (შეუკავშირებელი) კალციუმის კონცენტრაციაზე. ამდენად, საშუალებები, რომლებიც ამალაყებს უჯრედშიდა კალციუმის დონეს (ან ზრდის შეკუმშვის მექანიზმის მგრძნობელობას კალციუმის მიმართ), აძლიერებს გულის კუნთის შეკუმშვის ძალას (ინოტროპული ეფექტი) [შენიშვნა: ინოტროპული საშუალებები უშუალოდ, ან არაპირდაპირი გზით მოქმედებს კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მარეგულირებელ მექანიზმებზე]. გულის კუნთის უჯრედში კალციუმის ცვლა ნაჩვენებია **სურათზე 19.3**.

გ. ორგანიზმის კომპენსატორული ფიზიოლოგიური საპასუხო რეაქცია გულის უკმარისობაზე

გულის უკმარისობის საპასუხოდ ვითარდება 3 ძირითადი კომპენსატორული მექანიზმი, რომლებიც მიმართულია წუთ-

ფაზა 0: სწრაფი შესვლა:

- Na^+ -ის არხები იხსნება („სწრაფი არხები“), რაც იწვევს Na^+ -ის ნაკადის სწრაფ შედინებას უჯრედში;
- Na^+ -ის არხების სწრაფი ინაქტივაციის შემდეგ Na^+ -ის უჯრედში შედინება სრულდება;
- ნატრიუმის ნაკადის ბლოკირება ხდება ისეთი ანტიარითმიული საშუალებებით, როგორიცაა ქინიდინი.

უჯრედის მემბრანა

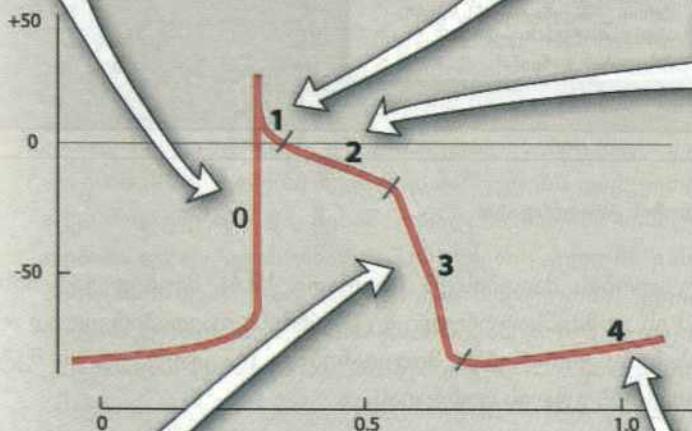


ფაზა 1: ნაწილობრივი რეპოლარიზაცია:

- რეპოლარიზაციის საწყისი სწრაფი ფაზის მიზეზია:

 - 1) Na^+ -ის არხების ინაქტივაცია;
 - 2) K^+ -ის უჯრედიდან გამოსვლა სწრაფი არხების მეშვეობით (სწრაფად იხსნება და სწრაფად იხურება).

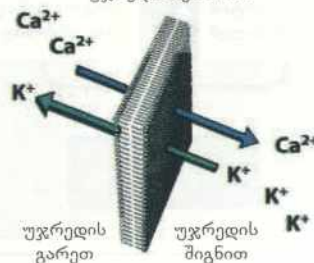
უჯრედის მემბრანა



ფაზა 2: პლატო:

- ვოლტაჟდამოკიდებული Ca^{2+} -ის არხების გახსნა იწვევს Ca^{2+} -ის ნაკადის ნელ-ნელა შედინებას (დეპოლარიზაცია), რაც აბალანსებს K^+ -ის იონების ნელ-ნელა გამოდინებას.

უჯრედის მემბრანა



ფაზა 3: რეპოლარიზაცია:

- Ca^{2+} -ის არხები იხურება;
- K^+ -ის არხები იხსნება, რაც იწვევს K^+ -ის ნაკადის გამოდინებასა და მემბრანის რეპოლარიზაციას;
- ამ მოქმედების საბოლოო შედეგია Na^+ -ის იონების მატება და K^+ -ის იონების შემცირება. აღნიშნული დისბალანსის კორექცია დამოკიდებულია Na^+/K^+ -ATP-ზე.

უჯრედის მემბრანა

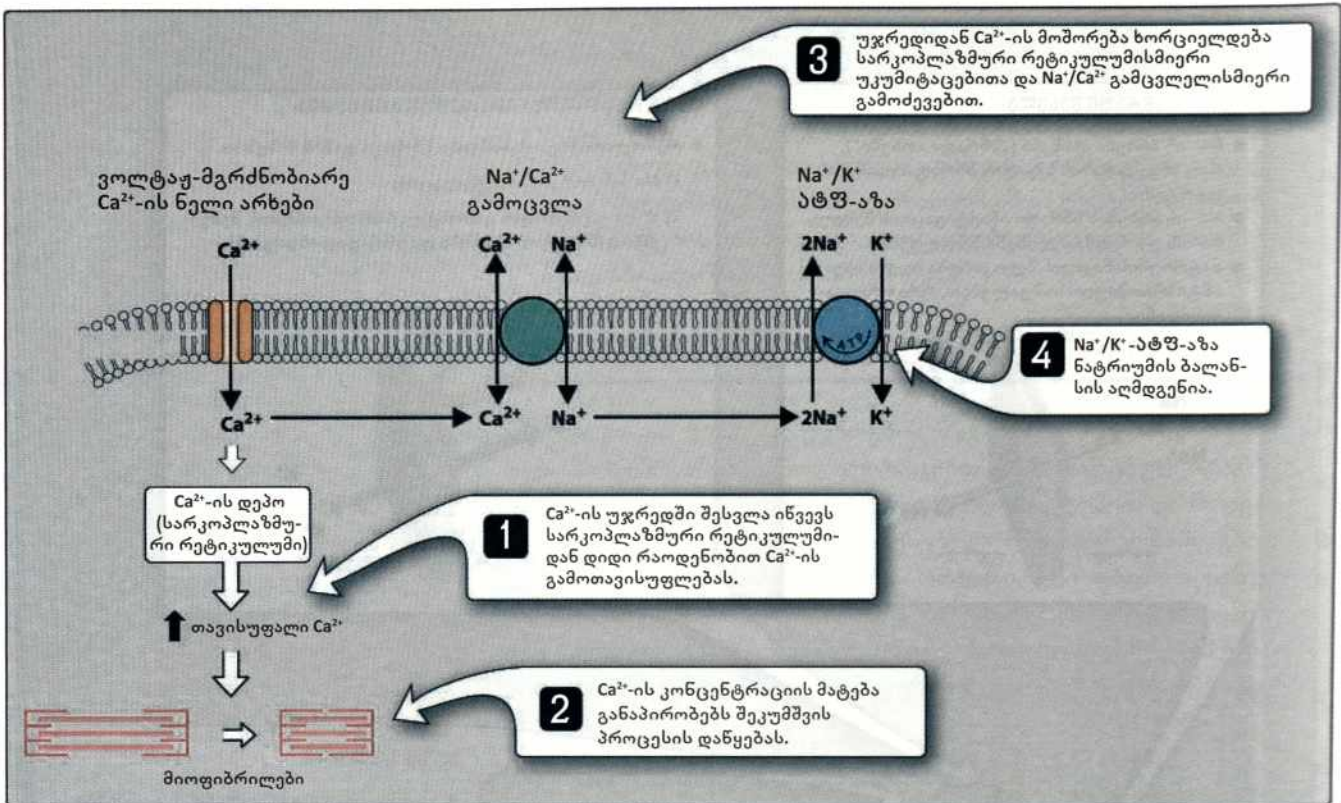


ფაზა 4: პირდაპირი ნაკადი:

- ნატრიუმის განვლადობის თანდათანობითი ზრდა აქლიერებს დეპოლარიზაციას;
- სპონტანური დეპოლარიზაცია ავტომატურად აბრუნებს უჯრედს შემდგომი მოქმედების პოტენციალის ზღურბლთან.

სურათი 19.2

პურკინის ბოჭკოების მოქმედების პოტენციალი. ATP-აზა-ადენოზინ ტრიფოსფატაზა.



სურათი 19.3

იონების მოძრაობა გულის კუნთის შეკუმშვისას. ATP-ადენოზინ ტრიფოსფატი.

მოცულობის მატებისკენ (სურათი 19.4). მიუხედავად იმისა, რომ ეს კომპენსატორული მექანიზმები თავდაპირველად აუმჯობესებს ვითარებას, მოგვიანებით კი, კიდევ უფრო მეტად აუარესებს გულის ფუნქციას.

1. სიმპათიკური აქტივობის ზრდა: არტერიული წნევის დაქვეითებას აღიქვამენ ბარორეცეპტორები და ისინი ააქტიურებენ სიმპათიკურ ნერვულ სისტემას (ქსოვილების პერფუზიის შენარჩუნების მიზნით). სიმპათიკური ნერვული სისტემის β -ადრენორეცეპტორების გააქტიურება იწვევს გულის შეკუმშვათა სიხშირისა და შეკუმშვის ძალის მომატებას. გარდა ამისა, ვაზოკონსტრიქცია ზრდის ვენური სისხლის დაბრუნებას გულისკენ და, შესაბამისად, პრედატვირთვისადაც. პრედატვირთვის (გულის დაჭიმულობა) მატების გამო იზრდება გულის დარტყმითი მოცულობა და ნუთმოცულობა. ეს კომპენსატორული საპასუხო რეაქცია აძლიერებს გულის მუშაობას, მაგრამ დროთა განმავლობაში ამძიმებს გულის ფუნქციურ მდგომარეობას.

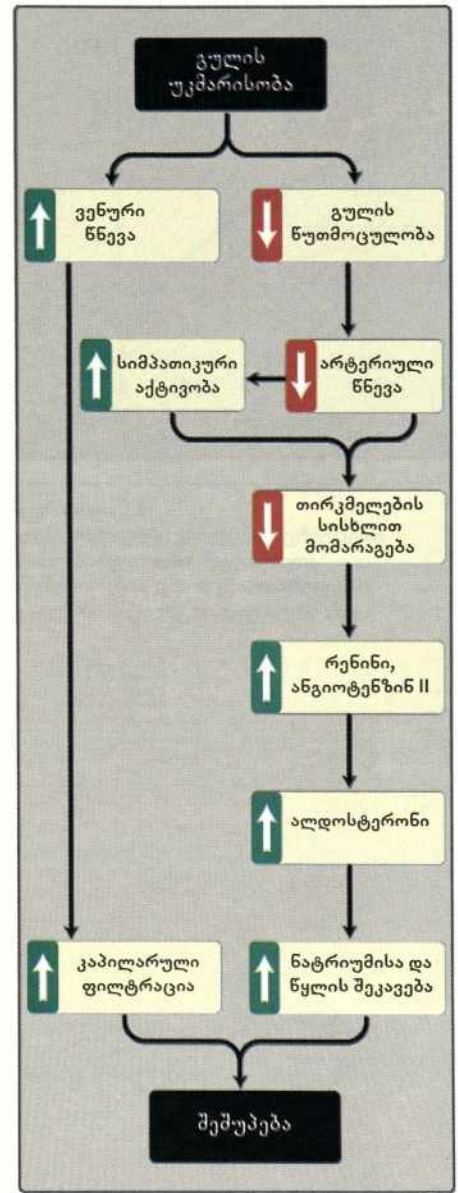
2. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის გააქტიურება: გულის ნუთმოცულობის დაქვეითების დროს მცირდება თირკმელების სისხლით მომარაგება, ეს კი ხელს უწყობს რენინის გამოთავისუფლებას, ანგიოტენზინ II-ის პროდუქციასა და

ალდოსტერონის სეკრეციას. რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის გააქტიურება ზრდის პერიფერიულ რეზისტენტობას (პოსტდატვირთვა), ამასთანავე ნატრიუმისა და წყლის შეკავებას. სისხლის საერთო მოცულობის მატების გამო გულისკენ უფრო მეტი სისხლი ბრუნდება და თუ გული ვერ ტუმბავს სისხლის ამ ჭარბ მოცულობას, მაშინ ვენური წნევა იზრდება და ვითარდება როგორც პერიფერიული, ისე, ფილტვების შეშუპება. ამ შემთხვევაშიც, აღნიშნული საკომპენსაციო რეაქცია აძლიერებს გულის მუშაობას, მაგრამ ამძიმებს გულის ფუნქციურ მდგომარეობას.

- 3. მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია:** გულის ზომები იზრდება, გულის საკნები დილათირდება და სფერულ ფორმას იღებს. გულის კუნთის თავდაპირველი გაჭიმვა ზრდის მიოკარდიუმის შეკუმშვის ძალას. მაგრამ, ბოჭკოების ზედმეტად გადაჭიმვა ასუსტებს კუმშვადობას, ხოლო გულის გეომეტრიული ცვლილება აქვეითებს სისხლის განდევნის უნარს. ამ ტიპის უკმარისობას „სისტოლური უკმარისობა“ ეწოდება, ანუ „განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობა“. მას იწვევს პარკუჭების სისხლის გადატუმბავი უნარის დაქვეითება. უფრო იშვიათად, პაციენტებს შესაძლოა, აღენიშნებოდეთ „დიასტოლური დისფუნქცია“, რომლის დროსაც სტრუქტურული ცვლილებების (მაგ.: მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია) შედეგად პარკუჭებს დაქვეითებული აქვს მოდუნებისა და, შესაბამისად, საკმარისი სისხლის მიღებისა და დატვივის უნარი. პარკუჭების კედლის გასქელების გამო, მცირდება პარკუჭების მოცულობა, ქვეითდება გულის კუნთის მოდუნების უნარიც, ამიტომ პარკუჭი ადეკვატურად ვეღარ ივსება სისხლით. გულის წუთმოცულობის ამ ტიპის დაქვეითებას ეწოდება „გულის დიასტოლური უკმარისობა“, ან „გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით“. სუფთა დიასტოლური დისფუნქციის დროს მარცხენა პარკუჭის ფუნქცია შენარჩუნებულია, მაგრამ აღინიშნება გულის უკმარისობის ნიშნები და სიმპტომები. ხშირად, გულის უკმარისობის დროს თავს იჩენს, როგორც სისტოლური ისე, დიასტოლური დისფუნქცია.

დ. გულის მწვავე (დეკომპენსირებული) უკმარისობა

გულის უკმარისობა კომპენსირებულად ითვლება მანამ, სანამ ადაპტაციური მექანიზმები ადეკვატურად აღადგენს გულის წუთმოცულობას. მას შემდეგ, რაც ადაპტაციური მექანიზმები ვეღარ უზრუნველყოფს გულის წუთმოცულობის შენარჩუნებას, გულის უკმარისობა დეკომპენსაციის ფაზაში გადადის. ამ დროს პაციენტის მდგომარეობა უარესდება და დაავადების სიმპტომები მძიმდება. გულის უკმარისობის ტიპური სიმპტომებია: ქოშინი დატვირთვის დროს, ორთოპნეა, ღამის პაროქსიზმული ქოშინი, სისუსტისა და დაღლილობის შეგრძნება და პერიფერიული შეშუპება.



სურათი 19.4

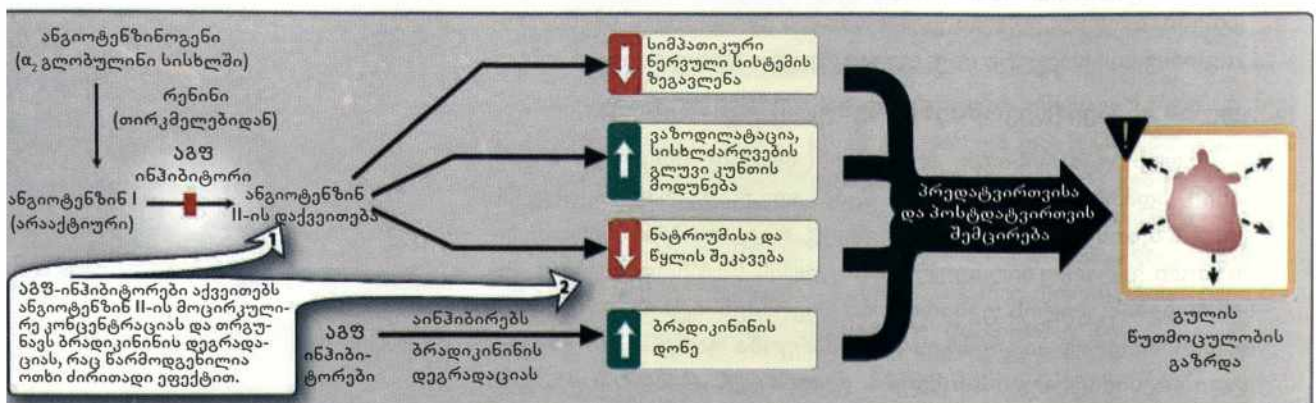
გულის უკმარისობის კარდიოვასკულური შედეგები.

ე. გულის უკმარისობის მკურნალობის სტრატეგია

გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვა მოიცავს სითხისა (1.5-2.0 ლ-ზე ნაკლები დღეში) და ნატრიუმის (2000 მგ-ზე ნაკლები დღეში) მიღების შეზღუდვას, თანმხლები დაავადებების მკურნალობას, შარდმდენების, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემისა და სიმპათიკური ნერვული სისტემის ინჰიბიტორების გონივრულად მოხმარებას. ინოტროპიული საშუალებები გულის მწვავე უკმარისობის სამკურნალო სარეზერვო პრეპარატებია, რომლებიც ძირითადად კლინიკაში გამოიყენება. პაციენტებმა შეძლებისდაგვარად არ უნდა მიიღონ პრეპარატები, რომელთა გამოყენებამ შესაძლოა, გამოიწვიოს გულის უკმარისობის მიმდინარეობის გამწვავება, ან დამძიმება. ამგვარი საშუალებებია ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, ალკოჰოლი, კალციუმის არხების არადიჰიდროპირიდინული ბლოკატორები და ზოგიერთი ანტი-არითმული მედიკამენტი.

III. რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ინჰიბიტორები

გულის უკმარისობის დროს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის გააქტიურება ორი მექანიზმით ხორციელდება: 1) გულის უკმარისობის დროს ქვეითდება თირკმელების პერფუზიული წნევა, რასაც მოსდევს იუქსტაგლომერულური უჯრედებიდან აფერენტულ არტერიოლებში რენინის გამოთავისუფლება; 2) იუქსტაგლომერულური უჯრედებიდან რენინის გამოთავისუფლების მიზეზია სიმპათიკური სტიმულაცია და β -ადრენორეცეპტორების გააქტიურება. ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორის, ანგიოტენზინ II-ის პროდუქცია და ალდოსტერონის გამოთავისუფლება იწვევს მარილისა და წყლის შეკავებას. ყოველივე ამის შედეგად იზრდება გულზე, როგორც პრედატვირთვა ისე, პოსტდატვირთვა. გარდა ამისა, ანგიოტენზინ II და ალდოსტერონი უშუალო გავლენას ახდენს გულის კუნთზე, აზიანებს მას და ხელს უწყობს



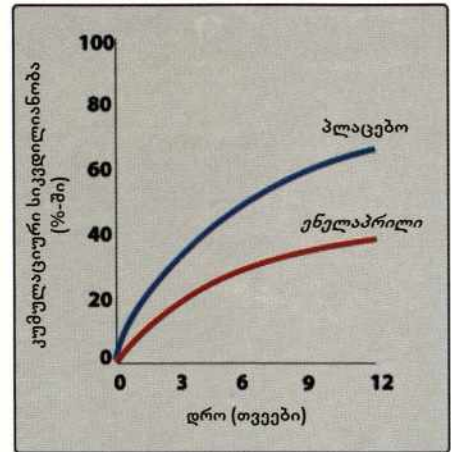
სურათი 19.5

ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის (აფუ) ინჰიბიტორების ეფექტები [შენიშვნა: ნატრიუმისა და წყლის შეკავების დაქვეითება გამოწვეულია ორი მიზეზით: ანგიოტენზინ II-ის და ალდოსტერონის პროდუქციის დაქვეითებით].

რემოდელირებას, ფიბროზსა და ანთებითი ცვლილებების განვითარებას მხოკარდიუმში.

ა. ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორები

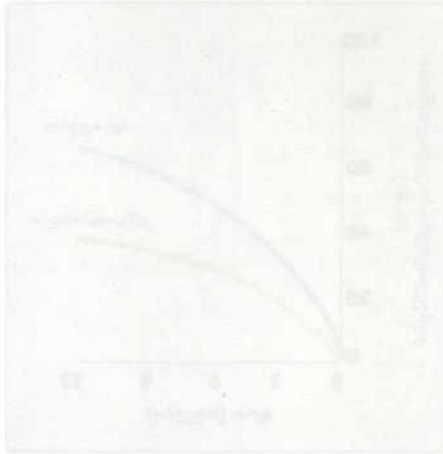
განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის სტანდარტული ფარმაკოთერაპიის ნაწილია ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორები. ისინი აინჰიბირებს ფერმენტს, რომლის გარეშეც ანგიოტენზინ I ვერ გარდაიქმნება ძლიერ ვაზოკონსტრიქტორ ანგიოტენზინ II-ად. აგფ-ინჰიბიტორები ძლიერი ვაზოდილატატორი ბრადიკინინის ინაქტივაციასაც უშლის ხელს (სურათი 19.5). აგფ-ინჰიბიტორებით განპირობებული ვაზოდილატაციის საფუძველია, ერთი მხრივ, ვაზოკონსტრიქტორი ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნის დაქვეითება და მეორე მხრივ, ძლიერი ვაზოდილატატორი ბრადიკინინის დონის გაზრდა. ანგიოტენზინ II-ის დონის დაქვეითების გამო, აგფ-ინჰიბიტორები ალდოსტერონის სეკრეციასაც ასუსტებს.



სურათი 19.6

დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით მიმდინარე გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს ენალაპრილის გავლენა პაციენტთა ლეტალობაზე.

- 1. ეფექტები გულზე:** აგფ-ინჰიბიტორები ამცირებს სისხლძარღვების რეზისტენტობას (პოსტდატვირთვას) და ვენურ ტონუსს (პრედატვირთვას), რაც ზრდის გულის წუთმოცულობას. ისინი, აგრეთვე, ასუსტებს ეპინეფრინისა და ალდოსტერონის ანგიოტენზინ II-ით განპირობებულ სეკრეციას (რაც ახასიათებს გულის უკმარისობას). აგფ-ინჰიბიტორები აუმჯობესებს გულის უკმარისობის კლინიკურ მიმდინარეობას. გარდა ამისა, ხანგრძლივად გამოყენებისას, ახანგრძლივებს პაციენტების სიცოცხლეს და მნიშვნელოვნად ამცირებს გულის უკმარისობით განპირობებული ლეტალობის სიხშირეს (სურათი. 19.6).
- 2. გამოყენების ჩვენება:** აგფ-ინჰიბიტორები განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის შემთხვევების სამკურნალოდ მოიხმარება (როგორც სიმპტომური ისე, უსიმპტომო). განსაკუთრებით ხელსაყრელია მათი გამოყენება მარცხენა პარკუჭის ნებისმიერი ხარისხის უკმარისობის დროს. რამდენადაც უფრო დაბალია განდევნის ფრაქცია, მით უფრო ეფექტურია აგფ-ინჰიბიტორებით მკურნალობა. გულის უკმარისობის მიმდინარეობის სიმძიმის შესაბამისად, აგფ-ინჰიბიტორების გამოყენება შეიძლება შარდმდენებთან, β-ბლოკატორებთან, დიგოქსინთან, ალდოსტერონის ანტაგონისტებთან, აგრეთვე, ჰიდრალაზინ-იზოსორბიდ დინიტრატის ფიქსირებული დოზის შემცველ კომბინირებულ პრეპარატებთან ერთად. ეფექტურია აგფ-ინჰიბიტორებით ხანგრძლივი მკურნალობა ახლად განვითარებული მხოკარდიუმის ინფარქტის, ან მოსალოდნელი კარდიოვასკულარული გართულებების მაღალი რისკით მახასიათებელი პაციენტების შემთხვევაში. აგფ-ინჰიბიტორები ჰიპერტენზიის სამკურნალოდაც გამოიყენება (იხ. თავი 17).



ფიგურა 17. გულის მოცულობის დინამიკა სისხლძარღვთა სისტემაში. გულის მოცულობის დინამიკა სისხლძარღვთა სისტემაში. გულის მოცულობის დინამიკა სისხლძარღვთა სისტემაში.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ აბზ-ინჰიბიტორები კარგად შეიწოვება. საკვებმა შესაძლოა, შეამციროს კაპტოპრილის აბსორბცია, ამიტომ იგი უზმოზე ინიშნება. კაპტოპრილის გარდა, ყველა აბზ-ინჰიბიტორი პრონამალია და მათი გააქტიურებისთვის აუცილებელია ღვიძლის ფერმენტებისმიერი ჰიდროლიზი. ფოსინოპრილის გარდა, ყველა აბზ-ინჰიბიტორის აქტიური კომპონენტის ელიმინაცია თირკმელების მეშვეობით ხორციელდება. აქტიური ნაერთების ნახევარდაშლის პერიოდი 2-დან 12 საათამდე მერყეობს, მაგრამ თვითონ ფერმენტის (აბზ-ს) პრეპარატებისმიერი ინჰიბირება გაცილებით დიდხანს გრძელდება.

4. არასასურველი გვედითი მოვლენები: აბზ-ინჰიბიტორების არასასურველი გვედითი მოვლენებია ორთოსტატული ჰიპოტენზია, თირკმელების უკმარისობა, ჰიპერკალემია, მდგრადი მშრალი ხველება და ანგიოედემა (იშვიათად). აბზ-ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია კალიუმის დონის კონტროლი სისხლში, განსაკუთრებით კი კალიუმის დანამატებთან, კალიუმის შემნახველ შარდმდენებთან, ან ალდოსტერონის ანტაგონისტებთან ერთად გამოყენების შემთხვევაში. ამასთანავე, აუცილებელია შრატში კრეატინინის კონტროლიც, განსაკუთრებით თირკმელების დაავადებების დროს. აბზ-ინჰიბიტორებისა და შარდმდენების ერთად მოხმარებისას იზრდება ჰიპოტენზიის რისკი. ფეტოტოქსიკურობის გამო, ორსულებს აბზ-ინჰიბიტორები არ ენიშნებათ. აბზ-ინჰიბიტორების შესახებ დანვრილებითი ინფორმაციის მისაღებად იხ. თავი 17.

ბ. ანგიოტენზინური რეცეპტორების მაბლოკირებელი საშუალებები

ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკატორები (არბ-ები) ორალურად აქტიური ნაერთებია. ისინი ანგიოტენზინ II ტიპი 1 (AT_1) რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტებია. არბ-ები სრულად ბლოკავს ანგიოტენზინ II-ის მოქმედებას, აბზ-ინჰიბიტორები კი ანგიოტენზინ I-ის ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნაში მონაწილე მხოლოდ ერთ ფერმენტს აინჰიბირებს. გარდა ამისა, არბ-ები არ მოქმედებს ბრადიკინინის დონეზე. მიუხედავად იმისა, რომ არბ-ებს აბზ-ინჰიბიტორების მსგავსი ეფექტები ახასიათებს, თერაპიული თვალსაზრისით ისინი იდენტური არ არის და მხოლოდ იმ პაციენტებს ენიშნება, რომლებიც ვერ ეგუებიან აბზ-ინჰიბიტორებით მკურნალობას.

1. ეფექტები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე: მიუხედავად იმისა, რომ არბ-ებს აბზ-ინჰიბიტორებისაგან განსხვავებული მოქმედების მექანიზმით ხასიათდება, ისინი ერთნაირად მოქმედებს გულის პრედატორთვასა და პოსტდატორთვზე. გულის უკმარისობის დროს არბ-ები ძირითადად

აბზ-ინჰიბიტორების ჩამნაცვლებლად ინიშნება, იმ შემთხვევაში თუ პაციენტები ვერ ეგუებიან აბზ-ინჰიბიტორებით მკურნალობას – ძლიერი ხველების, ან ანგიოედემის გამო, რაც, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ბრადიკინინის რაოდენობის მომატებასთან. არბ-ები გამოიყენება ჰიპერტენზიის სამკურნალოდაც (**იხ. თავი 17**).

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** არბ-ების ნებისმიერი ერთეული ორალურად აქტიურია. *ვალსარტანის* გარდა, ყველა მათგანი ერთჯერადი დღიური დოზის სახით ინიშნება, *ვალსარტანი* კი დღეში 2-ჯერ გამოიყენება. არბ-ის ყოველ ერთეულს პლაზმის ცილებთან ბმის მაღალი უნარი ახასიათებს. *კანდესარტანის* გარდა, ყოველი მათგანი განაწილების დიდი მოცულობით გამოირჩევა. *ლოზარტანი* ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პროტოტიპია, თუმცა ამ ჯგუფის სხვა პრეპარატებისგან განსხვავებით, მას ახასიათებს ლვიდლში „პირველადი გავლის“ მნიშვნელოვანი მეტაბოლიზმი, აქტიური მეტაბოლიტის წარმოქმნით. სხვა პრეპარატები არააქტიურ მეტაბოლიტებად გარდაიქმნება. მეტაბოლიტები და შეუცვლელი „მშობელი წამლები“ ორგანიზმიდან შარდთან და ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა.

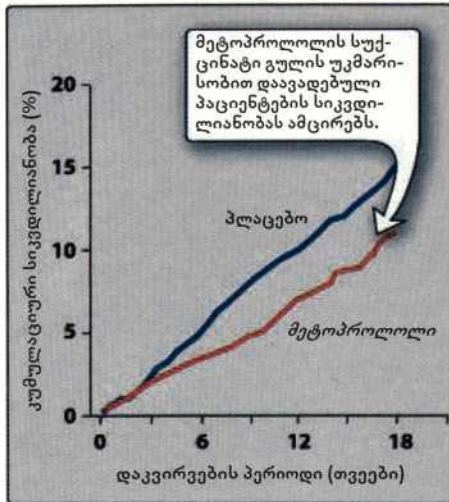
3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** არბ-ებს აბზ-ინჰიბიტორების მსგავსი არასასურველი გვერდითი მოვლენები და წამალთშორისი ურთიერთქმედებები ახასიათებს, თუმცა, მათგან განსხვავებით არბ-ები უფრო ნაკლებად იწვევს ხველებასა და ანგიოედემას. აბზ-ინჰიბიტორების მსგავსად, ორსულობის დროს არბ-ების გამოყენება უკუნაჩვენებია.

გ. ალდოსტერონის ანტაგონისტები

გულის შორს წასული დაავადების (უკმარისობის) დროს იზრდება ალდოსტერონის დონე, რაც განპირობებულია ანგიოტენზინ II-ის მიერ თირკმელზედა ჯირკვალზე მასტიმულირებელი ზეგავლენითა და ალდოსტერონის ლვიდლისმიერი კლირენსის დაქვეითებით. *სპირონოლაქტონი* ალდოსტერონის რეცეპტორების ანტაგონისტია. იგი ხელს უშლის მარილის შეკავებას, მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიისა და ჰიპოკალიემიის განვითარებას. *ეპლერენონი* ალდოსტერონის მიმართ მგრძნობიარე მინერალოკორტიკოიდული რეცეპტორის კონკურენტული ანტაგონისტია. *ეპლერენონი* და *სპირონოლაქტონი* თითქმის ერთნაირად მოქმედებს მინერალოკორტიკოიდულ რეცეპტორზე, მაგრამ *ეპლერენონი* გაცილებით სუსტად იწვევს ენდოკრინულ გვერდით მოვლენებს, რაც გლუკოკორტიკოიდული, ანდროგენული და პროგესტერონული რეცეპტორების მიმართ ამ პრეპარატის დაბალი აფინურობით არის განპირობებული. ალდოსტერონის ანტაგონისტები განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის მძიმე უკმარისობის დროს, ან მიოკარდიუმის გადატანილი ინფარქტის შემდეგ გან-



7.71 ილუსტრაცია
ინფარქტის შემდეგ გულის უკმარისობის მართვასთან დაკავშირებული
მკურნალობის სქემა. აღნიშნულია ალდოსტერონის ანტაგონისტების
გამოყენების აუტორიზებული მეთოდები.



სურათი 19.7

სიკვდილიანობის კუმულაციური მაჩვენებლები გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში, პლაცებოსა და მეტოპროლოლის სუქცინატიტ მკურნალობის ფონზე.

ვითარებული განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის სამკურნალოდ ინიშნება. ალდოსტერონის რეცეპტორების ანტაგონისტების შესახებ დაწვრილებითი ინფორმაციის მისაღებად **იხ. მე-18 თავი**.

IV. ბლოკატორები

მიუხედავად იმისა, რომ თითქოს არალოგიკურია გულის უკმარისობის მკურნალობა უარყოფითი ინოტროპიული ეფექტის გამოწვევი საშუალებებით, რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ დაადასტურა, რომ β -ბლოკატორები აუმჯობესებს სისტოლურ ფუნქციას და ხელს უშლის გულის რემოდელირების პროცესს და სიმპტომების თავდაპირველი გამწვავების შემდეგ აუმჯობესებენ პაციენტის მდგომარეობას. გულის უკმარისობის დროს β -ბლოკატორების დადებითი ეფექტი განპირობებულია სიმპათიკური ნერვული სისტემის ქრონიკული აქტივაციის ბლოკირებით. კერძოდ, β -ბლოკატორები აქვეითებს გულისცემის სიხშირეს და ამცირებს რენინის გამოთავისუფლებას თირკმლებიდან. გარდა ამისა, ისინი ხელს უშლის ნორეპინეფრინის დამაზიანებელ ზემოქმედებას გულის მიოფიბრილებზე – რემოდელირებას, ჰიპერტროფიასა და უჯრედების კვდომას. ამჟამად დადასტურებულია სამი β -ბლოკატორის დადებითი გავლენა გულის უკმარისობის მიმდინარეობაზე: ბისოპროლოლის, კარვედილოლისა და ხანგრძლივად მოქმედი მეტოპროლოლის სუქცინატის (სურათი 19.7). კარვედილოლი β -ადრენორეცეპტორების არასელექციური ანტაგონისტია, ამასთანავე იგი აინჰიბირებს α -ადრენორეცეპტორებს. ბისოპროლოლი და მეტოპროლოლის სუქცინატი კი β_1 ადრენორეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტებია [შენიშვნა: β ბლოკატორების ფარმაკოლოგია დაწვრილებით აღწერილია წიგნის მე-7 თავში]. β ადრენორეცეპტორების ბლოკადა რეკომენდებულია გულის ქრონიკული, სტაბილური უკმარისობის ნებისმიერი შემთხვევაში. ბისოპროლოლი, კარვედილოლი და მეტოპროლოლის სუქცინატი განდევნის დაბალი ფრაქციით მიმდინარე გულის უკმარისობით დაავადებული პაციენტების ავადობისა და სიკვდილიანობის სიხშირეს ამცირებს. მკურნალობა იწყება β_1 ბლოკატორების დაბალი დოზებით და თანდათანობითი, ნელი ტიტრაციით მიიღწევა სამიზნე დოზა, პრეპარატის მიმართ პაციენტის ტოლერანტობისა და სასიცოცხლო ნიშნების გათვალისწინებით. კარვედილოლი და მეტოპროლოლი მეტაბოლიზდება ლვიძლის ციტოქრომ P450 2D6 იზოფერმენტით. აქედან გამომდინარე, ამ მეტაბოლური სისტემის ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას იზრდება მათი კონცენტრაცია პლაზმაში, შესაბამისად, მათულობს არასასურველი მოვლენების რისკიც. გარდა ამისა, კარვედილოლი P გლიკოპროტეინის (P-gp) სუბსტრატაცაა, ამიტომ P გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენება აძლიერებს მის ეფექტებს. ატრიო-ვენტრიკულური გამტარებლობის დამაქვეითებელი საშუალებებისა (მაგ.: ამიოდარონი, ვერაპამილი და დილთიაზემი)

და β ადრენოლკატორების ერთად გამოყენება დიდ სიფრთხილეს, გამოცდილებასა და პაციენტის მდგომარეობის მუდმივ მონიტორინგს საჭიროებს.

V. შარდმდენები

შარდმდენები ამცირებს ფილტვების შეგუბებასა და პერიფერიულ შეშუპებას. ისინი ეფექტურად ასუსტებს სითხის მოცულობის მატებასთან ასოცირებულ სიმპტომებს – ორთოპნოესა და ლამის პაროქსიზმულ ქოშინს. შარდმდენები ამცირებს პლაზმის მოცულობას და, შესაბამისად, გულის პრედატვირთვას, რაც, თავის მხრივ, ამცირებს გულის მუშაობის სიმძლავრეს და მიოკარდიუმის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე. დიურეზული საშუალებები პოსტდატვირთვასაც ამცირებს პლაზმის მოცულობისა და არტერიული წნევის დაქვეითების გზით. გულის უკმარისობის დროს ყველაზე ხშირად მარყუჟოვანი შარდმდენები გამოიყენება, განსაკუთრებით დიურეზის მნიშვნელოვნად გაძლიერების საჭიროებისას, აგრეთვე, თირკმელების უკმარისობის შემთხვევაში [შენიშვნა: მარყუჟოვანი შარდმდენების ქარბი დოზების გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ძლიერი ჰიპოვოლემია]. შარდმდენები ვერ ამცირებს გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტთა სიკვდილიანობის მაჩვენებელს, ამიტომ ისინი მხოლოდ სითხით გადატვირთვით გამოწვეული სიმპტომების სამკურნალოდ ინიშნება. შარდმდენების შესახებ დანვრილებითი ინფორმაციის მისაღებად იხ. მე-18 თავი.

VI. პირდაპირი მოქმედების ვაზოდilatატორები

ვენური სისხლძარღვების გაფართოება ზრდის ვენების ტევადობას და შესაბამისად, ამცირებს პრედატვირთვას გულზე. ვენური დილატატორები, ნიტრატები, ხშირად გამოიყენება გულის ქრონიკული, შეგუბებითი უკმარისობის დროს. არტერიული დილატატორები (მაგ.: *ჰიდრალაზინი*) აქვეითებს არტერიოლების სისტემურ რეზისტენტობას და, შესაბამისად, ამცირებს პოსტდატვირთვას გულზე. *ჰიდრალაზინისა* და *იზოსორბიდ დინიტრატის* ფიქსირებული დოზების კომბინირებული პრეპარატი გამოიყენება იმ შემთხვევაში, როდესაც ვერ ხერხდება აბზ ინჰიბიტორებითა და β ბლოკატორებით მკურნალობა, ან იქმნება დამატებითი ვაზოდilatაციური ეფექტის აუცილებლობა. კვლევებით დადასტურებულია, რომ შავკანიანი პაციენტების შემთხვევაში, ეს კომბინაცია აუმჯობესებს გულის უკმარისობით გამოწვეულ სიმპტომებს და ამცირებს პაციენტთა სიკვდილიანობის სიხშირეს. თავის ტკივილი, ტაქიკარდია და ჰიპოტენზია ამ კომბინირებული პრეპარატის ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია. ჰიდრალაზინით მონოთერაპიის დროს იშვიათად ვითარდება წამლის-მიერი წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომი.

VII. ინოტროპიული საშუალებები

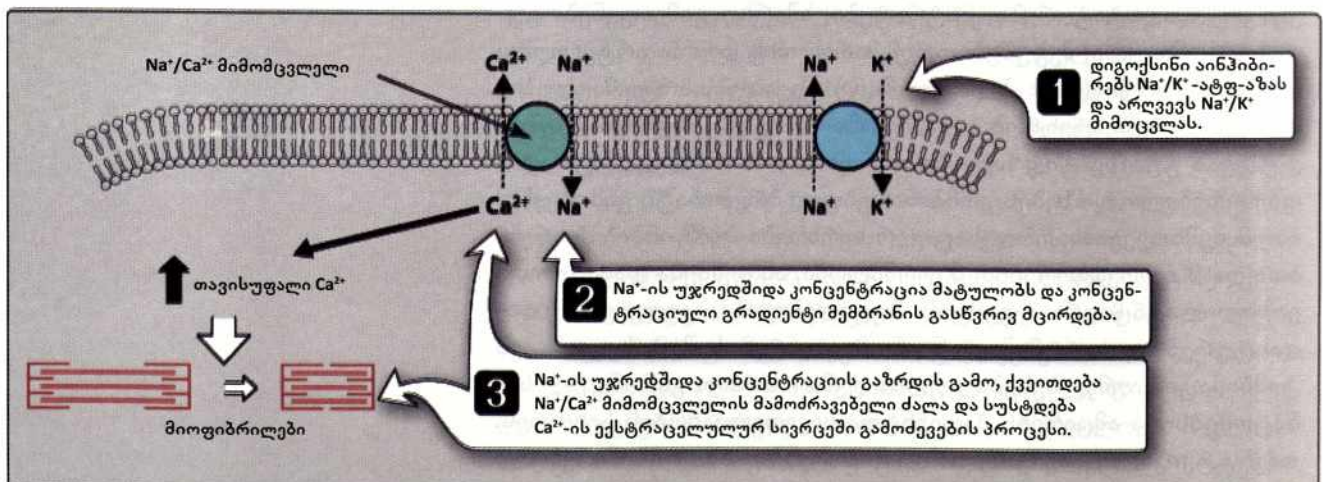
დადებითი ინოტროპიული ეფექტით გამორჩეული პრეპარატები აძლიერებს გულის კუნთის კუმშვადობას და ზრდის გულის წუთმოცულობას. ამ ჯგუფის სხვადასხვა ერთეულს მოქმედების განსხვავებული მექანიზმი ახასიათებს, თუმცა ყველა მათგანი ზრდის კალციუმის კონცენტრაციას მიოკარდიოციტის ციტოპლაზმაში და ახდენს დადებით ინოტროპულ ეფექტს (გულის კუნთის კუმშვადობის გაზრდა). დადებითი ინოტროპიული ეფექტით მახასიათებელი ნებისმიერი საშუალება ამცირებს სიცოცხლის ხანგრძლივობას, განსაკუთრებით კორონარული არტერიების დაავადებებით განპირობებული, დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით მიმდინარე გულის უკმარისობის დროს.

ა. საგულე გლიკოზიდები [სათითურას (დიგიტალისის), გლიკოზიდები]

საგულე გლიკოზიდების უმრავლესობა მიღებულია მცენარე სათითურასგან (დიგიტალისი), ამიტომ მათ ხშირად დიგიტალისს, ან დიგიტალისის გლიკოზიდებს უწოდებენ. საგულე გლიკოზიდები ქიმიურად მსგავსი ნაერთებია. ისინი ზრდის გულის კუნთის შეკუმშვის სიმძლავრეს, ამიტომ გულის უკმარისობის სამკურნალოდ გამოიყენება. საგულე გლიკოზიდებს დაბალი თერაპიული ინდექსი აქვს (ეფექტურ თერაპიულ დოზასა და ტოქსიკურ, ან ლეტალურ დოზას შორის საკმაოდ მცირე სხვაობა). ამ ჯგუფის პრეპარატებიდან ყველაზე ხშირად დიგოქსინი გამოიყენება, თუმცა აღსანიშნავია, რომ უსაფრთხოების არასასურველი პროფილის გამო, ეს მედიკამენტიც იშვიათად ინიშნება.

1. მოქმედების მექანიზმი:

ა. კალციუმის ციტოზოლური კონცენტრაციის რეგულირება: დიგოქსინი თრგუნავს ფერმენტ Na^+/K^+ -ატფ-აზას



სურათი 19.8

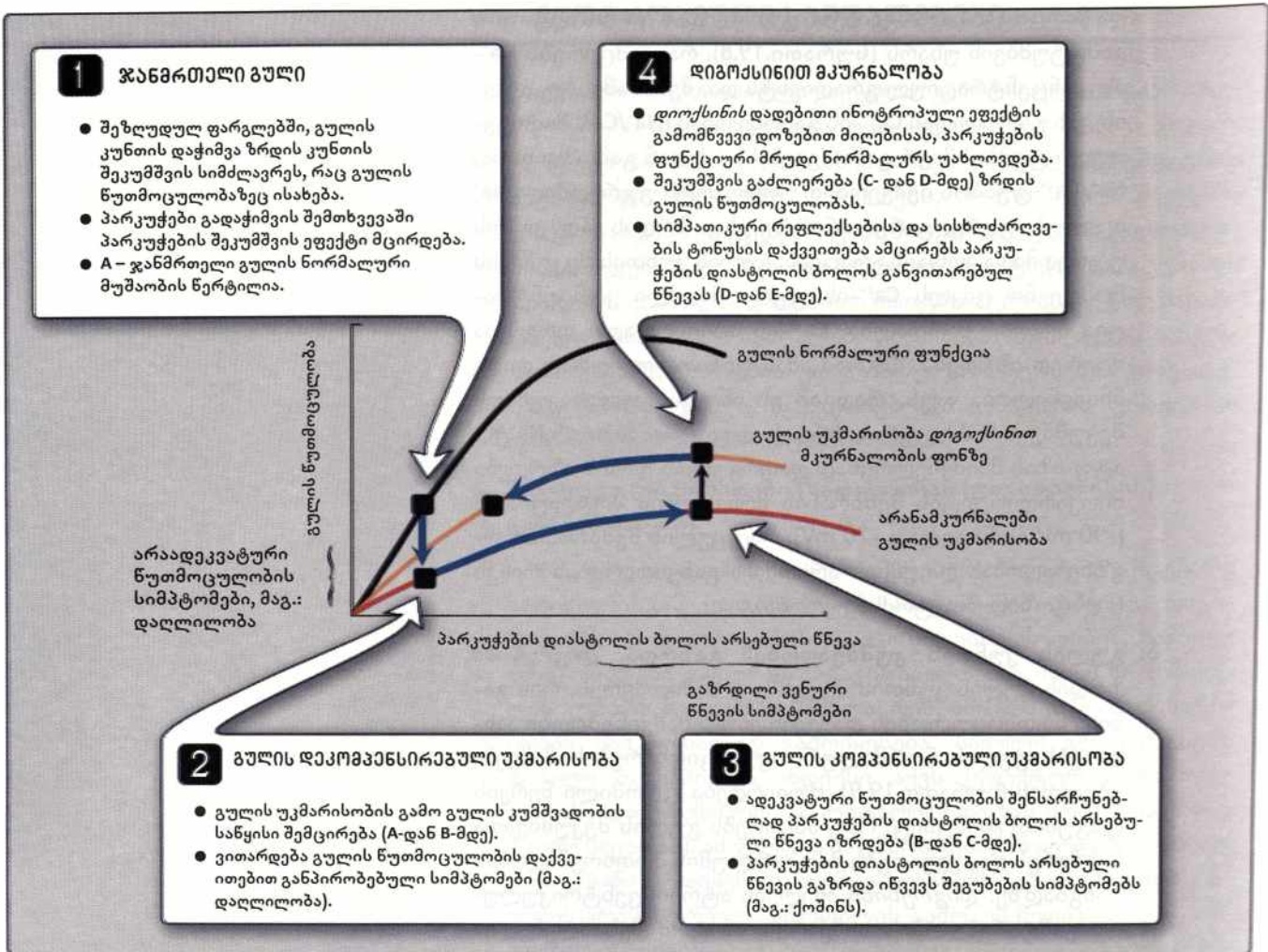
დიგოქსინის მოქმედების მექანიზმი, ATP-აზა-ადენოზინ ტრიფოსფატაზა.

და მიოციტებს აკარგვინებს უჯრედიდან Na^+ -ის აქტიური გამოტუმბვის უნარს (სურათი.19.8), რაც ამცირებს Na^+ -ის კონცენტრაციულ გრადიენტს და, შესაბამისად, აქვეითებს უჯრედიდან Ca^{2+} -ის გამოძევებას ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ მიმოცვლელი ტუმბოსმიერ გამოძევებას). აქედან გამომდინარე, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ტუმბოს მეშვეობით უფრო მეტი უჯრედშია Na^+ იცვლება უჯრედგარეთა Ca^{2+} -ზე, ეს კი ზრდის კალციუმის უჯრედშია კონცენტრაციას. გულის კუნთის შეკუმშვის მომდევნო ციკლს Ca^{2+} -ის უფრო მაღალი კონცენტრაცია ხვდება. მართალია, Ca^{2+} -ის თავისუფალი ფრაქცია მცირედ იზრდება, მაგრამ ამას ფიზიოლოგიურად დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგან ეს იწვევს გულის კუნთის შეკუმშვის სიმძლავრის ზრდას. დიგოქსინის მიერ Na^+/K^+ -ატფ-აზას მნიშვნელოვნად დათრგუნვის დროს იზრდება მიოკარდიოციტის მემბრანის მოსვენების პოტენციალი (-90 mV -ის ნაცვლად -70 mV), რაც ცვლის მემბრანის ალგზნებადობას და ქმნის არითმიის განვითარების რისკს (გლიკოზიდების ტოქსიკურობა).

ბ. გულის კუნთის კუმშვადობის გაზრდა: დიგოქსინი ზრდის გულის კუნთის შეკუმშვის სიმძლავრეს, რის გამოც წუთმოცულობის დაქვეითებულ მაჩვენებლებს აახლოებს გულის ნორმალური ფუნქციონირების მაჩვენებელთან (სურათი 19.9). ძლიერდება ცდომილი ნერვის (ვაგუსის) ტონუსიც, რაც ამცირებს გულის შეკუმშვათა სიხშირეს და აქვეითებს მიოკარდიუმის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე. დიგოქსინი ანელებს ატრიო-ვენტრიკულური გამტარებლობის სიჩქარეს, ამიტომ შესაძლებელია მისი გამოყენება წინაგულოვანი ფიბრილაციის დროს [შენიშვნა: ჯანმრთელ გულში საგულე გლიკოზიდების დადებით ინოტროპულ ეფექტს ანეიტრალებს კომპენსატორული ავტონომიური რეფლექსები].

გ. ნეირო-ჰორმონალური ინჰიბირება: დაბალი დოზებით გამოყენებისას დიგოქსინი თრგუნავს სიმპათიკურ აქტივობას, მაგრამ ეს დათრგუნვა მიოკარდიუმის კუმშვადობაზე მინიმალურად მოქმედებს (ამ ეფექტის მექანიზმი ბოლომდე ცნობილი არ არის). ეს ფაქტი განდევნის დაბალი ფრაქციით მიმდინარე გულის უკმარისობის სამკურნალოდ წამლის დაბალი შრატისმიერი კონცენტრაციის შენარჩუნების აუცილებლობაზე მიუთითებს.

2. თერაპიული გამოყენება: დიგოქსინი მარცხენა პარკუჭის მძიმე სისტოლური დისფუნქციის (დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით მიმდინარე გულის უკმარისობა) სამკურნალოდ გამოიყენება, მაგრამ მხოლოდ აბზ-ინჰიბიტორებით, β-ბლოკატორებითა და შარდმდენებით მკურნალობის შემდეგ. ამ შემთხვევაში, შრატისმიერი კონცენტრაცია დაბალი უნდა იყოს (სამიზნე კონცენტრაციაა 0.5-დან 0.8 ნგ/მლ). პრეპარატის ამ კონცენტრაციით მიღებისას პაცი-



სურათი 19.9

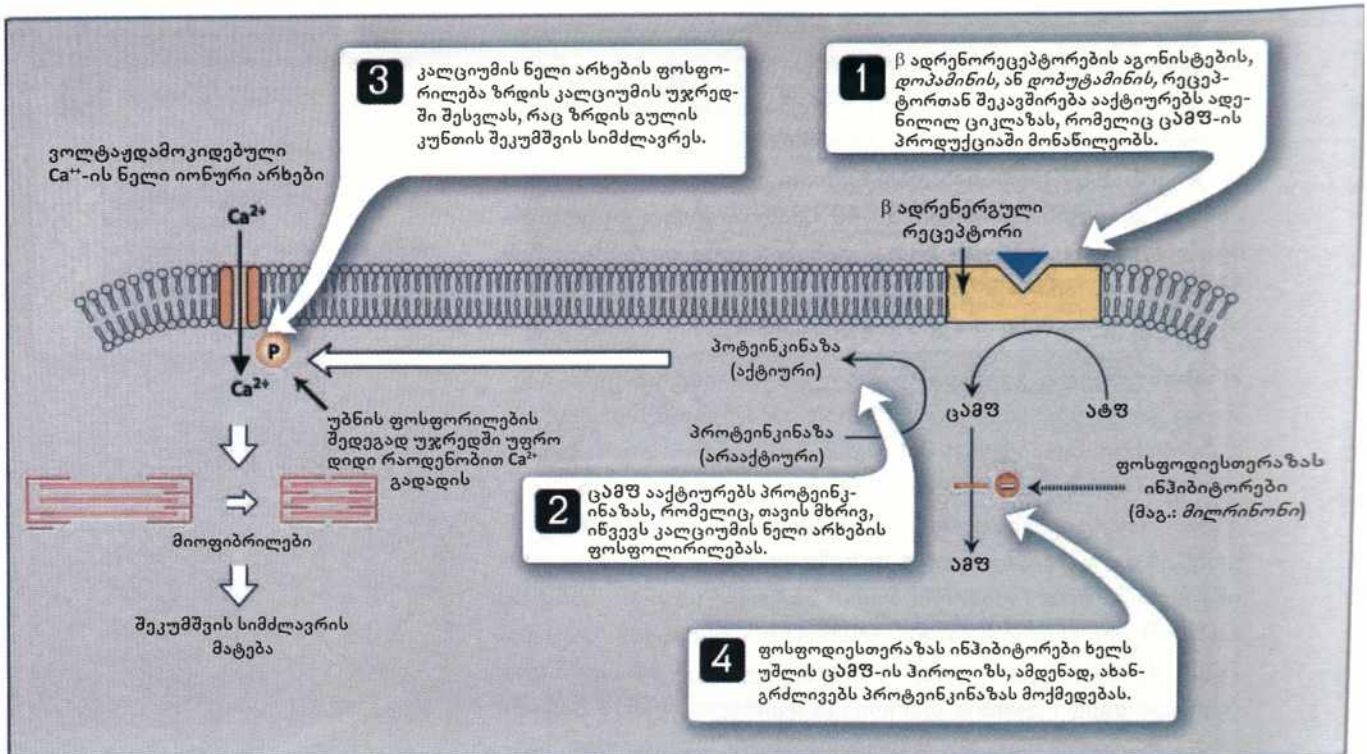
პარკუჭების ფუნქციური მრუდები ჯანმრთელ გულში, გულის უკმარისობისა და გულის უკმარისობის დიგოქსინით მკურნალობის დროს.

ენტების ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე იკლებს და იზრდება მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა. დიგოქსინის უფრო მაღალი პლაზმისმიერი კონცენტრაციის პირობებში ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე შესაძლოა არ შეიცვალოს, მაგრამ იზრდება პაციენტთა სიკვდილიანობის მაჩვენებელი. დიასტოლური დისფუნქციის ან მარჯვენამხრივი გაურთულებელი (წინაგულოვანი თრთოლვისა და ციმციმის გარეშე მიმდინარე) გულის უკმარისობის დროს დიგოქსინი არ გამოიყენება. ხშირად, გულის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის უკმარისობა ექვემდებარება აბზ-ინჰიბიტორებით, β-ბლოკატორებით, ალდოსტერონის ანტაგონისტებით, პირდაპირი ვაზოდilatატორებითა და შარდმდენებით მკურნალობას (და შესაძლოა, აღარ გახდეს საჭირო დიგოქსინის გამოყენება).

3. ფარმაკოკინეტიკა: ხელმისაწვდომია დიგოქსინის, როგორც ორალური ისე, საინექციო ფორმები. დიგოქსინი კუნ-

თებში აკუმულირდება, ამიტომ განაწილების დიდი მოცულობით გამოირჩევა. *დიგოქსინის* დოზა პაციენტის კუნთოვანი მასის მიხედვით განისაზღვრება. დაავადების მწვავე მიმდინარეობისას (მაგ.: სიმპტომური წინაგულოვანი ფიბრილაცია) *დიგოქსინის* დარტყმითი დოზა ინიშნება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 30-40 საათია. *დიგოქსინი* ძირითადად შეუცვლელი სახით ელიმინირდება თირკმელების მეშვეობით, ამიტომ თირკმელების დისფუნქციის დროს აუცილებელია მისი დოზის კორექცია.

- 4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** პაციენტები საკმაოდ კარგად იტანენ *დიგოქსინის* დაბალ დოზებს. თუმცა, გასათვალისწინებელია მისი ძალიან ვიწრო თერაპიული ინდექსი და ალსანიშნავია, რომ წამლისმიერი არასასურველი რეაქციების გამო პაციენტთა ჰოსპიტალიზაციის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზი სწორედ *დიგოქსინური* ინტოქსიკაციაა. *დიგოქსინური* ინტოქსიკაციის საწყისი სიმპტომებია ანორექსია, გულისრევა და ღებინება. პაციენტებს შესაძლოა, დაებინდოთ მხედველობა, გამოვლინდეს ფერადი მხედველობის დარღვევა ყვითელი ფერის სიჭარბით (ქსანთოფსია) და განუვითარდეთ სხვადასხვა სახის არითმია. ტოქსიკურობის მართვა მოიაზრებს საგულე გლიკოზიდების მიღების დაუყოვნებლივ შეწყვეტას და შრატში კალიუმის დონის კორექციას. *დიგოქსინი* ხელს უშლის კალიუმის შეკავშირებას Na^+/K^+ -ატფ-აზას ტუმბოსთან, ამიტომ ჰოპოკალემია ზრდის გლიკოზიდებით ინტოქსიკაციის რისკს [შენიშვნა: თიაზიდებითა და მარყუჟოვანი შარდმდენებით ნამკურნალები პაციენტები მიდრეკილნი არიან ჰიპოკალემიისადმი]. *დიგოქსინით* განპირობებული ტოქსიკურობა პარეუჭოვანი ტაქიკარდიით ვლინდება. ამ შემთხვევაში საჭირო ხდება ანტიარითმიული საშუალებების და/ან *დიგოქსინის* სანინალმდეგო ანტისხეულების (Fab) გამოყენება. *დიგოქსინის* სანინალმდეგო ანტისხეულები უკავშირდება წამალს და პრეპარატი უვნებელი ხდება. განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის მკურნალობისას საჭიროა პლაზმაში *დიგოქსინის* დაბალი კონცენტრაციის შენარჩუნება, ამიტომ გონივრული მკურნალობის პირობებში ტოქსიკური კონცენტრაცია იშვიათად ვითარდება. *დიგოქსინი* P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატია, ამიტომ P-გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორებთან (მაგ.: *კლარიტრომიცინი*, *ვერაპამილი* და *ამოდარონი*) ერთად *დიგოქსინის* დანიშვნისას შესაძლოა, მნიშვნელოვნად გაიზარდოს მისი კონცენტრაცია. აქედან გამომდინარე, ამგვარ პრეპარატებთან კომბინირებულად გამოყენებისას *დიგოქსინის* დოზა უნდა შემცირდეს. ძალიან დიდი სიფრთხილეა საჭირო *დიგოქსინისა* და ატრიოვენტრიკულური გამტარებლობის სიჩქარის დამაქვეითებელი წამლების კომბინირებულად გამოყენებისას (მაგ.: β -ბლოკატორები, *ვერაპამილი* და *დილთიაზემი*).



სურათი 19.10

β ადრენორეცეპტორების აგონისტების გაგვლენა გულის კუნთზე. ამფ – ადენოზინ მონოფოსფატი; ატფ – ადენოზინ ტრიფოსფატი; ცამფ – ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი; ფ – ფოსფატი.

ბ. β ადრენორეცეპტორების აგონისტები

ინოტროპული და ვაზოდილატაციური ეფექტების გამო, β -ადრენერგული აგონისტები, მაგ.: დობუტამინი და დოპამინი, გულის მუშაობას აუმჯობესებს. ინოტროპულ საშუალებათა შორის ყველაზე ხშირად დობუტამინს იყენებენ. β -ადრენერგული აგონისტები ზრდის ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატის (ცამფ) უჯრედშიდა დონეს, რის შედეგადაც აქტიურდება პროტეინკინაზა. პროტეინკინაზები იწვევს კალციუმის ნელი არხების ფოსფორილაციას, რაც განაპირობებს მიოკარდიოციტში კალციუმის იონების შედინებას და აძლიერებს გულის კუნთის კუმშვადობას (სურათი 19.10). β ადრენორეცეპტორების ორივე აგონისტი გამოიყენება გულის მწვავე უკმარისობის სამკურნალოდ სტაციონარულ პირობებში, ინტრავენური ინფუზიის სახით და ხანმოკლე დროის განმავლობაში.

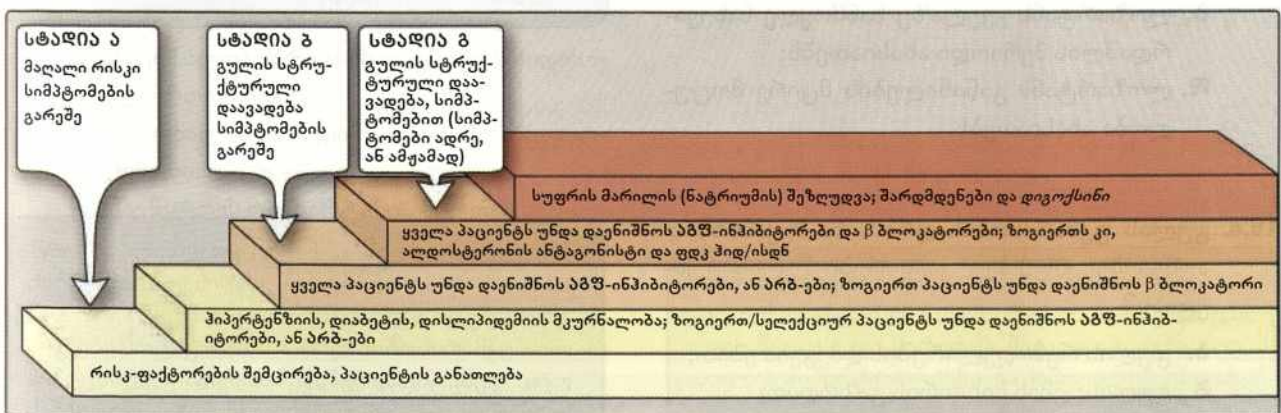
გ. ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორები

მილრინონი ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორია. იგი ზრდის ცამფ-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციას (სურათი 19.10). β აგონისტების მსგავსად, მილრინონიც ზრდის კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციას და აძლიერებს გულის კუმშვადობას. მილრინონის ხანგრძლივი გამოყენება მნიშვნელოვნად ზრდის ლეტალობის რისკს. ანამნეზში კორონარული არტერიების დაავადების არარსებობის შემთხვევაში, მილრინონის ხანმოკლე ინტრავენური მოხმარების შედეგად არ ხშირდება ლეტალური

გამოსავალი. რეფრაქტერული გულის უკმარისობის დროს პრეპარატმა შესაძლოა, სიმპტომური გაუმჯობესება გამოიწვიოს.

VIII. მკურნალობის თანმიმდევრობა

ექსპერტები გულის უკმარისობის დაავადებას 4 სტადიად ყოფენ – ყველაზე მსუბუქიდან ყველაზე მძიმემდე. **სურათზე 19.11** მოცემულია გულის უკმარისობის მკურნალობის სტრატეგია ამ კლასიფიკაციის მიხედვით. აღსანიშნავია, რომ დაავადების პროგრესირებასთან ერთად აუცილებელია პოლითერაპია. მოცირკულირე სითხე მოცულობის გაზრდით განპირობებული სიმპტომებით (ქოშინი და პერიფერიული შეშუპება) მიმდინარე გულის გამოხატული უკმარისობის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატები მარყუჟოვანი შარდმდენებია. შარდმდენებით თერაპიის ოპტიმიზაციის შემდეგ, მკურნალობის რეჟიმს ემატება აბზ-ინჰიბიტორები, ან არბ-ები (აბზ-ინჰიბიტორების აუტანლობის შემთხვევაში). მკურნალობა იწყება პრეპარატების დაბალი დოზებით, დოზის თანდათანობითი ტიტრაციით მაქსიმალურად ასატან დოზამდე და/ან გულის წუთმოცულობის ოპტიმალური მაჩვენებლის მიღებამდე. წარსულში, აბზ-ინჰიბიტორებითა და არბ-ებით მკურნალობის ოპტიმიზაციის შემდეგ მკურნალობის რეჟიმში β-ბლოკატორებსაც რთავდნენ. ამჟამად, განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის დიაგნოზის დასმისთანავე, სანყისი სტაბილიზაციის შემდეგ პაციენტებს ენიშნებათ, როგორც აბზ-ინჰიბიტორის ისე, β-ბლოკატორის დაბალი დოზები. პაციენტთა მკურნალობისადმი ამტანობის გაუმჯობესების მიზნით, ოპტიმალურ დოზამდე პრეპარატების დოზის ტიტრაცია ძალიან ნელა მიმდინარეობს. *დიგოქსინი*, ალდოსტერონის ანტაგონისტები და *ჰიდრალაზინ/იზოსორბიდ დინიტრატის* ფიქსირებული დოზების შემცველი კომბინირებული პრეპარატი აბზ-ინჰიბიტორებისა და β-ბლოკატორების ოპტიმალური დოზების არაეფექტურობის შემთხვევაში გამოიყენება.



სურათი 19.11

გულის უკმარისობის სხვადასხვა სტადიის მკურნალობის თანმიმდევრობა. აბზ-ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტი; არბ-ები – ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები; ფდკ ფიქსირებული დოზის კომბინაცია; პილ – ჰიდრალაზინი; ისდნ – იზოსორბიდ დინიტრატი; სტადია D (რეფრაქტერული სიმპტომები, რომლებიც მოითხოვენ სპეციფიკურ ჩარევას) არ არის ნაჩვენები.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

19.1. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელს შეუძლია გაამწვავოს გულის უკმარისობის მიმდინარეობა?

- ა. აცეტამინოფენი;
- ბ. ცეტირიზინი;
- გ. ქლორთალიდონი;
- დ. იბუპროფენი.

სწორი პასუხია: დ. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, მაგ.: იბუპროფენი, აკავებს სითხეს და ამიტომ იწვევს ჰიპერტენზიას. აქედან გამომდინარე, გულის უკმარისობით დაავადებული პაციენტების შემთხვევაში საჭიროა ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების შეძლებისდაგვარად უგულებელყოფა.

19.2. აღნიშნეთ აბზ-ინჰიბიტორების მოქმედების მექანიზმი გულის უკმარისობის დროს.

- ა. აბზ-ინჰიბიტორები ზრდის სისხლძარღვების რეზისტენტობას;
- ბ. აბზ-ინჰიბიტორები აქვეითებს გულის წუთმოცულობას;
- გ. აბზ-ინჰიბიტორები აქვეითებს გულზე პრედატვირთვას;
- დ. აბზ-ინჰიბიტორები ზრდის ალდოსტერონის დონეს სისხლში.

სწორი პასუხია: გ. აბზ-ინჰიბიტორები აქვეითებს სისხლძარღვების რეზისტენტობას და გულზე პრედატვირთვასა და პოსტატვირთვას, ამასთანავე ზრდის გულის წუთმოცულობას. ისინი თრგუნავს ალდოსტერონის გამოთავისუფლებას.

19.3. რითი განსხვავდება ლოზარტანი სხვა არბ-ებისგან?

- ა. ლოზარტანი თირკმელებით ელიმინირდება;
- ბ. ლოზარტანი აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაიქმნება;
- გ. ლოზარტანს ყველაზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს;
- დ. ლოზარტანს განაწილების მცირე მოცულობა ახასიათებს.

სწორი პასუხია: ბ. ლოზარტანი ერთადერთი არბ-ია, რომელიც ღვიძლისმიერი „პრესისტემური ელიმინაციის“ შედეგად აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაიქმნება. არბ-ების უმრავლესობა დღეში ერთხელ ინიშნება. კანდესარტანის გარდა ნებისმიერ მათგანს, განაწილების დიდი მოცულობა ახასიათებს.

19.4. გულის უკმარისობის დროს რა მექანიზმით აუმჯობესებს β ბლოკატორები გულის ფუნქციას?

- ა. გულის რემოდელირების დაქვეითებით;
- ბ. გულისცემის სიხშირის გაზრდით;
- გ. რენინის გამოთავისუფლების გაზრდით;
- დ. ნორეპინეფრინის გააქტიურებით.

სწორი პასუხია: ა. მიუხედავად იმისა, რომ თითქმის არალოგიკურია გულის უკმარისობის დროს გულისცემის სიხშირის დაქვეითება, გულის უკმარისობის დროს β ბლოკატორები გულის ფუნქციონირებას სწორედ გულისცემის სიხშირისა და რენინის გამოთავისუფლების დაქვეითებით აუმჯობესებს, ამასთანავე ისინი ამცირებს გულის რემოდელირების პროცესს ნორეპინეფრინის პირდაპირი მოქმედების ბლოკირებით.

19.5. 70 წლის ქალს დაუდგინდა გულის უკმარისობა, განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით. ანამნეზში არტერიული ჰიპერტენზია და წინაგულოვანი ფიბრილაცია აღენიშნება. ამჟამად პაციენტს მკურნალობენ ჰიდროქლოროთიაზიდით, ლიზინოპრილით, მეტოპროლოლის ტარტრატითა და ვარფარინით. იგი თავს კარგად გრძნობს, არ აწუხებს არც ხველება, არც სუნთქვის გაძნელება და არც შეშუპება. ჩამოთვლილთაგან, რომელი ცვლილების შეტანაა მიზანშეწონილი მკურნალობის რეჟიმში?

- ა. მოიხსნას ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- ბ. შეიცვალოს ლისინოპრილი ლოსარტანით;
- გ. შემცირდეს ვარფარინის დოზა;
- დ. შეიცვალოს მეტოპროლოლის ტარტრატი მეტოპროლოლის სუქცინატით.

19.6. 75 წლის მამაკაცი გულის უკმარისობის დიაგნოზით გრძნობს სუნთქვის გაძნელებას. მან მოიმატა წონაში (ბოლო 2 დღეში 2,5კგ.) და შეუშუპდა კიდურები. ამჟამად პაციენტს მკურნალობენ ლოზარტანითა და მეტოპროლოლის სუქცინატით. პაციენტს არ აწუხებს ტკივილი მკერდის ძვლის არეში. მისი მდგომარეობა საკმაოდ სტაბილურია და შესაძლებელია მკურნალობის გაგრძელება ამ ბულატორიულად. მკურნალობის რომელი რეჟიმით იხელმძღვანელებდით მოცემულ შემთხვევაში?

- ა. გაიზარდოს მეტოპროლოლ სუქცინატის დოზა;
- ბ. მკურნალობის რეჟიმს დაემატოს ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- გ. მკურნალობის რეჟიმს დაემატოს ფუროსემიდი;
- დ. შევწყტდეს ლოზარტანის მიღება.

19.7. რითი არის განპირობებული სპირონოლაქტონის თერაპიული ეფექტურობა გულის უკმარისობის დროს?

- ა. კალიუმის სეკრეციის გაძლიერებით;
- ბ. ალდოსტერონის რეცეპტორების გააქტიურებით;
- გ. ჰიპერტროფიის ხელის შეშლით;
- დ. სისხლში გლუკოზის დონის დაქვეითებით.

სწორი პასუხია დ. კლინიკური კვლევებით დადგენილია მეტოპროლოლის სუქცინატის უპირატესობა ლეტალობის თვალსაზრისით, ამიტომ გულის უკმარისობის სამკურნალოდ გამოიყენება მეტოპროლოლ სუქცინატი (და არა მეტოპროლოლის ტარტრატი). პაციენტის ანამნეზიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილია მკურნალობის გაგრძელება ჰიდროქლოროთიაზიდითა და ვარფარინით. უსაფუძვლოა აგრეთვე ლიზინოპრილის ჩანაცვლება არბ-ით, რადგან პაციენტს არ აწუხებს არც ხველება და არც ანგიოედემა.

სწორი პასუხია: გ. სავარაუდოდ, პაციენტს გულის უკმარისობის გამწვავება აღენიშნება, ამიტომ არ არის მიზანშეწონილი β ბლოკატორის დოზის გაზრდა. არავითარი საფუძველი არ არსებობს ლოზარტანის შეწყვეტისათვის. დაუყოვნებელი და ეფექტური დიურეზის საჭიროებისას თიაზიდებთან შედარებით უპირატესობა ენიჭება მარყუჟოვან შარდმდენებს.

სწორი პასუხია: გ. სპირონოლაქტონი ალდოსტერონის ანტაგონისტია, ამიტომ იგი ხელს უშლის წყლისა და მარილის შეკავებას, აგრეთვე, გულის ჰიპერტროფიისა და ჰიპოკალემიის განვითარებას. სპირონოლაქტონი ხასიათდება ენდოკრინული ეფექტებით, მაგრამ არ მოქმედებს გლუკოზაზე.

19.8. რისი მონიტორინგია აუცილებელი დიგოქსინით მკურნალობის დროს?

- ა. ქლორის;
- ბ. კალიუმის;
- გ. ნატრიუმის;
- დ. თუთიის.

19.9. აღნიშნეთ მილრინონის მოქმედების ზუსტი მექანიზმი გულის უკმარისობის დროს?

- ა. უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციის დაქვეითება;
- ბ. გული კუნთის კუმშვადობის გაზრდა;
- გ. ცამშ-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის დაქვეითება;
- დ. ფოსფოდიესთერაზას გააქტიურება.

19.10. რომელი არასასურველი მოვლენა იჩენს თავს ყველაზე ხშირად ჰიდრალაზინ/იზოსორბიდ დინიტრატის ფიქსირებული დოზების შემცველი კომბინირებული პრეპარატის გამოყენებისას?

- ა. ფალარათი;
- ბ. ნამლისმიერი წითელი მგლურა;
- გ. თავის ტკივილი;
- დ. პიპერემია.

სწორი პასუხია: ბ. ჰიპოკალემია ხელს უწყობს სიცოცხლისთვის საშიში არითმიების განვითარებას და ზოგადად, დიგოქსინის კარდიოტოქსიკურობას.

სწორი პასუხია: ბ. მილრინონი ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორია. იგი ზრდის ცამშ-ისა და უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციას, შედეგად მატულობს მიოკარდიუმის კუმშვადობა.

სწორი პასუხია: გ. ზოგადად, ჰიდრალაზინით მონოთერაპიის დროს შეიძლება განვითარდეს წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომი. მაგრამ ამ კომბინირებული პრეპარატის ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენა თავის ტკივილია.

ანტიარითმიული საშუალებები

შონ ანდერსონი, ანდრიუ ჰენდრიქსონი

I. შესავალი

ჩონჩხის კუნთისგან განსხვავებით, რომელიც მხოლოდ სტიმულის საპასუხოდ იკუმშება, გული შეიცავს სპეციალურ უჯრედებს, რომლებსაც საკუთარი ავტომატიზმი ახასიათებს, ანუ ამ უჯრედებს რითმული მოქმედების პოტენციალის შინაგანად (გარეგანი სტიმულის გარეშე) აღმოცენების უნარი აქვს. მოოკარდიუმის სხვა უჯრედებისაგან განსხვავებით, „პეისმეიკერ“ უჯრედებს დიასტოლის ფაზაში ხანგრძლივი, სპონტანური დეპოლარიზაცია (ფაზა 4) ახასიათებს, რაც განპირობებულია უჯრედში ნატრიუმისა და კალციუმის იონების დადებითი ნაკადის შედინებით. ამგვარი დეპოლარიზაცია ყველაზე სწრაფია სინოატრიალურ (SA) კვანძში (მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნის ნორმალური ადგილი), ხოლო გულის ნორმალური გამტარებლობის გზებში მისი სიჩქარე თანდათან ქვეითდება თავდაპირველად, ატრიოვენტრიკულურ კვანძში (AV), შემდეგ კი ჰისის კონასა და პურკინეს უჯრედებში. გულის ნებისმიერ უბანში იმპულსის აღმოცენების, ან გამტარებლობის დისფუნქცია გულის რითმის დარღვევას იწვევს. **სურათზე 20.1** მოცემულია არითმიის სამკურნალო ფარმაცოლოგიური ჯგუფები.

II. არითმიის მიმოხილვა

კონცეპტუალურად არითმია ძალზე მარტივია, ის მოიაზრებს მოოკარდიუმში იმპულსის წარმოქმნის, ან გატარების დისფუნქციას. კლინიკური თვალსაზრისით რთულია, რადგან არითმია განსხვავებული სიმპტომებით მიმდინარე დაავადებათა კომპლექსური ჯგუფია. მოსახერხებელია არითმიის კლასიფიკაცია ფუნქციური დარღვევის ანატომიური ადგილის მიხედვით: წინა-გულოვანი, ატრიო-ვენტრიკულური, ან პარკუჭოვანი. **სურათზე 20.2** წარმოდგენილია არითმიის გავრცელებული სახეები, თუმცა სურათზე სრულად არ არის მოცემული თითოეული მათგანის, ელექტროკარდიოგრაფიული ცვლილებების მიხედვით დაყოფილი ქვეჯგუფები.

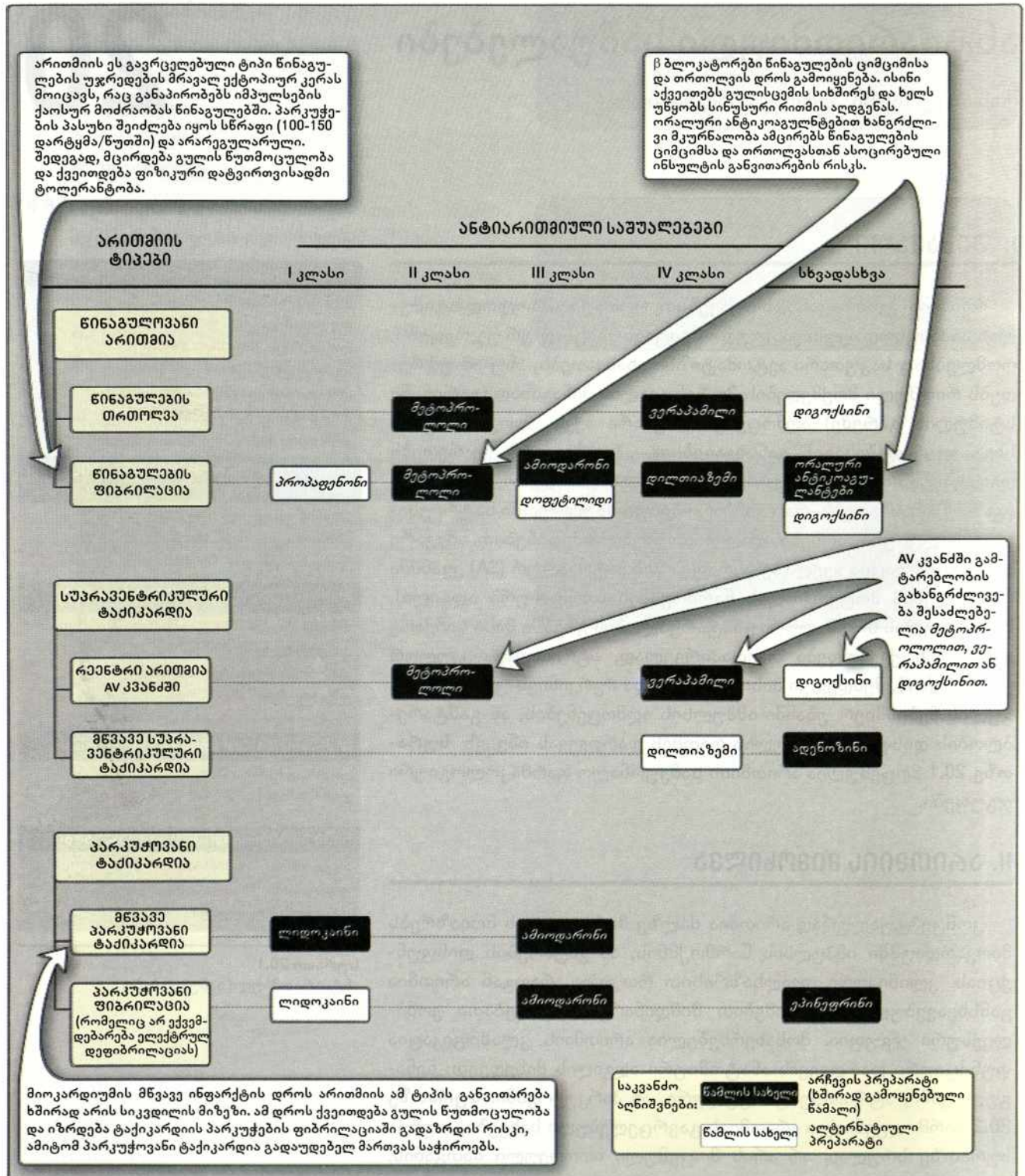
ა. არითმიის მიზეზები

არითმიათა უმრავლესობა ვითარდება იმპულსის არასწორი გენერირების (ავტომატიზმის დარღვევა), ან არასწორი გატარების გამო.

I კლასი (Na⁺ არხების ბლოკატორები)	
დიზოპირამიდი (IA)	ნორაპაი
ფლეკაინიდი (IC)	ტამოკორი
ლიდოკაინი (IB)	ქსილოკაინი
მექსილეტინი (IB)	მეპსიტილი
პროკაინამიდი (IA)	პრონასტილი
პროპაფენონი (IC)	რითმული
ქინიდინი (IA)	ქინიდიპსი, ქინიგალუტი
II კლასი (β-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები)	
ატენოლოლი	ტენორმინი
ესმოლოლი	ბრევიბლოკი
მეტოპროლოლი	ლოპრესორი, ტოპროლ-X
III კლასი (K⁺ არხების ბლოკატორები)	
ამიოდარონი	კორდარონი, პაცეარონი
დოფეტილიდი	ტიკოსინი
დრონედარონი	დრუდაპი
იბუტილიდი	კორპარტი
სოტალოლი	გაბაპაი, სორინი
IV კლასი (Ca²⁺ არხების ბლოკატორები)	
დილთია ზემი	კარდიზამი, კარტია XT
ვერაპამილი	კალანი, იზოპტინი SR, ვერალანი
სხვა ანტიარითმიული საშუალებები	
ადენოზინი	ადენოკარდი
დიგოქსინი	ლანოქსინი
მაგნიუმის სულფატი	

სურათი 20.1

ანტიარითმიული საშუალებები.



სურათი 20.2

ზოგიერთი ტიპის არითმიის მკურნალობის თერაპიული ჩვენება.

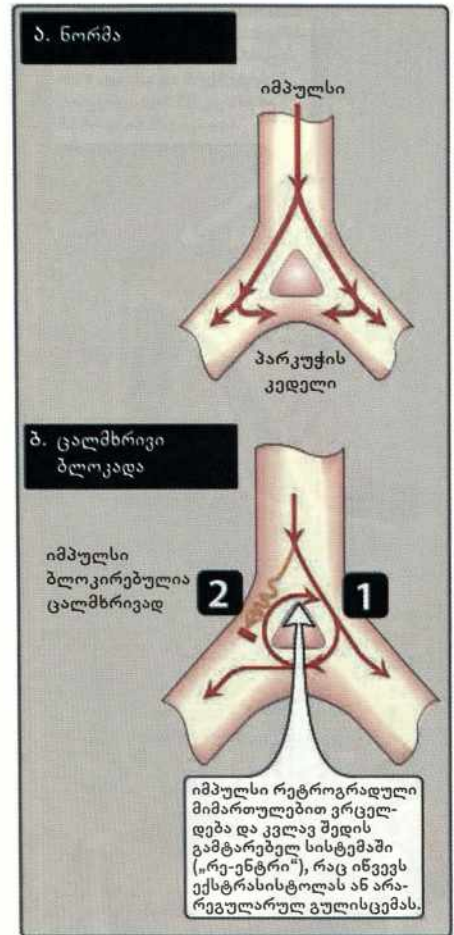
1. ავტომატიზმის დარღვევა: მე-4 ფაზის დეპოლარიზაცია ყველაზე სწრაფად სინოატრიალურ კვანძში (SA) მიმდინარეობს, შესაბამისად, ავტომატიზმის უნარით მახასიათებელ პეისმეიკერებს შორის ყველაზე ხშირად სწორედ ის განიშტეტება. ამდენად, მიოკარდიუმის შეკუმშვათა სიხშირის (რიტმის) განმსაზღვრელი ჩვეულებრივ, სინო-ატრიალური კვანძია. გულის სხვა რომელიმე უბნის (სინუსის კვანძის გარეთ) ავტომატიზმის უნარის გაზრდა იწვევს კონკურენტული სტიმულის აღმოცენებას, რაც არითმიის საფუძველია.

ანტიარითმიული საშუალებების უმრავლესობა Na^+ -ის, ან Ca^{2+} -ის იონური არხების ბლოკატორია, ამიტომ ისინი ამცირებს ამ იონების ფარდობას K^+ იონებთან და იწვევს ავტომატიზმის დათრგუნვას. იონური ბალანსის ცვლილება აქვეითებს დიასტოლური დეპოლარიზების (მე-4 ფაზის) დახრილობას მოქმედების პოტენციალის მრუდზე და/ან ზრდის განმუხტვის ზღურბლს ნაკლებად უარყოფითი მუხტისკენ. ანტიარითმიული საშუალებები ამცირებს განმუხტვის სიხშირეს. ეს ეფექტი, ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით, უფრო მეტად გამოხატულია ექტოპური პეისმეიკერული აქტივობით გამორჩეულ უჯრედებში.

2. იმპულსის გატარების დარღვევა: ჩვეულებრივ, ზედა პეისმეიკერული ცენტრებიდან იმპულსები ქვედა გზებით მოძრაობს და შემდეგ იყოფა (განიცდის ბიფურკაციას), პარკუჭების ზედაპირის მთლიანად გააქტიურების მიზნით (სურათი 20.3). ფენომენი, რომელსაც „რე-ენტრი“ ეწოდება, იმპულსების გავრცელების მიმართულების ცვლილებას გულისხმობს. მისი მიზეზია იმპულსების გატარების ცალმხრივი ბლოკადა, ან რეფრაქტერული პერიოდის გახანგრძლივება, რაც განპირობებულია მიოკარდიუმის დაზიანებით. „რე-ენტრი“-ს მექანიზმი არითმიის ყველაზე ხშირი მიზეზია და იგი იმპულსის გამტარი სისტემის ნებისმიერ დონეზე აღინიშნება. იმპულსის გატარების ეს მოკლე წრე იწვევს პარკუჭების კუნთების განმეორებით აღგზნებას, ნაადრევ შეკუმშვას და საფუძველია პარკუჭოვანი არითმიის განვითარებისა. ანტიარითმიული საშუალებები ხელს უშლის „რე-ენტრის“ განვითარებას, რადგან იმპულსების გატარების ცალმხრივ ბლოკადას ორმხრივი ბლოკადით ცვლის. ამას ისინი ახორციელებს ან გამტარებლობის გახანგრძლივებით (კლასი I ანტიარითმიული საშუალებები) და/ან კი რეფრაქტერული პერიოდის გაზრდის გზით (კლასი III ანტიარითმიული საშუალებები).

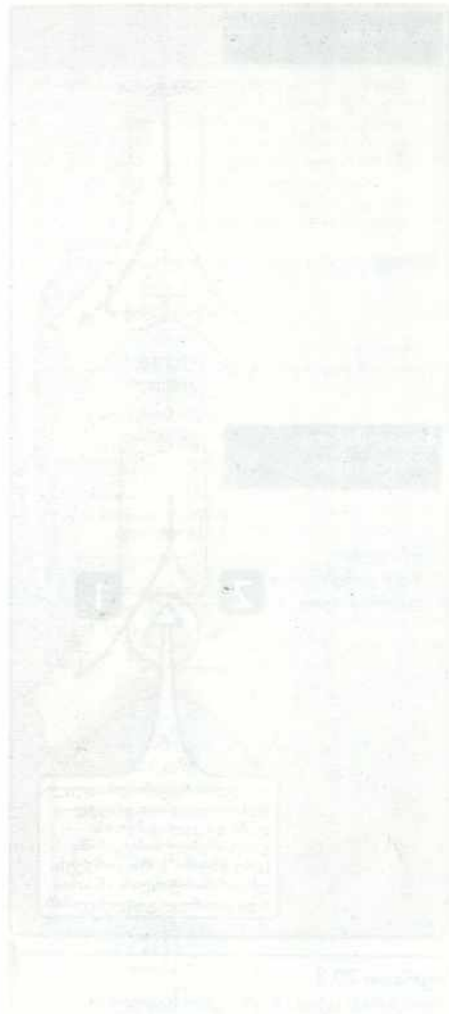
ბ. ანტიარითმიული საშუალებები

როგორც აღინიშნა, ანტიარითმიულ საშუალებებს იმპულსის წარმოქმნისა და გატარების მოდიფიცირების უნარი აქვს. ისინი ხელს უშლის არითმიის განვითარებას, ან კი ამცირებს მის სიმპტომებს. სამწუხაროდ, ანტიარითმიული საშუალებების უმრავლესობა თავად ხასიათდება სიცოცხლისთვის საში-



სურათი 20.3

რეენტრის სქემატური გამოსახულება.



ში არითმიის გამონევის უნარით (პროარითმული ეფექტი). კალიუმის არხების ბლოკადა (კლასი III ანტიარითმული საშუალებების ძირითადი მოქმედების მექანიზმი), აფართოებს მოქმედების პოტენციალს და, შესაბამისად, ახანგრძლივებს QT ინტერვალს, რაც ზრდის სიცოცხლისთვის საშიში პარკუჭოვანი არითმიის (ტორსადე-დეპოინტეს) განვითარების რისკს. QT ინტერვალის გახანგრძლივება ყველაზე ხშირად ასოცირებულია წამლების გამოყენებასთან, თუმცა ამ ტიპის არითმიის განვითარებას სხვა ფაქტორებიც უწყობს ხელს (მაგ.: იშემია, ჰიპოკალემია და გენეტიკური ფაქტორები). მხოლოდ ანტიარითმული საშუალებების III კლასის ერთეულები არ ახანგრძლივებს QT ინტერვალს. მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ეს ეფექტი ახასიათებს სხვა მრავალ წამალს, მაგ.: ცისაპრიდისა და ტერფენადინის ფარმაცევტული ბაზრიდან განდევნის მიზეზი სწორედ მათი სიცოცხლისთვის საშიში უმძიმესი არითმიის გამონევის უნარია. QT ინტერვალს ახანგრძლივებს, აგრეთვე, მაკროლიდური ანტიბიოტიკები და ანტიფსიქოზური საშუალებები. დიდი სიფრთხილეა საჭირო QT ინტერვალზე მოქმედი რამდენიმე წამლის ერთად გამოყენებისას, აგრეთვე, QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელ წამალთან ერთად მის მეტაბოლიზმზე მოქმედი წამლის კომბინირების შემთხვევაში. აქედან გამომდინარე, ანტიარითმული მკურნალობის შერჩევის დროს აუცილებელია მკურნალობის სარგებლისა და მოსალოდნელი არასასურველი მოვლენების, აგრეთვე, წამალთშორისი ურთიერთქმედების წინასწარ შეფასება [შენიშვნა: ბოლო დროს, პარკუჭოვანი არითმიის სამართავად სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება იმპლანტური კარდიო-ვერსიული დეფიბრილატორი].

III. I კლასის ანტიარითმული საშუალებები

ანტიარითმული საშუალებები კლასიფიცირდება მოქმედების პოტენციალზე მათი გავლენის მიხედვით (სურათი 20.4). მართალია, ეს კლასიფიკაცია მოსახერხებელია, მაგრამ არ არის

წამლის კლასიფიკაცია	მოქმედების მექანიზმი	კომენტარი/შენიშვნა
Ia	Na ⁺ -ის არხების ბლოკადა	ანელებს ფაზა 0-ის დეპოლარიზაციას პარკუჭის კუნთის ბოჭკოებში
Ib	Na ⁺ -ის არხების ბლოკადა	ამოკლებს მე-3 ფაზის რეპოლარიზაციას პარკუჭის კუნთის ბოჭკოებში
Ic	Na ⁺ -ის არხების ბლოკადა	მნიშვნელოვნად ახანგრძლივებს ფაზა 0-ის დეპოლარიზაციას პარკუჭის კუნთის ბოჭკოებში
II	β ადრენორეცეპტორების ბლოკადა	აინიბირებს მე-4 ფაზის დეპოლარიზაციას სინოატრიულ და ატრიოვენტრიკულურ კვანძებში
III	K ⁺ -ის არხების ბლოკადა	ახანგრძლივებს მე-3 ფაზის რეპოლარიზაციას პარკუჭის კუნთის ბოჭკოებში
IV	Ca ²⁺ -ის არხების ბლოკადა	აინიბირებს მოქმედების პოტენციალს სინოატრიულ და ატრიოვენტრიკულურ კვანძებში

სურათი 20.4

ანტიარითმული საშუალებების მოქმედების მექანიზმი.

ამომწურავი, რადგან არსებობს სხვა მრავალი ანტიარითმიული პრეპარატი, რომლებსაც რამდენიმე კლასისთვის დამახასიათებელი მოქმედება გააჩნია, ზოგი მათგანი კი სხვა კლასისთვის ჩვეულებრივ მოქმედების მექანიზმის აქტიურ მეტაბოლიტს წარმოქმნის. I კლასის ანტიარითმიული საშუალებები აინჰიბირებს ნატრიუმის ვოლტაჟდამოკიდებულ არხებს. პროარითმიული პოტენციალის გამო, ამჟამად ნატრიუმის არხების ბლოკატორების კლინიკური გამოყენება საკმაოდ შეზღუდულია, განსაკუთრებით მარცხენა პარკუჭის ფუნქციური უკმარისობისა და გულის იშემიური დაავადების დროს.

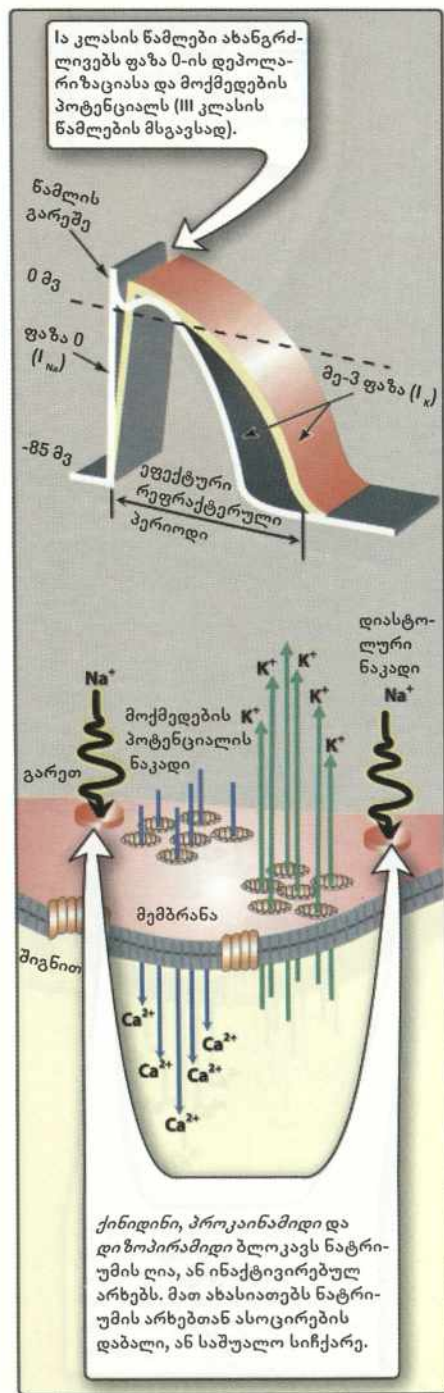
ა. „მოხმარება დამოკიდებული“ მოქმედება

1 კლასის ანტიარიტიმიული საშუალებები უფრო სწრაფად უკავშირდება ნატრიუმის ღია, ან არააქტიურ ვოლტაჟდამოკიდებულ არხებს (წინა დეპოლარიზაციული ციკლის შემდგომ აღდგენის პერიოდში მყოფ, სრულად რეპოლარიზებულ არხებთან შედარებით). ამ თვისებას მოხმარება-დამოკიდებულს (ან „მდგომარეობა-დამოკიდებულს“) უწოდებენ. ის განაპირობებს წამლის მიერ არანორმალურად ხშირად დეპოლარიზებად უჯრედების ბლოკირებას (გულის ნორმალურ, დაბალი სიხშირით დეპოლარიზებად უჯრედებზე მოქმედების გარეშე). მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობაზე მათი გავლენის მიხედვით, 1 კლასის ანტიარიტიმიული საშუალებები სამ ქვეჯგუფად იყოფა (სურათი 20.4).

ბ. კლასი საანტიარითმიული საშუალებები: ქინიდინი, პროკაინამიდი და დიზოპირამიდი

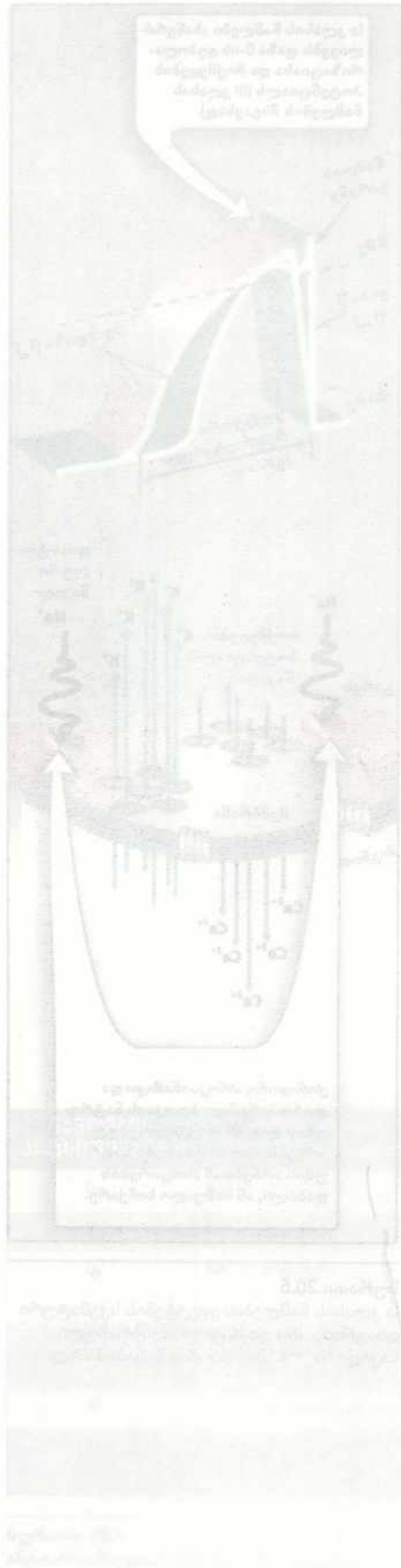
ქინიდინი სა კლასის პროტოტიპული ნამალია. ამ კლასში გაერთიანებულია, აგრეთვე, პროკაინამიდი და დიზოპირამიდი. მათ III კლასისთვის ჩვეული აქტივობაც ახასიათებს, ამიტომ იმ არითმიის გამონევის უნარი აქვს, რომელიც შემდგომ შესაძლოა, პარკუჭების ფიბრილაციაში გადაიზარდოს.

1. მოქმედების მექანიზმი: ქინიდინი ღია და არააქტიურ მდგომარეობაში მყოფ ნატრიუმის ვოლტაჟდამოკიდებულ არხებს უკავშირდება და ხელს უშლის ნატრიუმის შედინებას უჯრედში, ამგვარად ახანგრძლივებს ფაზა 0-ის სწრაფ ზრდას (სურათი 20.5). იგი მე-4 ფაზის სპონტანური დეპოლარიზაციის დახრილობასაც ამცირებს, ამასთანავე, აინჰიბირებს კალიუმისა და კალციუმის არხებს. ამ მექანიზმებით აქვეითებს გამტარებლობის სიჩქარეს და ზრდის რეფრაქტერობას. ქინიდინი ალფა-ადრენერგული და მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკირების სუსტად განვითარებული უნარითაც გამოირჩევა. პროკაინამიდსა და დისოპირამიდს ქინიდინის მსგავსი აქტივობა ახასიათებს, თუმცა პროკაინამიდს დისოპირამიდთან შედარებით ანტიქოლინერგული აქტივობა ნაკლებად აქვს გამოხატული, ხოლო ანტიადრენერგული აქტივობა არც ერთ მათგანს არ ახასიათებს. დიზოპირამიდი აქვეითებს გულის კუნთის



სურათი 20.5

1.2.3. **სა კლასის ნამღლების ეფექტების სქემატური დიაგრამა.** INa და IK ტრანსმემბრანული ნაკადი Na^{+} და K^{+} მოძრაობის შესაბამისად.



კუმშვადობას (უარყოფითი ინოტროპული ეფექტი). ეს თვისება *ქინიდინსა* და *პროკაინამიდს* ნაკლებად ახასიათებს. ამ კლასის სხვა ერთეულებისგან განსხვავებით, *დიჰოპირამიდი* იწვევს პერიფერიულ ვაზოკონსტრიქციას. გულის სისტოლური უკმარისობით დაავადებული პაციენტების შემთხვევაში *დიჰოპირამიდი* კლინიკურად მნიშვნელოვნად აქვეითებს მიოკარდიუმის კუმშვადობას.

2. თერაპიული გამოყენება: *ქინიდინი* სხვადასხვა ტიპის არითმიის (წინაგულოვანი, ატრიო-ვენტრიკულური და პარაკუჭოვანი ტაქიარითმიები) სამკურნალოდ გამოიყენება. *პროკაინამიდი* ხელმისაწვდომია მხოლოდ ინტრავენური ფორმის სახით და ინიშნება მხოლოდ წინაგულოვანი და პარაკუჭოვანი მწვავე არითმიების შემთხვევაში. აღსანიშნავია, რომ ელექტრული კარდიოვერსიის, დეფიბრილაციის და ამიოდარონის თვისებებმა მნიშვნელოვნად ჩაანაცვლა მისი კლინიკური მნიშვნელობა. *დიჰოპირამიდი* *ქინიდინისა* და *პროკაინამიდის* ალტერნატიული პრეპარატია და იგი წინაგულების ციმციმისა და თრთოლვის დროს ინიშნება, სინუსური რითმის შენარჩუნების მიზნით.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ *ქინიდინის* *სულფატი*, ან გლუკონატი სწრაფად და სრულად შეიწოვება. *ქინიდინი* ღვიძლისმიერ ინტენსიურ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება, ციტოქრომ P4503A4 (CYP3A4) იზოფერმენტების მეშვეობით და აქტიურ მეტაბოლიტებს წარმოქმნის. *პროკაინამიდი* შედარებით ხანმოკლე მოქმედებისაა (2-3 საათი). *პროკაინამიდის* ნაწილი ღვიძლში აცეტილირდება N-აცეტილპროკაინამიდად (NAPA). ეს აქტიური მეტაბოლიტი ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციალს, შესაბამისად, N-აცეტილპროკაინამიდს ანტიარითმული საშუალებების III კლასისათვის დამახასიათებელი აქტივობა და გვერდითი მოვლენები აღენიშნება. იგი თირკმლისმიერ ელიმინაციას ექვემდებარება, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს დოზის კორექციას საჭიროებს. *დიჰოპირამიდი* CYP3A4 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება. ნაწლის დაახლოებით ნახევარი თირკმელებით გამოიყოფა, შეუცვლელი სახით.

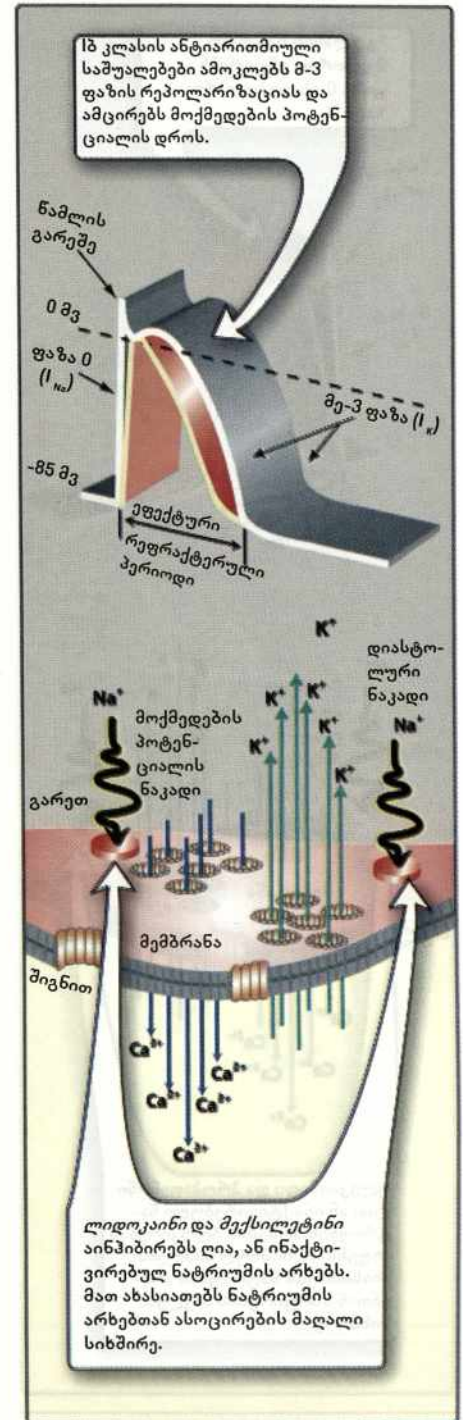
4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ქინიდინის* მაღალი დოზების გამოყენება იწვევს ცინქონიზმის სიმპტომებს (მაგ.: მხედველობის დაბინდვა, ყურებში შუილი, თავის ტკივილი, დეზორიენტაცია და ფსიქოზი). *ქინიდინი* CYP2D6-სა და P-გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორია, ამიტომ მისი მოხმარებისას ხშირია წამალთშორისი ურთიერთქმედებები. *პროკაინამიდის* ინტრავენური ინექციის შემდეგ ჰიპოტენზია ვითარდება. ის კლასის ერთეულებს შორის ყველაზე მეტად *დიჰოპირამიდს* ახასიათებს ანტიქოლინერგული მოვლენები (პირის სიმშრალე, მხედველობის დაბინდვა, შარდის შეკავება და ყაბზობა). სიფრთხილეა საჭირო *ქინიდინის*, ან *პროკაინამიდის* CYP3A4 სისტემის პოტენციურ ინჰიბიტორებთან კომბინირებულად გამოყენებისას.

გ. კლასი I ანტიარითმიული საშუალებები: ლიდოკაინი და მექსილეტინი

I კლასის ანტიარითმიული საშუალებები ნატრიუმის არხებთან სწრაფად ასოცირდება და სწრაფადვე დისოცირდება. ამდენად, ამ კლასის ერთეულების მოქმედება განსაკუთრებულად აქტიურად ვლინდება მაშინ, როდესაც კარდიომიოციტები ძალიან სწრაფად დეპოლარიზდება, ან ილგზნება. I კლასის ერთეულები, ლიდოკაინი და მექსილეტინი პარკუჭოვანი არითმიის სამკურნალოდ გამოიყენება.

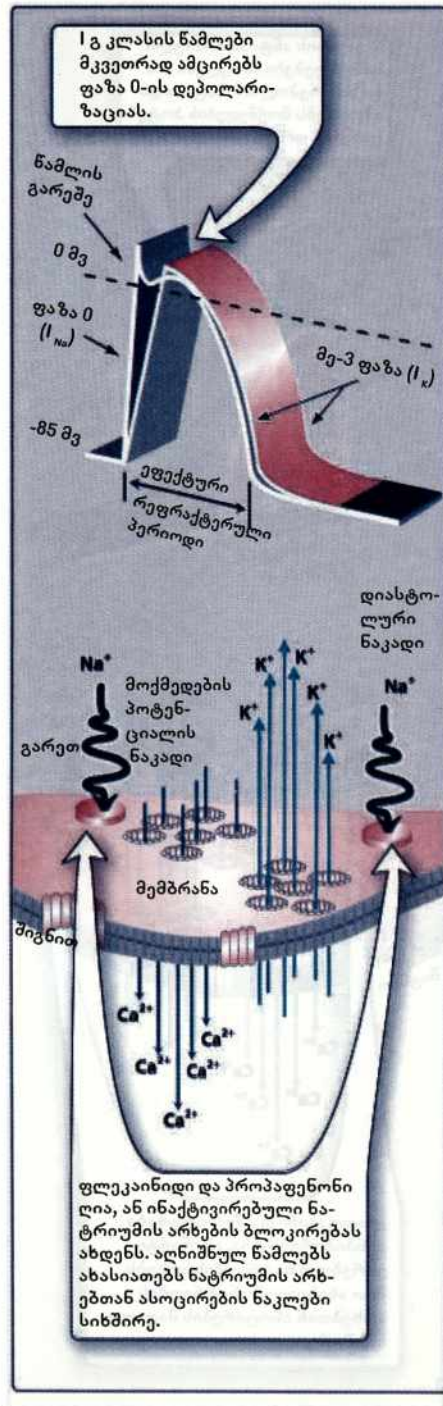
- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ნატრიუმის არხების დათრგუნვის გარდა, ლიდოკაინი და მექსილეტინი ამოკლებს მე-3 ფაზის რეპოლარიზაციას და ამცირებს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობას (სურათი 20.6).
- 2. თერაპიული გამოყენება:** მიუხედავად იმისა, რომ პარკუჭოვანი ფიბრილაციის, ან პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის მკურნალობისას უპირატესობა ამიოდარონს ენიჭება, ლიდოკაინი კვლავ რჩება ალტერნატიულ საშუალებად. შესაძლებელია, პოლიმორფული პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის ლიდოკაინით მონოთერაპია, „პარკუჭოვანი შტორმის“ დროს კი, იგი ამიოდარონთან ერთად გამოიყენება. ლიდოკაინი უმნიშვნელოდ მოქმედებს გულის გამტარ სისტემაზე და შესაბამისად, ნაკლებად ეფექტურია წინაგულოვანი, ან ატრიოვენტრიკულური არითმიის დროს. მექსილეტინი პარკუჭოვანი არითმიის მუდმივი მკურნალობისთვის ინიშნება, მას ხშირად მოიხმარენ ამიოდარონთან ერთად.
- 3. ფარმაკოკინეტიკა:** პერორალურად მიღებისას ლიდოკაინი ღვიძლისმიერ მნიშვნელოვან „პირველი გავლის“ ბიოტრანსფორმაციას ექვემდებარება, ამიტომ იგი მხოლოდ ინტრავენურად ინიშნება. ლიდოკაინი ორ, ნაკლებად აქტიურ მეტაბოლიტად დეალკილირდება, ძირითადად CYP1A2 და უფრო ნაკლებად CYP3A4 იზოფერმენტების მეშვეობით, ამიტომ ამ იზოფერმენტებზე მოქმედ ნაწილებთან ერთად ლიდოკაინის გამოყენებისას აუცილებელია მკაცრი მონიტორინგი. ლიდოკაინის მაღალი ღვიძლისმიერი ექსტრაქცია ახასიათებს, ამდენად, ღვიძლის დისფუნქციისას ან ღვიძლის სისხლის მიმოქცევის დამაქვეითებელ ნაწილებთან (მაგ.: β ბლოკატორები) ერთად გამოყენებისას, აუცილებელია მისი დოზის კორექცია. პერორალურად მიღების შემდეგ მექსილეტინი კარგად შეიწოვება. იგი ღვიძლში მეტაბოლიზდება CYP2D6 იზოფერმენტების მეშვეობით და არააქტიური მეტაბოლიტებს წარმოქმნის. მექსილეტინი ძირითადად ნალველთან ერთად გამოიყენება.

- 4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ლიდოკაინის საკმაოდ ფართო თერაპიული ინდექსი აქვს. იგი უმნიშვნელოდ მოქმედებს მარცხენა პარკუჭის ფუნქციაზე და არ ხასიათდება უარყოფითი ინოტროპიული მოვლენებით. ცნს-ის



სურათი 20.6

I კლასის ანტიარითმიული საშუალებების ეფექტების სქემატური დიაგრამა. I_{Na} და I_K არის ტრანსმემბრანული ნაკადი, რომელიც შეესაბამება Na^+ და K^+ -ს.



სურათი 20.7

1 გ კლასის წამლების ეფექტების სქემატური დიაგრამა. I_{Na} და I_K ტრანსმემბრანული ნაკადია, რომელიც Na^+ და K^+ -ს შეესაბამება.

მხრივ ვლინდება ნისტაგმი (ტოქსიკურობის ადრეული ნიშანი), ძილიანობა, მეტყველების შენელება, პარესთეზია, აჟიტირება, კონფუზია და კრუნჩხვა, რაც ხშირად ლიდოკაინის უწყვეტი ინფუზიის შემზღუდავი ფაქტორია. მექსილეტინს ვიწრო თერაპიული ინდექსი აქვს, ამიტომ დიდი სიფრთხილეა საჭირო მისი გამოყენებისას CYP2D6 სისტემის ინჰიბიტორებთან ერთად. მექსილეტინის ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია გულისრევა, ღებინება და დისპეპსია.

დ. კლასი I გ ანტიარითმიული საშუალებები: ფლუკაინიდი და პროპაფენონი

ამ კლასის ერთეულები მოსვენების მდგომარეობაში მყოფი ნატრიუმის არხებიდან ხანგრძლივად დისოცირდება და გულის ნორმალური რითმის პირობებშიც კი მნიშვნელოვან არასასურველ გვერდით მოვლენებს იწვევს. რამდენიმე კლინიკური კვლევის შედეგების მიხედვით ამ წამლების გამოყენების უსაფრთხოება საეჭვოა, განსაკუთრებით საფრთხილოა მათი დანიშვნა გულის სტრუქტურული დაავადებებით ავადმყოფი პაციენტებისთვის.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** ფლუკაინიდი თრგუნავს ფაზა 0-ის გავრცელებას პურკინიესა და მიოკარდიუმის ბოჭკოებში (სურათი 20.7), რაც მნიშვნელოვნად ახანგრძლივებს გამტარებლობას გულის ქსოვილში, თუმცა, უმნიშვნელო გავლენას ახდენს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობასა და რეფრაქტერობაზე. გულის ავტომატიზმის დაქვეითების ძირითადი მიზეზია მოქმედების პოტენციალის ზღურბლის გაზრდა. ამ ეფექტის მიღწევას ხელს უწყობს (უმნიშვნელოდ) დეპოლარიზაციის მე-4 ფაზის შემცირებაც. ფლუკაინიდი ნატრიუმის არხების ბლოკირებასა და მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივებას იწვევს. ფლუკაინიდის მსგავსად, პროპაფენონიც ახანგრძლივებს გამტარებლობას გულის ქსოვილში, მაგრამ არ თრგუნავს ნატრიუმის არხებს.

2. **თერაპიული გამოყენება:** ფლუკაინიდი რეფრაქტორული პარკუჭოვანი არითმიის სამკურნალოდ და წინაგულოვანი ციმციმისა და თრთოლვის დროს სინუსური რითმის შესანარჩუნებლად ენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებსაც არ აღენიშნებათ გულის სტრუქტურული დაავადებები (მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, გულის უკმარისობა, გულის ათეროსკლეროზული დაავადება). უარყოფითი ინოტროპიული ეფექტის გამო, ფლუკაინიდმა შესაძლოა დაამძიმოს გულის ქრონიკული უკმარისობის მიმდინარეობა. პროპაფენონის მოხმარება მხოლოდ წინაგულოვანი არითმიების შემთხვევებით შემოიფარგლება. მისი გამოყენების მიზნებია: წინაგულების ციმციმისა და თრთოლვის დროს რითმის კონტროლი და სუპრავენტრიკულური პაროქსიზმული ტაქიკარდიის პროფილაქტიკა ატრიო-ვენტრიკულუ-

რი „რე-ენტრი“ ტაქიკარდიით დაავადებული პაციენტების შემთხვევაში. ეს უკანასკნელი ჩვენება დაკავშირებულია პროპაფენონის β ბლოკატორულ თვისებასთან.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ ფლეკაინიდი კარგად შეიწოვება. იგი CYP2D6-ით განპირობებულ ლვიდლისმიერ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება. უცვლელი ნაშალი და მისი მეტაბოლიტები ძირითადად თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება, ამიტომ თირკმელების დაავადებების დროს საჭიროა პრეპარატის დოზის კორექცია. პროპაფენონი ძირითადად CYP2D6 იზოენზიმით, უმნიშვნელოდ კი CYP1A2-ისა და CYP3A4-ის მეშვეობით მეტაბოლიზდება და აქტიურ მეტაბოლიტებს წარმოქმნის, რომლებიც თირკმელებისა და ნაწლავების მეშვეობით ელიმინირდება.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ფლეკაინიდი კარგი ამტანობით ხასიათდება. მისი ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია თავბრუსხვევა, მხედველობის დაბინდვა და გულისრევა. პროპაფენონს ფლეკაინიდის მსგავსი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს, იმ განსხვავებით, რომ β ბლოკატორული თვისების გამო, მას ბრონქოსპაზმის გამოწვევა შეუძლია. აქედან გამომდინარე, დაუშვებელია მისი მოხმარება ბრონქული ასთმის დროს. პროპაფენონი P-გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორია. CYP2D6-ის პოტენციურ ინჰიბიტორებთან ერთად ორივე პრეპარატი სიფრთხილით გამოიყენება.

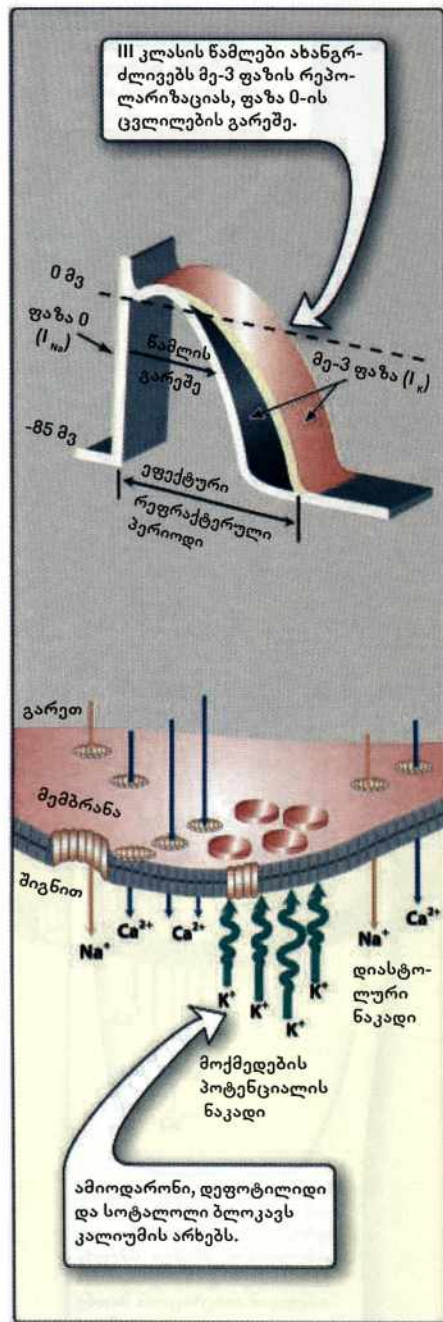
IV. II კლასის ანტიარითმიული საშუალებები

II კლასის ანტიარითმიული საშუალებები β -ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტები, ანუ β ბლოკატორებია. ისინი ამცირებს დეპოლარიზაციის მე-4 ფაზას, ამიტომ თრგუნავს გულის ავტომ-ატიზმს, ახანგრძლივებს ატრიოვენტრიკულურ გამტარებლობას და აქვეითებს გულის კუმშვადობასა და გულისცემის სიხშირეს. II კლასის ანტიარითმიული საშუალებები სიმპათიკური აქტივობით განპირობებული ტაქიკარიითიის სამკურნალო ეფექტური პრეპარატებია. ისინი წინაგულების თრთოლვისა და ციმციმის, აგრეთვე, ატრიოვენტრიკულურ კვანძში „რე-ენტრიტ“-ით განპირობებული ტაქიკარდიის სამკურნალოდ გამოიყენება. გარდა ამისა, β -ბლოკატორები მიოკარდიუმის ინფარქტით გამოწვეული სიცოცხლისთვის საშიში არითმიის პროფილაქტიკის ეფექტური საშუალებებია [შენიშვნა: ნატრიუმის არხის ბლოკატორებისაგან განსხვავებით, β ბლოკატორები და III კლასის ანტიარითმიული საშუალებები მაგ.: სოტალოლი და ამიოდარონი, ფართოდ გამოიყენება].

ართმიათა სამკურნალოდ β ბლოკატორებს შორის ყველაზე ხშირად მეტოპროლოლი მოიხმარება. არასელექციური β ბლოკატორის, პროპრანოლოლისგან განსხვავებით, მისი გამოყენებისას დაბალია ბრონქოსპაზმის განვითარების რისკი. იგი ინტენსიურ ლვიდლისმიერ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება, ძირითადად



მ.შ. იხილეთ
პროპრანოლილი პრეპარატის მოხმარება III
ფლეკაინიდი პრეპარატის მოხმარება I
პროპრანოლილი პრეპარატის მოხმარება II



სურათი 20.8

III კლასის წამლების ეფექტების სქემატური დიაგრამა. I_n და I_{III} არის ტრანსმემბრანული ნაკადი, რომელიც შეესაბამება Na^+ და K^+ -ს.

CYP2D6-ით. აქვს ცნს-ში პანეტრაციის უნარი (უფრო ნაკლები, ვიდრე პროპრანოლოლს და უფრო მეტი ვიდრე ესმოლოლს). ეს-მოლოლი ძალზე ხანმოკლე მოქმედების β ბლოკატორია. იგი ქირურგიული პროცედურების, ან სხვა გადაუდებელი მდგომარეობების დროს განვითარებული მწვავე არითმიის სამკურნალოდ გამოიყენება ინტრავენური ინფუზიის სახით. ძალზე სწრაფად იწყებს მოქმედებას და ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება, რაც ამცირებს არასასურველი გვერდითი მოვლენების განვითარების შესაძლებლობას, შესაბამისად, იდეალურია მწვავე სიტუაციების დროს. ესმოლოლი სისხლის ნითელი უჯრედების ესთერაზების მიერ სწრაფად მეტაბოლიზდება, ამიტომ მას ფარმაკოკინეტიკური ნამალთშორისი ურთიერთქმედებები არ ახასიათებს.

V. III კლასის ანტიარითმიული საშუალებები

III კლასის ანტიარითმიული საშუალებები კალიუმის არხებს აინჰიბირებს და აქვეითებს კარდიომიოციტებიდან კალიუმის განდევნას გულის უჯრედის რეპოლარიზაციის პერიოდში. ისინი ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციალს, თუმცა არ ახდენს გავლენას დეპოლარიზაციის ფაზა 0-სა და მემბრანის მოსვენების პოტენციალზე (სურათი 20.8). ისინი ახანგრძლივებს ეფექტურ რეფრაქტერულ პერიოდს რეფრაქტერიულობის გაზრდის გზით. III კლასის ნებისმიერი ანტიარითმიული პრეპარატი არითმიის გამოწვევის უნარით ხასიათდება.

ა. ამიოდარონი

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ამიოდარონი შეიცავს იოდს და სტრუქტურულად თიროქსინის მსგავსია. იგი I, II, III და IV კლასისათვის დამახასიათებელ მოქმედებასთან ერთად α -ადრენობლოკატორული აქტივობითაც ხასიათდება. მისი ძირითადი ეფექტია მოქმედების პოტენციალისა და რეფრაქტერული პერიოდის გახანგრძლივება, რასაც K^+ -ის არხების დათრგუნვით ახორციელებს.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** ამიოდარონი მწვავე რეფრაქტერული სუპრავენტრიკულური და პარკუჭოვანი ტაქიკარდიების სამკურნალო ეფექტური პრეპარატია. იგი რითმის მართვის ძირითადი საშუალებაა წინაგულების ციმციმისა და თრთოლვის დროს. გვერდითი მოვლენების მიუხედავად, ამიოდარონი ყველაზე ხშირად გამოყენებადი ანტიარითმიული პრეპარატია და ითვლება, რომ I და III კლასის ანტიარითმიულ საშუალებებს შორის პროარითმიული თვისება მას ყველაზე ნაკლებად ახასიათებს.
- 3. ფარმაკოკინეტიკა:** ორალური მიღებისას ამიოდარონი სრულად არ შეიწოვება. იგი ძირითადად ცხიმოვან ქსოვილში ნაწილდება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი რამდენიმე კვირაა სრული კლინიკური ეფექტი მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე თვეში ვლინდება, ამიტომ ზოგჯერ მკურნალობა დარტყმითი დოზით იწყება.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ამიოდარონი მრავალი ტოქსიკურ მოვლენას იწვევს, მათ შორის, ფილტვების ფიბროზს, ნეიროპათიას, ჰეპატოტოქსიურობას, დეპოზიტებს რქოვანაში, მხედველობის ნერვის ნევრიტს, ჰიპერ- ან ჰიპოთირეოიდიზმს, კანის მოლურჯო-მონაცრისფრო შეფერილობას. კლინიკური ეფექტურობის შესანარჩუნებლად და ტოქსიკურობის შემცირების მიზნით რეკომენდებულია ამიოდარონის დაბალი დოზებით გამოყენება და მკურნალობაზე მკაცრი მონიტორინგი. ამიოდარონის მეტაბოლიზმი CYP3A4-ის მეშვეობით ხორციელდება, ხოლო თვითონ ამიოდარონი კი CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6-ისა და P-გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორია, ამიტომ მრავალი ნამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს.

ბ. დრონედარონი

დრონედარონი ბენზოფურან ამიოდარონის წარმოებულია. ამიოდარონთან შედარებით, იგი ნაკლებ ლიპოფილურია, ნაკლებად კუმულირდება ქსოვილებში და უფრო ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება. ამიოდარონისაგან განსხვავებით იგი არ შეიცავს იოდს, რომელიც ამიოდარონის შემთხვევაში ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციურ დარღვევებზე პასუხისმგებელია. დრონედარონს ამიოდარონის მსგავსად, ოთხივე ანტიარითმიული კლასისათვის ჩვეული მოქმედება ახასიათებს, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ მისი უსაფრთხოების პროფილი უკეთესია, თუმცა ღვიძლის უკმარისობას ეს პრეპარატიც განაპირობებს. უკუნაჩვენებია წამლის გამოყენება გულის უკმარისობის სიმპტომების არსებობისას, ან მდგრადი წინაგულოვანი ფიბრილაციის შემთხვევაში, ლეტალობის მაღალი რისკის გამო. ამჟამად, დრონედარონი წინაგულოვანი ციმციმისა და თრთოლვის დროს სინუსური რითმის შენარჩუნების მიზნით გამოიყენება. თუმცა, ამიოდარონზე ნაკლებად ეფექტურია.

გ. სოტალოლი

სოტალოლი III კლასის ანტიარითმიული საშუალებაა, მაგრამ იმავდროულად, მას გამოხატული არასელექციური β -ადრენომაბლოკირებელი აქტივობა ახასიათებს. მისი მარცხნივ მბრუნავი იზომერი (*l*-სოტალოლი) β -ბლოკატორულ ეფექტებს იწვევს, ხოლო მარჯვნივ მბრუნავი იზომერი (*d*-სოტალოლი) კი, III კლასის ანტიარითმიული ეფექტებით ხასიათდება. სოტალოლი განაპირობებს უჯრედიდან კალიუმის სწრაფი განდევნის ბლოკირებას. ეს ბლოკადა ახანგრძლივებს, როგორც რეპოლარიზაციას ისე, მოქმედების პოტენციალს, შესაბამისად, ეფექტურ რეფრაქტერულ პერიოდს. სოტალოლი წინაგულების ციმციმისა და თრთოლვის დროს, ან რეფრაქტერული, პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის დროს გამოიყენება, სინუსური რითმის შენარჩუნების მიზნით. β -ბლოკატორული აქტივობის გამო, სოტალო-

ლი ხშირად მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის, ან გულის ათეროსკლეროზული დაავადების დროსაც ინიშნება. *სოტალოლი* β -ბლოკატორებისთვის დამახასიათებელ ყველა არასასურველ მოვლენას იწვევს, თუმცა სხვა ანტიარითმიულ საშუალებებთან შედარებით, ნაკლები სიხშირით განაპირობებს გვერდით მოვლენებს. *სოტალოლი* თირკმლისმიერი გზით ელიმინირდება, ამიტომ თირკმელების დაავადებების შემთხვევაში უნდა გაიზარდოს ინტერვალი პრეპარატის მიღებათა შორის. *სოტალოლის* მახასიათებელი პროარითმიული მოვლენების გამოწვევის უნარის გამო, აუცილებელია QT ინტერვალზე მონიტორინგი, ამიტომ *სოტალოლი* ძირითადად სტაციონარულ პირობებში გამოიყენება.

დ. დოფეტილიდი

დოფეტილიდი კალიუმის არხების ბლოკატორია. იგი გულის უკმარისობის, ან კორონარული არტერიების დაავადების თანმხლები მდგრადი (გახანგრძლივებული) წინაგულოვანი ფიბრილაციის სამკურნალო პირველი რიგის ანტიარითმიული საშუალებაა. პროარითმიული მოვლენების გამოწვევის უნარის გამო, *დოფეტილიდი* მხოლოდ სტაციონარულ პირობებში გამოიყენება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 10 საათია. ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა, შეუცვლელი სახით. დაუშვებელია *დოფეტილიდისა* და თირკმელებში მილაკოვანი აქტიური სეკრეციის დამთრგუნველი საშუალებების კომბინირებულად მოხმარება.

ე. იბუტილიდი

იბუტილიდიც კალიუმის არხების ბლოკატორია, თუმცა იგი უჯრედში ნატრიუმის ნაკადის შედინებასაც ააქტიურებს (III და IA კლასების შერეული მოქმედება). *იბუტილიდი* წინაგულელების ფიბრილაციის ქიმიური კონვერსიის არჩევის პრეპარატია, თუმცა, ამჟამად ჩანაცვლებულია ელექტრული კარდიოვერსიით. მას მნიშვნელოვნად გამოხატული ღვიძლისმიერი პრესისტემური ელიმინაცია ახასიათებს, რის გამოც ორალურად არ ინიშნება. პროარითმიული თვისებისა და QT ინტერვალის გახანგრძლივების მაღალი რისკის გამო, *იბუტილიდი* მხოლოდ სტაციონარულად გამოიყენება.

VI. IV კლასის ანტიარითმიული საშუალებები

IV კლასის ანტიარითმიული საშუალებებია კალციუმის არხების არადიჰიდროპირიდინული ბლოკატორები – *ვერაპამილი* და *დილთიაზემი*. მიუხედავად იმისა, რომ კალციუმის ვოლტაჟდამოკიდებული არხები მრავალ ქსოვილშია ლოკალიზებული, კალციუმის არხების ბლოკატორების ძირითადი ფარმაკოლოგიური ეფექტები მხოლოდ სისხლძარღვების გლუვ კუნთებსა და გულზე ვლინდება. გლუვ კუნთთან შედარებით, *ვერაპამილი* უფრო ძლიერად მოქმედებს გულის კუნთზე, *დილთიაზემს* კი გულსა და გლუვ კუნთზე

თანაბრად ზომიერი მოქმედება ახასიათებს. *ვერაპამილი* და *დილთია ზემი* მხოლოდ ღია, დეპოლარიზებულ, ვოლტაჟდამოკიდებულ კალციუმის არხებს უკავშირდება და აქვეითებს უჯრედში კალციუმის ნაკადის შედინებას. ისინი ხელს უშლის რეპოლარიზაციას მანამდე, სანამ არ დისოცირდება კალციუმის არხიდან, რითიც აქვეითებს მე-4 ფაზის სპონტანურ დეპოლარიზაციას. აქედან გამომდინარე, მათი მოქმედება „მოხმარება-დამოკიდებულია“. *ვერაპამილი* და *დილთია ზემი* ამცირებს გამტარებლობას და ახანგრძლივებს ეფექტურ რეფრაქტერულ პერიოდს კალციუმდამოკიდებულ ქსოვილებში (მაგ.: ატრიოვენტრიკულურ და სინოატრიკულურ კვანძებში. სურათი 20.9). ისინი უფრო ეფექტურია წინაგულოვანი არითმიის დროს, ვიდრე პარკუჭოვანი არითმიის შემთხვევაში. *ვერაპამილი* და *დილთია ზემი* „რე-ენტრიტ“ განპირობებული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიისა და წინაგულების თრთოლვისა და ციმციმის სამკურნალოდ გამოიყენება, პარკუჭების შეკუმშვის სიხშირის შემცირების მიზნით. ორივე მათგანი CYP3A4 იზოენზიმის მეშვეობით ინტენსიურად მეტაბოლიზდება ღვიძლში და ღვიძლის დისფუნქციის დროს აუცილებელია მათი დოზის კორექცია. ისინი CYP3A4-ის ინჰიბიტორების, აგრეთვე, P-გლიკოპროტეინის როგორც სუბსტრატები ისე, ინჰიბიტორებია, ამიტომ მრავალი წამალთშორისი ურთიერთქმედებაც ახასიათებთ.

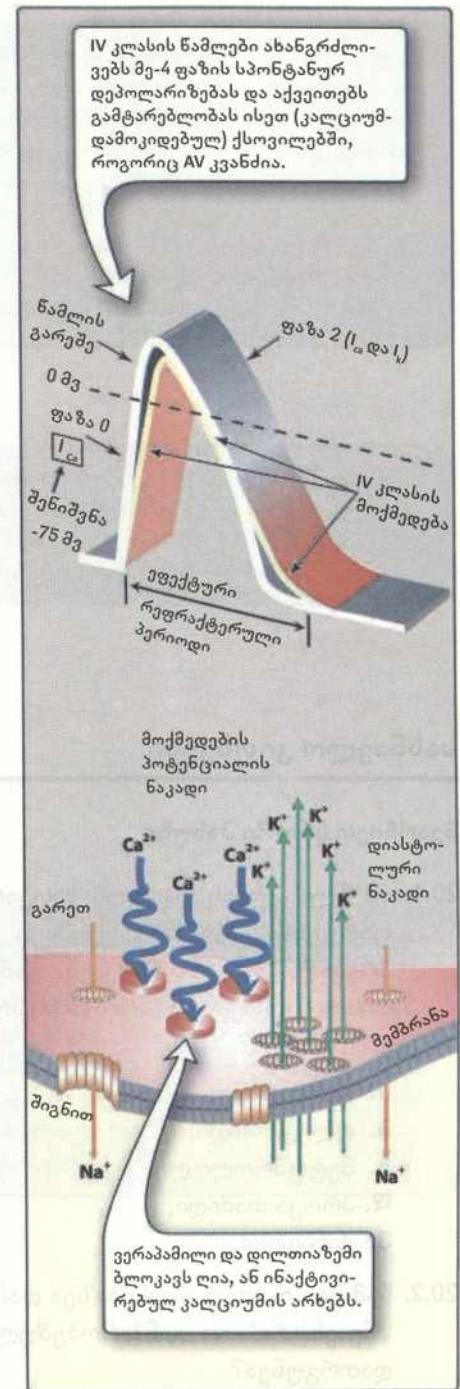
VII. სხვადასხვა ანტიარითმიული საშუალება

ა. დიგოქსინი

დიგოქსინი Na^+K^+ -ატფ-აზას ტუმბოს ინჰიბიტორია. იგი გულის წინაგულებისა და პარკუჭების მიოკარდიოციტებში ამცირებს რეფრაქტერულ პერიოდს, ხოლო ატრიოვენტრიკულურ კვანძში ახანგრძლივებს ეფექტურ რეფრაქტერულ პერიოდსა და ახანგრძლივებს იმპულსების გატარების სიჩქარეს. *დიგოქსინი* წინაგულების ციმციმისა და თრთოლვის დროს გამოიყენება, პარკუჭების შეკუმშვათა სიხშირის კონტროლის მიზნით, თუმცა სიმპათიკური სტიმულაცია ადვილად აბათილებს *დიგოქსინის* მაინჰიბირებელ ეფექტებს. ტოქსიკური კონცენტრაციით გამოყენებისას *დიგოქსინი* იწვევს ექტოპიურ პარკუჭოვან შეკუმშვებს, რაც ხელს უწყობს პარკუჭოვანი ტაქიკარდიისა და ფიბრილაციის განვითარებას [შენიშვნა: წინაგულების ციმციმისა და თრთოლვის დროს შრატში *დიგოქსინის* სასურველი კონცენტრაცია 1.0 – 2.0 ნგ/მლ-ია, ხოლო გულის სისტოლური უკმარისობის დროს – 0.5 – 0.8 ნგ/მლ].

ბ. ადენოზინი

ადენოზინი ბუნებრივი ნუკლეოზიდია, მაგრამ მაღალი დოზებით გამოყენებისას ახანგრძლივებს იმპულსების გატარების სიჩქარეს, აგრეთვე, რეფრაქტერულ პერიოდს და ამცირებს ატრიოვენტრიკულური კვანძის ავტომატიზმს. *ადენოზინი* მწვავე სუპრავენტრიკულური არითმიის სამკურნალო არჩე-



სურათი 20.9

IV კლასის წამლების ეფექტების სქემატური დიაგრამა. I_{Ca} და I_K ტრანსმემბრანული ნაკადია, რომელიც შეესაბამება Ca^{2+} და K^+ მოძრაობას.

ვის პრეპარატია და ის ინტრავენურად ინიშნება. ხასიათდება ტოქსიკურობის დაბალი პოტენციალით, თუმცა ინვეს სახის წამოწმებებს, მკერდის ტკივილსა და ჰიპოტენზიას. ადეროზ-ინი სწრაფად მიიტაცება ერითროციტებისა და ენდოთელური უჯრედების მიერ, ამიტომ იგი ძალზე ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატია (დაახლოებით 10-15 წამი).

გ. მაგნიუმის სულფატი

მაგნიუმი აუცილებელია ნატრიუმის, კალციუმისა და კალიუმის ტრანსპორტისთვის უჯრედის მემბრანების გასწვრივ. იგი აქვეითებს იმპულსის წარმოქმნის სიჩქარეს სინოატრიულურ კვანძში და ახანგრძლივებს მისი მოკარდიუმში გატარების პერიოდს. მაგნიუმის სულფატი მარტივია. ორალურად მიღებისას მას ანტიარითმული ეფექტი არ ახასიათებს, ამიტომ არითმიის სამკურნალოდ ინტრავენურად ინიშნება. მაგნიუმის სულფატი პოტენციურად ფატალური – *torsades de pointes* და დიგოქსინით განპირობებული არითმიების სამკურნალო არჩევის პრეპარატია.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

20.1. 60 წლის ქალს დაუსვეს მოკარდიუმის ინფარქტის დიაგნოზი. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატაგან რომელს გამოიყენებდით პოსტინფარქტული არითმიის პროფილაქტიკის მიზნით?

- ა. დიგოქსინი;
- ბ. ფლეკანიდი;
- გ. მეტოპროლოლი;
- დ. პროკანიამიდი;
- ე. ქინიდინი.

20.2. წამლის რომელ თვისებაზეა დამოკიდებული „რე-ენტრი“-ით განპირობებული არითმიის დათრგუნვა?

- ა. ატრიოვენტრიკულურ კვანძზე ვაგომიმეტიური გავლენა;
- ბ. β-ადრენორეცეპტორების ბლოკადა;
- გ. ცალმხრივი ბლოკადის ორმხრივ ბლოკადად გარდაქმნის უნარი;
- დ. წინაგულეში გამტარებლობის გახანგრძლივება;
- ე. ატრიოვენტრიკულურ კვანძზე ატროპინის მსგავსი გავლენა.

სწორი პასუხია გ: β-ბლოკატორები, მაგ: მეტოპროლოლი, ხელს უშლის პოსტინფარქტული არითმიის განვითარებას. პასუხებში მოცემული სხვა არც ერთი პრეპარატი არ არის ეფექტური ინფარქტის შემდგომი არითმიის პროფილაქტიკისთვის. ფლეკანიდის გამოყენება არ შეიძლება გულის სტრუქტურული დაავადებების დროს.

სწორი პასუხია გ: თანამედროვე თეორიის მიხედვით „რე-ენტრი“ არითმია განპირობებულია გულის კუნთის დაზიანებულ უბანში გამტარებლობის მხოლოდ ერთმხრივი შენელებით. შესაბამისად, წამალი, რომელიც ნებისმიერი მიმართულებით აფერხებს გამტარებლობას „რე-ენტრი“ არითმიის სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა. I კლასის ანტიარითმული პრეპარატები, კერძოდ კი ლიდოკაინი, ორმხრივი მიმართულებით აფერხებს იმპულსის გატარებას. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა არც ერთი პრეპარატი არ ახდენს უშუალო გავლენას გამტარებლობის მიმართულებაზე, ამასთანავე ისინი ვერ აინიშნებენ გამტარებლობას გულის კუნთის დაზიანებულ უბანში.

20.3. 57 წლის მამაკაცს უტარდება წინაგულოვანი არითმიის მკურნალობა. იგი უჩივის პირის სიმშრალეს, მხედველობის დაბინდვას და შარდვის გაძნელებას. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიარითმიული საშუალებებიდან რომელს ახასიათებს ზემოთ აღწერილი გვერდითი მოვლენები?

- ა. მეტოპროლოლი;
- ბ. დიჰოპირამიდი;
- გ. დრონედარონი;
- დ. სოტალოლი.

20.4. 58 წლის ქალს ქრონიკული პარკუჭოვანი არითმიის მკურნალობა უტარდება. მკურნალობის დაწყებიდან ერთი კვირის შემდეგ მას განუვითარდა ძლიერი ტკივილები ეპიგასტრიუმში და გულძმარვა. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიარითმიული საშუალებებიდან რომელი იწვევს მსგავს სიმპტომებს?

- ა. ამიოდარონი;
- ბ. დიგოქსინი;
- გ. მექსილეტინი;
- დ. პროპანოლოლი;
- ე. ქინიდინი.

20.5. 78 წლის ქალს ახლახან დაუდგინდა წინაგულების ციმციმი (ფიბრილაცია). ამჟამად, მას არ აქვს გამოხატული კლინიკური სიმპტომები შემანუბნებელი გულის ფრიალისა და დადლილობის სახით. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიარითმიული საშუალებებიდან რომლის დანიშვნაა მიზანშეწონილი პაციენტისათვის გულიცემის სიხშირის ამბულატორიული მართვისთვის?

- ა. ამიოდარონი;
- ბ. დრონედარონი;
- გ. ესმოლოლი;
- დ. ფლეკანიდი;
- ე. მეტოპროლოლი.

20.6. ქვემოთ ჩამოთვლილ მტკიცებულებათაგან რომელია სწორი წინაგულების ფიბრილაციის დროს დიგოქსინის გამოყენებასთან დაკავშირებით?

- ა. დიგოქსინი იწვევს ვოლტაჟდამოკიდებულ კალციუმის არხების ბლოკირებას;
- ბ. დიგოქსინი გამოიყენება რითმის კონტროლისთვის წინაგულების ფიბრილაციის დროს;

სწორი პასუხია ბ: აღნიშნული სიმპტომები – პირის სიმშრალე, მხედველობის დაბინდვა და შარდვის გაძნელება – ანტიქოლინერგული არასასურველი მოვლენებია, რომლებიც დამახასიათებელია I ა კლასის ანტიარითმიული საშუალებებისთვის (ამ შემთხვევაში დიჰოპირამიდისთვის). პასუხებში ჩამოთვლილ სხვა არც ერთ პრეპარატს ანტიქოლინერგული მოვლენები არ ახასიათებს.

სწორი პასუხია გ: პაციენტს აღენიშნება მექსილეტინის კლასიკური გვერდითი მოვლენები. პასუხებში ჩამოთვლილი არც ერთი სხვა პრეპარატი არ იწვევს დისპეპსიის სიმპტომებს.

სწორი პასუხია ე: გულისცემის სიხშირის კონტროლი შესაძლებელია მხოლოდ ე და გ პრეპარატებით. პასუხებში მოცემული სხვა დანარჩენი პრეპარატები ატრიალური ფიბრილაციის დროს რითმის საკონტროლოდ ინიშნება. ესმოლოლი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება, ამიტომ ამბულატორიულ პაციენტს უნდა დაენიშნოს მეტოპროლოლი.

სწორი პასუხია დ: დიგოქსინი $\text{Na}/\text{K}/\text{ATP}$ ტუმბოზე მოქმედებს. იგი აქვეითებს იმპულსის გატარების სიჩქარეს ატრიალურ კვანძში და წინაგულების ფიბრილაციის დროს გამოიყენება გულისცემის სიხშირის კონტროლისთვის (და არა რითმის საკონტროლოდ). წინაგულოვანი ფიბრილაციის დროს გამოიყენება დიგოქსინი მისი უარყოფითი ქრონოტროპული

- ბ. დიგოქსინი ზრდის გამტარებლობის სიჩქარეს ატრიო-ვენტრიკულურ კვანძში;
- დ. წინაგულების ციმციმის დროს პლაზმაში დიგოქსინის სასურველი კონცენტრაცია 1-2 ნგ/მლ-ია.

20.7. ქვემოთ ჩამოთვლილ მოვლენათაგან რომელი არ არის ამიოდარონის არასასურველი გვერდითი მოვლენა?

- ა. ცინქონიზმი;
- ბ. ჰიპოთირეოიდიზმი;
- გ. ჰიპერთირეოიდიზმი;
- დ. ფილტვის ფიბროზი;
- ე. კანის ლურჯი შეფერილობა.

20.8. ჩამოთვლილ არითმიათა შორის რომელი ტიპის არითმიის სამკურნალო საშუალებაა ლიდოკაინი?

- ა. პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია;
- ბ. წინაგულების ციმციმი (ფიბრილაცია);
- გ. წინაგულების თრთოლვა (ფლატერი);
- დ. პარკუჭოვანი ტაქიკარდია.

20.9. წინაგულოვანი ფიბრილაციის გამო, ექიმმა უნდა დაიწყოს რითმის მაკონტროლირებელი მკურნალობა. ჩამოთვლილ დაავადებებს შორის რომელი თანხმლები დაავადების შემთხვევაში შესაძლებელი ფლექაინიდის დანიშვნა ამ მიზნით?

- ა. ჰიპერტენზია;
- ბ. მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია;
- გ. კორონარული არტერიის დაავადება;
- დ. გულის უკმარისობა.

20.10. დრონედარონთან მიმართებაში რომელი მტკიცებულებაა სწორი?

- ა. დრონედარონი ამიოდარონზე ეფექტურია;
- ბ. დრონედარონი არ ახანგრძლივებს QT ინტერვალს;
- გ. წინაგულების მდგრადი ფიბრილაციის, ან სიმტომატური გულის უკმარისობის შემთხვევაში დრონედარონი ზრდის ლეტალობის რისკს;
- დ. დრონედარონის გამოყენებისას არ არის აუცილებელი ლვიძლის ფუნქციური სინჯების კონტროლი

ეფექტის გამო, რომლის განვითარებასაც ესაჩიროება 1-2 ნგ/მლ-ის ტოლი პლაზმური კონცენტრაცია.

სწორი პასუხია ა: ცინქონიზმი სიმპტომების ერთობლიობაა (თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა და ყურებში ხმაური) და ის ქინიდინისთვის არის დამახასიათებელი. პასუხებში მოცემული სხვა ყველა დანარჩენი მოვლენა ამიოდარონის არასასურველი გვერდითი მოვლენებია.

სწორი პასუხია დ: ლიდოკაინი უმნიშვნელოდ მოქმედებს წინაგულების, ან ატრიოვენტრიკულური კვანძის ქსოვილზე, ამიტომ მხოლოდ პარკუჭოვანი არითმიების, მაგ.: პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის, სამკურნალოდ გამოიყენება.

სწორი პასუხია ა: გულის სტრუქტურული დაავადებებით ავადმყოფი პაციენტების შემთხვევაში, ფლექაინიდი ზრდის უეცარი სიკვდილის რისკს, ამიტომ ჩამოთვლილ დაავადებათაგან მხოლოდ ჰიპერტენზიის დროს შეიძლება მისი გამოყენება. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა ყველა დანარჩენი დაავადება გულის სტრუქტურული დაავადებებია.

სწორი პასუხია გ: დრონედარონი არ არის ამიოდარონივით ეფექტური. დრონედარონი ახანგრძლივებს QT ინტერვალს. დრონედარონის გამოყენებისას აუცილებელია ლვიძლის ფუნქციის კონტროლი, რადგან მას ახასიათებს ლვიძლის უკმარისობის გამონვების უნარი. სიკვდილის მაღალი რისკის გამო, დრონედარონის მოხმარება არ შეიძლება წინაგულების მდგრადი ფიბრილაციის, ან გულის სიმპტომატიკური უკმარისობით დაავადებული პაციენტებისთვის.

სტენოკარდიის სამკურნალო ანტიანგინალური საშუალებები

კრისტინ მელქეიანი

I. შესავალი

კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზული დაავადება, რომელსაც კორონარული არტერიების დაავადებას (CAD), ან გულის იშემიურ დაავადებას (IHD) უწოდებენ, სიკვდილის ყველაზე ხშირი მიზეზია მთელ მსოფლიოში. კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზულმა დაზიანებამ შესაძლოა, გამოიწვიოს გულის სისხლით მომარაგების შეფერხება, რაც მიოკარდიუმში ბალანსს არღვევს ჟანგბადის მიწოდებასა და მასზე მოთხოვნილებას შორის, ეს კი სტაბილური სტენოკარდიის, მწვავე კორონარული სინდრომის (მიოკარდიუმის ინფარქტი), ან არასტაბილური სტენოკარდიის სახით ვლინდება. გულის სისხლით მომარაგებას გვირგვინოვანი არტერიების გლუვი კუნთის სპაზმიც აფერხებს, ეს კი განაპირობებს მიოკარდიუმის პერფუზიის დაქვეითებას, იშემიასა და სტენოკარდიულ ტკივილს.

ტიპურ სტენოკარდიას ახასიათებს უეცარი, ძლიერი, მოჭერი-თი ხასიათის ტკივილი მკერდის არეში, ირადიაციით კისრის, ქვედა ყბის, ზურგისა და მხრის მიდამოებში. პაციენტებს შეიძლება აღენიშნებოთ სუნთქვის გაძნელება, ან ატიპური სიმპტომები, როგორებიც არის საკვების მონელების დარღვევა, გულისრევა, ლებინება, ან ოფლიანობა. მიოკარდიუმის იშემიის ხანმოკლე, გარდამავალი, თვითგანკურნებადი ეპიზოდები (სტაბილური სტენოკარდია) არ იწვევს უჯრედების კვდომას. თუმცა, მწვავე კორონარული სინდრომი და მიოკარდიუმის ქრონიკული იშემია საბოლოოდ განაპირობებს გულის ფუნქციის დარღვევას, გულის უკმარისობას, არითმიასა და უეცარ სიკვდილს.

გულის იშემიური დაავადებითა და სტენოკარდიით ავადმყოფი ყველა პაციენტის მკურნალობისას საჭიროა საერთაშორისო რეკომენდაციების (გაიდლაინების) გათვალისწინება. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული ავადობისა და სიკვდილიანობის შემცირების მიზნით, ყურადღება უნდა გამახვილდეს ცხოვრების წესის შეცვლასა (თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტა, ფიზიკური აქტივობის ზრდა, სხეულის წონის რეგულირება) და სხვა რისკ-ფაქტორებზე (დიაბეტი, ჰიპერტენზია, დისლიპიდემია). სურათზე 21.1. მოცემულია სტაბილური სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალებები.

21

ბლოკატორები

ატელოლი ტანოკამიდი
ბისოპროლოლი ზეპატა
მეტოპროლოლი ლოპრესოლი, ტოპროლ XL
პროპრანოლოლი ინდეგალი, ინდეგალ LA

კალციუმის არხების ბლოკატორები (დიჰიდროპირიდინები)

ამლოდიპინი ნოვასკი
ფელოდინი პლანდელი
ნიფედინი პროპარდია

კალციუმის არხების ბლოკატორები (არადიჰიდროპირიდინები)

დილთიაზემი კარდინაში
ვერაპამილი კალანი, იზოპტინი

ნიტრატები

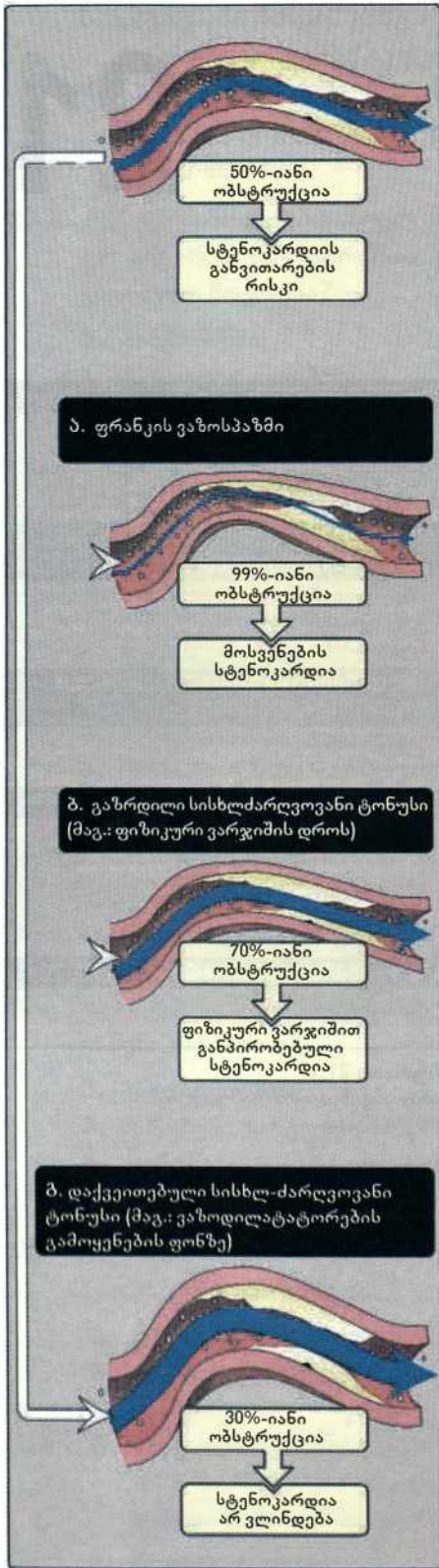
ნიტროგლიცერინი ნიტრო-ბიდი, ნიტრო-დუმი, ნიტროლიგვალ, ნიტროსტატი
იზოსორბიდ დინიტრეტი დილატრატა-SR, იზორდინი
იზოსორბიდ მონონიტრეტი იმდუმი, ისმო

ნატირუმის არხების ბლოკატორი

რანოლაზინი რანედას

სურათი 21.1

ანტიანგინალური საშუალებები.



სურათი 21.2

სისხლის მოძრაობა კორონარულ არტერიაში ნაწილობრივ დახშული ათეროსკლეროზული ფოლაქით.

II. სტენოკარდიის ტიპები

განასხვავებენ სტენოკარდიის 3 ძირითად ტიპს: 1) სტაბილური, დატვირთვის, კლასიკური ანუ ტიპური სტენოკარდია; 2) არასტაბილური სტენოკარდია; 3) პრინციპეტალის ანუ ვარიანტული, ვაზოსპასტური – მოსვენების სტენოკარდია. ისინი გამოწვეულია ჟანგბადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნილების ზრდისა და მიოკარდიუმის პერფუზიის დაქვეითების სხვადასხვა კომბინაციით.

ა. სტაბილური სტენოკარდია, დატვირთვის სტენოკარდია, კლასიკური, ან ტიპური სტენოკარდია

სტენოკარდიის ყველაზე გავრცელებული სახეა სტაბილური სტენოკარდია, რომელსაც ტიპურ სტენოკარდიას უწოდებენ. მას ახასიათებს წვის, სიმძიმის ან მოჭერითი ხასიათის ხანმოკლე ტკივილი მკერდის არეში. ზოგჯერ იშემიის ეპიზოდი „ატიპურად“ მიმდინარეობს, უკიდურესი დაღლილობის შეგრძნებით, გულისრევით ან ოფლიანობით, ხოლო ზოგჯერ სრულიად უსიმპტომოდ, რასაც „ჩუმ სტენოკარდიას“ უწოდებენ. ატიპური გამოვლინებები განსაკუთრებით ხშირია ქალებში, დიაბეტთან პაციენტებსა და ხანდაზმულებში.

კლასიკური სტენოკარდია იწვევს კორონარული პერფუზიის დაქვეითებას, რაც ათეროსკლეროზული გვირგვინოვანი არტერიების ფიქსირებული ობსტრუქციით არის განპირობებული. ჟანგბადზე გაზრდილი მოთხოვნილების შემთხვევაში (მაგ.: ფიზიკური ვარჯიში, ემოციური სტრესი და მღელვრება, ან ნებისმიერი სხვა ფაქტორი, რომელიც აძლიერებს გულის მუშაობას) გულის სისხლით მომარაგება ვერ იზრდება ფიქსირებული ობსტრუქციის გამო, ამიტომ ამ დროს გული დაუცველი ხდება იშემიისაგან (სურათი 21.2). ტიპური სტენოკარდიული შეტევა სწრაფად იხსნება მოსვენების, ან ნიტროგლიცერინის მიღების შემდეგ. „სტაბილური სტენოკარდიის“ დროს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში უცვლელი რჩება გულმკერდის ტკივილის ინტენსივობა და მისი გამომწვევი მიზეზების მოდელი.

ბ. არასტაბილური სტენოკარდია

არასტაბილური სტენოკარდია შუალედური საფეხურია სტაბილურ სტენოკარდიასა და მიოკარდიუმის ინფარქტს შორის. არასტაბილური სტენოკარდიის დროს იზრდება ტკივილის სიხშირე, ხანგრძლივობა და ინტენსივობა და მის გამომწვევას სულ უფრო და უფრო ნაკლები დატვირთვა ესაჭიროება. მოსვენების პერიოდში 20 წთ-ზე ხანგრძლივი შეტევა, ნებისმიერი ახლად განვითარებული შეტევა, მზარდი ინტენსივობის („კრეშენდოს“ ტიპის) შეტევა, ან უეცრად განვითარებული სუნთქვის უკმარისობა არასტაბილური სტენოკარდიის მაჩვენებელია. სიმპტომების მოხსნა არ ხერხდება არც მოსვენებით და არც ნიტროგლიცერინის მიღებით. არასტაბილური სტენო-

კარდია მწვავე კორონარული სინდრომის ერთ-ერთი ფორმაა. პროგრესირებისა და მიოკარდიუმის ინფარქტში გადაზრდის, აგრეთვე, უცარი სიკვდილის პრევენციის მიზნით, საჭიროა პაციენტის დაუყოვნებლივი ჰოსპიტალიზაცია და სასწრაფო აგრესიული მკურნალობა.

გ. პრინცმეტალის, ანუ ვარიანტული, ვაზოსპასტური სტენოკარდია

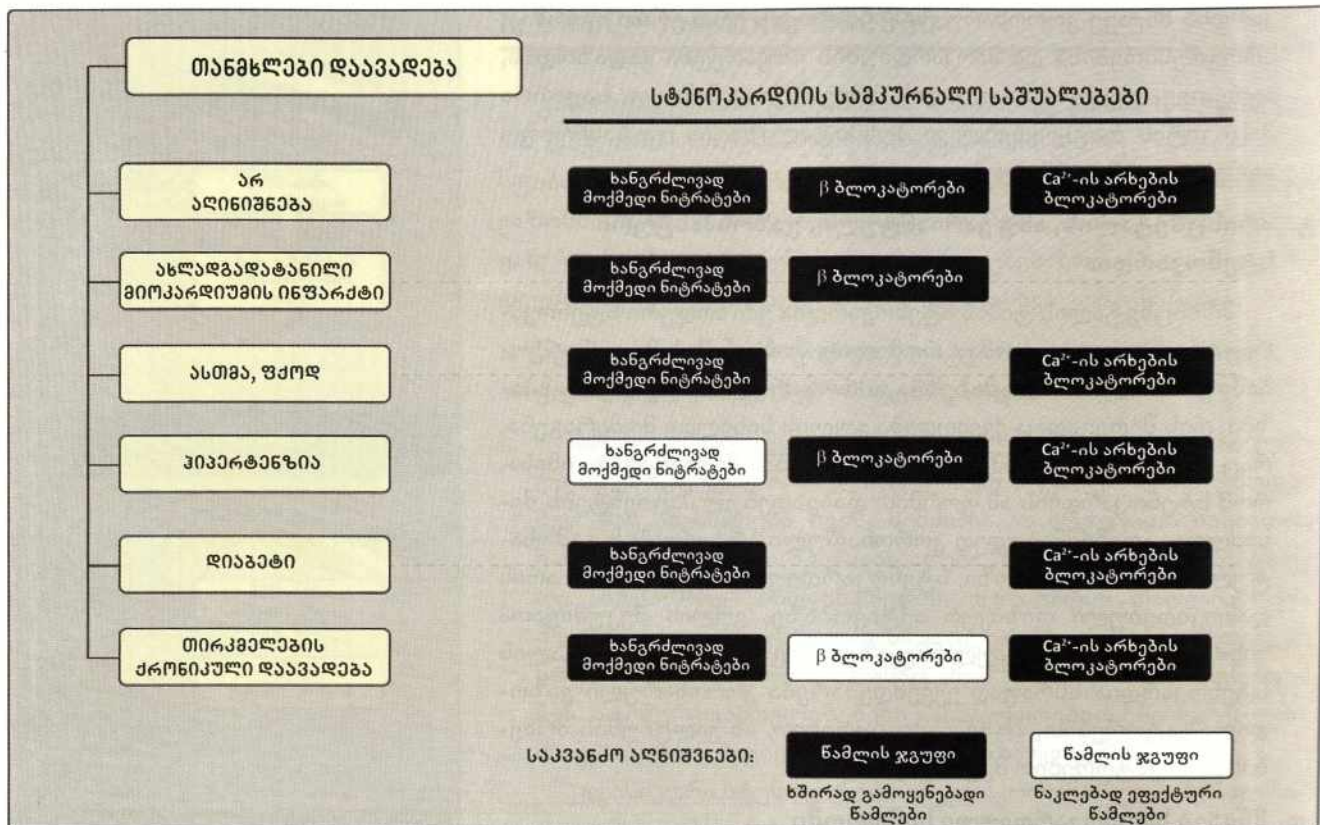
პრინცმეტალის ტიპის სტენოკარდია ეპიზოდური სტენოკარდიის უჩვეულო ფორმაა, რომელიც მოსვენების მდგომარეობაში ვითარდება. მისი მიზეზია კორონარული არტერიების სპაზმი, რის შედეგადაც ქვეითდება გულის სისხლით მომარაგება, რაც სხვადასხვა სიმპტომით ვლინდება. მიუხედავად იმისა, რომ სტენოკარდიის ამ ფორმით დაავადებულ პაციენტებს შესაძლოა, აღენიშნებოდეთ კორონარული არტერიების გამოხატული ათეროსკლეროზი, სტენოკარდიული შეტევები არ არის დამოკიდებული ფიზიკურ აქტივობაზე, გულის შეკუმშვათა სიხშირესა ან არტერიულ წნევაზე. ზოგადად, პრინცმეტალის სტენოკარდია სწრაფად ექვემდებარება კორონარული ვაზოდილატატორებით, *ნიტროგლიცერინით*, ან კალციუმის არხების ბლოკატორებით მკურნალობას.

დ. მწვავე სტენოკარდიული სინდრომი

მწვავე კორონარული სინდრომი გადაუდებელი მდგომარეობაა, რომელიც ზოგადად, ათეროსკლეროზული ფოლაქის გასკდომისა და კორონარული არტერიების სრული, ან ნაწილობრივი თრომბოზის შედეგად ვითარდება. უმრავლეს შემთხვევაში, ათეროსკლეროზული ფოლაქის გასკდომის დროს აქტიურდება თრომბოციტების აგრეგაცია, აგრეთვე, ვლინდება ვაზოკონსტრიქცია. ეს პროცესები მთავრდება ინტრალუმინური თრომბოზითა და სისხლძარღვის ოკლუზიით. თუ თრომბი ახშობს სისხლძარღვის სანათურის დიდ ნაწილს, ან თუ არ ჩატარდება ოკლუზიის სანინაალმდეგო მკურნალობა, მაშინ ვითარდება მიოკარდიუმის ნეკროზი. მიოკარდიუმის ინფარქტის (ნეკროზის) შემთხვევაში, სისხლის შრატში იზრდება ბიომარკერების, ტროპონინებისა და კრეატინკინაზების რაოდენობა. მწვავე კორონარული სინდრომი შეიძლება გამოვლინდეს მიოკარდიუმის ინფარქტით – ST სეგმენტის ცდომით ან ST-სეგმენტის ცდომის გარეშე, აგრეთვე, არასტაბილური სტენოკარდიით [შენიშვნა: არასტაბილური სტენოკარდიის დროს მიოკარდიუმის ნეკროზის მარკერების მომატება არ აღინიშნება].

III. მკურნალობის სტრატეგია

სტაბილური სტენოკარდიის სამკურნალოდ, მონო ან კომბინირებული თერაპიის სახით ოთხი ფარმაცოლოგიური ჯგუფის წამლები გამოიყენება: β -ადრენობლოკატორები, კალციუმის არხების



სურათი 21.3

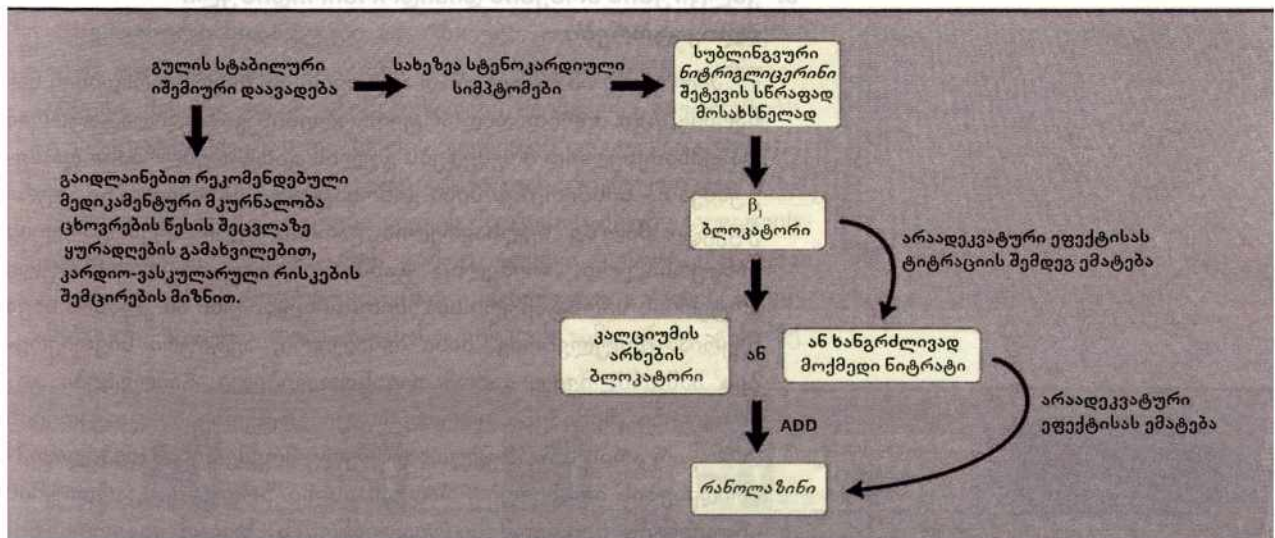
სტენოკარდიის მკურნალობა პაციენტებისა თანმხლები დაავადებებით.

ბლოკატორები, ორგანული ნიტრატები და ნატრიუმის არხების ბლოკატორი *რანოლაზინი* (სურათი 21.1). ეს ნივთიერებები მოქმედებს სისხლის არტერიულ წნევაზე, გულისცემის სიხშირეზე, გულის კუნთის კუმშვაობაზე, პრედატვირთვასა და პოსტდატვირთვაზე და ხელს უწყობს მიოკარდიუმში ჟანგბადის მიწოდებასა და მოთხოვნილებას შორის წონასწორობის აღდგენას. სურათზე 21.3 წარმოდგენილია სტენოკარდიის მკურნალობა პაციენტებისა, რომელთაც აღნიშნებათ თანმხლები დაავადებები, ხოლო სურათზე 21.4 წარმოდგენილია სტაბილური სტენოკარდიის მკურნალობის ალგორითმი.

IV. β-ადრენორეცეპტორების მაგლოპირებელი საშუალებები

β-ბლოკატორები აქვეითებს მიოკარდიუმის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე გულის β₁ რეცეპტორების ინჰიბირების გზით. მათი ზემოქმედებით იკლებს გულის შეკუმშვათა სიხშირე, სუსტდება გულის კუნთის შეკუმშვის სიმძლავრე, მცირდება წუთმოცულობა და არტერიული წნევა. β-ბლოკატორები ამცირებს მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის მოხმარებას, როგორც ფიზიკური აქტივობისას ისე, მოსვენებულ მდგომარეობაში. შესაბამისად, ისინი ამცირებს

სტენოკარდიული შეტევების სიხშირესა და ტკივილის ინტენსივობას. დაძაბვის სტენოკარდიის დროს β -ადრენობლოკატორები ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის გაუმჯობესების მიზნით ინიშნება. უკუჩვენების არარსებობის შემთხვევაში, ნებისმიერი პაციენტისთვის რეკომენდებულია β -ადრენობლოკატორების გამოყენება ანტიანგინალური საწყისი თერაპიისთვის [შენიშვნა: ეს არ ვრცელდება ვაზოსპასტურ სტენოკარდიაზე, რომლის დროსაც β -ადრენობლოკატორები არა თუ არაეფექტურია, უფრო მეტიც, შესაძლოა, გააუარესოს სიმპტომატიკა]. გადატანილი ინფარქტის შემთხვევაში β -ადრენობლოკატორები ამცირებს ინფარქტის განმეორებისა და სიკვდილის რისკს. ისინი ჰიპერტენზიისა და განდევნის დაბალი ფრაქციით მიმდინარე გულის უკმარისობის დროსაც ამცირებს სიკვდილიანობის მაჩვენებელს. სტენოკარდიისა და მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს არ არის რეკომენდებული შინაგანი სიმპატომიმეტიური აქტივობით მახასიათებელი β -ადრენობლოკატორების გამოყენება (მაგ.: *პინდოლოლი*). პროპრანოლოლი β -ადრენობლოკატორების პროტოტიპული პრეპარატია (**იხ. მე-7 თავი**). იგი არ არის კარდიოსელექციური (აინჰიბირებს როგორც β_1 ისე, β_2 ადრენორეცეპტორებს), ამიტომ უპირატესობა კარდიოსელექციურ β_1 ბლოკატორებს ენიჭება (მაგ.: *მეტოპროლოლი* ან *ატენოლოლი*) [შენიშვნა: ნებისმიერი β -ბლოკატორის მაღალი დოზები არასელექციურია, ამიტომ შესაძლოა, β_2 რეცეპტორებიც დათრგუნოს). აღსანიშნავია, რომ უკუნაჩვენებია β ბლოკატორების გამოყენება მძიმე ბრადიკარდიის დროს, ხოლო დიაბეტის, პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებისა და ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს რეკომენდებულია მათი დანიშვნა მხოლოდ უმკაცრესი მეთვალყურეობის ქვეშ. უკუნაჩვენებია არასელექციური β -ბლოკატორების დანიშვნა ასთმის დროს [შენიშვნა: სტენოკარ-



სურათი 21.4

სტაბილური სტენოკარდიის მკურნალობის ალგორითმი.

დიის შეტევის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და მძიმე ჰიპერტენზიის განვითარების რისკის გამო, დაუშვებელია β -ბლოკატორებით მკურნალობის სწრაფად შეწყვეტა. რეკომენდებულია მათი დოზის 2-3 კვირის განმავლობაში ნელ-ნელა, თანდათან შემცირება].

V. კალციუმის არხების ბლოკატორები

კუნთის შეკუმშვას დიდად განაპირობებს კალციუმი. ჰიპოქსიით განპირობებული მემბარნის დეპოლარიზაციის გამო, იშემიის დროს გაძლიერებულია კალციუმის შედინება უჯრედში, ეს კი ზრდის ადენოზინ ტრიფოსფატის მომხმარებელი ფერმენტების აქტივობას, რის შედეგადაც იფიტება ენერგეტიკული მარაგი და ღრმავდება იშემია. კალციუმის არხების ბლოკატორები იცავს ქსოვილს გულის კუნთს კორონარული თუ სისტემური არტერიების გლუვ კუნთებში კალციუმის შედინების ინჰიბირებით. კალციუმის არხების ნებისმიერი ბლოკატორი არტერიოდილატატორია, ამიტომ ისინი აქვეითებს გლუვი კუნთების ტონუსსა და პერიფერიულ რეზისტენტობას. აღნიშნული საშუალებები უშუალოდ მოქმედებს პერიფერიული და კორონარული არტერიოლების რეზისტენტობაზე. დაძაბვის სტენოკარდიის დროს ისინი აქვეითებს მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის მოხმარებას, სისხლძრღვთა რეზისტენტობისა და, შესაბამისად, გულზე პოსტდატვირთვის შემცირების გზით. ვაზოსპასტური სტენოკარდიის დროს მათ ეფექტურობას განაპირობებს კორონარული არტერიების რელაქსაცია-დილატაცია [შენიშვნა: *ვერაპამილი* უპირატესად მიოკარდიუმზე მოქმედებს, *ამლოდიპინი* კი უპირატესად პერიფერიული სისხლძარღვების გლუვ კუნთებზე. რაც შეეხება *დილთიაზემს*, მისი პოზიცია შუალედურია ამ პრეპარატებს შორის]. კალციუმის არხების ნებისმიერი ბლოკატორი აქვეითებს არტერიულ წნევას.

ა. კალციუმის არხების დიჰიდროპირიდინული ბლოკატორები

ამლოდიპინი ორალურად აქტიური დიჰიდროპირიდინის ნაწარმია, იგი ძირითადად არტერიოლების ვაზოდილატატორია და უმნიშვნელოდ მოქმედებს გულის გამტარებლობასა და შეკუმშვათა სიხშირეზე. მისი გამოხატული ვაზოდილატაციური ეფექტი ძალზე ხელსაყრელია ვარიანტული სტენოკარდიის სამკურნალოდ, რომელიც განპირობებულია კორონარული არტერიის სპონტანური სპაზმით. ნიფედპინი ამ კლასის სხვა წევრია. ჩვეულებრივ, მისი ორალური, აქტიური ნივთიერების ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ტაბლეტები გამოიყენება [შენიშვნა: კორონარული არტერიების დაავადების დროს არ არის სასურველი ხანმოკლე მოქმედების დიჰიდროპირიდინების მოხმარება, რადგან ისინი ზრდის მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ სიკვდილიანობას, ხოლო ჰიპერტენზიულ პაციენტებში კი, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარების რისკს].

ბ. კალციუმის არხების არადიჰიდროპირიდინი ბლოკატორები

ვერაპამილი ასუსტებს გულის ატრივენტრიკულურ გამტარებლობას, ამცირებს გულის შეკუმშვას სიხშირეს, ასუსტებს გულის კუნთის შეკუმშვის სიმძლავრეს, აქვეითებს არტერიულ წნევას და გულის კუნთის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე. *ამლოდიპინის* განსხვავებით, *ვერაპამილი* მნიშვნელოვანი უარყოფითი ინოტროპული ეფექტით ხასიათდება, თუმცა უფრო სუსტი ვაზოდილატატორია. უკუნაჩვენებია *ვერაპამილის* გამოყენება გულის ფუნქციური უკმარისობის, ან ატრიოვენტრიკულური გამტარებლობის დარღვევის დროს.

დილთიაზემი ახანგრძლივებს ატრიოვენტრიკულურ გამტარებლობას და ამცირებს სინუსური კვანძის განმუხტვას სიხშირეს. იგი კორონარული არტერიების ვაზოდილატატორიცაა. *დილთიაზემი* ამცირებს კორონარული არტერიების სპაზმს, ამიტომ ვარიანტული სტენოკარდიის ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა. უარყოფითი ინოტროპული ეფექტის გამო, კალციუმის არხების არადიჰიდროპირიდინულმა ბლოკატორებმა შესაძლოა, დაამძიმოს გულის უკმარისობის მიმდინარეობა, ამიტომ ამ დროს მათი გამოყენება არ არის რეკომენდებული.

VI. ორგანული ნიტრატები

ეს ნაერთები ამცირებს მიოკარდიუმის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე, რაც იწვევს სიმპტომების გაუმჯობესებას. ისინი ეფექტურია სტაბილური, არასტაბილური და ვარიანტული სტენოკარდიის დროს.

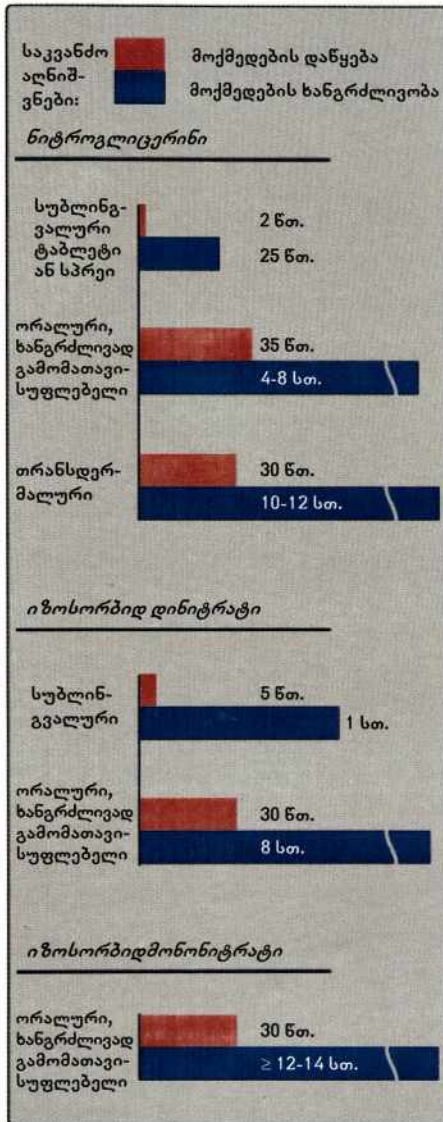
ა. მოქმედების მექანიზმი

ორგანული ნიტრატები აფართოებს კორონარულ არტერიებს. უჯრედის შიგნით ისინი ჯერ ნიტრიტის იონად გარდაიქმნება, შემდეგ კი აზოტის ოქსიდად, რომელიც ააქტიურებს გუანილატციკლაზას და ზრდის უჯრედის ციკლური გუანოზინმონოფოსფატის (გმფ) კონცენტრაციას. ციკლური გუანოზინმონოფოსფატის მატება იწვევს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის დეფოსფორილაციას, რის გამოც გლუვი კუნთი დუნდება (**სურათი 21.5**). ნიტრატები (მაგ.: *ნიტროგლიცერინი*), ასევე მსხვილი ვენების დილატაციასაც იწვევს, ამცირებს გულზე



სურათი 21.5

ნიტრატებისა და ნიტრიტების ეფექტები გლუვ კუნთზე. ცგმფ- ციკლური გუანოზინი 3',5' მონოფოსფატი.



სურათი 21.6

ზოგიერთი ორგანული ნიტრატის პიკური ეფექტის განვითარების დრო და მოქმედების ხანგრძლივობა.

პრედატვირთვას (ვენური სისხლის დაბრუნება გულისკენ) და შესაბამისად, აქვეითებს გულის მუშაობას. მიჩნეულია, რომ ეს არის მათი ანტიანგინური მოქმედების ძირითადი მექანიზმი: ნიტრატები აფართოებს კორონარულ სისხლძარღვებს და აუმჯობესებს მიოკარდიუმის სისხლით მომარაგებას.

ბ. ფარმაკოკინეტიკა

ნიტრატები ერთმანეთისგან განსხვავდება მოქმედების დაწყების დროითა და ელიმინაციის ინტენსივობით. მოქმედების დაწყების დრო ვარირებს 1 წუთიდან (ნიტროგლიცერინი) 30 წუთამდე (იზოსორბიდ მონონიტრატი) (სურათი 21.6). ნიტროგლიცერინის სუბლინგვური ტაბლეტი (ან სპრეი) არჩევის პრეპარატია ვარჯიშით, ან ემოციური სტრესით განპირობებული სტენოკარდიული შეტევის მოსახსნელად. სტენოკარდიით დაავადებულ პაციენტებს მუდმივად თან უნდა ჰქონდეთ ნიტროგლიცერინი, უეცრად განვითარებული მწვავე შეტევის მოსახსნელად. ნიტროგლიცერინის მნიშვნელოვანი ღვიძლისმიერი პრესისტემური ელიმინაცია ახასიათებს. ამის თავიდან აცილების მიზნით, პრეპარატის მიღება ჩვეულებრივ სუბლინგვურად, ან ტრანსდერმულად ხორციელდება. ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის მიმართ მდგრადობის გამო, იზოსორბიდ მონონიტრატს უკეთესი ბიოშელწევადობა და უფრო ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს. ორალურად მიღებული იზოსორბიდ დინიტრატი ანტიანგინალური აქტივობით გამორჩეულ ორ მონონიტრატს წარმოქმნის.

გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

თავის ტკივილი ნიტრატების ყველაზე გავრცელებული არასასურველი გვერდითი მოვლენაა. ორგანული ნიტრატების მაღალი დოზები იწვევს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიას, სახის ჰიპერემიასა და ტაქიკარდიას. ფოსფორიკისთერაზას ინჰიბიტორები, მაგ.: სილდენაფილი, აძლიერებს ნიტრატების მოქმედებას. სახიფათო ჰიპოტენზიის თავიდან აცილების მიზნით, დაუშვებელია ამ ორი პრეპარატის ერთად დანიშვნა.

სისხლძარღვების დესენსიტიზაციის გამო, ნიტრატების ვაზოდილატაციური ეფექტის მიმართ სწრაფად ვითარდება ტოლერანტობა. ტოლერანტობის თავიდან აცილება შესაძლებელია ნიტრატისგან „თავისუფალი ინტერვალის“ ყოველდღიური დაცვით, რადგან ინტერვალის დაცვა ნაშლის მიმართ მგრძნობელობის აღდგენის საშუალებას იძლევა. ნიტრატისგან „თავისუფალი ინტერვალის“ (ჩვეულებრივ 10-12 საათი) უმჯობესია დაემთხვეს ღამის საათებს, ვინაიდან, ამ დროს ქვეითდება გულის მოთხოვნილება ჟანგბადზე. ნიტროგლიცერინის ემულასტროს მოხმარების ხანგრძლივობა 12 საათია. დროის ამ მონაკვეთის გასვლის შემდეგ პაციენტმა ის უნდა მოიხსნას 12 საათით. ვარიანტული სტენოკარდია ძირითადად დილით ადრე ვითარდება, რადგან ეს დრო კატექოლამინების ცირკადულ სეკრეციის პიკს ემთხვევა. ამდენად, ნიტრატებისგან თავისუფ-

ფალი ინტერვალი აღნიშნული პაციენტების შემთხვევაში, უნდა მოიცავდეს გვიან შუადღეს.

VII. ნატრიუმის არხების ბლოკატორები

რანოლაზინი იწვევს ნატრიუმის ნაკადის გვიანი ფაზის (გვიანი I_{Na}) ინჰიბირებას. იგი აუმჯობესებს ნონასწორობას ჟანგბადის მოთხოვნილებასა და მის მინოდებას შორის. ნატრიუმის ნაკადის გვიანი ფაზის ინჰიბირების შედეგად უჯრედშიდა ნატრიუმისა და კალციუმის რაოდენობა მცირდება, რაც გულის დიასტოლურ ფუნქციასაც აუმჯობესებს. ანტიანგინალურ ეფექტთან ერთად

ნაშთის ჯგუფება	არასასურველი მოვლენები	ნაშთის ურთიერთქმედება	შენიშვნა
ბეტა ბლოკატორები ატენოლოლი მეტოპროლოლი პროპრანოლოლი	ბრადიკარდია, პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებების გამწვავება, დაღლილობა, ძილის დარღვევები, ჰიპოგლიკემიის სიმტომების შენიღბვა, β_2 რეცეპტორებით განპირობებული ბრონქოდილატაციის ინჰიბირება ასთმიან პაციენტებში.	β_2 აგონისტები (ეფექტის განეიტრალება); კალციუმის არხების არადიჰიდროპირიდიული ბლოკატორები (დამატებითი) ეფექტი.	უპირატესობა ენიჭება β_1 სელექციურ ბლოკატორებს; არ შეიძლება შინაგანი სიმპატომიმეტური აქტივობით გამოწვეული β -ბლოკატორების გამოყენება სტენოკარდიის სამკურნალოდ.
კალციუმის არხების დიჰიდროპირიდიული ბლოკატორები ამლოდიპინი ფელოდინი ნიფედინი	პერიფერიული შეშუპება, თავის ტკივილი, ჰიპერემია, რეფლექსური ტაქიკარდია (აქტიური სუბსტანციის სწრაფად გამომათავისუფლებელი ფორმები), ჰიპოტენზია.	CYP3A4-ის სუბსტრატი ნაშთები (იზრდება პლაზმისმიერი კონცენტრაცია)	მოერიდეთ ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატების გამოყენებას, რადგან ისინი ამძიმებს სტენოკარდიის მიმდინარეობას (შეგიძლიათ გამოიყენოთ აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმები).
კალციუმის არხების არადიჰიდროპირიდიული ბლოკატორები დილთია ზემი; ვერაპამილი.	ბრადიკარდია, ყაბზობა, გულის უკმარისობის გამწვავება, ღრძილების ჰიპერპლაზია (ვერაპამილი), შეშუპება (დილთია ზემი).	CYP3A4-ის სუბსტრატი ნაშთები (იზრდება პლაზმისმიერი კონცენტრაცია); ზრდის დიგოქსინის კონცენტრაცია; ბეტა ბლოკატორებთან ან AV გამტარებლობაზე მოქმედ სხვა ნაშთებთან ერთად გამოყენებისას გლინდება ადითური ეფექტი.	არ გამოიყენოთ გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში. ღვიძლის ფუნქციური უკმარისობის დროს შეამცირეთ ორივე ნაშთის დოზა.
ორგანული ნიტრატები იზოსორბიდ დინიტრეტი, იზოსორბიდ მონონიტრეტი, ნიტროგლიცერინი.	თავის ტკივილი, ჰიპოტენზია, ჰეპერემია, ტაქიკარდია.	დაუშვებელია ფოსფოდი ესთერაზას ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენება (სილდენაფილი და სხვ.).	ტოლერანტობის თავიდან აცილების მიზნით, დაიცავით ნიტრატებისგან თავისუფალი ინტერვალი.
ნატრიუმის არხების ბლოკატორები რანოლაზინი	ყაბზობა, თავის ტკივილი, შეშუპება, თავბრუსხვევა, QT ინტერვალის გახანგრძლივება.	არ გამოიყენოთ CYP3A4 სისტემის ინდუქტორებთან ერთად (ფენიტონი, კარბამაზეპინი) და ამ სისტემის ძლიერ ინჰიბიტორებთან ერთად (კლარიტრომიცინი, სოკოს სანინალმდეგო აზოლის ჯგუფის საშუალებები) და იმ საშუალებებთან, რომლებიც ახანგრძლივებს QT ინტერვალს. (კოტალოპრამი, ქვეტიპინი, სხვ.).	არ მოქმედებს ჰემოდინამიკურ პარამეტრებზე.

სურათზე 21.7

ანტიანგინალური საშუალებების თვისებები

რანოლაზინს ანტიარითმიული ეფექტიც ახასიათებს. იგი ქრონიკული სტენოკარდიის სამკურნალოდ გამოიყენება, როგორც მონოთერაპიის სახით ისე, სხვა ტრადიციულ წამლებთან კომბინაციაში, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, როდესაც დაავადება არ ექვემდებარება სხვა ანტიანგინალური წამლებით მკურნალობას. რანოლაზინი ღვიძლში ინტენსიურად მეტაბოლიზდება, ძირითადად CYP3A ფერმენტული სისტემის მეშვეობით, ნაწილობრივ კი CYP2D6 სისტემით. იგი P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატაცაა. აქედან გამომდინარე, რანოლაზინს მრავალი წამალთშორისი უერთიერთქმედება ახასიათებს. გარდა ამისა, რანოლაზინი ახანგრძლივებს QT ინტერვალს, ამიტომ დაუშვებელია მისი გამოყენება QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელ სხვა წამლებთან ერთად. **სურათზე 21.7** ასახულია ანტიანგინური საშუალებების თვისებები.

სასწავლო კითხვები

არჩიეთ სწორი პასუხი

21.1. რა ეწოდება კორონარული არტერიების სპაზმით განპირობებულ სტენოკარდიას?

- ა. კლასიკური ანგინა;
- ბ. მიოკარდიუმის ინფარქტი;
- გ. პრინციპალის სტენოკარდია;
- დ. არასტაბილური სტენოკარდია.

სწორი პასუხია გ: პრინციპალის სტენოკარდია გამოწვეულია კორონარული არტერიების სპაზმით. მას, აგრეთვე, ვაზოსპასტური, ან ვარიანტულ სტენოკარდია ეწოდება. პასუხებში მოცემული სტენოკარდიის სხვა სახეები გამოწვეულია ათეროსკლეროზით.

21.2. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომლის მიღება არ არის რეკომენდებული კორონარული არტერიების დაავადების დროს?

- ა. ამლოდიპინი;
- ბ. ატენოლოლი;
- გ. ნიფედინის სწრაფად გამომათავისუფლებელი ტაბლეტები;
- დ. იზოსორბიდ დინიტრატი.

სწორი პასუხია გ: კორონარული არტერიების დაავადების დროს არ შეიძლება ხანმოკლე მოქმედების კალციუმის არხების ბლოკატორის, ნიფედინის გამოყენება, რადგან იგი აუარესებს მდგომარეობას. თუმცა, დასაშვებია ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმების გამოყენება.

21.3. 72 წლის მამაკაცს ანუხებს ტკივილისა და შებოჭილობის შეგრძნების შეტევები მკერდის არეში, რომელთა ინტენსივობა თანდათან მატულობს. ამჟამად, პაციენტი იღებს ატენოლოლს, ლიზინოპრილსა და ნიტროგლიცერინს. ქვემოთ ჩამოთვლილ ტაქტიკათა შორის რომელია მართებული ამ ვითარებისთვის?

- ა. დაამატეთ ამლოდიპინი;
- ბ. დაიწყეთ იზოსორბიდ მონონიტრატი;
- გ. დაიწყეთ რანოლაზანი;
- დ. გადაიყვანეთ პაციენტი გადაუდებელი დახმარების სტაციონარში.

სწორი პასუხია დ: სტენოკარდიის მზარდი (კრეშენდო) შეტევები არასტაბილური სტენოკარდიის მაჩვენებელია, რომელიც დამატებით გამოკვლევებს საჭიროებს და შეიძლება საჭირო გახდეს მკურნალობის სხვა სტრატეგიის გამოყენება.

21.4. 62 წლის მამაკაცს ანამნეზით აღენიშნება ვაზოსპასტური სტენოკარდია და ბრონქული ასთმა. მას კვირაში დაახლოებით 10-ჯერ აქვს შეტევითი ხასიათის ტკივილი მკერდის არეში, როგორც ვარჯიშის დროს ისე, მოსვენებულ მდგომარეობაში. ნიტროგლიცერინის სუბლინგვური ერთი ტაბლეტი მას უხსნის შეტევას, მაგრამ წამლის მიღების შემდეგ თავის აუტანელი ტკივილი ანუხებს. ჩამოთვლილ სტრატეგიათა შორის რომელია ყველაზე ოპტიმალური გამოსავალი მოცემულ სიტუაციაში?

- ა. შეცვალეთ ნიტროგლიცერინის სუბლინგვური ტაბლეტი სუბლინგვური სპრეით;
- ბ. დაამატეთ ამლოდიპინი;
- გ. დაამატეთ პროპრანოლოლი;
- დ. ნიტროგლიცერინი ჩაანაცვლეთ რანოლაზინით.

21.5. ჩამოთვლილ მოვლენათაგან რომელი ახასიათებს ამლოდიპინს?

- ა. ბრადიკარდია;
- ბ. ხველება;
- გ. შეშუპება;
- დ. QT ინტერვალის გახანგრძლივება.

21.6. ჩამოთვლილ მედიკამენტთაგან რომელი უნდა დაენიშნოს სტენოკარდიით დაავადებულ პაციენტებს მწვავე შეტევის მოსახსნელად?

- ა. იზოსორბიდ დინიტრეტი;
- ბ. ნიტროგლიცერინის პლასტიკი;
- გ. ნიტროგლიცერინის სუბლინგვური ტაბლეტი, ან სპრეი;
- დ. რანოლაზინი.

21.7. 65 წლის მამაკაცს აღენიშნება არაკონტროლირებადი სტენოკარდიული შეტევები, რაც ხელს უშლის მას ყოველდღიურ საქმიანობაში. იგი მომხრეა, რომ მკურნალობა β-ბლოკატორის მაქსიმალური დოზით გააგრძელოს (დაქვეითებული აქვს არტერიული წნევა და აღენიშნება გაიშვიათებული გულისცემის სიხშირე). პაციენტი ვერ ზრდის იზოსორბიდ მონიტრატის დოზას (ეს იწვევს თავის ძლიერ ტკივილს). ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი შეიძლება ჩავრთოთ ანტიაგინალური მკურნალობის რეჟიმში სტენოკარდიის უკეთესად სამართავად?

- ა. ამლოდიპინი;
- ბ. ასპირინი;
- გ. რანოლაზინი;
- დ. ვერაპამილი.

სწორი პასუხია ბ: ვაზოსპასტური სტენოკარდიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია კალციუმის არხების ბლოკატორები. β-ბლოკატორები აუარესებს ვაზოსპასტურ სტენოკარდიის მიმდინარეობას, გარდა ამისა, ასთმიან პაციენტებს მათ არ უნიშნავენ. ნიტროგლიცერინის სპრეი ისეთივე თავის ტკივილს გამოიწვევს, როგორსაც ტაბლეტი. რანოლაზინი არ გამოიყენება სტენოკარდიული მწვავე შეტევის მოსახსნელად.

სწორი პასუხია გ: სწორი პასუხია შეშუპება.

სწორი პასუხია გ: სწორი პასუხია ნიტროგლიცერინი. პასუხებში მოცემული სხვა არც ერთი მედიკამენტი არ ხსნის სტენოკარდიულ შეტევას სწრაფად, ამიტომ არ გამოიყენება მწვავე შეტევის სამკურნალოდ.

სწორი პასუხია გ: რანოლაზინი საუკეთესო არჩევანია. პაციენტს არტერიული წნევა ისედაც დაბალი აქვს, ვერაპამილისა და ამლოდიპინის დამატება წნევას კიდევ უფრო დააქვეითებს. ვერაპამილი გულისცემის სიხშირესაც აიშვიათებს. რანოლაზინი ინიშნება სხვა წამლების მაქსიმალური დოზების საჭიროებისას, განსაკუთრებით კონტროლირებადი არტერიული წნევის პირობებში. მისი უსაფრთხოდ გამოყენებისთვის აუცილებელია 1კგ-სა და სხვა ლაბორატორიული კვლევების ჩატარება.

21.8. სტენოკარდიით დაავადებულ 68 წლის მამაკაცს, წინა თვეში განუვითარდა მიოკარდიუმის ინფარქტი. ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევით დადგინდა გულის უკმარისობა, დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით. სტაციონარში იგი აგრძელებდა მკურნალობას ადრე დანიშნული წამლებით: დილთიაზემით, ენალაპრილითა და ნიტროგლიცერინით, რასაც განერისას დაემატა ატენოლოლი. მკურნალობის ფონზე აღნიშნავს სტაბილური სტენოკარდიის შეტევების მხოლოდ რამდენიმე სპორადულ ეპიზოდს, რომლებიც იხსნება ნიტროგლიცერინით, ან მოსვენებით. ჩამოთვლილ ტაქტიკათა შორის რომელია ყველაზე სწორი მისი მკურნალობის ოპტიმიზაციისათვის?

- ა. დაამატეთ იზოსორბიდ მონონიტრატი;
- ბ. გაზარდეთ ატენოლოლის დოზა;
- გ. შეწყვიტეთ ატენოლოლი და გაზარდეთ დილთიაზემის დოზა;
- დ. შეწყვიტეთ დილთიაზემი და ატენოლოლი ჩაანაცვლეთ ბისოპროლოლით.

21.9. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი მედიკამენტის გამოყენებაა უსაფრთხო რანოლაზინთან ერთად?

- ა. კარბამაზეპინი;
- ბ. კლარიტრომიცინი;
- გ. ენალაპრილი;
- დ. ქვეტიაპინი.

21.10. პაციენტი აღნიშნავს, რომ იზოსორბიდ მონონიტრატის დღეში ერთხელ გამოყენებისას მისთვის დამახასიათებელი სტენოკარდიული სიმპტომები კარგად ექვემდებარება და მკურნალობას. ამჟამად, შეტევების სიხშირემ იმატა, განსაკუთრებით დილით ადრე, რის გამოც პაციენტი უკვე დღეში ორჯერ იღებს იზოსორბიდ მონონიტრატს. ჩამოთვლილ სტრატეგიათა შორის რომელია ყველაზე სწორი ამ პაციენტთან მიმართებაში?

- ა. გააგრძელეთ იზოსორბიდ მონონიტრატით მკურნალობა დღეში ერთხელ, მაგრამ ურჩიეთ პაციენტს მისი მიღება საღამოს საათებში;
- ბ. გააგრძელეთ მკურნალობა იზოსორბიდ მონონიტრატის დღეში ორჯერ მიღებით, რათა დაფაროთ სტენოკარდიული სიმპტომები 24 საათის განმავლობაში;
- გ. შეცვალეთ მონონიტრატი იზოსორბიდ დინიტრატით, რადგან ამ უკანასკნელს უფრო ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს;
- დ. ჩაანაცვლეთ იზოსორბიდ მონონიტრატი ნიტროგლიცერინის ემპლასტრით, წამლის უწყვეტად მიწოდების მიზნით, აგრეთვე, ურჩიეთ პაციენტს ემპლასტროს მოხმარება საათების მიხედვით.

სწორი პასუხია დ: განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის დროს არ შეიძლება კალციუმის არხების არადიჰიდროპირიდინული ბლოკატორის (მაგ.: დილთიაზემის) მოხმარება. ამ შემთხვევაში სამი β-ბლოკატორიდან ერთ-ერთის გამოყენებაა რეკომენდებული (ბისოპროლოლი, მეტოპროლოლი და კარვედილოლი). როგორც ჩანს, სტენოკარდიული სიმპტომები საკმაოდ კარგად ექვემდებარება მკურნალობის მოცემულ რეჟიმს და არ მოითხოვს იზოსორბიდ დინიტრატის დამატებას, თუმცა შესაბამისი β-ბლოკატორის დამატების შემთხვევაში სიმპტომების სიხშირე კიდევ უფრო შემცირდება.

სწორი პასუხია გ: ენალაპრილის გარდა, პასუხებში მოცემული ყველა სხვა წამალი რანოლაზინთან ერთად გამოყენებისას იწვევს მნიშვნელოვან წამალთშორის ურთიერთქმედებებს.

სწორი პასუხია ა: ნიტრატების მიმართ ტოლერანტობის თავიდან აცილების მიზნით, აუცილებელია ნიტრატისგან თავისუფალი ინტერვალის დაცვა. მონონიტრატს უფრო ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს. ტოლერანტობის პრევენციისთვის, პაციენტს ნიტროგლიცერინის ემპლასტრო მოხსნილი უნდა ჰქონდეს 10-12 საათის განმავლობაში.

ანტიკოაგულანტები და ანტითრომბოციტული საშუალებები

22

კეტრინ ვოგელ ანდერსონი, პატრიკ კოგანი

I. შესავალი

წიგნის მოცემულ თავში განხილულია ის პრეპარატები, რომლებიც ჰემოსტაზის დარღვევის სამკურნალოდ გამოიყენება. ჰემოსტაზის დარღვევებიდან ყველაზე ხშირად თრომბოზის შემთხვევები აღინიშნება – თრომბოზის წარმოქმნა სისხლძარღვში. თრომბოზული დაავადებებებია მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი (MI), ღრმა ვენების თრომბოზი (DVT), ფილტვების ემბოლია (PE) და მწვავე იშემიური ინსულტი. მათ სამკურნალოდ ანტიკოაგულანტები და ფიბრინოლიზური საშუალებები გამოიყენება. ჰემოსტაზური დარღვევებით გამოწვეული, სისხლდენით მიმდინარე დაავადებები, თრომბოემბოლურ დაავადებებთან შედარებით, იშვიათად გვხვდება. ამ ტიპისაა ჰემოფილია, რომლის სამკურნალოდაც რეკომბინანტული ტექნოლოგიით მიღებული VIII ფაქტორის ტრანსფუზიას მიმართავენ, აგრეთვე, ვიტამინ K-ს დეფიციტი, მისი მკურნალობა K ვიტამინით მიმდინარეობს. **სურათზე 22.1** წარმოდგენილია ჰემოსტაზის დარღვევების სამკურნალო საშუალებები.

II. თრომბოზი და ემბოლია

სისხლძარღვის კედელზე მიკრულ სისხლის კოლტს „თრომბი“ ჰქვია, ხოლო სისხლძარღვის სანათურში მოძრავ კოლტს „ემბოლს“ უწოდებენ. აქედან გამომდინარე, მონყვეტილი თრომბი ემბოლად გარდაიქმნება. ორივე, თრომბი და ემბოლი საშიშია, რადგან ისინი იწვევს სისხლძარღვების ოკლუზიას და ქსოვილებს ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების გარეშე ტოვებს. არტერიული თრომბოზი უფრო ხშირად ვითარდება საშუალო ზომის სისხლძარღვებში, რომელთა თრომბოგენულებას ათეროსკლეროზი განაპირობებს. არტერიული თრომბოზისთვის დამახასიათებელია თრომბოციტებით მდიდარი კოლტის წარმოქმნა. მისგან განსხვავებით, ვენური თრომბოზის მიზეზი სისხლის სტაზი, ან კოაგულაციური კასკადის შეუსაბამო გააქტიურებაა. ვენური თრომბოზისთვის დამახასიათებელია ფიბრინით მდიდარი კოლტი, რომელიც არტერიულ კოლტზე გაცილებით ნაკლებ თრომბოციტს შეიცავს.

III. თრომბოციტების სპასუნსო რეაქცია სისხლძარღვის დაზიანებაზე

სისხლძარღვების ფიზიკური დაზიანება (მაგ.: ჩხვლეტა ან გაჭრა) საფუძველია თრომბოციტების, ენდოთელური უჯრედებისა

თრომბოციტების ინჰიბიტორები

აბცისიმაბი რეოპრო
ასპირინი სხვადასხვა
ცილოსტაზოლი ცლტალ
კლოპიდოგრელი პლავიქსი
დიპირიდამოლი პარსანდინი
ეფტიფიბატიდი ინტეგრინი
პრასუგრელი ეფიენდი
ტიკაგრელი ბრილინტა
ტიკლოპიდი ტიკლიდი
ტიროფიბანი აბრასტატი

ანტიკოაგულანტები

აპიქსაბანი ელიფვისი
არგატრობანი არგატრობანი
ბივალირუდინი ანგიოქსანი
დაბიგატრანი პარდასა
დალტეპარინი ფრაგმინი
დესირუდინი იპრივასი
ენოქსაპარინი ლოვენოქსი
ფონდაპარინუქსი არიქსტრა
ჰეპარინი
რივაროქსაბანი ძსარალტო
ტინზაპარინი ინოქაპი
ვარფარინი კუმადინი, ჯანტოვანი

თრომბოლიზური საშუალებები

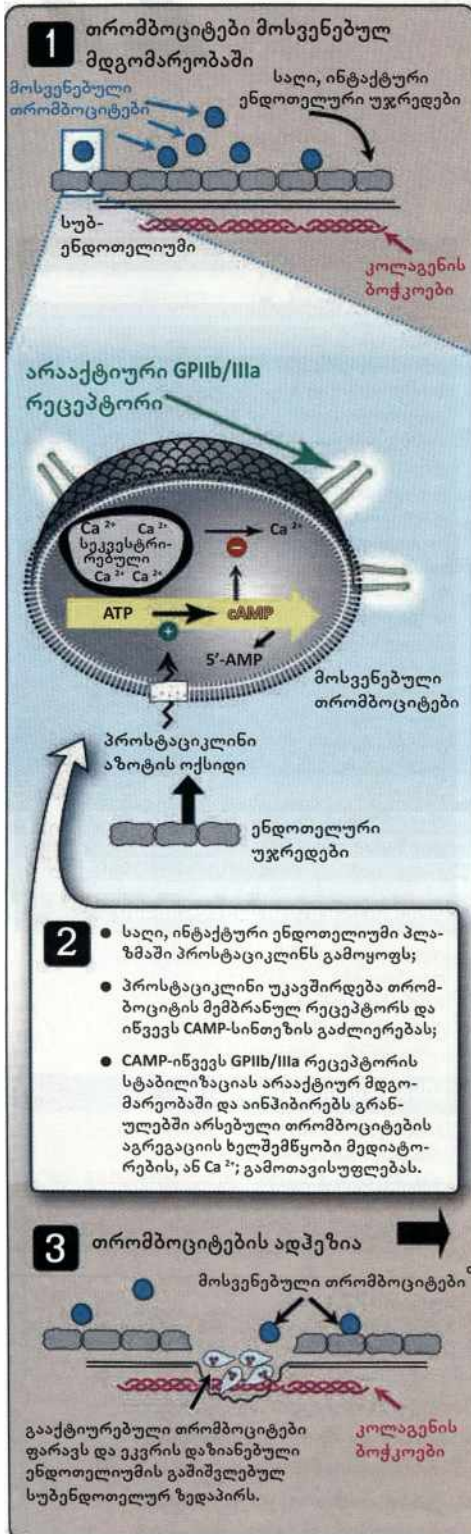
ალტეპლაზა (tPA) აქტივასი
რეტეპლაზა რეტეპასი
სტრეპტოკინაზა
ტენექტეპლაზა ტნასი
უროკინაზა კინელიკი

სისხლდენის მკურნალობა

ამინოკაპრონის მჟავა ამიკარი
პროტამინის სულფატი
ტრანექსამის მჟავა ციკლოპროფონი,
ლისტადა
ვიტამინი K₁ (ფიტონადინი) მეფიტონი

სურათი 22.1

ჰემოსტაზის დარღვევის სამკურნალო საშუალებები.



და კოაგულაციური კასკადის კომპლექსური ურთიერთქმედებისა, რაც ჰემოსტაზით სრულდება, ანუ დაზიანებული სისხლძარღვიდან სისხლდენა წყდება. ამ პროცესში წამყვან ფუნქციას თრომბოციტები ასრულებს. თავდაპირველად, დაზიანებული სისხლძარღვი ვიწროვდება, სისხლის დანაკარგის შემცირების გამო. შემდეგ დაზიანების ადგილზე თრომბოციტარულ-ფიბრინული საცობი წარმოიქმნება. თრომბის ფორმირებაც ასევე მიმდინარეობს, იმ განსხვავებით, რომ გამომწვევი მიზეზი სისხლძარღვოვანი სისტემის პათოლოგიური მდგომარეობაა და არა ფიზიკური ტრავმა.

ა. „მოსვენებული თრომბოციტები“

თრომბოციტები ენდოთელიუმის მცველების ფუნქციას ასრულებს. ისინი ენდოთელიუმის მთლიანობას აკონტროლებს. დაზიანების არარსებობის შემთხვევაში ქიმიური სიგნალების ბალანსი სისხლძარღვოვანი სისტემის მთლიანობაზე მიუთითებს, ამიტომ „მოსვენებული“ თრომბოციტები თავისუფლად ცირკულირებს (სურათი 22.2).

1. ენდოთელური უჯრედების მიერ სინთეზირებული ქიმიური მედიატორები: ინტაქტური ენდოთელური უჯრედები ასინთეზირებს ისეთ ქიმიურ მედიატორებს, როგორებიც არის პროსტაციკლინი და აზოტის ოქსიდი. ისინი თრომბოციტების აგრეგაციას აინჰიბირებს. პროსტაციკლინი (პროსტაგლანდინი I_2) უკავშირდება თრომბოციტების მემბრანაზე არსებულ რეცეპტორებს, რომლებიც შეწყვილებულია უჯრედშიდა მესენჯერის, ციკლურ ადენოზინ მონოფოსფატის (cAMP) სინთეზთან (სურათი 22.2). ცამფ-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მომატება ასოცირებულია უჯრედშიდა Ca^{2+} -ის რაოდენობის დაქვეით-

სურათი 22.2

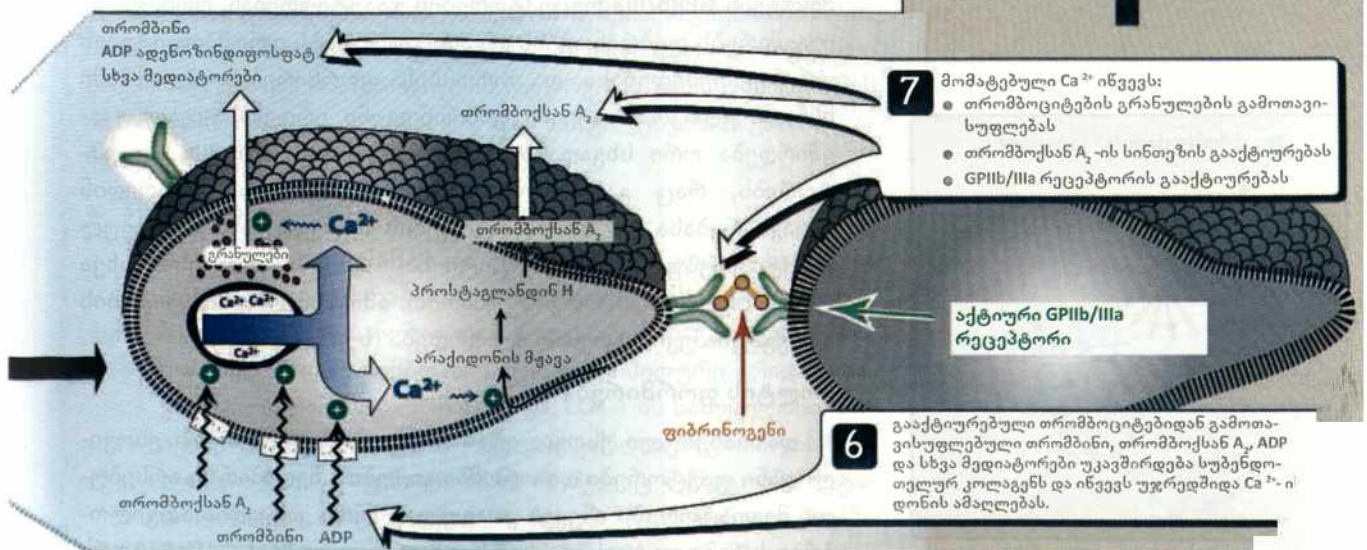
ჰემოსტაზური საცობის ფორმირება. GP – გლიკოპროტეინი; ATP – ადენოზინ ტრიფოსფატი; cAMP – ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი

ბასთან, რაც თრგუნავს თრომბოციტების გააქტიურებას და თრომბოციტებიდან მათი აგრეგაციის ხელშეწყობი ნივთიერებების გამოთავისუფლებას. დაზიანებული ენდოთელიუმის უჯრედები ჯანმრთელ უჯრედებთან შედარებით, ნაკლებ პროსტაციკლინის ასინთეზებს, რის გამოც პროსტაციკლინის დონე ქვეითდება. შესაბამისად, უფრო ნაკლები პროსტაციკლინი უკავშირდება თრომბოციტების რეცეპტორებს, რაც იწვევს ცამფ-ის უჯრედშიდა დონის დაქვეითებას. ამ პროცესების შედეგად თრომბოციტები აგრეგაცია იწყება.

2. თრომბინის, თრომბოქსანისა და კოლაგენის ფუნქცია: თრომბოციტების მემბრანა ასევე შეიცავს რეცეპტორებს, რომლებიც უკავშირდება თრომბინს, თრომბოქსანებსა და გაშიშვლებულ კოლაგენს. ჯანსაღ, ინტაქტურ სისხლძარღვებში მოცირკულირე თრომბინისა და თრომბოქსანის დონე საკმაოდ დაბალია, ინტაქტური ენდოთელიუმი კი სუბენდოთელურ შრეებში ფარავს კოლაგენს. აქედან გამომდინარე, თრომბოციტების რეცეპტორები თავისუფალია და შესაბამისად, თრომბოციტების აქტივაცია და აგრეგაცია არ მიმდინარეობს. თუმცა, რეცეპტორების დაკავების შემთხვევაში, თითოეული კომპლექსი საწყისია მთელი რიგი პროცესებისა, რომელთა შედეგად თრომბოციტები უჯრედშიდა გრანულებს ცირკულაციაში ათავისუფლებს, რაც ხელს უწყობს თრომბოციტების აგრეგაციას.

ბ. თრომბოციტების ადჰეზია

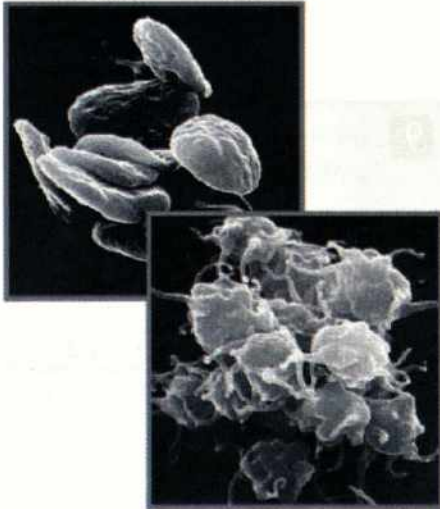
ენდოთელიუმის დაზიანების შემთხვევაში, თრომბოციტები ეკვრის და ვირტუალურად ფარავს სუბენდოთელიუმის გამომჟღავნებულ კოლაგენს (სურათი 22.2), რაც პროვოცირებს



სურათი. 22.2 (გაგრძელება)

ADP – ადენოზინ დიფოსფატი; PAF – თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი.

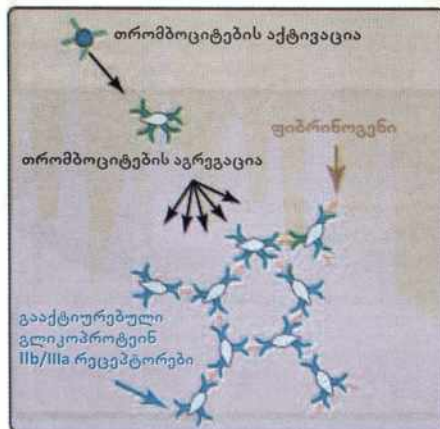
მოსვენებული თრომბოციტები



გააქტიურებული თრომბოციტები

სურათი 22.3

თრომბოციტების ელექტრო
მიკროგრაფიული სურათი



სურათი 22.4

თრომბოციტების აქტივაცია და აგრეგაცია.
GP= გლიკოპროტეინი.

ქიმიური რეაქციების კომპლექსურ სერიებს, რომლებიც თრომბოციტების აქტივაციით მთავრდება.

გ. თრომბოციტების გააქტიურება

შემავრთებული ქსოვილის გაშიშვლებული კოლაგენი ააქტიურებს ადჰეზირებული თრომბოციტების ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს, რაც იწვევს თრომბოციტების მორფოლოგიურ ცვლილებებსა (სურათი 22.3) და ქიმიური მედიატორების შემცველი თრომბოციტული გრანულების გამოთავისუფლებას. ეს მედიატორებია ადენოზინ დიფოსფატი (ADP), თრომბოქსან A_2 , სეროტონინი (თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორი) და თრომბინი (სურათი 22.2). ეს სასიგნალო მოლეკულები უკავშირდება ახლოს მოცირკულირე, „მოსვენებული“ თრომბოციტების მემბანულ რეცეპტორებს. რეცეპტორები ერთგვარი „სენსორების“ სახით ფუნქციონირებს და ადჰეზირებული თრომბოციტებიდან წამოსული სიგნალების მეშვეობით აქტიურდება. მანამდე „მიძინებული“ თრომბოციტები იწყებს აგრეგაციას. ამ პროცესებში რამდენიმე მესენჯერული სისტემა მონაწილეობს. რის შედეგადაც თრომბოციტებში Ca^{2+} -ის დონე მაღლდება, ხოლო $3'$ -ფოსფო-ADP-ის დონე კი ქვეითდება.

დ. თრომბოციტების აგრეგაცია

თრომბოციტების გააქტიურების დროს ციტოზოლში მატულობს Ca^{2+} -ის დონე, რასაც უჯრედში არსებული Ca^{2+} -ის სეკვესტრირებული მარაგის გამოთავისუფლება განაპირობებს (სურათი 22.2). ეს ხელს უწყობს: 1) იმ თრომბოციტების გრანულების გამოთავისუფლებას, რომლებიც შეიცავს თრომბოციტების გამააქტიურებელ ისეთ მედიატორებს, როგორებიც არის ადენოზინ დიფოსფატი (ADP) და სეროტონინი; 2) თრომბოქსან A_2 -ის სინთეზის გააქტიურებას; 3) იმ გლიკოპროტეინ GPIIb/IIIa რეცეპტორების გააქტიურებას, რომლებიც იკავშირებს ფიბრინოგენს და არეგულირებს თრომბოციტების ურთიერთქმედებასა და თრომბის ფორმირებას. პლაზმაში ხსნადი გლიკოპროტეინი ფიბრინოგენი ერთდროულად უკავშირდება ორი სხვადასხვა თრომბოციტის GPIIb/IIIa რეცეპტორებს, რაც განაპირობებს თრომბოციტების ჯვარედინ შეკავშირებასა და თრომბოციტების აგრეგაციას. თითოეულ გააქტიურებული თრომბოციტი ხასიათდება პროცესში სხვა თრომბოციტის „ჩართვის“ უნარით, ამიტომ თრომბოციტების აგრეგაცია უკიდურესად ძლიერდება (სურათი 22.4).

ე. კოლტის ფორმირება

დაზიანებული ქსოვილიდან გამოთავისუფლებული ქსოვილოვანი ფაქტორები და თრომბოციტების ზედაპირზე არსებული მედიატორები იწვევს კოაგულაციური კასკადის ადგილობრივ სტიმულაციას და ხელს უწყობს თრომბინის (ფაქტორი IIa) ფორმირებას. თავის მხრივ, თრომბინი (სერინ პროტეაზა) აკატალიზებს ფიბრინოგენის ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც

ნარმოიქმნება ფიბრინი. ფიბრინი ერთვება კოლტის შემადგენლობაში და ფიბრინის ძაფების ჯვარედინად ჩახლართვა განაპირობებს კოლტის სტაბილიზაციასა და ჰემოსტაზური თრომბოციტ-ფიბრინის საცობის ფორმირებას (სურათი 22.2).

ვ. ფიბრინოლიზი

საცობის ფორმირების პროცესში ფიბრინოლიზური გზა ლოკალურად აქტიურდება. ფერმენტული პროცესების შედეგად, ქსოვილში პლაზმინოგენი პლაზმინად (ფიბრინოლიზინი) გარდაიქმნება (სურათი 22.2). პლაზმინი ზღუდავს კოლტის ზრდას. ამასთანავე, ქრილობის მოშუშების შემდეგ იგი ალღობს ფიბრინის ბაღეს.

IV. თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორები

თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორები იწვევს თრომბოციტებით მდიდარი კოლტის ფორმირების შეფერხებას, ან ხელს უშლის თრომბოციტების აგრეგაციის ხელშემწყობი ქიმიური სიგნალების მოქმედებას (სურათი 22.5). თრომბოციტების აგრეგაციის ქვემოთ განხილული ინჰიბიტორები თრგუნავს ციკლოოქსიგენაზა-1-ს (COX-1), ან აინჰიბირებს გლიკოპროტეინ GPIIb/IIIa და ადენოზინდიფოსფატის რეცეპტორებს, რითიც ეწინააღმდეგება თრომბოციტების აგრეგაციის ხელისშემწყობი სიგნალების გავრცელებას. თრომბოციტების აგრეგაციის შემაფერხებელი თითოეული საშუალება განსხვავებული მექანიზმით მოქმედებს, ამიტომ მათი სხვადასხვა ჯგუფის პრეპარატების კომბინირებული გამოყენებისას სინერგისტული, ან დამატებითი ეფექტები ვლინდება. აღნიშნული პრეპარატების გამოყენება მიზანშეწონილია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ოკლუზიური დაავადებების პრევენციისა და მკურნალობის, აგრეთვე, სისხლძარღვოვანი იმპლანტებისა და არტერიების გამავლობის შენარჩუნების მიზნით. ისინი მიოკარდიუმის ინფარქტის სამკურნალო დამატებითი პრეპარატებია და მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს თრომბინის ინჰიბიტორებთან და თრომბოლიზურ საშუალებებთან ერთად გამოიყენება.

ა. ასპირინი

1. **მოქმედების მექანიზმი:** თრომბინით, კოლაგენითა და ადენოზინდიფოსფატით თრომბოციტების სტიმულირება იწვევს მემბრანული ფოსფოლიპაზების გააქტიურებას, რის შედეგადაც მემბრანის ფოსფოლიპიდური შრიდან თავისუფლდება არაქიდონის მჟავა. COX-1-ის საშუალებით არაქიდონის მჟავა თავდაპირველად გარდაიქმნება პროსტაგლანდინ H_2 -ად (სურათი 22.6), რომელიც შემდგომში მეტაბოლიზდება თრომბოქსან A_2 -ად. ეს უკანასკნელი პლაზმაში თავისუფლდება და ხელს უწყობს თრომბოციტების აგრეგაციას, რაც აუცილებელია ჰემოსტაზური საცობის სწრაფი ფორმირებისათვის. ასპირინი იწვევს COX-1-ის აქ-

ნამალი	არასასურველი მოვლენები	ნამალთშორისი ურთიერთქმედება	მონიტორინგის პარამეტრები
ორალური საშუალებები			
ასპირინი	ანგიოედემა, სისხლდენა, ბრონქოსპაზმი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, რეიეს სინდრომი, SJS.	კეტოროლაკი – იზრდება სისხლდენის რისკი. სიდოვოვირი – ნეფროტოქსიკურობა. პრობენეციდი – მცირდება ურიკოზურული ეფექტი.	CBC LFT
ცილოსტაზოლი	სისხლდენა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, თავის ტკივილი, პერიფერიული შეშუპება, SJS	საკვები (მიიღება უზმოზე).	CBC
კლოპიდოგრელი	სისხლდენა, SJS	CYP2C19 სისტემის ძლიერი ინჰიბიტორები (მაგ. ომეპრაზოლი) ამცირებს ანტითრომბოციტულ ეფექტს.	CBC LFT
დიპირიდამოლი	სისხლდენა, თავბრუსხვევა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივი დისკომფორტი, ქავილი.	სალიცილატები. თრომბოლიზური საშუალებები.	არ არის საჭირო ორალურად გამოყენებისას
პრასურელი	ანგიოედემა, სისხლდენა, თავის ტკივილი, ჰიპერლიპიდემია, ჰიპერტენზია.	ანტიკოაგულანტები და სხვა ანტი-თრომბოციტული საშუალებები	CBC
ტიკლოპიდინი	შეცვლილი LFT, სისხლდენა, თავბრუსხვევა, დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ SJS.	ანტაციდები – აქვეითებს კონცენტრაციას. ციმეტიდინი – ამცირებს კლირენსს.	CBC LFT თრომბოციტების რაოდენობა
ტიკაგრელორი	სისხლდენა, სუნთქვის გაძნელება, თავის ტკივილი, მომატებული SCr	CYP3A4 სისტემის ძლიერი ინჰიბიტორები (მაგ.: კეტოკონაზოლი). CYP3A4 სისტემის ძლიერი ინდუქტორები (მაგ.: რიფამპინი)	CBC LFT
საინექციო საშუალებები			
აბსიქსიმაბი	ყველასთვის საერთო	ყველასთვის საერთო	ყველასთვის საერთო
ეპტიფიბათიდი	ჰიპოტენზია, გულისრევა, ლებინება, თრომბოციტოპენია.	სისხლდენის რისკი იზრდება: გინგკო-ბილობა, ანტითრომბოციტული, სალიცილატები, SSRIs, SNRIs	APTT შედეგების დრო, H/H, თრომბოციტების რაოდენობა, თრომბინის დრო.
ტიროფიბანი			

APTT – გააქტიურებული პარციალური თრომბოპლასტინის დრო; CBC – სისხლის საერთო ანალიზი; GIT – კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი; H/H – ჰემოგლობინი და ჰემატოკრიტი; LFT – ლეივლის ფუნქციური სინჯები; SCr – შრატის კრეატინინი; SJS – სტივენს ჯონსონის სინდრომი; SNRI – სეროტონინ-ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები; SSRI – სეროტონინის სელექციური უკუმიტაცების ინჰიბიტორები.

სურათი. 22.5

თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორების თვისებები

ტიური აუზნის სერინის ნაშთის შეუქცევად აცეტილირებას, რის შედეგადაც შეუქცევადად აინჰიბირებს თრომბოქსან A_2 -ის სინთეზს (სურათი 22.7). აღნიშნული პროცესები ცვლის ქიმიური მედიატორების ბალანსს პროსტაციკლინის ანტი-აგრეგაციული ეფექტების სასარგებლოდ და ხელს უშლის თრომბოციტების აგრეგაციას.

ასპირინის მაინჰიბირებელი ეფექტი სწრაფია, ამასთანავე, იგი შეუქცევადად აინჰიბირებს თრომბოქსან A_2 -ის სინთეზსა და თრომბოციტების აგრეგაციას, ამიტომ უბირთ-

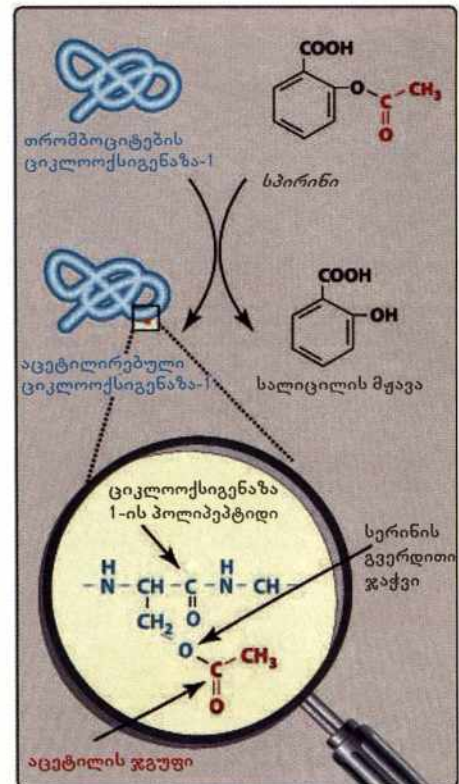
ვო თრომბოციტები ამ ეფექტს კვდომამდე ინარჩუნებს (თრომბოციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა 7-10 დღეა). განმეორებითი გამოყენებისას *ასპირინი* თრომბოციტების ფუნქციაზე კუმულაციური ეფექტით მოქედებს. *ასპირინი* თრომბოციტების ფუნქციის ერთადერთი შეუქცევადი ინჰიბიტორია.

2. **თერაპიული გამოყენება:** *ასპირინი* გარდამავალი (ტრანზიტორული) ცერებრალური იშემიის პროფილაქტიკისთვის, მიოკარდიუმის განმეორებითი ინფარქტის რისკისა და ლეტალობის შემცირების მიზნით, აგრეთვე, მიოკარდიუმის ინფარქტის პირველადი და მეორადი პრევენციისთვის გამოიყენება. *ასპირინი*, დღიური დოზით 75 მგ, იწვევს თრომბოციტების სრულ ინაქტივაციას. *ასპირინის* რეკომენდებული დღიური დოზა 50-325 მგ-ს შორის მერყეობს.
3. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღებული *ასპირინი* პასიური დიფუზიის გზით შეიწოვება და ლვიძლში სწრაფად ჰიდროლიზდება სალიცილის მჟავად. შემდეგ სალიცილის მჟავა კვლავ მეტაბოლიზდება ლვიძლში, მისი ნაწილი კი შეუცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. *ასპირინის* ნახევარდაშლის პერიოდი 15-20 წუთია, ხოლო სალიცილის მჟავასი კი 3-12 საათი.
4. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ასპირინის* მაღალი დოზების გამოყენებისას იზრდება, როგორც თვითონ პრეპარატთან ასოცირებული ტოქსიკურობის რისკი ისე, პროსტაციკლინის სინთეზის ინჰიბირების ალბათობაც. *ასპირინით* მკურნალობისას ხანგრძლივდება სისხლდენის დრო, რის გამოც მატულობს ჰემორაგიული ინსულტისა და გასტრო-ინტენსტინური სისხლდენის რისკი, განსაკუთრებით პრეპარატის მაღალი დოზებით გამოყენებისას. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (მაგ.: *იბუპროფენი*), ტრანზიტორული კონკურენციის გზით აინჰიბირებს COX-1-ს კატალიზურ უბანს. *იბუპროფენი* ხელს უშლის *ასპირინის* დაკავშირებას სერინის ნაშთთან, ამიტომ *ასპირინის* მიღებამდე 2 საათით ადრე *იბუპროფენის* გამოყენებისას ითრგუნება *ასპირინის* თრომბოციტების აგრეგაციის საწინააღმდეგო ეფექტი. აქედან გამომდინარე, *ასპირინის* სწრაფად გამომათავისუფლებელი ტაბლეტის მიღება საჭიროა *იბუპროფენის* გამოყენებამდე მინიმუმ 60 წუთით ადრე, ან მისი მიღებიდან 8 საათის შემდეგ. *ცელეკოქსიბი* COX-2-ის სელექციური ინჰიბიტორია (იხ. 36-ე თავი). იგი არ ახდენს გავლენას *ასპირინის* ანტიაგრეგაციულ თვისებაზე, მაგრამ არსებობს მონაცემები, რომ ამ პრეპარატმა შესაძლოა, ხელი შეუწყოს კარდიოვასკულური გართულებების განვითარებას, რადგან იწვევს ქიმიური მედიატორების ბალანსის ცვლილებას თრომბოქსან A_2 -ის სასარგებლოდ.



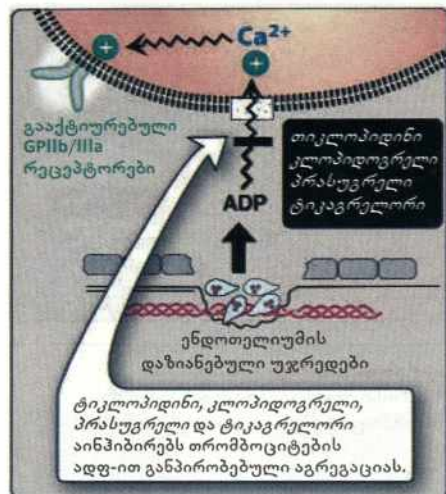
სურათი 22.6

ასპირინი შეუქცევადად აინჰიბირებს თრომბოციტების ციკლოოქსიგენაზა 1-ს.



სურათი 22.7

ციკლოოქსიგენაზა 1-ის აციტილირება ასპირინით.



სურათი 22.8

ტიკლოპიდინის, კლოპიდოგრელის, პრასუგრელის და ტიკაგრელის მოქმედების მექანიზმი. GP – გლიკოპროტეინი.



ბ. ტიკლოპიდინი, კლოპიდოგრელი, პრასუგრელი და ტიკაგრელი

ტიკლოპიდინი, კლოპიდოგრელი, პრასუგრელი და ტიკაგრელი ადენოზინ დიფოსფატის (ADP) $P2Y_{12}$ რეცეპტორების ინჰიბიტორებია. ისინიც თრგუნავს თრომბოციტების აგრეგაციის, თუმცა, ასპირინისგან განსხვავებული მექანიზმით.

1. მოქმედების მექანიზმი: ეს პრეპარატები ხელს უშლის ადენოზინდიფოსფატის შეკავშირებას თრომბოციტებზე ლოკალიზებულ $P2Y_{12}$ რეცეპტორებთან, რითიც ეწინააღმდეგება თრომბოციტების ერთმანეთთან და ფიბრინოგენთან დამაკავშირებელი გლიკოპროტეინ IIb/IIIa რეცეპტორების გააქტიურებას (სურათი 22.8). ტიკაგრელი შექცევადად უკავშირდება $P2Y_{12}$ ADP რეცეპტორებს, ხოლო ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის სხვა წევრები კი, მათ შეუქცევადად უკავშირდება. ტიკაგრელით თრომბოციტების აგრეგაციის მაქსიმალურ ინჰიბირებას 1-3 საათი ესაჭიროება, პრასუგრელის შემთხვევაში – 2-4 საათი, ტიკლოპიდინით – 3-4 დღე, ხოლო კლოპიდოგრელის გამოყენებისას კი, 3-5 დღე. მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ თრომბოციტული სისტემის აღდგენას გარკვეული დრო სჭირდება.

2. თერაპიული გამოყენება: კლოპიდოგრელი ათეროსკლეროზული გართულებების პროფილაქტიკისთვის გამოიყენება მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის, ან ინსულტის შემდგომ პერიოდში. მას უნიშნავენ პერიფერიული არტერიების დაავადებებით ავადმყოფ პაციენტებს. ინიშნება თრომბოზული გართულებების პროფილაქტიკის მიზნითაც, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს (არასტაბილური სტენოკარდია, ან ST სეგმენტის ცდომის გარეშე მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტი). იმავე მიზნით გამოიყენება კლოპიდოგრელი პერკუტანული კორონარული ინტერვენციის (PCI) შემთხვევაში (კორონარული სტენტირებით, ან მის გარეშე). ტიკლოპიდინი სტრუქტურულად კლოპიდოგრელის მსგავსია. იგი ანაწილში ცერებრული თრომბოზული გართულებების არსებობისას გამოიყენება, გარდამავალი იშემიური შეტევებისა (TIA) და ინსულტის პრევენციის მიზნით. მაგრამ, სიცოცხლისათვის საშიში ჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენების გამო, ტიკლოპიდინი მხოლოდ სხვა პრეპარატების მიმართ არატოლერანტულ პაციენტებს ენიშნებათ. პრასუგრელი გამოიყენება მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, თრომბოზული კარდიოვასკულური გართულებების შემცირების მიზნით (არასტაბილური სტენოკარდია, მიოკარდიუმის ინფარქტი ST სეგმენტის ცდომის გარეშე, აგრეთვე, ST სეგმენტის ცდომით მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტის პერკუტანული კორონარული ინტერვენციით მართვა). ტიკაგრელი მოიხმარება არტერიული თრომბოზის პრევენციისთვის არასტაბილური სტენოკარდიისა და მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის შემ-

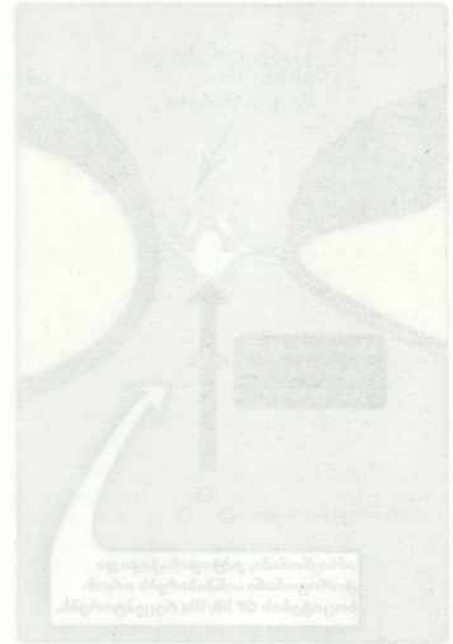
თხვევებში, მათ შორის, პერკუტანული კორონარული ინტერვენციის დროს.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ანტითრომბოციტული ეფექტის სწრაფად მიღწევის მიზნით, ეს პრეპარატები დარტყმითი დოზით გამოყენება. საკვები გავლენას ახდენს *ციკლოპიდილის* (და არა სხვა საშუალებების) აბსორბციაზე. ორალურად მიღების შემდეგ ისინი ინტენსიურად უკავშირდება პლაზმის ცილებს, ლვიდში მეტაბოლიზდება ციტოქრომ P450 (CYP) ფერმენტული სისტემით და აქტიურ მეტაბოლიტებად გარდაიქმნება. ნამღებისა და მათი მეტაბოლიტების ელიმინაცია თირკმელებისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მეშვეობით ხორციელდება. *კლოპიდოგრელი* პრონამალია, ამიტომ მისი თერაპიული ეფექტი მთლიანად დამოკიდებულია აქტიურ მეტაბოლიტზე, რომელიც CYP 2C19 იზოენზიმის მეშვეობით მიიღება. ამ ფერმენტის გენეტიკური პოლიმორფიზმის გამო, *კლოპიდოგრელის* ფარმაკოლოგიური ეფექტი ქვეითდება „სუსტ მეტაბოლიზატორებში“. ასეთი პაციენტების გამოსავლენად შექმნილია ტესტები და მათ სამკურნალოდ რეკომენდებულია სხვა ანტითრომბოციტული საშუალებების გამოყენება (მაგ.: *პრასუგრელი*, ან *ტიკაგრელორი*). გარდა ამისა, გასათვალისწინებელია – *კლოპიდოგრელთან* ერთად CYP 2C19 იზოენზიმის ინჰიბიტორების (მაგ.: *ომეპრაზოლი*, *ესომეპრაზოლი*) დანიშვნა რეკომენდებული არ არის.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ეს პრეპარატები იწვევს გახანგრძლივებულ სისხლდენას, რომლის სანინააღმდეგო ანტიდოტი ხელმისაწვდომი არ არის. *ციკლოპიდილი* ასოცირებულია მძიმე ჰემატოლოგიურ რეაქციებთან (აგრანულოციტოზი, თრომბოზულ თრომბოციტოპენიური პურპურა (TTP) და აპლასტური ანემია), რაც ზღუდავს მის გამოყენებას. *კლოპიდოგრელს* ნაკლები არასასურველი მოვლენებით ხასიათდება და მისი გამოყენებისას ნეიტროპენიაც იშვიათად ვითარდება. თუმცა, *კლოპიდოგრელის* და *პრასუგრელის* გამოყენებისას აღწერილია თრომბოზული თრომბოციტოპენიური პურპურის (TTP) შემთხვევები (მაგრამ არა *ტიკაგრელორის* შემთხვევაში). უკუნაჩვენებია *პრასუგრელის* გამოყენება ანამნეზში გარდამავალი იშემიური შეტევების, ან ინსულტის დროს. *ასპირინთან* კომბინაციაში *პრასუგრელისა* და *ტიკაგრელორის* გამოყენებისას კვეთრად იზრდება სისხლდენის რისკი. გარდა ამისა, ასპირინის 100 მგ-ზე მაღალ დოზასთან ერთად მოხმარებისას ქვეითდება *ტიკაგრელორის* ეფექტურობა.

გ. აბსიქსიმაბი, ეპტიფიბატიდი და ტიროფიბანი

1. მოქმედების მექანიზმი: თრომბოციტების აგრეგაციის სტიმულაციაში გადამწყვეტ ფუნქციას ასრულებს თრომბოციტების გლიკოპროტეინ GP IIb/IIIa რეცეპტორი. ქიმერული მონოკლონური ანტისხეული *აბსიქსიმაბი* აინჰიბირებს ამ რეცეპტორულ კომპლექსს: გლიკოპროტეინ GP IIb/IIIa რეცე-



ფ.55 ილასტრაცია
სანეოტა კოლბ სანეოტა კოლბ ანტი-აბსიქსიმაბი



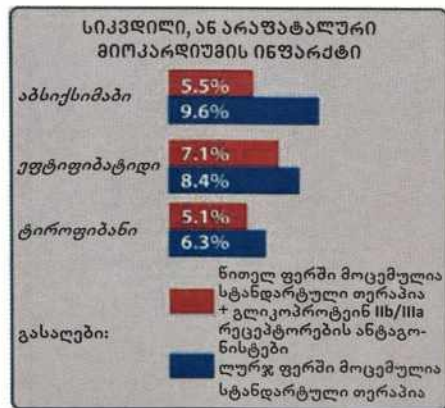
ფ.55 ილასტრაცია
სანეოტა კოლბ სანეოტა კოლბ ანტი-აბსიქსიმაბი





სურათი 22.9

GP IIb/IIIa რეცეპტორების ბლოკატორების მოქმედების მექანიზმი.



სურათი 22.10

გლიკოპროტეინ (GP) IIb/IIIa რეცეპტორების ანტაგონისტების გავლენა ლეტალობასა და მიოკარდიუმის არაფატალური ინფარქტის სიხშირეზე პერკუტანეული ტრანსლუმინარული კორონარული ანგიოპლასტიკის შემდგომ [შენიშვნა: მონაცემები მოიცავს რამდენიმე კვლევის შედეგებს, ამიტომ სტანდარტულ თერაპიასთან დაკავშირებული გართულებები (მაგ.: ჰეპარინთან) არ არის აღნიშნული ერთი და იმავე ციფრით].

პტორთან დაკავშირების შედეგად, იგი ეწინააღმდეგება ფიბრინოგენისა და ფონ ვილერანდის ფაქტორების ურთიერთქმედებას რეცეპტორთან, რითიც ხელს უშლის თრომბოციტების აგრეგაციას (სურათი.22.9). აბსიქსიმაბის მსგავსად მოქმედებს ეპტიფიბათიდი და ტიროფიბანი, კერძოდ, ისინიც თრგუნავს გლიკოპროტეინ IIb/IIIa რეცეპტორებს. ეპტიფიბათიდი ციკლური პეპტიდია, რომელიც გლიკოპროტეინ IIb/IIIa რეცეპტორის ფიბრინოგენის არგინინ-გლიცინ-ასპარტატის მჟავას თანმიმდევრობასთან შემაკავშირებელ უბანს უკავშირდება. ტიროფიბანი არ არის პეპტიდი, მაგრამ რეცეპტორის იმავე უბანს აინჰიბირებს.

2. **თერაპიული გამოყენება:** ეს საშუალებები პერკუტანეული ინტერვენციის დამატებითი თერაპიის სახით ჰეპარინთან და ასპირინთან ერთად მოიხმარება გულის იშემიური გართულებების პრევენციის მიზნით. ისინი ინტრავენურად ინიშნება. აბსიქსიმაბს არასტაბილური სტენოკარდიის დროსაც იყენებენ ის პაციენტები, რომლებიც არ პასუხობენ კონვენციურ მკურნალობას; აგრეთვე, იგი ინიშნება გეგმიური პერკუტანეული ინტერვენციის დროს (24 საათის განმავლობაში).

3. **ფარმაკოკინეტიკა:** აბსიქსიმაბით მკურნალობა ინტრავენური ბოლუს-ინექციით იწყება და შემდეგ ინტრავენური ინფუზიით გრძელდება. თრომბოციტების აგრეგაციის დათრგუნვის პიკი 30 წუთში ვლინდება. აბსიქსიმაბის მეტაბოლიზმი უცნობია. ინფუზიის შეწყვეტის შემდეგ თრომბოციტების ფუნქცია თანდათან უბრუნდება ნორმალურ მაჩვენებლებს, ანტითრომბოციტული ეფექტი კი 24-48 საათის განმავლობაში გრძელდება. ინფუზიის შეწყვეტის შემდეგ აბსიქსიმაბი და ტიროფიბანი სწრაფად ტოვებს პლაზმას. ეპტიფიბათიდა და მისი მეტაბოლიტებს თირკმელები აექსკრეტირებს, ტიროფიბანი კი ძირითადად შეუცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან და ფეკალურ მასებთან ერთად.

4. **არასასურველი მოვლენები:** ამ საშუალებებით მკურნალობის ძირითადი არასასურველი მოვლენა სისხლდენაა (განსაკუთრებით ანტიკოაგულანტებთან ერთად გამოყენებისას ვლინდება). სურათზე 22.10 მოცემულია გლიკოპროტეინ GP IIb/IIIa რეცეპტორის ანტაგონისტების გავლენა ლეტალობასა და მიოკარდიუმის ინფარქტის სიხშირეზე.

დ. დიპირიდამოლი

დიპირიდამოლი კორონარული ვაზოდილატატორია. იგი ციკლური ნუკლეოტიდ ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორია, ამიტომ ზრდის ცაბმზ-ის უფრედშიდა კონცენტრაციას, რის შედეგადაც აქვეითებს თრომბოქსან A_2 -ის სინთეზს. დიპირიდამოლმა შესაძლოა, პროსტაციკლინის ეფექტიც გააძლიეროს (თრომბოციტების ერთმანეთთან შენეების დათრგუნვა) და შესაბამისად, შეამციროს თრომბოგენურ ზედაპირზე თრომ-

ბოციტების ადჰეზია (**სურათი 22.2**). *დიპირიდამოლი* ინსულტის პროფილაქტიკის მიზნით გამოიყენება, ჩვეულებრივ, ასპირინთან ერთად. ორალურად მიღების შემდეგ, *დიპირიდამოლის* ბიომეღწევადობა ვარიაბელურია. იგი ინტენსიურად უკავშირდება პლაზმის ცილებს. *დიპირიდამოლი* ღვიძლის-მიერ მეტაბოლიზმსა და გლუკურონიზაციას ექვემდებარება და ორგანიზმიდან ძირითადად ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა. ვაზოდილატაციური მოვლენების გამოწვევის გამო, უკუნაჩვენებია *დიპირიდამოლის* გამოყენება არასტაბილური სტენოკარდიის დროს, რადგან შესაძლოა, მან გამოიწვიოს იშემიის მიმდინარეობის გაუარესება (კორონარული მოპარვის ფენომენი). ამ პრეპარატის გამოყენებისას ხშირია თავის ტკივილი და ორთოსტატული ჰიპოტენზია (განსაკუთრებით მაღალი დოზებით მიღებისას).

ე. ცილოსტაზოლი

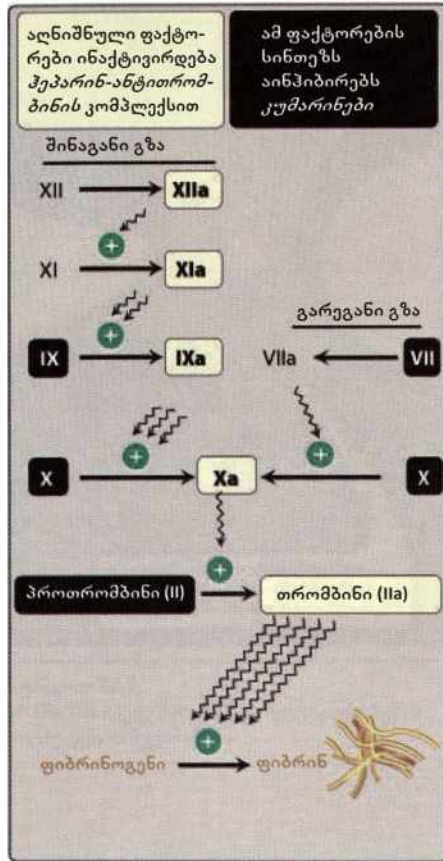
ცილოსტაზოლი ორალური ანტითრომბოციტული საშუალებაა. მას ვაზოდილატაციური ეფექტიც ახასიათებს. *ცილოსტაზოლი* და მისი აქტიური მეტაბოლიტები აინჰიბირებს ფოსფოდიესთერაზა III ტიპს, ამიტომ ხელს უშლის ცაპმფ-ის დეგრადაციას, რის შედეგადაც ზრდის მის კონცენტრაციას თრომბოციტებსა და სისხლძარღვებში. ეს აფერხებს თრომბოციტების აგრეგაციას და პროვოცირებს ვაზოდილატაციას. *ცილოსტაზოლი* სასურველი მიმართულებით ცვლის ლიპიდურ პროფილს, კერძოდ, იგი ზრდის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონეს პლაზმაში და აქვეითებს ტრიგლიცერიდების დონეს. წამალი გარდამავალი კოჭლობის სამკურნალოდ გამოიყენება, სიმპტომების შემცირების მიზნით. *ცილოსტაზოლი* ინტენსიურ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება ღვიძლში (CYP 3A4, 2C19 და 1A2 იზოფერმენტების მეშვეობით). ამიტომ, ის მრავალი წამალთშორისი ურთიერთქმედებით ხასიათდება, რაც დოზის მოდიფიკაციას მოითხოვს. ექსკრეცია ძირითადად თირკმელებით ხორციელდება. *ცილოსტაზოლის* ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი და გართულებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ (ფალარათი, დისპეპსია, მუცლის ტკივილი). გულის უკმარისობით დაავადებული პაციენტების შემთხვევაში, ფოსფოდიესთერაზას III ტიპის ინჰიბიტორები ზრდის ლეტალობას, ამიტომ მათი გამოყენება გულის უკმარისობის დროს უკუნაჩვენებია.

V. სისხლის შედედება

სისხლის შედედების პროცესი, რომლის შედეგადაც თრომბინი წარმოიქმნება, შედგება ორი ურთიერთდაკავშირებული – გარეგანი და შინაგანი სისტემებისგან. გარეგანი სისტემის ინიცირების მიზეზია ქსოვილოვანი ფაქტორის (ცნობილია აგრეთვე, როგორც *თრომბოპლასტინი*) მიერ შედედების VII ფაქტორის გააქტიურება.



11.55 თრომბინი
აბუზონიზებული მდგომარეობაში



სურათი 22.11

ფიბრინის კოლტის ფორმირება.

ქსოვილოვანი ფაქტორი (თრომბოპლასტინი) მემბრანული ცილაა, რომელიც ჩვეულებრივ, სისხლისგან იზოლირებულია სისხლძარღვის ამომფენი ენდოთელური უჯრედებით. სისხლძარღვის დაზიანების შემდეგ ქსოვილოვანი ფაქტორი სისხლში გადადის, სადაც იგი უკავშირდება და ააქტიურებს სისხლის შედედების VII ფაქტორს და გარეგანი სისტემის ინიციაციის საფუძველს ქმნის. შინაგანი სისტემის ინიცირება შედედების XII ფაქტორის გააქტიურების შედეგია და ეს პროცესი სისხლისა და დაზიანებული სისხლძარღვის კოლაგენის კონტაქტის შემდეგ იწყება.

ა. ფიბრინის ფორმირება

ორივე სისტემა მოიცავს ფერმენტული რეაქციების კასკადს, რომელიც თანმიმდევრულად გარდაქმნის პლაზმის მრავალ ფაქტორს (პროენზიმ) მათ აქტიურ (ენზიმ) ფორმად. ამ რეაქციების შედეგად მიიღება ფაქტორი Xa, რომელიც გარდაქმნის პროთრომბინს (II ფაქტორი) თრომბინად (IIa ფაქტორი) (სურათი 22.11). თრომბინი მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს სისხლის შედედებაში, ვინაიდან იგი სისხლის კოლტის ბადისებური მატრიქსის წარმომქმნელი ფიბრინის ფორმირებაზე პასუხისმგებელია. სისხლის შედედების უნარი ქვეითდება იმ შემთხვევაში, როდესაც ირღვევა თრომბინის წარმოქმნის პროცესი, ან თრომბინის ფუნქცია.

ბ. შედედების ინჰიბიტორები

მეტად მნიშვნელოვანი ფაქტორია სისხლის შედედების შემოფარგვლა სისხლძარღვის დაზიანებული ლოკალური უბნით. არსებობს კოაგულაციური ფაქტორების რამდენიმე ენდოგენური ინჰიბიტორი, მათ შორის პროტეინი C, პროტეინი S, ანტითრომბინ III და ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი. ზოგიერთი ანტიკოაგულანტის (მაგ.: ჰეპარინი და ჰეპარინის მსგავსი პროდუქტები) მოქმედების მექანიზმი სწორედ ამ ენდოგენური ინჰიბიტორების გააქტიურებაა (უპირატესად ანტი-თრომბინ III-ის).

VI. ანტიკოაგულანტები

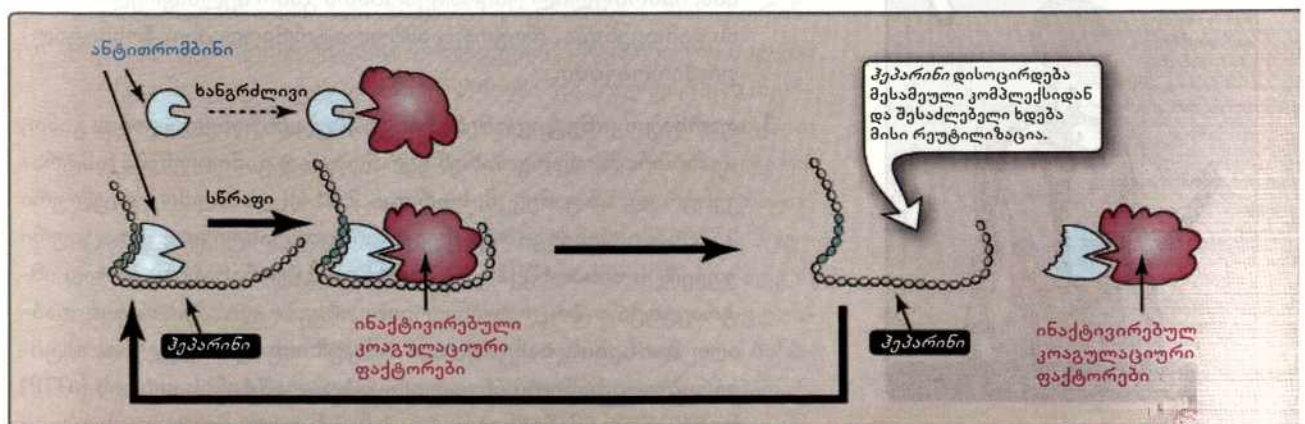
ანტიკოაგულანტები აინჰიბირებს შედედების ფაქტორების მოქმედებას (მაგ.: ჰეპარინი და ჰეპარინის მსგავსი პრეპარატები), ან კი მათ სინთეზს (მაგ.: ვიტამინ K-ს ანტაგონისტები, როგორიცაა ვარფარინი).

ა. ჰეპარინი და დაბალმოლეკულური ჰეპარინები (დმპ)

ჰეპარინი საინექციო, სწრაფად მოქმედი ანტიკოაგულანტია. იგი ხშირად გამოიყენება მწვავე შემთხვევებში, თრომბის წარმოქმნის დათრგუნვის მიზნით. ჩვეულებრივ, პოხიერ უჯრედებში ჰეპარინი წარმოდგენილია ჰისტამინთან ერთად, მაკრომოლეკულური კომპლექსის სახით, თუმცა ლოკალიზაციის ადგილს მისი ფიზიოლოგიური ფუნქცია ცნობილი არ არის.

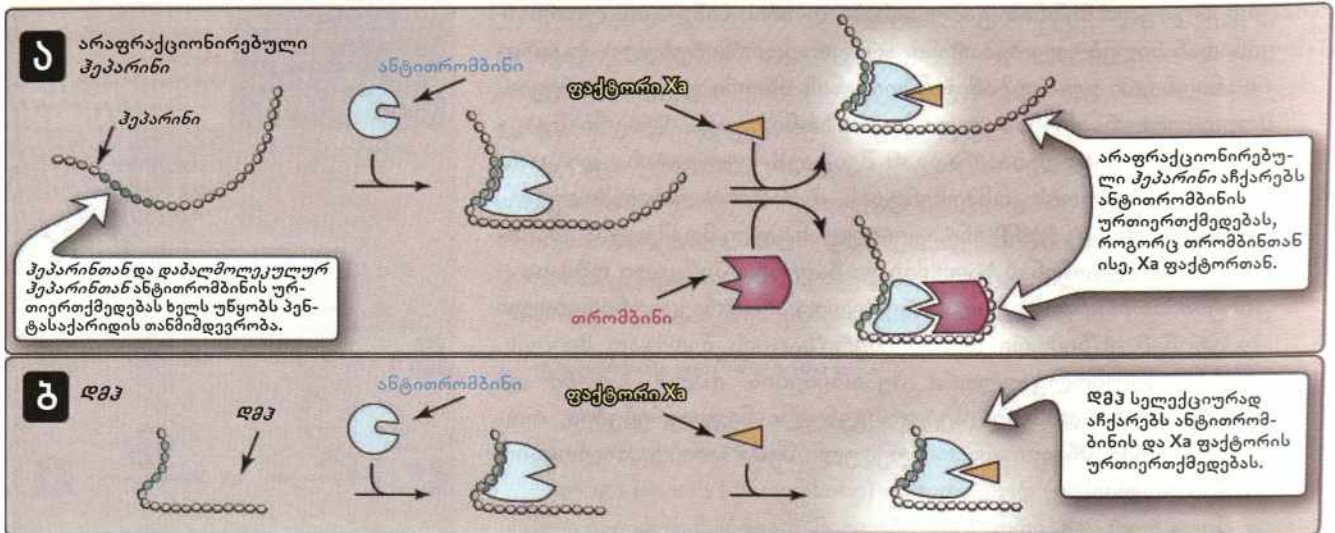
კომერციული მიზნით გამოიყენება ღორის ნაწლავის ღორწოვანიდან მიღებული ჰეპარინი. არაფრაქციონირებული ჰეპარინი ანიონური გლიკოზამინოგლიკანის სწორი ჯაჭვის ნარევი, მოლეკულური წონის დიდი დიაპაზონით. იგი ძლიერი მჟავა ბუნებით ხასიათდება, რადგან შეიცავს სულფატისა და კარბოქსილის ჯგუფის კომპონენტებს. ჰეპარინის დაბალმოლეკულურ ფორმასაც (დმჰ) ანტიკოაგულანტური მოქმედება ახასიათებს. ამ აღმოჩენამ საფუძველი ჩაუყარა პირველი დმჰ-ის – ენოქსიპარინის გამოყოფას, რომელიც არაფრაქციონირებული ჰეპარინის ენზიმური დეპოლიმერიზაციის შედეგად მიიღეს. სხვა დაბალმოლეკულური ჰეპარინებია დალტეპარინი და ტინზეპარინი. დმჰ-ები პეტეროგენული ნივთიერებებია, რომელთა ზომა არაფრაქციონირებული ჰეპარინის დაახლოებით 1/3-ის ტოლია.

1. მოქმედების მექანიზმი: ჰეპარინს რამდენიმე მოლეკულური სამიზნე ახასიათებს, თუმცა მისი ანტიკოაგულანტური ეფექტი ანტითრომბინ III-თან შეკავშირების შედეგია. ეს ურთიერთქმედება იწვევს კოაგულაციური ფაქტორების სწრაფ ინაქტივაციას (სურათი 22.12). ანტითრომბინ III α გლუბულინია. იგი თრომბინისა (ფაქტორი IIa) და Xa ფაქტორის სერინ პროტეაზებს აინჰიბირებს (სურათი 22.11). ჰეპარინის გარეშე, ანტითრომბინ III ძალიან ნელა ურთიერთქმედებს თრომბინთან და Xa ფაქტორთან. ჰეპარინის მოლეკულების ანტითრომბინ III-თან დაკავშირების შემდეგ ვითარდება კონფორმაციული ცვლილებები, რაც 1000-ჯერ მეტად აკატალიზებს თრომბინის ინჰიბირებას (სურათი 22.12). დმჰ წარმოქმნის კომპლექსს ანტითრომბინ III-თან და იწვევს Xa ფაქტორის ინაქტივირებას (მათ შორის თრომბოციტების ზედაპირზე ლოკალიზებულ), მაგრამ თრომბინთან იგი უფრო სუსტად ურთიერთქმედებს. ჰეპარინი და დმჰ შეიცავს უნიკალურ პენტასაქარიდულ თანმიმდევრობას, რაც მათ ანტითრომბინ III-თან დაკავშირების საშუალებას აძლევს (სურათი 22.13).



სურათი 22.12

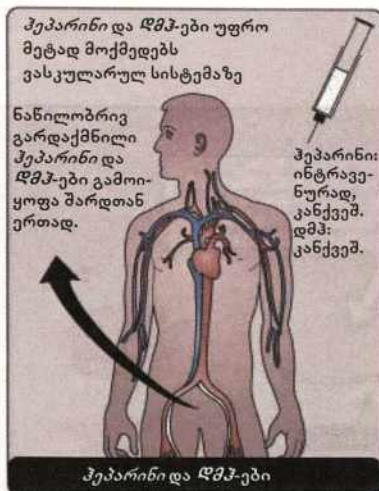
ჰეპარინი აჩქარებს კოაგულაციური ფაქტორების ინაქტივაციას ანტითრომბინით.



სურათი 22.13

თრომბინის ან Xa ფაქტორის ინაქტივაცია პეპარინით და დაბალმოლეკულური პეპარინით (დმპ).

2. **თერაპიული გამოყენება:** პეპარინი და დმპ თრგუნავს ფიბრინის ფორმირებას, ამიტომ ზღუდავს თრომბოზის შემდგომ ზრდა-გავრცელებას. ისინი მწვავე ვენური თრომბოემბოლიზმის სამკურნალოდ გამოიყენება (ლრმა ვენების თრომბოზი და ფილტვის ემბოლია). პეპარინი და დმპ გეგმიური ოპერაციებისა (მაგ.: ბარდაყის ენდოპროტეზირება) და მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს ინიშნება პოსტოპერაციული ვენური თრომბოზის პროფილაქტიკის მიზნით. დიდი მოლეკულური წონისა და უარყოფითი მუხტის გამო, პეპარინები ვერ გადის პლაცენტურ ბარიერს, ამიტომ ორსულებისთვის ანტიკოაგულაციური თერაპიის არჩევის პრეპარატებია. დმპ-ით მკურნალობა ინტენსიურ მონიტორინგს არ საჭიროებს, რაც აუცილებელია პეპარინის გამოყენებისას. ეს ამცირებს ლაბორატორიულ ხარჯებს, აგრეთვე, მკურნალობის ხანგრძლივობასა და ღირებულებას. ჩამოთვლილ უპირატესობათა გამო ხელსაყრელია დმპ-ის გამოყენება, როგორც ამბულატორიულ ისე, ჰოსპიტალურ პირობებში.



სურათი. 22.14

პეპარინის და დმპ-ის გამოყენების გზები და სიფრთხილე.

3. **ფარმაკოკინეტიკა:** მემბრანებში ცუდი განვლადობის გამო, პეპარინი მხოლოდ პარენტერალურად გამოიყენება (ინტრავენურად, ან კანქვეშ; სურათი 22.14). დაბალმოლეკულური პეპარინი კანქვეშ ინიშნება. სწრაფი ანტიკოაგულაციური ეფექტის მისაღწევად, პეპარინით მკურნალობა ხშირად ინტრავენური ბოლუს-ინექციით იწყება და პეპარინის დაბალი დოზების ხანგრძლივი ინფუზიით გრძელდება. აქტივირებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტინის დროის (aTTP) ნორმალურ მაჩვენებელზე 1,5-2,5-ჯერ მაღალი შედეგის მიღებამდე აუცილებელია დოზის ტიტრაცია [შენიშვნა: aTTP – პეპარინის ანტიკოაგულაციური ეფექტის ხარისხის შესა-

ფასებელი სტანდარტული ტესტია]. ინტრავენური ინექციის შემდეგ *ჰეპარინის* ანტიკოაგულაციური ეფექტი რამდენიმე წუთში ვლინდება, ხოლო კანქვეშა ინექციის შემდეგ კი 1-2 საათში. დმჰ-ის Xa ფაქტორის სანინალმდეგო მაქსიმალური აქტივობა კანქვეშა ინექციიდან 4 საათის შემდეგ ვლინდება. დმჰ-ის გამოყენებისას არ არის აუცილებელი კოაგულაციის ხარისხის კონტროლი, ვინაიდან ამ პრეპარატების პლაზმური კონცენტრაცია და ფარმაცოკინეტიკა უფრო პროგნოზირებადია, ვიდრე *ჰეპარინის* შემთხვევაში, თუმცა, თირკმელების ფუნქციის დარღვევის დროს, ორსულებსა და ქარბი წონის პაციენტებს ესაჭიროებათ Xa ფაქტორის დონის კონტროლი.

ჰეპარინი სისხლში უკავშირდება მისი მოქმედების გამანეიტრალებელ მრავალ ცილას, რის გამოც წამლის ფარმაცოკინეტიკა არაპროგნოზირებადი ხდება. *ჰეპარინის* პლაზმის ცილებთან შეკავშირების უნარი თრომბოემბოლიური დაავადებების შემთხვევაში დიდი ვარიაბელობით ხასიათდება. ზოგადად, *ჰეპარინის* ცირკულირება შეზღუდულია, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ *ჰეპარინის* იტაცებს მონოციტ/მაკროფაგული სისტემა და ის არააქტიურ პროდუქტებად გარდაიქმნება (დეპოლიმერიზაციისა და დისულფირების შედეგად). თვითონ *ჰეპარინი*, დმჰ-ის ნაწილი და არააქტიური მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. თირკმელების უკმარისობის დროს დმჰ-ის ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება. აქედან გამომდინარე, თირკმელების უკმარისობის დროს აუცილებელია *ჰეპარინის* დოზის შემცირება. *ჰეპარინის* ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 1,5 საათია, დმჰ-ის ნახევარდაშლის პერიოდი კი დაახლოებით 3-12 საათის ტოლია.

4. **არასასურველი მოვლენები:** სისხლდენა *ჰეპარინის* მთავარი გართულებაა (სურათი 22.15). სისხლდენის რისკის მინიმალიზაციის მიზნით, რეკომენდებულია პაციენტსა და ლაბორატორიულ პარამეტრებზე ფრთხილი მონიტორინგი. ძლიერი სისხლდენის შემთხვევაში პრეპარატის მიღება უნდა შეწყდეს, ან დაინიშნოს *პროტამინის* სულფატის ხანგრძლივი ინფუზია. *პროტამინის* სულფატი იონური ბმებით უკავშირდება *ჰეპარინის* და წარმოქმნის მყარ, არააქტიურ კომპლექსს (1:1). აუცილებელია *პროტამინის* სულფატის დოზის ფრთხილი და ზუსტი ტიტრაცია (*პროტამინის* სულფატის 1 მგ *ჰეპარინის* ყოველ 100 ერთეულზე), რადგან თვითონ *პროტამინის* სულფატიც სუსტი ანტიკოაგულანტია და მისმა ქარბმა დოზამ შესაძლოა, გამოიწვიოს სისხლდენა, ან გაზარდოს სისხლდენის პოტენციალი. *ჰეპარინის* პრეპარატების წყარო ღორია, ამიტომ ის შესაძლოა, გამოიჩიოდეს ანტიგენური თვისებებით. იმუნოლოგიური გვერდითი მოვლენებია შემცივნება, ცხელება, ურტიკარია,

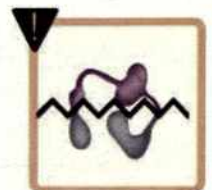
სისხლდენა



პიპერმგძნობელობა



თრომბოციტოპენია



სურათი. 22.15

ჰეპარინის არასასურველი მოვლენები.

ან ანაფილქსიური შოკი. *ჰეპარინით* განპირობებული თრომბოციტოპენია სერიოზული მდგომარეობაა, რომლის დროსაც მოცირკულირე სისხლი თრომბოციტების არაორდინარულად მცირე რაოდენობას შეიცავს. ეს რეაქცია იმუნური ბუნებისაა და არტერიული და ვენური ემბოლიზმის რისკით ხასიათდება. *ჰეპარინით* განპირობებული თრომბოციტოპენიის შემთხვევაში, *ჰეპარინი* აუცილებლად უნდა ჩანაცვლდეს სხვა ანტიკოაგულანტით, მაგ.: *არგატრობანი* [შენიშვნა: ჯვარედინი ჰიპერმგრძნობელობის გამო, *ჰეპარინით* განპირობებული თრომბოციტოპენიის შემთხვევაში არ არის რეკომენდებული დმჰ-ის გამოყენება]. *ჰეპარინით* ხანგრძლივი მკურნალობის დროს არსებობს ოსტეოპოროზის რისკი. უკუნაჩვენებია *ჰეპარინის* გამოყენება ანამნეზში *ჰეპარინის*, ან დმჰ-ის მიმართ ჰიპერმგრძნობელობისა და სისხლდენის მიმართ მიდრეკილების დროს, აგრეთვე, ალკოჰოლის ჭარბად მომხმარებლებისთვის, ან იმ პაციენტებისთვის, რომელთაც უახლოეს წარსულში აქვთ გაკეთებული ოპერაცია თავისა და ზურგის ტვინზე, ან თვალზე.

ბ. არგატრობანი

არგატრობანი სინთეზური, პარენტერული ანტიკოაგულანტია, რომელიც L-არგინინისგან მიიღება. იგი თრომბინის პირდაპირი ინჰიბიტორია. *არგატრობანი* გამოიყენება ვენური თრომბოემბოლიზმის პროფილაქტიკისა და მკურნალობისათვის, აგრეთვე, *ჰეპარინით* განპირობებული თრომბოციტოპენიის დროს. *არგატრობანი* პერკუტანეული ინტერვენციის დროსაც ენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებსაც უკვე აღენიშნებათ *ჰეპარინით* განპირობებული თრომბოციტოპენიის განვითარების მაღალი რისკი. *არგატრობანის* ნახევარდაშლის პერიოდი 39-51 წუთია. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია aTTP-ზე, ჰემოგლობინსა და ჰემატოკრიტზე მეთვალყურეობა. *არგატრობანი* ღვიძლში მეტაბოლიზდება, ამიტომ შეიძლება მისი გამოყენება თირკმელების ფუნქციური დაღვევების დროს. აღსანიშნავია, რომ დიდი სიფრთხილეა საჭირო *არგატრობანის* გამოყენებისას ღვიძლის დაავადებების დროს. ნებისმიერი ანტიკოაგულანტის მსგავსად, *არგატრობანის* მთავარი არასასურველი გვერდითი მოვლენა სისხლდენაა.

გ. ბივალირუდინი და დესირუდინი

პირუდინის ანალოგები, *ბივალირუდინი* და *დესირუდინი*, სამედიცინო წურბელის ნერწყვისგან მიღებული პარენტერული ანტიკოაგულანტებია. ისინი თრომბინის სელექციური, პირდაპირი და შექცევადი ინჰიბიტორებია. *ბივალირუდინი* და *დესირუდინი* შექცევადად თრგუნავს თავისუფალ და კოლტთან შეკავშირებული თრომბინის კატალიზურ უბანს. *ბივალირუდინი* *ჰეპარინის* ალტერნატივაა იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ პერკუტანეული ინტერვენცია და

რომლებსაც უკვე აღენიშნებათ *ჰეპარინით* განპირობებული თრომბოციტოპენიის მაღალი რისკი. ისინი არასტაბილური სტენოკარდიის დროსაც გამოიყენება ანგიოპლასტიკის ჩატარების დროს. თირკმელების ნორმალურად ფუნქციონირებისას *ბივალირუდინის* ნახევარდაშლის პერიოდი 25 წუთია. თირკმელების ფუნქციური დარღვევების დროს საჭიროა დოზის შემცირება. *დესირუდინი* ბარძაყის ენდოპროტეზირებისას გამოიყენება, ღრმა ვენების თრომბოზის პრევენციისთვის. მათი მთავარი არასასურველი გვერდითი მოვლენა სისხლდენაა.

დ. ფონდაპარინუქსი

პენტასაქარიდული ანტიკოაგულანტი *ფონდაპარინუქსი* სინთეზური გზით მიიღება. იგი **Xa** ფაქტორის სელექციური ინჰიბიტორია. *ფონდაპარინუქსი* სელექციურად უკავშირდება ანტითრომბინ III-ს და ზრდის (300-1000 ჯერ) ფაქტორ **Xa**-ის ანითრომბინ III-ით განპირობებულ ბუნებრივ განეიტრალებას. *ფონდაპარინუქსი* ღრმა ვენების თრომბოზისა და ფილტვის ემბოლიზმის სამკურნალოდ გამოიყენება. ორთოპედიულ და აბდომინალურ ქირურგიაში იგი ვენური თრომბოემბოლიზმის პროფილაქტიკისთვის ინიშნება. კანქვეშა გზით მიღების შემდეგ *ფონდაპარინუქსი* კარგად შეიწოვება და მას პროგნოზირებადი ფარმაკოკინეტიკა ახასიათებს, ამიტომ უფრო მსუბუქ მონიტორინგს საჭიროებს, ვიდრე *ჰეპარინი*. *ფონდაპარინოქსი* შარდთან ერთად გამოიყოფა, ძირითადად უცვლელი სახით. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 17-21 საათია. უკუნაჩვენებია *ფონდაპარინოქსის* გამოყენება თირკმელების მძიმე უკმარისობის დროს. მისი მთავარი არასასურველი გვერდითი მოვლენა სისხლდენაა. *ფონდაპარინუქსით* განპირობებული სისხლდენის საწინააღმდეგო ანტიდოტი ხელმისაწვდომი არ არის. *ფონდაპარინუქსით* მკურნალობისას, *ჰეპარინით* მკურნალობასთან შედარებით, იშვიათად ვითარდება *ჰეპარინით* განპირობებული თრომბოციტოპენია, თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ ასეთი შესაძლებლობა არსებობს. დაუშვებელია *ფონდაპარინუქსის* გამოყენება ლუმბალური პუნქციის, ან ზურგის ტვინზე ქირურგიული ჩარევის დროს.

ე. დაბიგატრანის ეტექსილატი

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** დაბიგატრან ეტექსილატი პრონა-მალია და იგი ჰიდროლიზის მეშვეობით თრომბინის პირდაპირ, ორალურ ინჰიბიტორად, აქტიურ ნივთიერება დაბიგატრანად გარდაიქმნება. იგი აინჰიბირებს თავისუფალ და კოლტან შეკავშირებულ თრომბინს.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** დაბიგატრანს უნიშნავენ პაციენტებს, რომლებსაც არასარქველოვანი წინაგულოვანი ფიბრილაცია აღენიშნებათ, ინსულტისა და სისტემური ემბოლიზმის პროფილაქტიკის მიზნით. ეფექტურობის, ორალური ბიოშელწევადობისა და პროგნოზირებადი ფარმაკო-

კინეტიკის გამო, *ენოქსაპარინის* ნაცვლად შესაძლებელია *დაბიგატრანის* გამოყენება ორთოპედულ ქირურგიაში თრომბოზის პროფილაქტიკისთვის.

3. ფარმაკოკინეტიკა: *დაბიგატრან* *ეტექსილატი* ორალურად მიიღება. ნესტიან გარემოში წამალი იშლება და კარგავს სამკურნალო თვისებებს, ამიტომ მისი კაფსულები განსაკუთრებულ კონტეინერში ინახება; ამასთანავე დაუშვებელია კაფსულის მთლიანობის დარღვევა. პლაზმის ესთერაზების მეშვეობით *დაბიგატრან* *ეტექსილატი* აქტიურ წამლად, *დაბიგატრანად* ჰიდროლიზდება. მის მეტაბოლიზმში CYP450 სისტემა არ მონაწილეობს, მაგრამ გასათვალისწინებელია, რომ *დაბიგატრანი* P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატია. იგი თირკმლისმიერ ელიმინაციას ექვემდებარება.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: მთავარი არასასურველი მოვლენა სისხლდენაა. სისხლდენის მაღალი რისკის გამო, *დაბიგატრანის* გამოყენებისას თირკმელების უკმარისობით დაავადებულ პაციენტთა შემთხვევაში, განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო, აგრეთვე საფრთხილოა მისი გამოყენება 75 წელზე ხნოვანი პაციენტებისთვის. *ვარფარინისგან* განსხვავებით, *დაბიგატრანი* არ საჭიროებს საერთაშორისო ნორმალიზებული კოეფიციენტის (INR) რუტინულ მონიტორინგს და გაცილებით ნაკლები წამალთშორისი ურთიერთქმედებით ხასიათდება [შენიშვნა: INR-*ვარფარინის* ანტიკოაგულაციური აქტივობის მონიტორინგის სტანდარტული ტესტია]. *დაბიგატრანის* საკმაოდ ხშირი არასასურველი მოვლენებია დარღვევები კუჭ-ნაწლავის მხრივ (დისპეპსია, მუცლის ტკივილი, ეზოფაგაგატი) და სისხლდენა. თრომბოზული გართულებების მაღალი რისკის გამო, არ შეიძლება წამლის მიღების უეცრად შეწყვეტა. უკუნაჩვენებია *დაბიგატრანის* გამოყენება გულის ხელოვნურ (მექანიკური), ან ბიოპროტეზულ სარქველებიანი პაციენტებისთვის.

ვ. რივაროქსაბანი და აპიქსაბანი

1. მოქმედების მექანიზმი: *რივაროქსაბანი* და *აპიქსაბანი* ფაქტორი Xa-ს ორალური ინჰიბიტორებია. ორივე მათგანი ფაქტორი Xa-ს აქტიურ უბანს უკავშირდება, ამიტომ ფაქტორი Xa პროთრომბინს თრომბინად ველარ გარდაქმნის (სურათი 22.11).

2. თერაპიული გამოყენება: *რივაროქსაბანი* ღრმა ვენების თრომბოზისა და ფილტვის ემბოლიზმის პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის გამოიყენება. ის აგრეთვე ინიშნება არასარქველოვანი წინაგულოვანი ფიბრილაციის დროს, ინსულტის პროფილაქტიკის მიზნით.

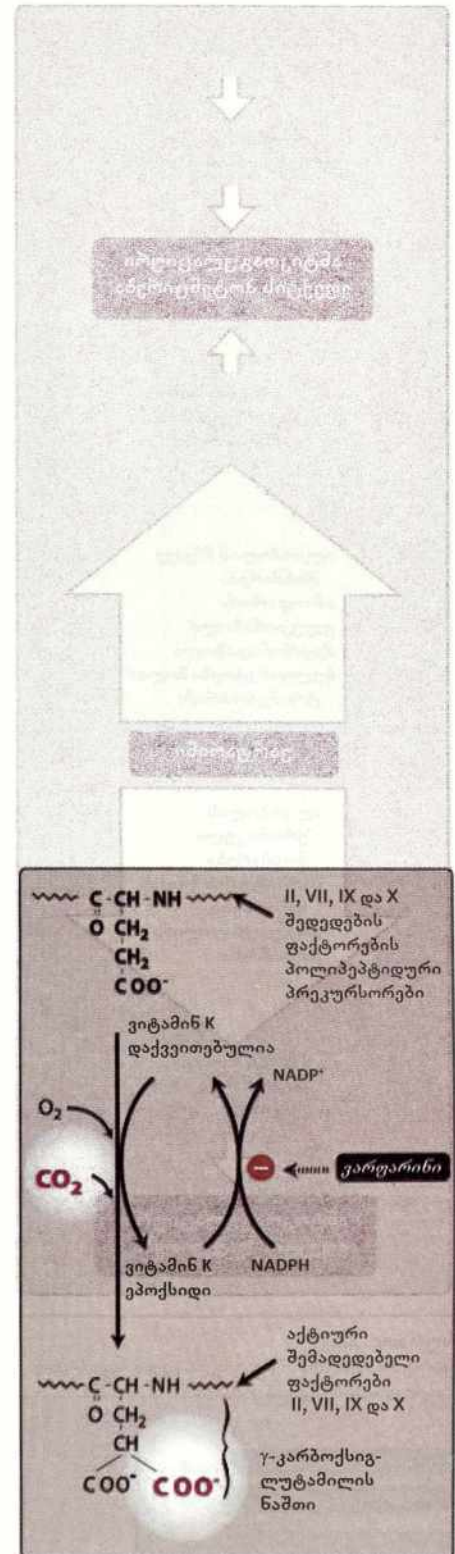
3. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ, ორივე წამალი ადეკვატურად შეიწოვება და ინტენსიურად უკავ-

შირდება პლაზმის ცილებს. საკვები აძლიერებს რივაროქსაბანის შეწოვას. რივაროქსაბანი CYP 3A4/5 და CYP 2J2 იზოფერმენტების მეშვეობით მეტაბოლიზდება არააქტიურ მეტაბოლიტებად, რომლებიც შეუცვლელი ნამლის დაახლოებით მესამედთან ერთად თირკმელებისა და კუჭ-ნაწლავის ტრქტით გამოიყოფა (შარდთან და განავალთან ერთად). აპიქსაბანი ძირითადად CYP 3A4 სისტემის საშუალებით მეტაბოლიზდება. CYP-ის იზოფერმენტებს – 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 და 2J2 თავიანთი წვლილი შეაქვს მის მეტაბოლიზმში. აპიქსაბანის დაახლოებით 27% თირკმელებით ექსკრეტირდება. ორივე პრეპარატი, რივაროქსაბანი და აპიქსაბანი, P-გლოკოპროტეინის სუბსტრატებია. ისინი ვარფარინთან შედარებით, ნაკლები ნამალთშორისი ურთიერთქმედებებით ხასიათდება და არ საჭიროებს ლაბორატორიულ მონიტორინგს.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: Xa ფაქტორის ინჰიბიტორების ყველაზე სერიოზული არასასურველი მოვლენა სისხლდენაა. რივაროქსაბანით და აპიქსაბანით განპირობებული სისხლდენის საწინააღმდეგო ანტიდოტი ხელმისაწვდომი არ არის. თირკმელების ფუნქციური უკმარისობის დროს მათი ეფექტი ხანგრძლივდება (თირკმლისმიერი ექსკრეციის გამო), ამასთანავე იზრდება სისხლდენის რისკიც. თირკმელების მძიმე უკმარისობის დროს (კრეატინინის კლირენსი <15 მლ/წუთში) უკუნაჩვენებია ორივე პრეპარატის გამოყენება. დაუშვებელია მათი მიღების უეცარი შეწყვეტა.

ზ. ვარფარინი

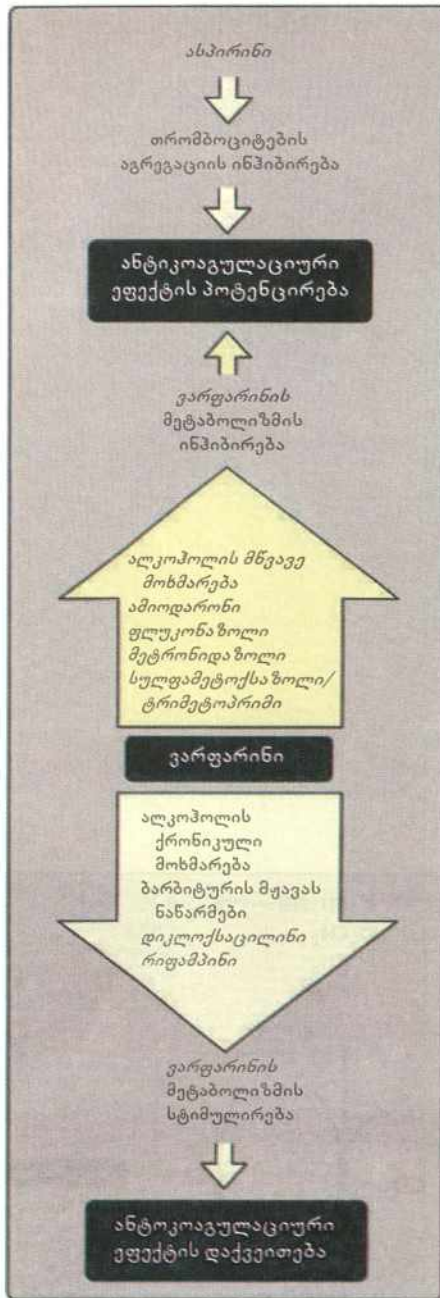
კუმარინული ანტიკოაგულანტები ვიტამინ K-ს კოფაქტორის ფუნქციური ანტაგონისტებია. კუმარინული ანტიკოაგულანტებიდან თერაპიულად მხოლოდ ვარფარინი გამოიყენება. იგი თავდაპირველად როდენტიციდად განსაზღვრეს, მაგრამ ამჟამად ვარფარინი ორალური ანტიკოაგულანტის სახით კლინიკურად ფართოდ გამოიყენება. ვარფარინის ანტიკოაგულანტური ეფექტის მონიტორინგის სტანდარტად დადგენილია საერთაშორისო ნორმალიზებული ფარდობა (INR). სხვადასხვა სამედიცინო დაწესებულებაში თრომბოპლასტინის განსასაზღვრელად განსხვავებული რეაგენტებია დადგენილი, ეს კი გარკვეულ ვარიაციებთან არის დაკავშირებული. INR ამ ვარიაციების კორეგირების საშუალებას იძლევა. ვარფარინით მკურნალობის უმრავლეს შემთხვევაში INR-ის სამიზნე მაჩვენებელი 2-დან 3-მდე მერყეობს, ხოლო ხელოვნური სარქველების, ან ზოგიერთი სხვა ჩვენების დროს კი 2.5-დან 3.5-მდე. ვარფარინი ვიწრო თერაპიული ინდექსით ხასიათდება, ამიტომ ძალზე მნიშვნელოვანია INR-ის მაჩვენებლის ოპტიმალურ ფარგლებში შენარჩუნება. აქედან გამომდინარე, მკურნალობის პერიოდში საჭიროა INR-ის მაჩვენებლის ხშირი კონტროლი.



სურათი 22.16

ვარფარინის მოქმედების მექანიზმი.

NADPH = ნიკოტინამიდ-ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის ოქსიდაციური ფორმა. NADPH = ნიკოტინამიდ-ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის აღდგენილი ფორმა.



სურათი. 22.17

ვარფარინის ანტიკოაგულაციური ეფექტზე მოქმედი საშუალებები.

1. მოქმედების მექანიზმი: კოაგულაციური ფაქტორების (მათ შორის ფაქტორები: II, VII, IX და X; **სურათი 22.11**) სინთეზი ღვიძლში მიმდინარეობს და ამ პროცესს კოფაქტორად ვიტამინ K ესაჭიროება. აღნიშნული ფაქტორები ვიტამინ K-დამოკიდებულ პოსტრანსლაციურ მიდიფიკაციას ექვემდებარება, რის შედეგადაც მათი გლუტამის მჟავას ნაშთები კარბოქსილირდება და γ-კარბოქსიგლუტამის მჟავას ნაშთები წარმოიქმნება (**სურათი 22.16**). γ-კარბოქსიგლუტამის მჟავას ნაშთები კალციუმის იონებს უკავშირდება, რაც აუცილებელია კოაგულაციური ფაქტორებისა და თრომბოციტების მემბრანის ურთიერთქმედებისთვის. კარბოქსილირების რეაქციის დროს ვიტამინ K-დამოკიდებული კარბოქსილაზა CO_2 -ს უკავშირდება და გლუტამის მჟავაზე ახალ COOH ჯგუფს წარმოქმნის. ამ რეაქციის დროს აღდგენილი ვიტამინ K კოფაქტორი ვიტამინ K ეპოქსიდად გარდაიქმნება. ფერმენტი, ვიტამინ K-რედუქტაზა, ხელს უწყობს ეპოქსიდიდან ვიტამინ K-ს აღდგენას. **ვარფარინი** ფერმენტ ვიტამინ K-რედუქტაზას ინჰიბიტორია. **ვარფარინით** მკურნალობისას დაქვეითებული აქტივობის (ნორმის 10%-40%) შედეგების ფაქტორები წარმოიქმნება, რადგან მათ არასაკმარისი γ-კარბოქსიგლუტამილის გვერდითი ჯაჭვი აღენიშნება. **ჰეპარინისგან** განსხვავებით, **ვარფარინის** ანტიკოაგულაციური ეფექტი ნამლის მიღებისთანავე არ ვლინდება. ეფექტის პიკი დაახლოებით 72-96 საათით იგვიანებს. ეს ის დროა, რომელიც შედეგების მოცირკულირე ფაქტორების მარაგის გამოფიტვას ესაჭიროება. ვიტამინ K ანეიტრალებს **ვარფარინის** ანტიკოაგულაციურ ეფექტს. თუმცა, ვიტამინ K-ს ეფექტიც 24 საათის შემდეგ ვლინდება (დრო, რომელიც აუცილებელია უკვე სინთეზირებული შედეგების ფაქტორების დეგრადაციისთვის).

2. თერაპიული გამოყენება: **ვარფარინი** გამოიყენება: ღრმა ვენების თრომბოზის, ან ფილტვის ემბოლიის სამკურნალოდ და პრევენციისთვის; ინსულტის პროფილაქტიკის მიზნით, წინაგულოვანი ფიბრილაციის და/ან გულის ხელოვნური სარქველების შემთხვევაში; C და S პროტეინების დეფიციტისა და ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის დროს; ვენური თრომბოემბოლიზმის პრევენციისთვის ორთოპედიულ ან გინეკოლოგიურ ქირურგიაში.

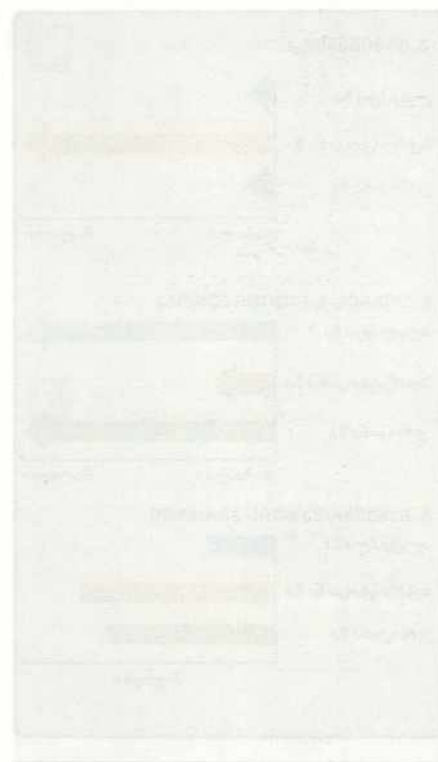
3. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ **ვარფარინი** სწრაფად შეიწოვება და ახასიათებს 100%-იანი ბიოშეღწევადობა (უმნიშვნელო ინდივიდუალური ვარიაბელობით), აგრეთვე პლაზმის ალბუმინებთან შეკავშირების უნარი, რაც ხელს უშლის მის გადასვლას თავ-ზურგტვინის სითხეში, შარდსა და დედის რძეში. ალბუმინის შეკავშირების ადგილების მიმართ უფრო მაღალი აფინურობით გამორჩეული

ნამლები, მაგ.: სულფონამიდები, ადვილად აძევენ ანტიკოაგულანტებს, რის შედეგადაც იწვევს *ვარფარინის* აქტივობის ტრანზიტორულგაზრდას. *ვარფარინი* ადვილად გადის პლაცენტარულ ბარიერში. იგი CYP 450 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება (იზოფერმენტებით 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 და 3A4) არააქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით. გლუკურონის მჟავასთან კონიუგაციის შემდეგ, არააქტიური მეტაბოლიტები შარდთან და ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა. *ვარფარინის* მეტაბოლიზმზე მოქმედი ნამლები გავლენას ახდენს თერაპიულ ეფექტზე. მორეაგირე ნამლების ნუსხა საკმაოდ ვრცელია. *ვარფარინის* მნიშვნელოვანი წამალთშორისი ურთიერთქმედებები წარმოდგენილია სურათზე 22.17.

4. **არასასურველი მოვლენები:** *ვარფარინის* ძირითადი არასასურველი მოვლენა სისხლდენაა. სისხლდენის მაღალი რისკის გამო, წამალი შეტანილია გამაფრთხილებელ „შავ ყუთში“. ამდენად, მნიშვნელოვანია INR-ის ხშირი კონტროლი და *ვარფარინის* დოზის რეგულირება. მცირე სისხლდენის დროს რეკომენდებულია პრეპარატის მიღების შეწყვეტა, ან ვიტამინ K₁-ს პერორალურად დანიშვნა; ძლიერი სისხლდენის დროს, ჰემორაგიის შეჩერების მიზნით, ინტრავენურად შეჰყავთ ვიტამინ K₁-ს მაღალი დოზები. შესაძლებელია საჭირო გახდეს სისხლის, გაყინული პლაზმის ან სისხლის ფაქტორების პლაზმური კონცენტრატების ინფუზია. *ვარფარინით* მკურნალობის იშვიათი გართულებაა კანის დაზიანება და ნეკროზი. *ვარფარინით* მკურნალობას უკავშირდება, აგრეთვე, „მეწამული ფეხის თითების სინდრომი“ (ფეხის თითების მტკივნეული, მკვეთრი ლურჯი შეფერილობა), რისი მიზეზიც ქოლესტეროლის ფოლაქით განპირობებული ემბოლია არის. *ვარფარინი* ტერატოგენულია, ამიტომ ორსულებს არ ენიშნებათ. ორსულობის პერიოდში ანტიკოაგულაციური მკურნალობის აუცილებლობისას უპირატესობა ენიჭება *ჰეპარინს*, ან დმჰ-ებს.

VII. თრომბოლიზური საშუალებები

მწვავე თრომბოლიზური დაავადების ზოგ შემთხვევის სამკურნალოდ პლაზმინოგენის პლაზმინად გარდამქმნელი საშუალებები გამოიყენება. პლაზმინი სერინპროტეაზაა. იგი ფიბრინის ჰიდროლიზში მონაწილეობს, ამიტომ ალღობს კოლტს (სურათი 22.18). *სტრეპტოკინაზა* ერთ-ერთი პირველი თრომბოლიზური პრეპარატია. იგი იწვევს სისტემურ ფიბრინოლიზურ მდგომარეობას, რაც ასოცირებულია სისხლდენის რისკთან. *ალტეპლაზა* თრომბოზულ ფიბრინზე ადგილობრივად მოქმედებს და იწვევს ფიბრინოლიზის. *უროკინაზა* ადამიანის თირკმლებში ბუნებრივად წარმოიქმნება. იგი უშუალო გავლენას ახდენს პლაზმი-

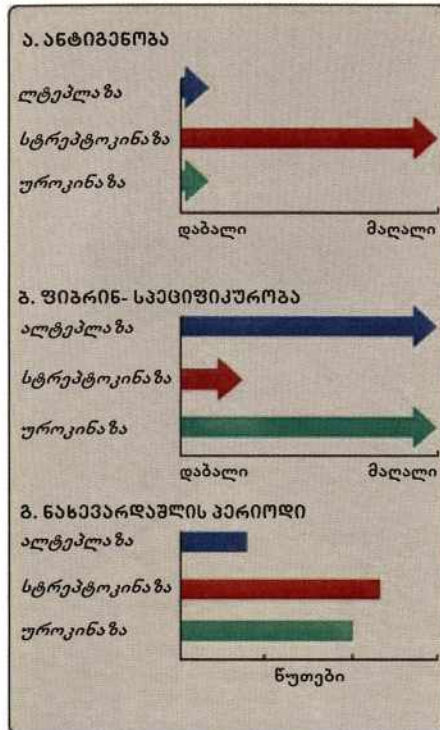


სურათი 22.17
თრომბოლიზური საშუალებებით
პლაზმინოგენის გააქტიურება.



სურათი 22.18

თრომბოლიზური საშუალებებით
პლაზმინოგენის გააქტიურება.



სურათი 22.19

თრომბოლიზური ფერმენტების შედარებითი დახასიათება.

ნოგენზე და გარდაქმნის მას აქტიურ პლაზმინად. **სურათზე 22.19** მოცემულია თრომბოლიზური საშუალებების შედარებითი დახასიათება. ფიბრინოლიზური საშუალებები ინელებს, როგორც ჰემოსტაზურ (ნორმალურ) ისე, პათოლოგიურ თრომბს.

ა. თრომბოლიზური საშუალებების ზოგადი დახასიათება

1. მოქმედების მექანიზმი: თრომბოლიზურ საშუალებებს ბევრი საერთო თვისება აქვს: ყველა მათგანი პირდაპირ, ან არაპირდაპირად გარდაქმნის პლაზმინოგენს პლაზმინად, რომელიც თავის მხრივ ინელებს ფიბრინს და ალღობს თრომბს (**სურათი 22.18**). „დაბერებული“ თრომბი უფრო მდგრადია ლიზისის მიმართ, ამიტომ თრომბის გაღწევისა და რეპერფუზიისათვის უკეთესია მკურნალობის სწრაფად, თრომბის ფორმირებისთანავე დაწყება. სამწუხაროდ, კოლტის დაშლისთანავე იზრდება ლოკალური თრომბის წარმოშობის ალბათობა, რაც აძლიერებს თრომბოციტების აგრეგაციასა და შესაბამისად თრომბოზს. აღნიშნული მოვლენის პრევენციის სტრატეგია მოიცავს ანტითრომბოციტული (მაგ.: *ასპირინის*), ან ანტითრომბული საშუალებების (მაგ.: *ჰეპარინის*) გამოყენებას.

2. თერაპიული გამოყენება: თავდაპირველად, თრომბოლიზური საშუალებები ღრმა ვენების თრომბოზის და ფილტვის მძიმე ემბოლიზმის სამკურნალოდ გამოიყენებოდა. ამჟამად, ამ მდგომარეობების დროს ისინი ნაკლებად ინიშნება. ეს პრეპარატები ინევენს სისხლდენას, ამის გამო შეზღუდულია მათი გამოყენება მიოკარდიუმის ინფარქტის, ან პერიფერიული არტერიების მწვავე თრომბოზის დროს. მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევაში რეკანალიზაციის მისაღწევად უმჯობესია თრომბოლიზური საშუალებების კორონარულ სისხლძარღვებში შეყვანა. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ პირველი 2-6 საათის განმავლობაში („თერაპიულ ფანჯარაში“) შესაძლოა, ვერ განხორციელდეს გულის კათეტერიზაცია, რის გარეშეც მნიშვნელოვანი შედეგის მიღწევის ალბათობა მცირეა (მიოკარდიუმის გადარჩენის თვალსაზრისით). აქედან გამომდინარე, ჩვეულებრივ, თრომბოლიზური საშუალებები ინტრავენურად გამოიყენება. ოკლუზიის გამომწვევი თრომბის გაღწევის გამო, თრომბოლიზური საშუალებები ხელს უწყობს კათეტერის აღდგენას და შუნტის ფუნქციონირებას. ისინი ასევე გამოიყენება ინსულტის გამომწვევი თრომბის დასაშლელად.

3. არასასურველი მოვლენები: თრომბოლიზური საშუალებები ვერ ანსხავენს არასასურველი თრომბის ფიბრინს, სასარგებლო (ჰემოსტაზური), საცობის ფიბრინისგან. ამდენად, სისხლდენა მათი მთავარი გვერდითი მოვლენაა. მაგ.: თრომბოლიზური პრეპარატის ინექციის შემდეგ შეიძლება დაიწყოს მოულოდნელი სისხლდენა, ე.წ. „მუნჯი“ პეპტიური ნეკროლიდან, რომლის არსებობას არავინ ეჭვობდა (**სურა-**

თი 22.20). უკუნაჩვენებია თრომბოლიზური საშუალებების გამოყენება ორსულებისთვის, პაციენტებისთვის შეუხორცებელი ქრილობებით, ცერებროვასკულარული დარღვევებით, თავის ტვინის სიმსივნეებით, ქალას ტრავმით, აგრეთვე, ინტრაკრანიალური სისხლდენის და მეტასტაზური კიბოს შემთხვევებში.

ბ. ალტეპლაზა, რეტეპლაზა და ტენექტეპლაზა

ალტეპლაზა (რომელსაც უწინ პლაზმინოგენის ქსოვილოვან აქტივატორს, ან tPA-ს უწოდებდნენ) სერინ პროტეაზაა. ის მიღებულია ადამიანის მელანომის უჯრედების კულტივირების შედეგად. ამჟამად, იგი რეკომბინანტული დნმ ტექნოლოგიების გამოყენებით სინთეზირდება. **რეტეპლაზა** რეკომბინანტული tPA-სგან გენური ინჟინერიით მიღებული უფრო მცირე ზომის ნაერთია. კიდევ ერთ რეკომბინანტულ tPA-ს, **ტენექტეპლაზას**, **ალტეპლაზასთან** შედარებით ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი და ფიბრინთან შეკავშირების უფრო მაღალი აფინურობა ახასიათებს. **ალტეპლაზა** პლაზმის თავისუფალი პლაზმინოგენის მიმართ დაბალი აფინურობით ხასიათდება, თუმცა, სწრაფად ააქტიურებს თრომბის, ან ჰემოსტაზური საცობის ფიბრინთან შეკავშირებულ პლაზმინოგენს. ამდენად, შეიძლება ითქვას, რომ დაბალი დოზებით გამოყენებისას **ალტეპლაზას** „ფიბრინ სელექციური“ მოქმედებით გამოირჩევა. **ალტეპლაზა** მიოკარდიუმის ინფარქტის, ფილტვის მასიური ემბოლიზმისა და მწვავე იშემიური ინსულტის სამკურნალოდ გამოიყენება. **რეტეპლაზასა** და **ტენექტეპლაზას** მიღება რეკომენდებულია მხოლოდ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს, თუმცა, ზოგიერთ კლინიკაში მათ ღრმა ვენების თრომბოზისა და ფილტვის მასიური ემბოლიზმის სამკურნალოდ იყენებენ.

ალტეპლაზა ძალზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით (დაახლოებით 5-30 წუთი) ხასიათდება, ამიტომ მისი მთლიანი დოზის 10% ინტრავენურად შეჰყავთ ბოლუს-ინექციის სახით, ხოლო დანარჩენი ნაწილი კი ხანგრძლივი ინფუზიის სახით – 60 წუთის განმავლობაში. **რეტეპლაზასა** და **ტენექტეპლაზას** უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს, ამიტომ დასაშვებია მათი გამოყენება ინტრავენური ბოლუს ინექციის სახით. **ალტეპლაზამ** შესაძლოა, ოროლინგვური ანგიოედემა გამოიწვიოს. აგფ-ს ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას იზრდება ამ არასასურველი მოვლენის რისკი.

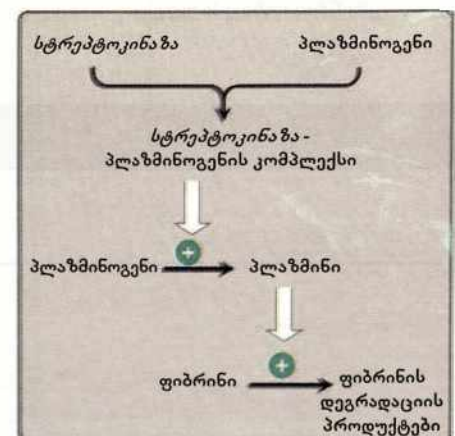
გ. სტრეპტოკინაზა

სტრეპტოკინაზა უჯრედგარეთა პროტეინია. იგი მიღებულია C ჯგუფის β ჰემოლიზური სტრეპტოკოკების შემცველი ბულიონის კულტურისგან. **სტრეპტოკინაზა** პლაზმინოგენთან აქტიურ კომპლექსს წარმოქმნის (ერთი ერთზე ფარდობით). ამ კომპლექსს ფერმენტული აქტივობა ახასიათებს. ის პლაზმინოგენს გარდაქმნის აქტიურ ფერმენტად, პლაზმინად (**სურათი. 22.21**). ფიბრინული საცობის ჰიდროლიზის გარდა,



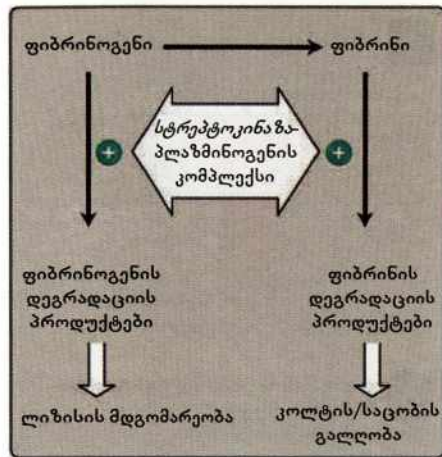
სურათი 22.20

პლაზმინოგენის აქტივატორების ზემოქმედება არასასურველ თრომბსა და ჰემოსტაზურ საცობზე.



სურათი 22.21

სტრეპტოკინაზას მოქმედების მექანიზმი.



სურათი 22.22

ტრუპტოკინაზა იწვევს, როგორც ფიბრინის ისე, ფიბრინოგენის დეგრადაციას.

კომპლექსი ფიბრინოგენის, აგრეთვე შედეგების V და VII ფაქტორების დეგრადაციასაც აჩქარებს (სურათი 22.22). ახალი თრომბოლიზური საშუალებების უპირატესობის გამო, სტრუქტურული პლაზმინოგენის კომპლექსი კლინიკურად იშვიათად გამოიყენება და მრავალი ქვეყნის ფარმაცევტულ ბაზარზე აღარ არის ხელმისაწვდომი.

დ. უროკინაზა

უროკინაზა ბუნებრივად წარმოიქმნება თირკმელებში. პრეპარატი უროკინაზა ადამიანის თირკმელების კულტურული უჯრედებიდან მიიღება, რის გამოც მას დაბალი ანტიგენობა ახასიათებს. უროკინაზა უშუალოდ მოქმედებს პლაზმინოგენის არგინინ-ვალინის ჯაჭვზე, ხლეჩს მას და წარმოქმნის აქტიურ პლაზმინს. რეკომენდებულია უროკინაზას გამოყენება მხოლოდ ფილტვის ემბოლის დაშლის მიზნით, მაგრამ ზოგიერთ კლინიკაში მას იყენებენ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის, არტერიული თრომბოემბოლიზმის, კორონარული არტერიებისა და ღრმა ვენების თრომბოზის სამკურნალოდ. ამჟამად, უროკინაზას იშვიათად მოიხმარენ, რადგან ახალ თრომბოლიზურ საშუალებებს რისკი/სარგებლის ფარდობის უკეთესი მაჩვენებელი ახასიათებს.

VIII. სისხლდენის სამკურნალო საშუალებები

სისხლდენა შესაძლოა განვითარდეს პათოლოგიური მდგომარეობების მიმდინარეობისას (მაგ.: ჰემოფილია) ან კი ფიბრინოლიზური მდგომარეობის შედეგად (მაგ.: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე ქირურგიული ჩარევის, ან პროსტატექტომიის შემდეგ). ანტიკოაგულანტები ზრდის ჰემორაგიის განვითარების რისკს. ამ სისხლდენების საკონტროლოდ ზოგიერთი ბუნებრივი პროტეინი, ვიტამინი K და სინთეზური ანტაგონისტები გამოიყენება (სურათი 22.23). ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, დონორებისგან მიღებული კოაგულაციური ფაქტორების კონცენტრატები, თუმცა, მათი გამოყენებისას არსებობს ვირუსული ინფექციების გავრცელების რისკი. მძიმე სისხლდენის სამკურნალოდ სისხლის ტრანსფუზიასაც მიმართავენ.

ა. ამინოკაპრონის მჟავა და ტრანექსამის მჟავა

ფიბრინოლიზური მდგომარეობების მართვა შესაძლებელია ამინოკაპრონის, ან ტრანექსამის მჟავებით. ორივე სინთეზური, ორალურად აქტიური პრეპარატია. ისინი აინჰიბირებს პლაზმინოგენის გააქტიურებას. ორივე მათგანი შარდთან ერთად გამოიყოფა. ტრანექსამის მჟავა ამინოკაპრონის მჟავასთან შედარებით, 10-ჯერ ძლიერია. ამ პრეპარატების პოტენციური გვერდითი მოვლენებია ინტრავასკულური თრომბოზი.

ბ. პროტამინ სულფატი

პროტამინ სულფატი ანეიტრალებს ჰეპარინის ანტიკოაგულაციურ ეფექტს. პრეპარატი თევზის სპერმისგან, ან სათესლე

ჯირკვლებისგან მიღებული პროტეინია. იგი შეიცავს დიდი რაოდენობით არგინინს, რითიც ახსნილია მის ტუტე ბუნება. დადებითად დამუხტული პროტამინი ურთიერთქმედებს უარყოფითად დამუხტულ ჰეპარინთან, წარმოქმნის სტაბილურ კომპლექსს, რომელსაც არ გააჩნია ანტიკოაგულანტური აქტივობა. პროტამინ სულფატის არასასურველი მოვლენებია ჰიპერსენსიტიულობა, ქოშინი, სახის ჰიპერემია, ბრადიკარდია, ხოლო სწრაფი ინექციის შემთხვევაში კი, ჰიპოტენზია.

გ. ვიტამინ K

ვიტამინ K_1 (ფიტონადიონი) აჩერებს ვარფარინით განპირობებულ სისხლდენას, აქტიური ვიტამინ K_1 -ს მარაგის გაზრდისა და შესაბამისად, ვარფარინის ეფექტის ინჰიბირების გზით. ვიტამინ K_1 გამოიყენება ორალურად, კანქვეშ, ან ინტრავენურად [შენიშვნა: ჰიპერსენსიტიული და ანაფილაქტოიდური რეაქციების რისკის გამო რეკომენდებულია, ვიტამინ K_1 -ის ხანგრძლივი ინტრავენური ინფუზია]. სისხლდენის შეჩერების თვალსაზრისით, ორალურ გზასთან შედარებით, კანქვეშა და ინტრავენურ გზებს ენიჭება უპირატესობა. ვიტამინ K_1 თი მკურნალობაზე საპასუხო რეაქცია იგვიანებს და INR-ის შემცირებას დაახლოებით 24 საათი ესაჭიროება (დრო, რომელიც საჭიროა ახალი კოაგულაციური ფაქტორების სინთეზისთვის). აქედან გამომდინარე, დაუყოვნებლივი ჰემოსტაზის აუცილებლობის შემთხვევაში, რეკომენდებულია ახლად გაყინული პლაზმის ინფუზია.

ნამალი	ანტიდოტია იმ სისხლდენის დროს, რომელიც გამოწვეულია:	არასასურველი მოვლენა	მონიტორინგის პარამეტრები
ამინიკაპრონის მჟავა ტრანექსამის მჟავა	ფიბრინოლიზური მდგომარეობით	კუნთის ნეკროზი თრომბოზი ცერებრო-ვასკულური გართულება CVA კრუნჩხვა	პერიფერიული სისხლის სურათი (CBC) კუნთის ფერმენტები არტერიული წნევა
პროტამინ სულფატი	ჰეპარინით	ჰიპერემია გულისრევა/ღებინება დისპნეა ბრადიკარდია ჰიპოტენზია ანაფილაქსია	კოაგულაცია არტერიული წნევა გულისცემის სიხშირე
ვიტამინი K_1	ვარფარინით	კანის რეაქციები ანაფილაქსია	PT/INR

CBC – სისხლის საერთო ანალიზი; CVA – ცერებროვასკულური მოვლენები;
PT – პროთრომბინის დრო; INR – საერთაშორისო ნორმალიზებული ფარდობა.

სურათი. 22.23

სისხლდენის სამკურნალო საშუალებების თვისებები.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

22.1. ქვემოთ ჩამოთვლილ ანტაგონისტებს შორის **P2Y₁₂ ADP** რეცეპტორის რომელი ანტაგონის-ტი უკავშირდება რეცეპტორს შექცევადად?

- ა. კლოპიდოგრელი;
- ბ. პრასუგრელი;
- გ. ტიკაგრელი;
- დ. ტიკლოპიდინი.

სწორი პასუხია: გ. P2Y₁₂ ADP რეცეპტორების ქვემოთ ჩამოთვლილი ოთხი ანტაგონისტიდან, რეცეპტორს შექცევადად მხოლოდ ტიკაგრელი-რი უკავშირდება. ამას დიდი მნიშვნელობა აქვს მკურნალობის რეჟიმის დაცვის კუთხით: დოზის გამოტოვების შემთხვევაში, ტიკაგრელორის ან-ტირომბოციტული აქტივობა ჩერდება (რადგან თრომბოციტების ინჰიბირება არ არის შეუქცევა-დი, განსხვავებით ასპირინის, კლოპიდოგრელის, ან პრასუგრელისგან). სამაგიეროდ, მისი ეფექტი სწრაფად ვლინდება და შესაბამისად, დაგეგმილ ოპერაციამდეც პრეპარატის ეფექტის შეწყვეტას ნაკლები დრო სჭირდება.

22.2. 70 წლის ქალს დაუდგინდა არასარქლოვანი წინაგულოვანი ფიბრილაცია. ანამნეზში მას თირკმელების ქრონიკული დავადება აღე-ნიშნება, რის გამოც თირკმელების ფუნქცია ზომიერად დაქვეითებულია. ქვემოთ ჩამოთ-ვლილ ანტიკოაგულანტებს შორის, რომლის დოზის შემცირება არ არის საჭირო ამ პა-ციენტის მკურნალობისას?

- ა. აპიქსაბანი;
- ბ. დაბიგატრანი;
- გ. რივაროქსაბანი;
- დ. ვარფარინი.

სწორი პასუხია: დ. თირკმლის უკმარისობის დროს არ არის საჭირო ვარფარინი დოზის შემ-ცირება. ვარფარინი დოზის კორექცია მხოლოდ INR-ის მონაცემების საფუძველზე ხორციელ-დება. პასუხებში მოცემული ყველა დანარჩენი პრეპარატის ექსკრეციაში თირკმელები მო-ნაწილეობს და ამიტომ, მათი ფუნქციური უკ-მარისობის დროს საჭიროა ამ წამლების დოზის კორექცია.

22.3. 80 წლის მამაკაცი, ღრმა ვენების თრომბო-ზის პროფილაქტიკისთვის იღებს ვარფა-რინს. იგი იცავს მკურნალობის რეჟიმს და მისი INR-ის მაჩვენებელი სტაბილურია. ამჟა-მად მას დაუდგინდა საშარდე გზების ინფექ-ცია და დაენიშნა სულფამეტოქსაზოლ/ტრი-მეტოპრიმი. რა გავლენას მოახდენს ეს და-ნიშნულება ვარფარინით მკურნალობაზე?

- ა. სულფამეტოქსაზოლ/ტრიმეტოპრიმი და-აქვეითებს ვარფარინის ანტიკოაგულა-ციურ ეფექტს;
- ბ. სულფამეტოქსაზოლ/ტრიმეტოპრიმი გა-ზრდის ვარფარინის ანტიკოაგულაციურ ეფექტს;
- გ. სულფამეტოქსაზოლ/ტრიმეტოპრიმი გა-ზრდის თრომბოციტების აქტივობას;
- დ. სულფამეტოქსაზოლ/ტრიმეტოპრიმი არ შეცვლის ანტიკოაგულაციურ მდგომარე-ობას.

სწორი პასუხია: ბ. სულფამეტოქსაზოლ/ტრი-მეტოპრიმი აინჰიბირებს ვარფარინის მეტაბო-ლიზმს, ამიტომ ის ვარფარინთან მნიშვნელო-ვანი წამალთშორისი ურთიერთქმედებით ხასი-ათდება: იგი ზრდის ვარფარინის ანტიკოაგუ-ლაციურ ეფექტს. ამ ანტიმიკრობული საშუა-ლებით მკურნალობის პერიოდში პაციენტს დასჭირდება ვარფარინის დოზის შემცირება და INR-ის უფრო ხშირი კონტროლი.

22.4. რომელი დაავადების დროს არის უკუნაჩვენებები ცილოსტაზოლის გამოყენება?

- ა. პერიფერიული არტერიების დაავადება;
- ბ. პოდაგრა;
- გ. გულის უკმარისობა განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით;
- დ. ოსტეოპოროზი.

22.5. რას უნდა დაუკავშირდეს ჰეპარინი, ანტიკოაგულაციური ეფექტის მისაღწევად?

- ა. GP IIb/IIIa რეცეპტორი;
- ბ. თრომბინი;
- გ. ანტითრომბინ III;
- დ. ფონ ვილბრანდის ფაქტორი.

22.6. რომელი ფიბრინოლიზური საშუალება მოიხმობა „ფიბრინ-სელექციურად“ იმის გამო, რომ სწრაფად ააქტიურებს ფიბრინთან შეკავშირებულ პლაზმინოგენს?

- ა. ალტეპლაზა;
- ბ. ფონდაპარინუქსი;
- გ. სტრეპტოკინაზა;
- დ. უროკინაზა.

22.7. გადაუდებელი დახმარების კლინიკას მიმართა 56 წლის მამაკაცი მარჯვენა ფეხის ტკივილის, შეშუპების და შენითლების გამო. პაციენტს დაუდგინდა ღრმა ვენების მწვავე თრომბოზი. მას ესაჩიროება მკურნალობა ანტიკოაგულანტებით. რომელი ანტიკოაგულანტის გამოყენებაა არ შეიძლება ამ პაციენტისთვის?

- ა. რივაროქსაბანი;
- ბ. დაბიგატრანი;
- გ. ენოქსაპარინი;
- დ. ჰეპარინი.

22.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი გამოიყენება ჰეპარინის ანტიკოაგულაციური ეფექტის გასაწესდელად?

- ა. ამინოკაპრონის მჟავა;
- ბ. პროტამინ-სულფატი;
- გ. ვიტამინი K₁;
- დ. ტრანექსამის მჟავა.

სწორი პასუხია: გ. ცილოსტაზოლის გამოყენება არ შეიძლება განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის დროს, რადგან იგი ფოსფოდიესტერაზას ინჰიბიტორია და დადებითი ინოტროპული ეფექტით ხასიათდება (რაც შესაძლოა უეცარი სიკვდილის მაპროვოცირებელი გახდეს).

სწორი პასუხია: გ. ჰეპარინი უკავშირდება ანტითრომბინ III-ს და იწვევს მის კონფორმაციულ ცვლილებას. შემდეგ კი ჰეპარინ-ანტითრომბინ III-ის კომპლექსი აინჰიბირებს თრომბინისა და Xa ფაქტორს.

სწორი პასუხია: ა. ალტეპლაზა პლაზმის თავისუფალი პლაზმინოგენის მიმართ დაბალი აფინურობით ხასიათდება, მაგრამ იწვევს ჰემოსტაზური საცობის, ან თრომბის ფიბრინთან შეკავშირებული პლაზმინოგენის სწრაფ აქტივაციას. მას აქვს ერთი უპირატესობა: იწვევს მხოლოდ ფიბრინის, სხვა პროტეინების არასასურველი დეგრადაციის გარეშე (განსაკუთრებით ფიბრინოგენის).

სწორი პასუხია: ბ. დაბიგატრანი მხოლოდ არასარქელოვანი წინაგულოვანი ფიბრილიაციის დროს გამოიყენება, ინსულტის პრევენციის მიზნით. არ შეიძლება მისი გამოყენება ღრმა ვენების თრომბოზის დროს.

სწორი პასუხია: ბ. სისხლდენის შეჩერება შესაძლებელია ჰეპარინის მოხსნით, ან პროტამინ-სულფატის გამოყენებით. ხანგრძლივი ინფუზიის შემდეგ, პროტამინ-სულფატი იონურად უკავშირდება ჰეპარინს და წარმოქმნის სტაბილურ არააქტიურ კომპლექსს. მართალია, ამინოკაპრონისა და ტრანექსამის მჟავებიც სისხლდენის სამკურნალო საშუალებებია, მაგრამ ისინი სპეციფიკურად არ თრგუნავს ჰეპარინის ეფექტებს. ვიტამინი K₁ გამოიყენება ვარფარინით გამოწვეული სისხლდენის სამკურნალოდ.

22.9. 62 წლის მამაკაცი, რომელსაც წინაგულ-ვანი ფიბრილაცია აღენიშნება, ინსულტის პროფილაქტიკის მიზნით იღებს ვარფარინს. ამჟამად მას INR-ის მაღალი მაჩვენებელი აღენიშნება – 10.5, თუმცა, სისხლდენა არ გამოვლენილა. მას ჩაუტარდა ინსტრუქტაჟი ვარფარინის დოზასთან დაკავშირებით და დამატებით დაენიშნა ვიტამინი K_1 , დოზით – 2.5 მგ/დღეში. რა დრო დასჭირდება ვიტამინი K_1 ეფექტის გამოვლენას პაციენტის INR-ის მაჩვენებლებზე?

- ა. 1 საათი;
- ბ. 6 საათი;
- გ. 24 საათი;
- დ. 72 საათი.

22.10. მწვავე ინსულტის გამო, 58 წლის მამაკაცი უტარდება ინტრავენური მკურნალობა ალტეპლაზით. ინფუზიის დამთავრებიდან 5 წუთის შემდეგ, პაციენტს განუვითარდა ოროლინგვური ანგიოედემა. ქვემოთჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელი გაზრდიდა ოროლინგვური ანგიოედემის რისკს?

- ა. აგფ ინჰიბიტორი;
- ბ. გლიკოპროტეინ GP IIb/IIIa რეცეპტორის ანტაგონისტი;
- გ. ფოსფოდისთერაზას ინჰიბიტორი;
- დ. თიაზიდური შარდმდენი.

სწორი პასუხია: გ. INR-ის მაჩვენებლის შემცირებისთვის ვიტამინი K-ს ესაჭიროება 24 საათი. ეს ის დროა, რომელიც აუცილებელია ორგანიზმს ახალი კოაგულაციის ფაქტორების სინთეზისთვის.

სწორი პასუხია: ა. აგფ ინჰიბიტორები, ასპირინი და პრასუგრელი იწვევს ოროლინგვურ ანგიოედემს. აგფ ინჰიბიტორებისა და ალტეპლაზას ერთად გამოყენება ზრდის ამ გვერდითი მოვლენის განვითარების რისკს.

ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო საშუალებები

23

კარენ სანდო

I. შესავალი

გულის კორონარული დაავადება (CHD) სიკვდილიანობის ძირითადი მიზეზია მთელ მსოფლიოში. მის სიხშირეს განაპირობებს კორელაცია – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის, ქოლესტეროლისა (LDC-C; „ცუდი“ ქოლესტეროლი) და ტრიგლიცერიდების მაღალ დონესთან, აგრეთვე, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის, ქოლესტეროლის (HDC-C; „კარგი“ ქოლესტეროლი), დაბალ დონესთან. გულის კორონარული დაავადების განვითარების სხვა რისკ-ფაქტორებია: თამბაქოს მოხმარება, ჰიპერტენზია, სიმსუქნე და დიაბეტი. ქოლესტერინის დონის მატება შეიძლება გამოიწვიოს ცხოვრების წესთან დაკავშირებულმა ფაქტორებმა (მაგ.: უმოძრაობამ და ნაჯერი ცხიმების შემცველი საკვების ჭარბად მოხმარებამ). ჰიპერლიპიდემია შესაძლოა, განვითარდეს ლიპოპროტეინების მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი (გენეტიკური) დეფექტის გამო, ან უფრო ხშირად, გენეტიკური და ცხოვრების წესიდან გამომდინარე ფაქტორების ერთობლიობის შედეგად. ცხოვრების წესის შეცვლა და სათანადო მკურნალობა 30-40%-ით ამცირებს გულის კორონარულ დაავადებასთან დაკავშირებულ სიკვდილიანობას. ხშირად, ანტიჰიპერლიპიდემიური საშუალებები (სურათი. 23.1) განუსაზღვრელი დროით ინიშნება, პლაზმაში ლიპიდების დონის კონტროლის მიზნით. **სურათზე 23.2** წარმოდგენილია შრატის ლიპოპროტეინების ნორმალური მეტაბოლიზმი და გენეტიკურ ჰიპერლიპიდემიასთან ასოცირებული თავისებურებები.

II. მკურნალობის მიზნები

პლაზმის ლიპიდები ძირითადად ლიპოპროტეინებისგან შედგება. ლიპოპროტეინები ლიპიდებისა და სპეციფიკური პროტეინების (აპოლიპოპროტეინები) კომპლექსებია, რომლებსაც სფერული ფორმა აქვს. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ლიპოპროტეინებია: დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (LDL-დსლ), ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (VLDL-დსლ), ქილომიკრონები და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (HDL-მსლ) [დალ-აგებულია კლებადი ათეროგენულობის მიხედვით]. არსებობს პირდაპირი კავშირი გულის კორონარულ დაავადებასა (გკდ) და საერთო ქოლესტეროლის მომატებას შორის, თუმცა გკდ-ს რის-

HMG CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორები (სტატინები)

ატორვასტატინი **ლიპიტორი**
ფლუვასტატინი **ლასკოლი**
ლოვასტატინი **მევაკოლი**
პიტავასტატინი **ლივალ**
პროვასტატინი **პრაპაოლი**
როსუვასტატინი **კრესტორი**
სიმვასტატინი **ჟოკორი**

იაცინი

ნიაცინი **ნიასპანი**, **სლუ-ნიაცინი**

იბრატაქი

გემფიბროზილი **ლოპიდი**
ფენოფიბრატი **ტრიკორი**, **ლოფიბრა**,
ტრიგლიდი

ნაღვლის მჟავების შემოკვეთვა

კოლესეველამი **ველქოლი**
კოლესტიპოლი **კოლესტიდი**
ქოლესტირამინი **ჰვესტრანი**,
პრაპალიტი

ქოლესტეროლის აბსორბციის
ინჰიბიტორები

ეზეტიმიბი **ჰეპტა**

ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავები

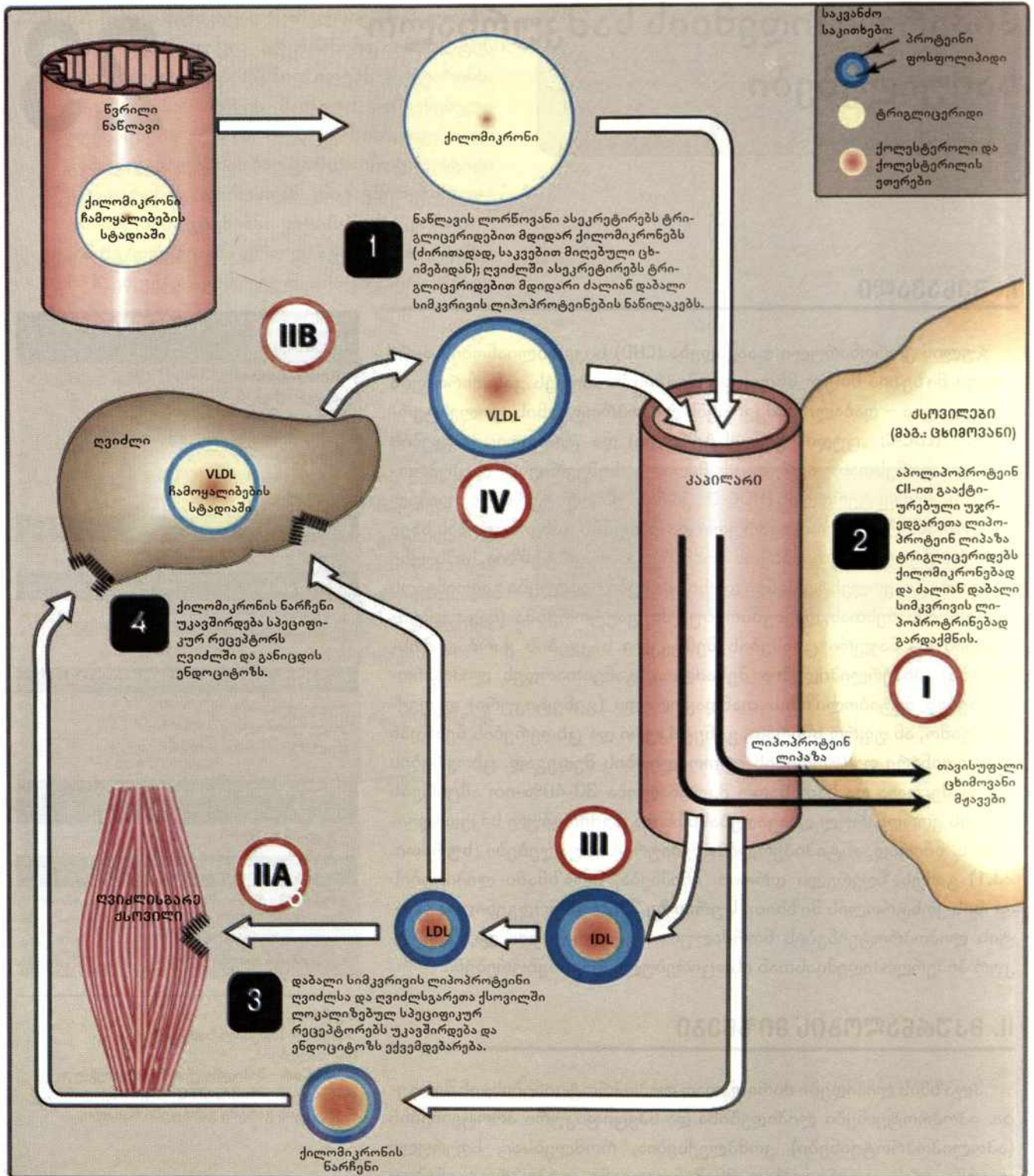
დოკოსაჰექსანოის და ეიკოზაპენტაენოის
მჟავები **ლოვაჰა**, **სხვადასხვა OTC**
პრაპარატი

იკოსაპენტ ეთილი **ჰასცევა**

სურათი. 23.1

ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო საშუალებები.

HMG CoA – 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარატ-კოენზიმი A; OTC – აფთვიაქიდან რეცეპტის გარეშე გასაცემი ნაშალი.



სურათი 23.2

პლაზმის ლიპოპროტეინების მეტაბოლიზმი და მასთან დაკავშირებული გენეტიკური დაავადებები. რომელიც ციფრები თეთრ წრეში აღნიშნავს ჰიპერლიპიდემიის სპეციფიკურ, გენეტიკურ ტიპს, რომელიც შევსებულია მეორე გვერდზე. **CM** – ქილომიკრონი; **TG** – ტრიგლიცერიდი; **VLDL** – ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; **LDL** – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; **IDL** – საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; **apo CII** – აპოლიპოპროტეინი **CII** ნაბოვია ქილომიკრონებსა და **VLDL**-ში (სურათი გრძელდება მეორე გვერდზე).

ტიპი I (ოჯახური ჰიპერაპოლიპროთემია)

- რაციონში ცხიმის ნორმალური რაოდენობის შემცველი საკვების პირობებშიც კი მასიური ჰიპერქილომიკრონემია უზმოზე, განპირობებს შრატში ტრიგლიცერიდების ძალიან მაღალი დონის მაჩვენებელს.
- ლიპოპროტეინ-ლიპაზას, ან ნორმალური აპოლიპოპროტეინ CII-ის (იშვითად) დეფიციტი.
- ტიპი I არ ასოცირდება კორონარული დაავადებების გაზრდილ რისკთან.
- მკურნალობა: დიეტა ცხიმის ნაკლები შემცველობით. I ტიპის ჰიპერქილომიკრონემიის დროსმედიკამენტური მკურნალობა არ არის ეფექტური.



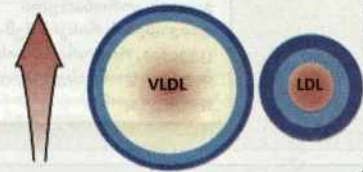
ტიპი II A (ოჯახური ჰიპერაპოლესტეროლემია)

- მომატებული LDL ნორმალური VLDL-ის ფონზე, რაც განპირობებულია LDL-ის დეგრადაციის ბლოკირებით. შედეგად: იმატებს ქოლესტეროლის დონე, მაგრამ TG-ის ნორმალური რაოდენობა ნარჩუნდება.
- გამოწვეულია LDL რეცეპტორების სინთეზის, ან გადაშუავების დეფექტით.
- მკვეთრად მატულობს გულის იშემიური დაავადების რისკი.
- მკურნალობა: დიეტა. პეტეროზიგოტები: ქოლესტეროლინი და ნიაკინი, ან სტატინი.



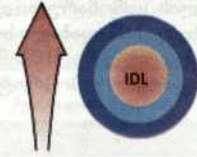
ტიპი II B (ოჯახური კომბინირებული [შერეული] ჰიპერლიპიდემია)

- ტიპი II A-ს მსგავსი, იმ განსხვავებით, რომ VLDL-ის დონეც მომატებულია, რის გამოც შრატში მომატებულია როგორც ტრიგლიცერიდების, ისე, ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონეც;
- გამოწვეულია ლიპიდის მიერ VLDL-ის ჭარბი პროდუქციით;
- გავრცელება საკმაოდ ხშირია;
- მკურნალობა: დიეტა. მედიკამენტური მკურნალობა ტიპი II A-ს მკურნალობის იდენტურია.



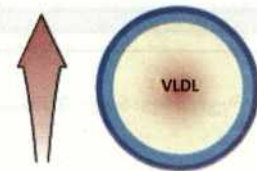
ტიპი III (ოჯახური დისბეტალიპოპროთემია)

- შრატში გაზრდილი LDL-ის კონცენტრაციის გამო, ტრიგლიცერიდებისა და ქოლესტეროლის დონის მომატება;
- გამოწვეულია საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინების გაძლიერებული პროდუქციით, ან დაქვეითებული უტილიზაციით, რაც ასოცირებულია მუტანტურ აპოლიპოპროტეინ E-სთან;
- იზრდება ქსანტომებისა და სისხლძარღვოვანი დაავადებების სიხშირე საშუალო ასაკის პაციენტებში;
- მკურნალობა: დიეტა. მედიკამენტური მკურნალობა – ნიაკინი და ფენოფიბრატი, ან სტატინი.



ტიპი IV (ოჯახური ტრიგლიცერიდემია)

- VLDL მომატებულია, ხოლო LDL-ის კონცენტრაცია დაბალია, ან ნორმის ფარგლებში რჩება, რის შედეგადაც ქოლესტეროლის დონე ან ნორმალურია, ან მომატებული, ხოლო მოცირკულირე ტრიგლიცერიდების რაოდენობა მკვეთრად გაზრდილია;
- გამოწვეულია VLDL-ისა და/ან TG-ის გაძლიერებული პროდუქციით, ან მათი შრატდან ელიმინაციის დაქვეითებით;
- შედარებით გავრცელებული დაავადება. კლინიკური მანიფესტაცია მწირია, თუ გამოვრცხავთ გულის იშემიური დაავადებების დაჩქარებას. ამ პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ დიაბეტი, სიმსუქნე და ჰიპერურიკემია;
- მკურნალობა: დიეტა. აუცილებლობის შემთხვევაში, მკურნალობა ნიაკინით და/ან ფენოფიბრატით.



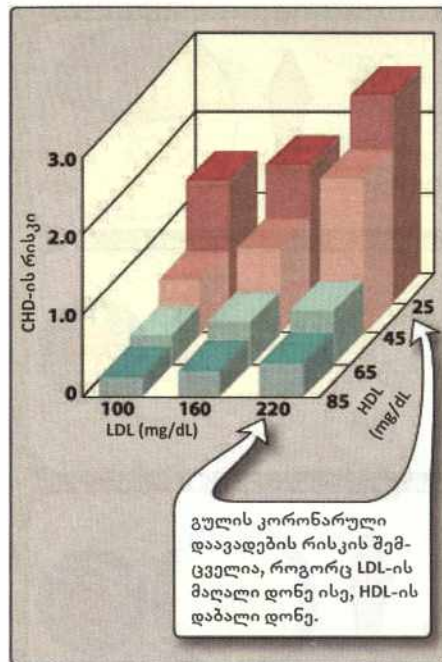
ტიპი V (ოჯახური შერეული ჰიპერტრიგლიცერიდემია)

- შრატში მომატებულია VLDL და ქილომიკრონები. LDL-ს კონცენტრაცია დაბალია, ან ნორმის ფარგლებში რჩება, რის შედეგადაც იზრდება ქოლესტეროლის რაოდენობა, ხოლო ტრიგლიცერიდების დონე მკვეთრად მატულობს;
- გამოწვეულია ან VLDL და ქილომიკრონების გაძლიერებული პროდუქციით, ან მათი კლირენსის დაქვეითებით. ჩვეულებრივ, ეს განპირობებულია გენეტიკური დეფექტით.
- ყველაზე ხშირად გვხვდება დიაბეტით დაავადებულ, ან ჭარბი ნონის ზრდასრულ პაციენტებში;
- მკურნალობა: დიეტა. აუცილებლობის შემთხვევაში, მკურნალობა ნიაკინით და/ან ფენოფიბრატით.



სურათი 23.2

(გაგრძელება).



სურათი 23.3

მოცირკულირე LDL და HDL-ის გავლენა გულის კორონარული დაავადების (CHD) რისკზე. LDL-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; HDL-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.

კი კიდევ უფრო მაღალია LDL-C-ს დონის მომატების შემთხვევაში [შენიშვნა: საერთო ქოლესტეროლი LDL-C-ს, VLDL-C-სა და HDL-C-ის ჯამია]. LDL-C-სგან განსხვავებით, HDL-C-ს მომატება ასოცირებულია გულის დაავადებების რისკის შემცირებასთან (სურათი 23.3), ამიტომ ქოლესტეროლის მაჩვენებლის დაწევისკენ მიმართული მკურნალობის მთავარი მიზანი LDL-C-ის დონის დაქვეითებაა. მკურნალობის ძველი რეკომენდაციებით გათვალისწინებული იყო LDL-C-ის სპეციფიკური სამიზნეები, ახლა რეკომენდებულია ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულური დაავადებების (ASCVD) მაღალი რისკის პაციენტების მკურნალობა სტატინებით (მაღალი, ან საშუალო ინტენსივობის სტატინებით მკურნალობა). მაღალი ინტენსივობის თერაპია რეკომენდებულია მათთვის, ვისაც უკვე აღენიშნებათ ASCVD, ან გულის დაავადებების განვითარების ძალზე მაღალი რისკი (სურათი.23.4).

ა. მკურნალობის შერჩევა ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს

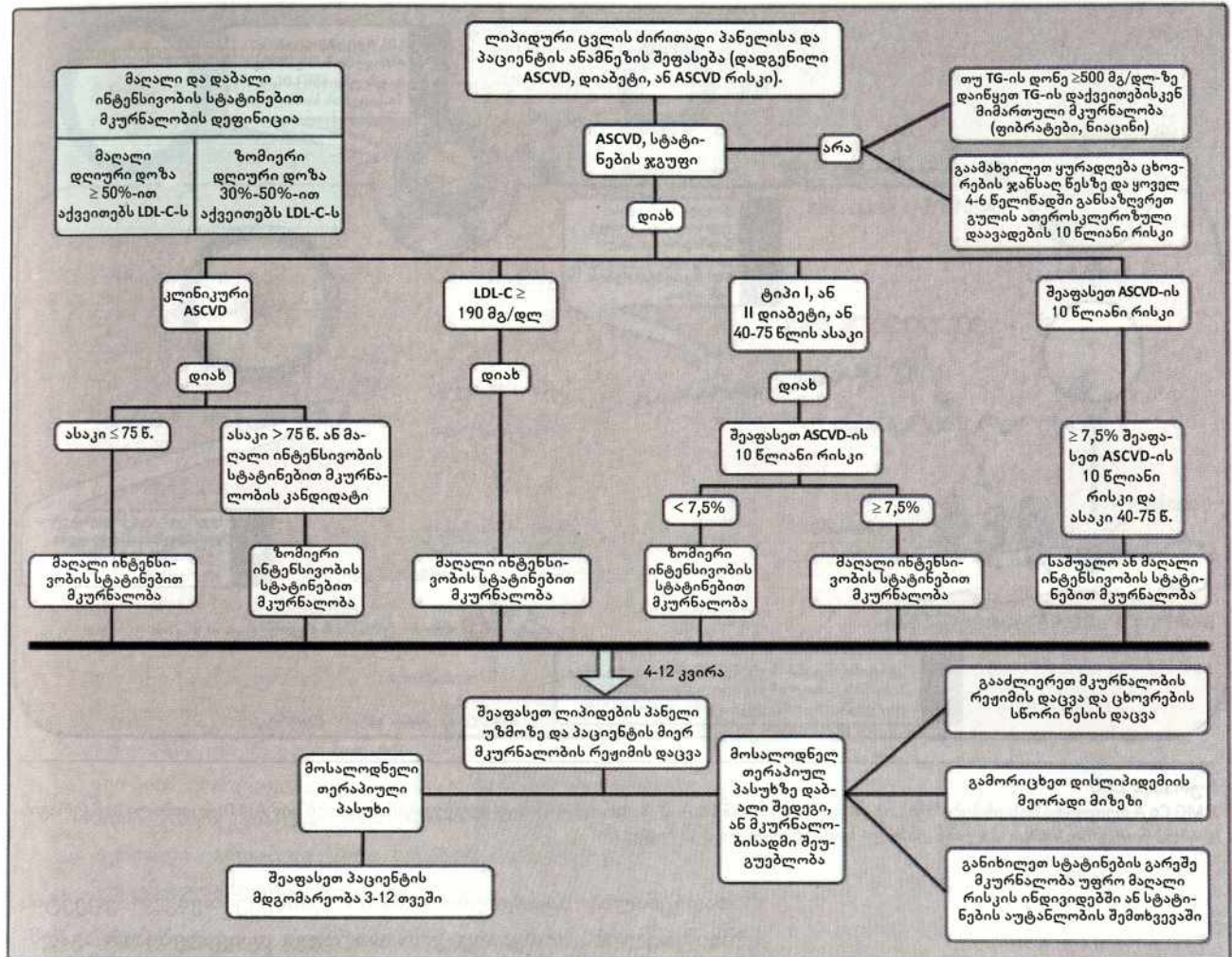
ცხოვრების წესის შეცვლა – ვარჯიში, დიეტა და წონაში კლება, ზომიერად აქვეითებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონეს პლაზმაში, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონეს ამაღლებს. თუმცა, უმრავლეს შემთხვევაში მხოლოდ ამ ღონისძიებებით ვერ ხერხდება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონის მნიშვნელოვანი დაქვეითება და შესაძლოა, საჭირო გახდეს მედიკამენტური მკურნალობა. HMG CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორები (სტატინები) ჰიპერქოლესტეროლემიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია. სურათზე. 23.4 წარმოდგენილია სტატინებით რეკომენდებული მკურნალობის ოთხი მთავარი ჯგუფი.

ბ. მკურნალობის შერჩევა ჰიპერტრიგლიცერიდემიის დროს

ტრიგლიცერიდების მომატება ასოცირებულია კორონარული დაავადებების რისკთან. ჰიპერტრიგლიცერიდემიის სამკურნალო მთავარი მეთოდი დიეტა და ფიზიკური ვარჯიშია. ტრიგლიცერიდების დონეს ყველაზე ეფექტურად ნიაცინი და ფიბრატები აქვეითებს. შესაძლოა, სასარგებლო იყოს აგრეთვე ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავების (თევზის ქონი) ადეკვატური დოზებით მკურნალობა. ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითება სტატინების მოქმედების მეორადი შედეგია, რადგან მათი მოქმედების პირველადი და მთავარი შედეგი LDL-ის კონცენტრაციის დაქვეითებაა.

III. ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო საშუალებები

ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო საშუალებებია სტატინები, ნიაცინი, ფიბრატები, ნალვლის მჟავების შემოჭველი რეზინები, ქოლესტეროლის აბსორბციის ინჰიბიტორები და ომეგა-3-ის ცხიმოვანი მჟავები. მათი გამოყენება შეიძლება როგორც ცალკე-ცალკე ისე, კომბინირებულად. თუმცა, მედიკამენტურ მკურნალობასთან



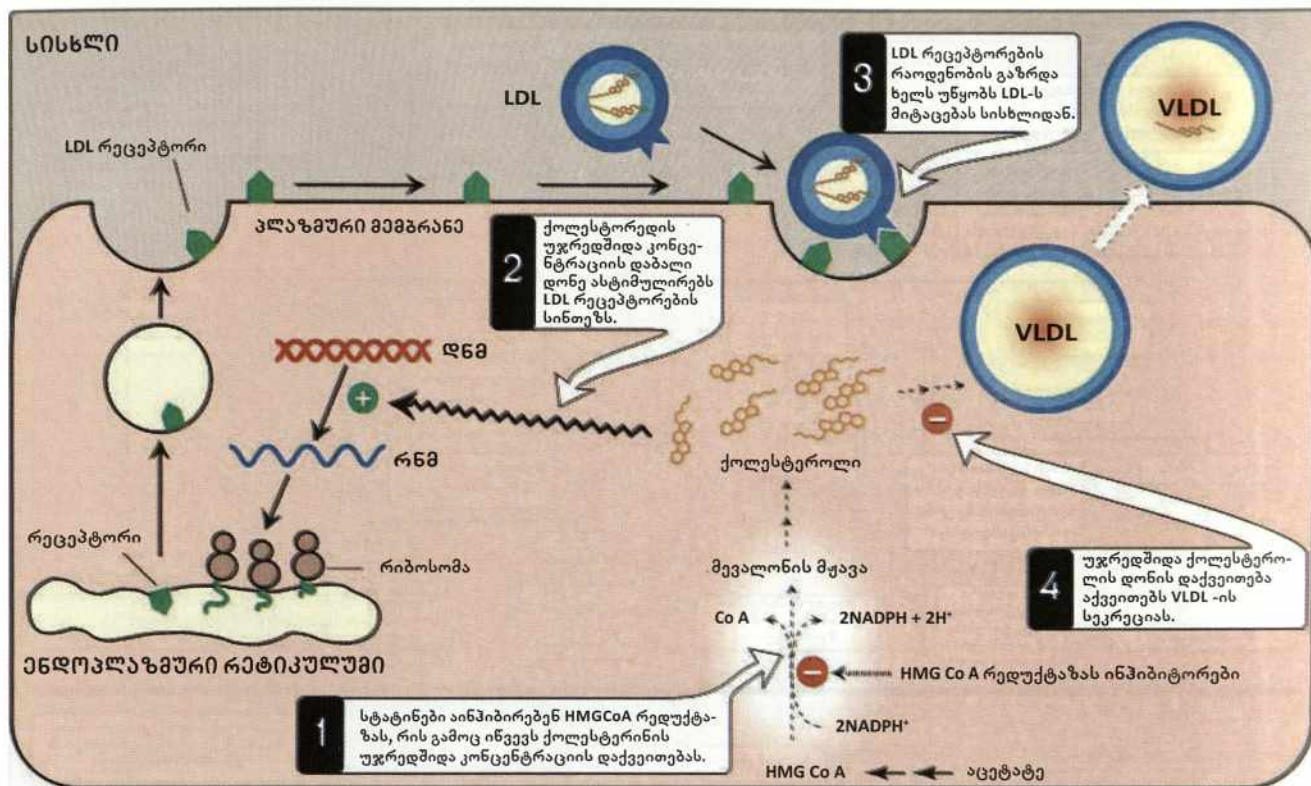
სურათი. 23.4

ჰიპერლიპიდემიის მკურნალობის სქემები. ASCV – ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულური დაავადება; LDL-C – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი ქოლესტეროლი; TG – ტრიგლიცერიდები.

ერთად საჭიროა ცხოვრების წესის შეცვლა, ფიზიკური ვარჯიში და ნაჯერი ცხიმებით ლარიბი დიეტის დაცვა.

ა. HMG CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორები

3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარულ კოენზიმ A (HMG CoA) რე-
დუქტაზას ინჰიბიტორები, რომლებიც ცნობილია სტატინების
სახელით, აქვეითებს LDL-ის კონცენტრაციას, რითიც მნიშ-
ვნელოვნად ამცირებს კორონარული გართულებებისა და კორ-
ონარული დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილის სიხშირეს.
ისინი ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულარული დაავადე-
ბების (ASCVD) მაღალი რისკით მახასიათებელი პაციენტების
სამკურნალო პირველი რიგის საშუალებებია. თერაპიული
სარგებელი მოიცავს ათერომატოზული ფოლაქის სტაბილი-
ზაციას, კორონარული სისხლძარღვების ენდოთელიუმის ფუნ-
ქციის გაუმჯობესებას, თრომბოციტული თრომბის წარმოქმ-
ნის ინჰიბირებასა და ანთების სასწინააღმდეგო მოქმედებას.



სურათი. 23.5

HMG Co A რედუქტაზას ინჰიბირება სტატინებით. HMG Co A - 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარული კოენზიმი A; LDL - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; VLDL - ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.

დადგენილია სტატინების LDL-ის დამაქვეითებელი ეფექტის მნიშვნელობა, როგორც კორონარული დაავადებებით ავადმყოფი პაციენტებისთვის ისე, იმ ინდივიდების შემთხვევაში, რომელთაც ეს პათოლოგია არ აღენიშნებათ.

1. მოქმედების მექანიზმი: ლოვასტატინი, სიმვასტატინი, პრავასტატინი, ატორვასტატინი, ფლუვასტატინი, პიტავასტატინი და როსუვასტატინი HMG CoA რედუქტაზას (ქოლესტეროლის სინთეზის მალიმიტირებელი საფეხურის) კონკურენტული ინჰიბიტორებია. ახალი ქოლესტეროლის სინთეზის ინჰიბირების შედეგად, ისინი თანდათან ფიტავს ქოლესტეროლის უჯრედშიდა მარაგს (სურათი 23.5). ამ მდგომარეობის საპასუხოდ, უჯრედი აძლიერებს მოციკრულირე LDL-ს შემაკავშირებელ და მის ინტერნალიზაციაში მონაწილე რეცეპტორების სინთეზს, რაც იწვევს პლაზმაში ქოლესტეროლის კონცენტრაციის დაქვეითებას (ერთი მხრივ, სინთეზის დაქვეითების, მეორე მხრივ კი LDL-ის კატაბოლიზმის გაძლიერების გამო). დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს დონეს სტატინებს შორის ყველაზე ეფექტურად აქვეითებს პიტავასტატინი, როსუვასტატინი და ატორვასტატინი, შედარებით ნაკლებად ეფექტურია სიმვასტატინი და პრავასტატინი და ბოლოს ლოვასტატინი

და ფლუვასტატინი [შენიშვნა: პირველი გავლის მეტაბოლიზმის დროს სტატინები ლვიდლისმიერ ექსტრაქციას ექვემდებარება, ამიტომ მათი დომინანტური ეფექტი სწორედ ამ ორგანოზე ვლინდება]. HMG CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორები ტრიგლიცერიდების დონესაც აქვეითებს, ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში კი ზრდის HDL-ის რაოდენობრივ მაჩვენებელს.

2. **თერაპიული გამოყენება:** ჰიპერლიპიდემიის ნებისმიერი ტიპის მიმდინარეობისას სტატინები ეფექტურად აქვეითებს ქოლესტეროლის დონეს პლაზმაში. თუმცა, ოჯახური ჰიპერქოლესტერემიით დაავადებულ ჰომოზიგოტურ პაციენტებს აღენიშნებათ LDL რეცეპტორების ნაკლებობა, აქედან გამომდინარე, ასეთ შემთხვევაში წამლების სარგებელიც დაბალია.
3. **ფარმაკოკინეტიკა:** ლოვასტატინი და სიმვასტატინი ლაქტონებია. ისინი აქტიურ წამლებად ჰიდროლიზდება. დანარჩენი სტატინები აქტიური ფორმის სახით გამოიყენება. ორალურად მიღების შემდეგ სტატინების შეწოვა ვარიაბელურია (30% დან 85%-მდე). მათი მეტაბოლიზმი ლვიდლში მიმდინარეობს. ზოგიერთი მეტაბოლიტი ინარჩუნებს აქტივობას. ექსკრეცია ნაღვლისა და ფეკალური მასების მეშვეობით ხორციელდება, თუმცა, ნაწილობრივ თირკმლისმიერ ექსკრეციასაც ექვემდებარება. მათი ნახევარდაშლის პერიოდი ვარიაბელურია. სტატინების ზოგიერთი თვისება მოცემულია **სურათზე 23.6**.
4. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** სტატინებით მკურნალობამ შესაძლოა, ლვიდლის ფერმენტების მომატება გამოიწვიოს. ამიტომ, საჭიროა ლვიდლის ფუნქციური მდგომარეობის გამოკვლევა მკურნალობის დაწყებამდე, აგრეთვე, იმ შემთხვევაში თუ პაციენტს აღენიშნება ლვიდლის დისფუნქციისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები



მახასიათებელი	ატორვას- ტატინი	ფლუვას- ტატინი	ლოვას- ტატინი	პიტავას- ტატინი	პრავას- ტატინი	როვას- ტატინი	სიმვას- ტატინი
შრატის LDL ქოლესტეროლის დაქვეითება (%)	55	24	34	43	34	60	41
შრატის ტრიგლიცერიდების დაქვეითება (%)	29	10	16	18	24	18	18
შრატის HDL ქოლესტეროლის დაქვეითება (%)	6	8	9	8	12	8	12
ნახევარდაშლის პერიოდი	14	1-2	2	12	1-2	19	1-2
ჩნს-ში პენეტრაცია	არა	არა	დიახ	დიახ	არა	არა	დიახ
შენოვლილი დოზის თირკმლისმიერი ექსკრეცია (%)	2	6-ზე ნაკლები	10	15	20	10	13

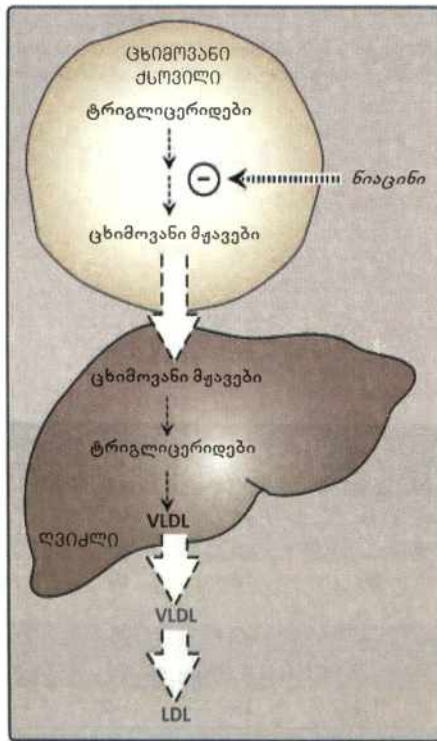
სურათი. 23.6

HMG CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორების ზოგიერთი მახასიათებელი. LDL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები; HDL – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები.



სურათი 23.7

HMGCoA რედუქტაზას ინჰიბიტორების არასასურველი გვერდითი მოვლენები და სიფრთხილე მათი გამოყენებისას.



სურათი 23.8

ნიაცინი აინჰიბირებს ლიპოლიზს ცხიმოვან ქსოვილში, რითიც აქვეითებს VLDL-ის ლვიძლისმიერ სინთეზს და LDL პროდუქციას პლაზმაში. VLDL – ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; LDL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.

[შენიშვნა: ლვიძლის უკმარისობა იწვევს წამლის დაგროვებას ორგანიზმში]. აღწერილია მიოპათიისა და რაბდომიოლიზის (ჩონჩხის კუნთების დეზინტეგრაცია) შემთხვევები (სურათი.23.7). თუმცა აღსანიშნავია, რომ რაბდომიოლიზის გამოვლენის უმრავლეს შემთხვევაში პაციენტებს აღენიშნებოდათ თირკმელების უკმარისობა, ან ილებდნენ ისეთ წამლებს, როგორებიც არის *ერიტრომიცინი*, *გემფიბროზილი* და *ნიაცინი*. *სიმვასტატინი* ციტოქრომ P450 3A4 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება, ამიტომ ამ სისტემის ინჰიბიტორებთან ერთად მისი გამოყენებისას იზრდება რაბდომიოლიზის რისკი. კუნთოვანი სისტემის მხრივ გართულებების წარმოჩენისას, აუცილებელია, პლაზმაში კრეატინინ კინაზების განსაზღვრა. HMGCoA რედუქტაზას ინჰიბიტორებს ახასიათებს *ვარფარინის* ეფექტების გაძლიერება, ამიტომ საჭიროა საერთაშორისო ნორმალიზებული კოეფიციენტის (INR) ხშირი კონტროლი. სტატინების გამოყენება არ შეიძლება ორსულობისა და ლაქტაციის დროს.

ბ. ნიაცინი (ნიკოტინის მჟავა)

ნიაცინი 10-20%-ით ამცირებს LDL-C-ის დონეს. HDL-C-ის რაოდენობის გაზრდის თვალსაზრისით, იგი ყველაზე ეფექტური საშუალებაა. ამასთანავე, ჩვეული დოზებით (1.5-3.0 გრ/დღეში) გამოყენებისას იგი 20-35%-ით აქვეითებს ტრიგლიცერიდების დონეს. შესაძლებელია ნიაცინის გამოყენება სტატინებთან ერთად, აგრეთვე, ხელმისაწვდომია ნიაცინისა და ლოვასტატინის ფიქსირებული დოზების შემცველი კომბინირებული პრეპარატი.

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ნიაცინი, დღიური დოზით – 1 გრამი, იწვევს ლიპოლიზის ძლიერ ინჰიბირებას ცხიმოვან ქსოვილში და ამცირებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების პროდუქციას (სურათი. 23.8). ტრიგლიცერიდების სინთეზს განაპირობებს ლვიძლის მთავარი პრეკურსორებად მოცირკულირე თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები. ლვიძლის ტრიგლიცერიდების შემცირების გამო, ქვეითდება ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ლვიძლისმიერი პროდუქცია (VLDL), რაც იწვევს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტეროლის (LDL-C) კონცენტრაციის დაქვეითებას პლაზმაში.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** ნიაცინი აქვეითებს როგორც ქოლესტეროლის ისე, ტრიგლიცერიდების დონეს, ამიტომ მიზანშეწონილია მისი გამოყენება ოჯახური ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალოდ. იგი, აგრეთვე, ინიშნება სხვა სახის ქოლესტეროლემიის მიმდინარეობის დროს, ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო სხვა წამლებთან კომბინირებულად.
- 3. ფარმაკოკინეტიკა:** ნიაცინი ორალურად გამოიყენება. ორგანიზმში იგი იმ ნიკოტინამიდად გარდაიქმნება, რომელიც

ჩართულია კოფაქტორ ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდში (NAD). *ნიაცინი*, მისი ნიკოტინამიდური ნაწარმი და სხვა მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა [შენიშვნა: აღსანიშნავია, რომ თვითონ ნიკოტინამიდი არ ამცირებს ლიპიდების რაოდენობას პლაზმაში].

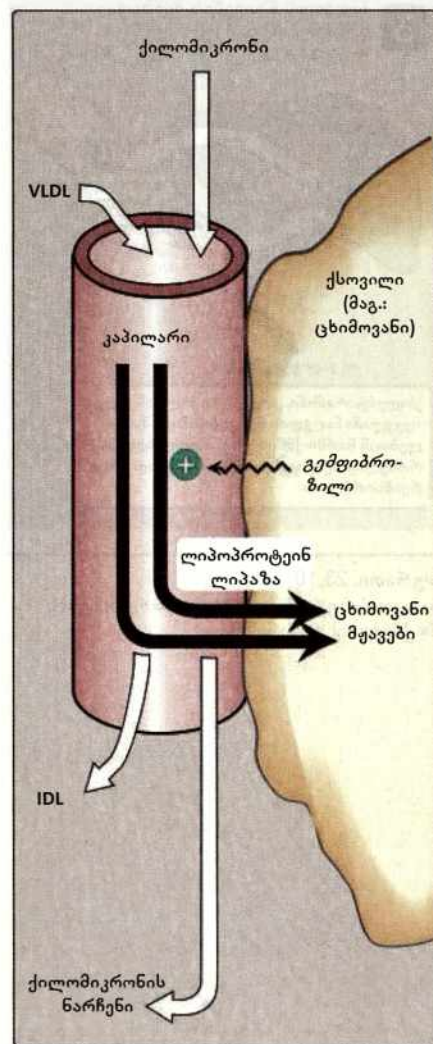
4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ნიაცინის* ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენაა კანის ინტენსიური ჰიპერემია, არასასიამოვნო სიმხურვალის შეგრძნებით, აგრეთვე ქავილი. ეს გვერდითი მოვლენა დაკავშირებულია პროსტაგლანდინებთან, ამიტომ *ნიაცინის* მიღებამდე *ასპირინის* გამოყენება ამცირებს მის ინტენსივობას. ზოგ შემთხვევაში აღინიშნება გულისრევა და მუცლის ტკივილი. დოზის ხანგრძლივი ტიტრაცია, ან *ნიაცინის* ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი პრეპარატის გამოყენება, ამცირებს გვერდითი მოვლენების გამოვლენის რისკს. *ნიაცინი* აქვეითებს შარდმჟავას მილაკოვან სეკრეციას, რითიც ხელს უწყობს ჰიპერურიკემიისა და პოდაგრის განვითარებას, აგრეთვე, აქვეითებს (იშვიათად) ტოლერანტობას გლუკოზის მიმართ, იწვევს ჰეპატოტოქსიკურობას. ღვიძლის დაავადებების დროს *ნიაცინის* გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის.

გ. ფიბრატები

ფენოფიბრატი და *გემფიბროზილი* ფიბრის მჟავას ნაწარმებია. შრატში ისინი აქვეითებს ტრიგლიცერიდების დონეს და ზრდის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რაოდენობას.

1. მოქმედების მექანიზმი: ცხიმოვანი ცვლის მარეგულირებელი პეროქსისომ პროლიფერატორ-აქტივირებული რეცეპტორები (PPARs) მიეკუთვნება ბირთვული რეცეპტორების ოჯახს. ისინი ლიგანდ აქტივირებული ტრანსკრიფციის ფაქტორების სახით ფუნქციონირებს. ბუნებრივ ლიგანდთან (ცხიმოვანი მჟავები, ან ეიკოზანოიდები), ან ანტიჰიპერლიპიდემიურ პრეპარატთან შეკავშირების შემდეგ, რეცეპტორი აქტიურდება და უკავშირდება პეროქსისომ-პროლიფერატორზე მოპასუხე ელემენტს, რაც იწვევს ლიპოპროტეინ ლიპაზას გაძლიერებულ ექსპრესიასა (სურათი. 23.9) და აპოლიპოპროტეინ (apo) CII-ის კონცენტრაციის დაქვეითებას. ყოველივე ამის შედეგად, ქვეითდება ტრიგლიცერიდების კონცენტრაცია. *ფენოფიბრატი* *გემფიბროზილთან* შედარებით, გაცილებით ეფექტურად აქვეითებს ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციას. ამასთანავე, apo AI-ისა და apo AII-ის გაძლიერებული ექსპრესიის გამო, იგი მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ ქოლესტეროლის კონცენტრაციასაც ზრდის.

2. თერაპიული გამოყენება: ფიბრატები ჰიპერტრიგლიცერიდემიის სამკურნალოდ გამოიყენება. ისინი განსაკუთრებუ-



სურათი. 23.9

გემფიბროზილის მიერ ლიპოპროტეინლიპაზას გააქტიურება. VLDL – ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი; IDL – ზომიერი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.



სურათი. 23.10

ნაღვლის მჟავების შემოჭავი რეზინების მოქმედების მექანიზმი.

ლად ეფექტურია III ტიპის ჰიპერლიპიდემიის (დისბეტალიპოპროტეინემია) სამკურნალოდ, რომლის დროსაც აღინიშნება საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ნაწილაკების დაგროვება.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ, გემფიბროზილი და ფენოფიბრატი სრულად შეიწოვება, უკავშირდება პლაზმის ალბუმინს და ორგანიზმში ფართოდ ნაწილდება. ფენოფიბრატი პრონამალია და ორგანიზმში იგი ფენოფიბრის მჟავას აქტიურ ფრაგმენტად გარდაიქმნება. ორივე პრეპარატი ინტენსიურ ბიოტრანსფორმაციას ექვემდებარება და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა გლუკურონიდების სახით.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ფიბრატების ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენაა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზომიერი გაღიზიანება. ასეთ შემთხვევაში არ არის საჭირო წამლის მიღების შეწყვეტა, რადგან მკურნალობის გაგრძელებასთან ერთად მისი ინტენსივობა თანდათან მცირდება. ფიბრატები ზრდის ქოლესტეროლის ბილიარულ ექსკრეციას, ამიტომ ასოცირებულია ნაღვლოვანი კენჭების განვითარების რისკთან. ფიბრატებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს მიოზიტი (ნების კუნთების ანთება), ამიტომ აუცილებელია მონიტორინგი კუნთების სისუსტესა და დაჭიმულობაზე. მიოზიტის განსაკუთრებულად მაღალი რისკი ემუქრებათ თირკმელების უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებს. გემფიბროზილისა და სტატინის ერთდროულად გამოყენებისას დაფიქსირებულია მიოპათიისა და რაბდომიოლიზის შემთხვევები. დაუშვებელია გემფიბროზილისა და სიმვასტატინის ერთად გამოყენება. ორივე ფიბრატი აძლიერებს ვარფარინის ანტიკოაგულაციურ ეფექტს, ამიტომ მათი ერთდროულად გამოყენებისას აუცილებელია საერთაშორისო ნორმალიზებული კოეფიციენტის (INR) ხშირი კონტროლი. უკუნაჩვენებია ფიბრატების გამოყენება ღვიძლისა და თირკმელების უკმარისობის, აგრეთვე, ანამნეზში ნაღვლის ბუშტის დაავადებების არსებობის შემთხვევაში.

დ. ნაღვლის მჟავების შემოჭავი რეზინები

ნაღვლის მჟავების შემოჭავი რეზინები მნიშვნელოვნად აქვეითებს LDL-ქოლესტეროლის კონცენტრაციას, თუმცა, სტატინებზე ნაკლებად ეფექტურია.

1. მოქმედების მექანიზმი: ქოლესტერამინი, კოლესტიპოლი და კოლესველაში ანიონის შემოჭავი რეზინებია. წერილ ნაწლავში ისინი უკავშირდება უარყოფითად დამუხტულ ნაღვლის მჟავებსა და მარილებს (სურათი. 23.10) და რეზინი/ნაღვლის მჟავას კომპლექსის სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან, ფეკალურ მასებთან ერთად. აქედან გამომდინარე, ნაღვლის მჟავების კონცენტრაცია ქვეითდება, რის

საპასუხოდაც ჰეპატოციტები უფრო აქტიურად პროვოცირებს ქოლესტეროლის გარდაქმნას ნალვლის აუცილებელ კომპონენტებად – ნალვლის მჟავებად. ყოველივე ამის შედეგად, უჯრედშიდა ქოლესტეროლის რაოდენობა ქვეითდება, ამიტომ ღვიძლი აძლიერებს ქოლესტეროლის შემცველი LDL ნაწილაკების მიტაცებას, შესაბამისად აქვეითებს LDL-C-ის კონცენტრაციას პლაზმაში [შენიშვნა: ქოლესტეროლის შემცველი ნაწილაკების მიტაცების გაძლიერება დაკავშირებულია უჯრედის ზედაპირზე LDL რეცეპტორების აბ-რეგულაციასთან].

2. თერაპიული გამოყენება: ნალვლის მჟავების შემზოჭავი რეზინები ტიპი IIA და ტიპი IIB ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალოდ გამოიყენება (ხშირად დიეტის დაცვისას ან *ნიაციტთან* ერთად) [შენიშვნა: იშვიათად იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომელთაც აღენიშნებათ IIA ტიპის ჰიპერლიპიდემია, ჰომოზიგოტურობა, ან მოფუნქციონირე LDL რეცეპტორების ტოტალური დეფიციტი, ეს ნამლები უმნიშვნელო გავლენას ახდენს LDL-ის პლაზმისმიერ კონცენტრაციაზე]. ბილიარული სტაზის მქონე პაციენტებში *ქოლესტირამინი* აქვეითებს ნალვლის მჟავების დაგროვებასთან ასოცირებულ ქავილს. გლუკოზის დონის დამაქვეითებელი ეფექტის გამო, მიზანშეწონილია *კოლესველამის* გამოყენება მე-2 ტიპის დიაბეტის დროს.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ნალვლის მჟავების შემზოჭავი რეზინები არ იხსნება წყალში. ისინი დიდი მოლეკულური წონით ხასიათდება, ორალურად მიღების შემდეგ არ შეიწოვება და არც მეტაბოლურ გარდაქმნას განიცდის, ამიტომ სრულად გამოიყოფა ფეკალურ მასებთან ერთად.

4. რასასურველი გვერდითი მოვლენები: არასასურველი გვერდითი მოვლენები ყველაზე ხშირად ვლინდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, ესენია: ყაბზობა, გულისრევა და მეტეორიზმი. ნალვლის მჟავების შემზოჭავი რეზინები გავლენას ახდენს როგორც ცხიმში ხსნადი ვიტამინების (A, D, E და K) ისე, სხვა ნამლების შეწოვაზე (მაგ.: *დიგოქსინი*, *ვარფარინი* და თიროიდული ჰორმონები), ამიტომ, პაციენტმა სხვა ნამლები უნდა მიიღოს ან ნალვლის მჟავების შემზოჭავი რეზინების გამოყენებამდე 1-2 საათით ადრე, ან 4-6 საათის შემდეგ. ნალვლის მჟავების შემზოჭავი რეზინები ზრდის ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციას, ამიტომ უკუნაჩვენებია მათი გამოყენება მნიშვნელოვანი ჰიპერტრიგლიცერემიის დროს (400 მგ/დლ და მეტი).

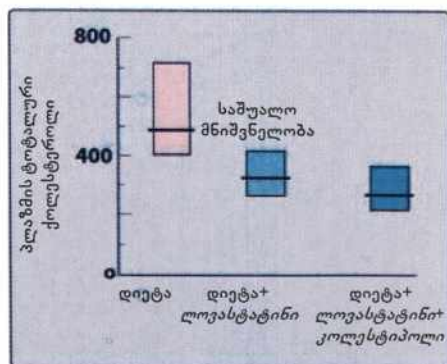
ე. ქოლესტეროლის აბსორბციის ინჰიბიტორები

ეზეტიმიბი სელექციურად აინჰიბირებს ნალვლის, ან საკვებთან ერთად მიღებული ქოლესტეროლის შეწოვას წვრილ ნაწლავში, რითიც განაპირობებს ღვიძლში ნაწლავური ქო-

ლესტეროლის შედარებით მცირე რაოდენობის გადტანას. ეს ინვეს ღვიძლში ქოლესტეროლის მარაგის შემცირებას და სისხლიდან ქოლესტეროლის კლირენსის ზრდას. *ეზეტიმიბი* დაახლოებით 17%-ით აქვეითებს LDL ქოლესტეროლის კონცენტრაციას. მცირე ეფექტურობის გამო, იგი ხშირად სტატინების დანამატის სახით გამოიყენება, ან ენიშნებათ სტატინების მიმართ არატოლერანტულ პაციენტებს. *ეზეტამიბი* ძირითადად გლუკურონული კონუგაციის გზით მეტაბოლიზდება წვრილ ნაწლავსა და ღვიძლში. ორგანიზმიდან იგი ნაღველთან და შარდთან ერთად ექსკრეტირდება. უკუნაჩვენებია *ეზეტიმიბის* გამოყენება ღვიძლის ზომიერი და მძიმე უკმარისობის დროს. *ეზეტიმიბი* იშვიათად ინვეს არასასურველ გვერდით მოვლენებს.

ვ. ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავები

ესენციური ცხიმოვანი მჟავები, ომეგა-3 პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები (PUFAs), ძირითადად ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციის დაქვეითების მიზნით გამოიყენება. ესენციური ცხიმოვანი მჟავები აქვეითებს VLDL-სა და ტრიგლიცერიდების სინთეზს ღვიძლში. ომეგა-3 მჟავები ეიკოზაპენტაენოის მჟავა (EPA) და დოკოჰექსაენოის მჟავა (DHA) აღმოჩენილია ზღვის ბინადრებში (თინუსში, პალტუსსა და ორაგულში). დღიურად ომეგა-3-ის დაახლოებით 4გ-ის მიღება 25-30%-ით აქვეითებს ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციას შრატში, LDL-C-ისა და HDL-C-ის კონცენტრაციების უმნიშვნელო მატებით. მხოლოდ საკვებით ძნელია ომეგა-3-ის საკმარისი ოდენობის მიღება, ამიტომ აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე, ან რეცეპტით გასაცემი თევზის ქონის კაფსულები (EPA/DHA) საკვების დანამატის სახით გამოიყენება. *იკოსაპენტ ეთილი* რეცეპტით გასაცემი პროდუქტია, რომელიც მხოლოდ EPA-ს შეიცავს და სხვა პრეპარატებისგან განსხვავებით, მნიშვნელოვნად არ ზრდის LDL-C კონცენტრაციას. ტრიგლიცერიდების დონის მნიშვნელოვნად მომატების შემთხვევაში (500 მგ/დლ და მასზე მეტი), ომეგა-3 პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები (კომბინირებული სხვა წამლებთან) მკურნალობის დანამატის სახით ინიშნება. მიუხედავად იმისა, რომ ომეგა-3 პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები ეფექტურად აქვეითებს ტრიგლიცერიდების დონეს, ისინი არ ამცირებს კარდიოვასკულარული დაავადებებით განპირობებული ავადობისა და სიკვდილიანობის სიხშირეს. დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ (მუცლის ტკივილი, გულირევა და ფაღარათი, თევზის გემო) ომეგა-3 პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია. ანტიკოაგულანტებით, ან ანტითრომბოციტული საშუალებებით მკურნალობის შემთხვევაში იზრდება სისხლდენის რისკი.



სურათი. 23.11

ჰომოზიგოტური ოჯახური ჰიპერლიპიდემიით დაავადებული პაციენტების პლაზმაში საერთო ქოლესტეროლის კონცენტრაციის ცვლილება დიეტისა (ქოლესტეროლითა და ნაჯერი ცხიმებით ღარიბი) და ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო წამლების გამოყენების ფონზე.

ზ. კომბინირებული მკურნალობა

ხშირად, პლაზმაში ლიპიდების სასურველი დონის მისაღწევად აუცილებელია ორი ანტიჰიპერლიპიდემიური წამლის

ერთად გამოყენება. LDL-C -ს კონცენტრაციის დასაქვეითებლად ძალზე ეფექტურია HMGCo A რედუქტაზას ინჰიბიტორებისა და ნალვლის მჟავების შემბოჭავი რეზინების ერთად გამოყენება (სურათი 23.11). LDL-C-ს კონცენტრაციის მომატების სამკურნალოდ ხელმისაწვდომია სიმვასტატინისა და ეზეტიმიბის, აგრეთვე, სიმვასტატინისა და ნიაცინის კომბინირებული ტაბლეტები. თუმცა, ხანგრძლივი დროის პერსპექტივით მკურნალობის კომბინირებული უპირატესობის დასადგენად (სტატინების მაღალი დოზებით მკურნალობასთან შედარებით) უფრო მეტი კლინიკური ინფორმაციაა საჭირო. ამ გაურკვევლობის დაძლევაზე, მრავალი ექსპერტი რეკომენდაციას უწევს სტატინების მაქსიმალური დოზით გამოყენებას, მათი აზრით ფიბრატებისა, ან ნიაცინის დამატება მხოლოდ იმ პაციენტების შემთხვევაშია საჭირო, რომლებსაც სტაბილურად აღენიშნებათ ტრიგლიცერიდების მაღალი კონცენტრაცია (>500 მგ/დლ), ან HDL-ის დაბალი კონცენტრაცია (<40 მგ/დლ). კომბინირებული მკურნალობა ყოველთვის სარისკოა, რადგან ღვიძლზე, ან კუნთებზე ტოქსიკური მოვლენები უფრო ხშირად კომბინირებული მკურნალობის დროს ვლინდება. **სურათზე 23.12** მოცემულია ანტიჰიპერლიპიდემიური საშუალებების ზოგიერთი ეფექტი.

ნაშალი	გავლენა LDL-ზე	გავლენა HDL-ზე	გავლენა ტრიგლიცერიდებზე
HMGCoA რედუქტაზას ინჰიბიტორები	↓↓↓↓	↑↑	↓↓
ფიბრატები	↓	↑↑↑	↓↓↓↓
ნიაცინი	↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓
ნალვლის მჟავების სეკვესტრანტები	↓↓↓	↑	↑
ქოლესტეროლის შეწოვის ინჰიბიტორები	↓	↑	↓

სურათი. 23.12

ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო ფარმაცოლოგიური ჯგუფების დახასიათება. HLD – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები; HMGCoA – 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარულ კოენზიმ A; LDL – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

23.1. ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი მოვლენებიდან რომელი აღინიშნება ყველაზე ხშირად ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო საშუალებების გამოყენების დროს?

- ა. არტერიული წნევის მატება;
- ბ. დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ;
- გ. ნევროლოგიური პრობლემები;
- დ. გულის ფრიალი;
- ე. შაკიკის შეტევა.

23.2. რომელი ტიპის ჰიპერლიპიდემიას ახასიათებს ქილომიკრონების კონცენტრაციის ზრდა პლაზმაში, რომლის სამკურნალო საშუალება (ლიპოპროტეინების დონის დამაქვეითებელი საშუალება) არ არის ხელმისაწვდომი?

- ა. ტიპი I;
- ბ. ტიპი II;
- გ. ტიპი III;
- დ. ტიპი IV;
- ე. ტიპი V.

23.3. რომელი წამალი აქვეითებს ქოლესტეროლის სინთეზს ფერმენტ 3-ჰიდროქსი-3-მეთილ-გლუტარულ კოენზიმ A რედუქტაზას ინჰიბიტორების გზით?

- ა. ფენოფიბრატი;
- ბ. ნიაცინი;
- გ. ქოლესტირამინი;
- დ. ლოვასტატინი;
- ე. გემფიბროზილი.

23.4. ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი აქვეითებს ღვიძლში ტრიგლიცერიდების სინთეზს, ამ პროცესისთვის აუცილებელი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის შემცირების გზით?

- ა. ნიაცინი;
- ბ. ფენოფიბრატი;
- გ. ქოლესტირამინი;
- დ. გემფიბროზილი;
- ე. ლოვასტატინი.

სწორი პასუხია ბ. ჰიპერლიპიდემიის სამკურნალო წამლების გამოყენებისას ყველაზე ხშირად აღინიშნება დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ. პასუხებში მოცემული ყველა დანარჩენი გვერდითი მოვლენა იშვიათად ვლინდება.

სწორი პასუხია ა. I ტიპის ჰიპერლიპიდემიას (ჰიპერქილომიკრონემიას) მკურნალობენ მხოლოდ ცხიმის დაბალი შემცველობის დიეტით. ამ დარღვევის სამკურნალო საშუალება არ არის ხელმისაწვდომი.

სწორი პასუხია დ. ლოვასტატინი აქვეითებს ქოლესტეროლის სინთეზს HMG Co A რედუქტაზას ინჰიბიტორების გზით. ფენოფიბრატი და გემფიბროზილი ზრდის ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობას, რითიც ააქტიურებს ქოლესტეროლის ელიმინაციას პლაზმიდან. ნიაცინი იწვევს ლიპოლიზის ინჰიბირებას ცხიმოვან ქსოვილში, რითიც ამცირებს „სამშენებლო მასალას“, რომელიც ღვიძლს ესაჭიროება ტრიგლიცერიდებისა და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების პროდუქციისთვის. ქოლესტირამინი ამცირებს ნაღვლის იმ მჟავების რაოდენობას, რომლებიც ღვიძლს ენტეროჰეპატური ცირკულაციის გზით უბრუნდება.

სწორი პასუხია ა. ნიაცინის ერთი გრამი მნიშვნელოვნად აინჰიბირებს ლიპოლიზს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მთავარ მწარმოებელ ცხიმოვან ქსოვილში. ჩვეულებრივ, ეს მოციკულებული ცხიმოვანი მჟავები ღვიძლში ტრიგლიცერიდების სინთეზის მთავარი პრეკურსორების ფუნქციას ასრულებს. შესაბამისად, ნიაცინი აქვეითებს ღვიძლში ტრიგლიცერიდების სინთეზს, რაც ესოდენ აუცილებელია ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების წარმოქმნისათვის. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა არც ერთი წამალი არ აინჰიბირებს ლიპოლიზს ცხიმოვან ქსოვილში.

23.5. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი უკავშირდება ნაღვლის მჟავებს წვრილ ნაწლავში და ხელს უშლის მათ ენტეროჰეპატურ რეცირკულაციას?

- ა. ნიაცინი;
- ბ. ფენოფიბრატი;
- გ. ქოლესტირამინი;
- დ. ფლუვასტატინი;
- ე. ლოვასტატინი.

23.6. 65 წლის მამაკაცმა, ჰიპერლიპიდემიის გამო მიმართა ექიმს. ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების მიხედვით, მას აღენიშნება დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის დონის მატება – 165მგ/დლ. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელია დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლი დასაქვეითებელი არჩევის პრეპარატი?

- ა. ფენოფიბრატი;
- ბ. კოლესეველამი;
- გ. ნიაცინი;
- დ. სიმვასტატინი;
- ე. ეზეტიმიბი.

23.7. 62 წლის ქალს ჰიპერლიპიდემია და ჰიპერთიროდიზმი აღენიშნება. ამჟამად, იგი მკურნალობს ქოლესტირამინითა და ლევოთიროქსინით. რა უნდა ურჩიოთ პაციენტს, ქოლესტირამინსა და ლევოთიროქსინს შორის მოსალოდნელი წამალთშორისი ურთიერთქმედების თავიდან ასაცილებლად?

- ა. შეწყვიტოს ლევოთიროქსინის მიღება;
- ბ. მიიღოს ლევოთიროქსინი უზმოზე, ქოლესტირამინის მიღებამდე 1 საათით ადრე;
- გ. შეცვალოს ქოლესტირამინი კოლესტიპოლით;
- დ. ლევოთიროქსინი მიიღოს ქოლესტირამინთან ერთად.

სწორი პასუხია გ. ანიონის გამცვლელი რეზინი ქოლესტირამინი წვრილ ნაწლავში უკავშირდება უარყოფითად დამუხტულ ნაღვლის მჟავებსა და მარილებს. წარმოქმნილი კომპლექსი ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა, რაც ხელს უშლის ნაღვლის მჟავების უკან, ღვიძლისკენ დაბრუნებას. პასუხებში ჩამოთვლილი სხვა არც ერთი წამალი არ უკავშირდება ნაღვლის მჟავებს ნაწლავებში.

სწორი პასუხია დ. სიმვასტატინი HMG Co A რედუქტაზას ინჰიბიტორია. იგი ყველაზე ეფექტურად აქვეითებს დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლს – სანყის დონის 30-41%-ით. ფენიფიბრატი და ნიაცინი უფრო ეფექტურია ტრიგლიცერიდების დონის დასაქვეითებლად, ან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონის გასაზრდელად (ნიაცინი). კოლესეველამი აქვეითებს დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის კონცენტრაციას, თუმცა, სტატინებთან შედარებით, ნაკლებად ეფექტურია. სტატინებთან შედარებით, ეზეტიმიბი ცაცილებით ნაკლებად აქვეითებს დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის კონცენტრაციას.

სწორი პასუხია ბ. ქოლესტირამინი და ზოგადად, ანიონების შემოჭველი რეზინები, მრავალ წამალს უკავშირდება და აქვეითებს მათ აბსორბციას. ქოლესტირამინი აქვეითებს ლევოთიროქსინის შეწოვას. ქოლესტირამინზე ერთი საათით ადრე, ან 4-6 საათით გვიან ლევოთიროქსინის მიღება ხელს შეუშლის წამალთშორისი ურთიერთქმედების განვითარებას. პასუხები გ და დ არასწორია, რადგან ანიონების შემოჭვა ყველა რეზინი იწვევს ამ ურთიერთქმედებას. ა-ც არასწორია, რადგან პაციენტისთვის არ შეიძლება ლევოთიროქსინის მიღების შეწყვეტა. ლევოთიროქსინისა და ქოლესტირამინის ერთად მიღება აუცილებლად გამოიწვევს წამალთშორის ურთიერთქმედებას.

23.8. ტრიგლიცერიდებისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონის მომატების გამო, 42 წლის მამაკაცმა 2 კვირის წინ დაიწყო მკურნალობა ნიაცინის ხანგრძლივად გამო-მათავისუფლებელი ტაბლეტებით. იგი უჩი-ვის ჰიპერემიასა და ქავილს, რასაც უკავში-რებს ნიაცინით მკურნალობას. ქვემოთ ჩამო-თვლილი რეჟიმებიდან რომელი შეამცირებს ამ გვერდითი მოვლენის სიმწვავეს?

- ასპირინის მიღება ნიაცინის მიღებამდე 30 წუთით ადრე;
- ასპირინის მიღება ნიაცინის მიღებიდან 30 წუთის შემდეგ;
- ნიაცინის დოზის გაზრდა 1000 მგ-მდე;
- მკურნალობის გაგრძელება ნიაცინის იმა-ვე დოზით;
- შეიცვალოს ნიაცინის ხანგრძლივად გა-მომათავისუფლებელი ფორმა დაუყოვნე-ბლივი გამომათავისუფლებელი ფორმით.

23.9. ბოლო ექვსი თვეა 72 წლის მამაკაცს უტარ-დება მკურნალობა ატორვასტატინის მაღა-ლი დოზით. მას თირკმელების უკმარისობაც აღენიშნება. ამჟამად მისი ლიპიდური პრო-ფილის სურათია: დაბალი სიმკვრივის ლი-პოპროტეინები – 131 მგ/დლ; ტრიგლიცერი-დები – 510 მგ/დლ; მაღალი სიმკვრივის ლი-პოპროტეინები – 32მგ/დლ. ექიმი აპირებს ახალი წამლის დამატებას მკურნალობის რეჟიმში. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატე-ბიდან, რომელია საუკეთესო არჩევანი ამ პა-ციენტისთვის?

- ფენოფიბრატი;
- ნიაცინი;
- კოლესეველამი;
- გემფიბროზილი;
- ეზეტიმიბი.

23.10. HMG CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორების გა-მოყენებისას პაციენტთა რომელ პოპულაცი-აშია მაღალი მიაღვითა (კუნთების ტკივილი) და მიოპათიის გამოვლენის მაღალი რისკი?

- პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით;
- პაციენტები თირკმელების უკმარისობით;
- პაციენტები პოდაგრიტით;
- პაციენტები ჰიპერტრიგლიცერიდემიით;
- პაციენტები, რომლებიც ვარფარინით მკურნალობენ.

სწორი პასუხია ა. ნიაცინთან ასოცირებული ჰიპერემია დაკავშირებულია პროსტაგლანდ-ინებთან, ამიტომ პროსტაგლანდინების სინთ-ეზის ინჰიბიტორის (მაგ.: ასპირინი) გამოყენება შეასუსტებს ამ გვერდით მოვლენას. ასპირი-ნი პაციენტმა ნიაცინის მიღებამდე 30 წუთით ადრე უნდა მიიღოს. ნიაცინის დოზის გაზრდა გააძლიერებს ამ გვერდით მოვლენის, იმავე დოზის დატოვება კი პრობლემას არ მოხსნის. დაუყოვნებლივ გამომათავისუფლებელ ფორ-მასთან შედარებით, ხანგრძლივად გამომათა-ვისუფლებელ ფორმას ეს გვერდითი მოვლენე-ბი ნაკლებად ახასიათებს.

სწორი პასუხია ბ. ამ პაციენტს აღენიშნე-ბა ტრიგლიცერიდების დონის მნიშვნელოვა-ნი მატება და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპრო-ტეინების კონცენტრაციის დაქვეითება. ნია-ცინი 35-50%-ით აქვეითებს ტრიგლიცერიდე-ბის კონცენტრაციას და ზრდის მაღალი სიმ-კვრივის ლიპოპროტეინების დონეს. თირკმელ-ების უკმარისობის გამო, ამ პაციენტისათვის დაუშვებელია ფიბრატების (ფენოფიბრატისა და გემფიბროზილის) დანიშვნა. კოლესეველა-მის გამოყენება არ შეიძლება, რადგან ტრი-გლიცერიდების რაოდენობა 400მგ/დლ-ზე მა-ღალია. ეზეტიმიბი დააქვეითებს დაბალი სიმ-კვრივის ლიპოპროტეინების დონეს, თუმცა ნიაცინზე ნაკლებად იმოქმედებს ტრიგლიცე-რიდებზე.

სწორი პასუხია ბ. HMG Co A რედუქტაზას ინ-ჰიბიტორები (სტატინები) უფრო ხშირად იწვევს მიაღვითას, მიოპათიასა და რაბდომიოლიზს თირკმელების უკმარისობის ფონზე, განსა-კუთრებით კი ისინი, რომლებიც თირკმლის-მიერ ელიმინაციას ექვემდებარება. პასუხებში მოცემულ სხვა პოპულაციებში ამ გვერდითი მოვლენის მაღალი სიხშირე დაფიქსირებული არ არის.

ჰიპოფიზი და ფარისებრი ჯირკვალი

კარენ ვალენი

24

I. შესავალი

ჰიპოფიზი და ჰიპოთალამუსი აკონტროლებს ნეიროენდოკრინულ სისტემას, რომელიც ორგანიზმის სხვადასხვა ფუნქციას უწევს კოორდინაციას, რასაც იგი ახორციელებს ინდივიდუალურ უჯრედებსა და ქსოვილებს შორის სიგნალების (შეტყობინებების) გადაცემის გზით. ნეიროენდოკრინული სისტემისაგან განსხვავებით, ნერვული სისტემა ლოკალური კომუნიკაციისათვის ელექტრულ იმპულსებს იყენებს, ხოლო სპეციფიკურ სამიზნე ორგანოებსა (მაგ.: კუნთები და ჯირკვლები) და ნეირონებთან კი ნეიროტრანსმიტერების მეშვეობით ამყარებს კავშირს. ზოგადად, ნერვული იმპულსები მილისეკუნდებში ვრცელდება და ხანმოკლე მოქმედებით ხასიათდება. ენდოკრინული სისტემა უშუალოდ სისხლში ათავისუფლებს სამიზნე უჯრედებზე მოქმედ ქიმიურ სასიგნალო მოლეკულას (ჰორმონს). ნერვულ იმპულსთან შედარებით, ჰორმონების საპასუხო რეაქციების ხანგრძლივობა გაცილებით ფართო დიაპაზონისაა – ის მიმდინარეობს რამდენიმე წამიდან რამდენიმე დღემდე, ზოგჯერ კი უფრო ხანგრძლივია და შესაძლოა, კვირების ან თვეების განმავლობაშიც გაგრძელდეს. ეს ორი მარეგულირებელი სისტემა ერთმანეთთან ძალზე მჭიდროდ არის დაკავშირებული. მაგ.: ზოგ შემთხვევაში ჰორმონების გამოთავისუფლების გააქტიურება, ან ინჰიბირება ნერვულ სისტემაზე დამოკიდებული, ზოგჯერ კი თვითონ ჰორმონები იწვევს ნერვული იმპულსის სტიმულირებას ან ინჰიბირებას. წიგნის 25-ე და 27-ე თავები განიხილავს იმ სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც გავლენას ახდენს ჰორმონების სინთეზსა და/ან სეკრეციაზე, აგრეთვე ამ ნაშლებით განპირობებულ ეფექტებს. აქ კი მოკლედ აღვწერთ ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის ჰორმონების გავლენას ორგანიზმის ფუნქციების რეგულაციაზე. ამასთანავე განვიხილავთ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის სინთეზსა და/ან სეკრეციაზე მოქმედ საშუალებებს (სურათი 24.1).

ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონები

ქორიკონადოტროპინი ალფა **რეიფალი**
კორტიკოტროპინი **H.P. აკთარი**
კოზინტროპინი **კორტროპინი**
ფოლიტროპინ ალფა **გონად-F**
ფოლიტროპინ ბეტა **ფოლისტინი**
გოზერელინი **გოლადაქსი**
ჰისტრელინი **ვანტასი**
ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი **პრეგლინი**
ლეუპროლიდი **ლუპრონი**
მენოტროპინები **მენოპური, რეპროდუქსი**
ნაფარელინი **სინარელი**
ოკტრეტოტიდი **სანდოსტატინი**
პეგვისომანტი **სომატოტინი**
სომატოტროპინი **სომატოტროპინი**
უროფოლიტროპინი **პრეპეპტი**

ჰიპოფიზის უკანა ნილის ჰორმონები

დესმოპრესინი **დესპინი**
ოქსიტოცინი **პიტოცინი**
ვაზოპრესინი (ანტიდიურეზული ჰორმონი - ADH) **პიტრესინი**

ფარისებრი ჯირკვალზე მოქმედი საშუალებები

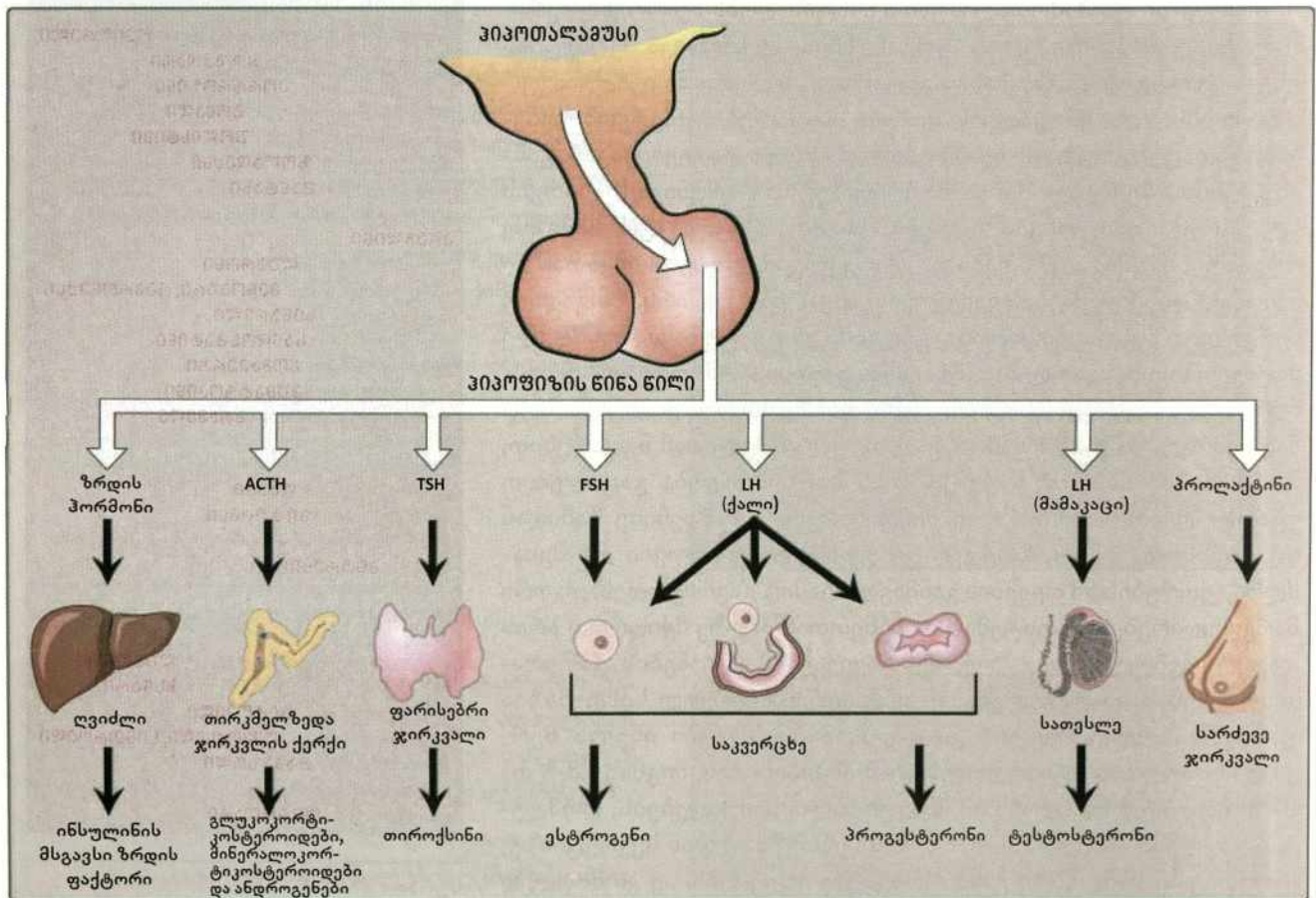
იოდი და კალიუმის იოდიდი **ლუგოლის ხსნარი**
ლიოთირონინი **ციტოგელი**
ლევოთიროქსინი **ლევოქსინი, სინთროიდი**
მეთიმა ზოლი **ტაპაზოლი**
პროპილთიოურაცილი **ლიოტირექსი**
ლიოტირექსი **ტიროლარი**

სურათი 24.1

ჰიპოთალამუსის, ჰიპოფიზის წინა ნილისა და ფარისებრი ჯირკვლის ზოგიერთი ჰორმონი და მათზე მოქმედი ნაშლები.

II. ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონები

ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის ნებისმიერი ჰორმონი ან პეპტიდია, ან კი დაბალი მოლეკულური წონის ცილა. ისინი სამიზნე ქსოვილებში ლოკალიზებულ რეცეპტორებს უკავშირდება. ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონებს ნეიროპეპტიდები არეგულირებს. მათ „რილიზინგ“, ან „მაინჰიბირებელ“ ფაქტორებს (ან ჰორმონებს) უწოდებენ. ეს ნეიროპეპტიდები ჰიპოთალამუსის ნეირონების უჯრედულ სხეულებში წარმოაიქმნება და ჰიპოფიზის უჯრედებში პორტული (კარის) სისტემის მეშვეობით ხვდება (სურათი 24.2). რილიზინგ ჰორმონებისა და მათ მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ურთიერთქმედების შედეგად პროტეინების პრეკურსორების სინთეზში მონაწილე გენები აქტიურდება. შემდგომში პრეკურსორები პოსტ-ტრანსლაციურ მოდიფიკაციას ექვემდებარება, ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონებად გარდაიქმნება და ცირკულაციაში გამოთავისუფლდება. ჰიპოთალამუსის თითოეული მარეგულირებელი ჰორმონი აკონტროლებს ჰიპოფიზის წინა ნილის სპეციფიკური ჰორმონის გამოთავისუფლებას.



სურათი 24.2

ჰიპოთალამუსის რილიზინგ ჰორმონები და ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონების მოქმედება.

ACTH – ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი; TSH – თიროტროპინ-მასტიმულირებელი ჰორმონი;

FSH – ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი; LH – მალუტინინზებელი ჰორმონი.

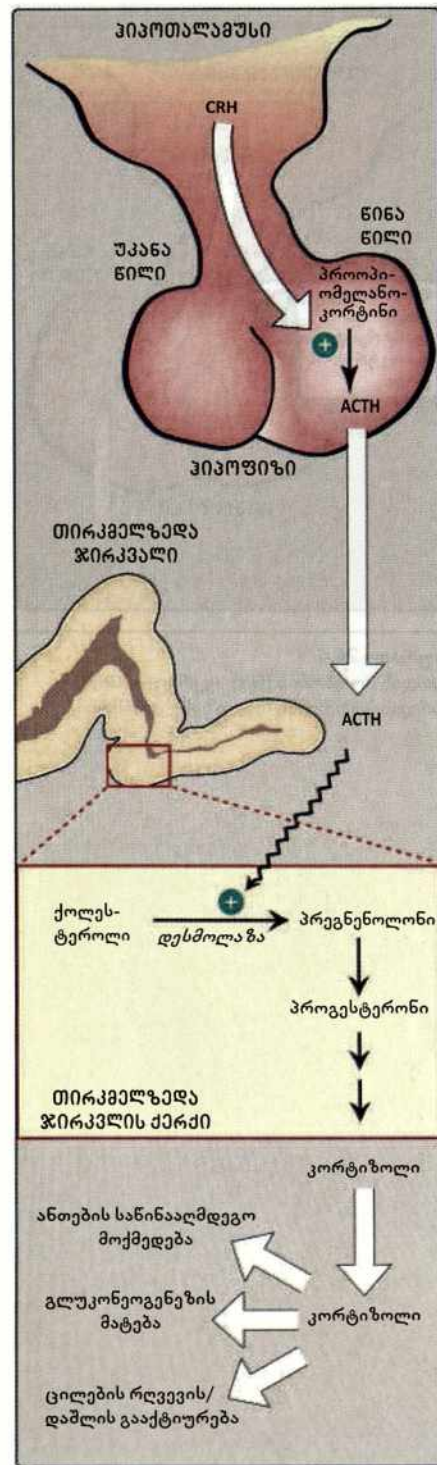
მიუხედავად იმისა, რომ სპეციფიკური ჰორმონული დეფიციტის დროს ჰიპოფიზის მრავალი ჰორმონული პრეპარატი გამოიყენება, უმრავლესი მათგანის თერაპიული ჩვენება საკმაოდ შეზღუდულია. ჰიპოფიზის წინა და უკანა ნილების ჰორმონები ორგანიზმში კუნთების (IM), კანქვეშა (SC), ან ინტრანაზალური გზით შეჰყავთ, რადგან ისინი პეპტიდიური ბუნების ნაერთებია და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფერმენტების გავლენით ადვილად იშლება, ამიტომ შეუძლებელია მათი ორალურად გამოყენება.

ა. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (კორტიკოტროპინი)

ჰიპოფიზის პეპტიდის, პრო-ოპიომელანოკორტინის სინთეზსა და გამოთავისუფლებაზე პასუხისმგებელია კორტიკოტროპ-რილიზინგ ჰორმონი (CRH) (სურათი 24.3). ამ პრეკურსორი პოლიპეტიდის პოსტრანსლაციური პროცესის შედეგად წარმოიქმნება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (ACTH), ანუ კორტიკოტროპინი [შენიშვნა: კორტიკოტროპ-რილიზინგ ჰორმონი (CRH) კუშინგის სინდრომისა და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის (ACTH) მასინთეზირებელი ექტოპიური უჯრედების არსებობის დიფერენციალური დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება]. ჩვეულებრივ, ჰიპოფიზიდან ACTH-ის გამოთავისუფლება პულსაციური ხასიათისაა, მკაფიოდ გამოხატული სადღელამისო რითმით – დილის ადრიან საათებში უმაღლესი კონცენტრაციით და უმდაბლესი კონცენტრაციით საღამოს საათებში. სტრესი ასტიმულირებს მის სეკრეციას, ხოლო კორტიზოლი კი, უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით განაპირობებს მისი სეკრეციის დათრგუნვას.

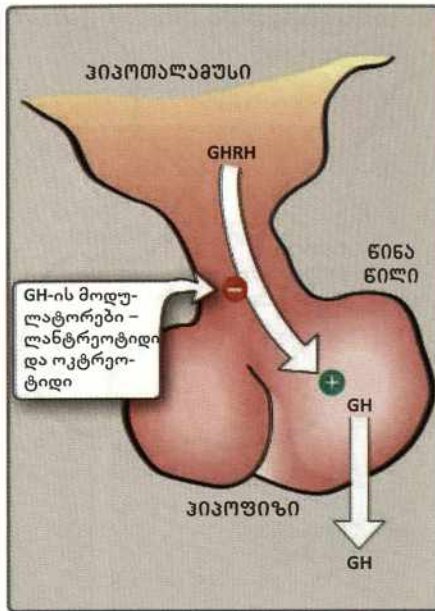
1. მოქმედების მექანიზმი: ACTH უკავშირდება თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედების ზედაპირზე ლოკალიზებულ რეცეპტორებს და ააქტიურებს მათ, ეს კი ააქტიურებს G-პროტეინთან შეწყვილებულ პროცესებს და ასტიმულირებს ადრენოკორტიკოსტეროიდების სინთეზის მალიმიტირებელ საფეხურს (ქოლესტეროლის პრეგნენოლონად გარდაქმნას; სურათი 24.3). სინთეზის ეს საფეხური კორტიკოსტეროიდებისა და თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ პროდუცირებული ანდროგენების სინთეზითა და გამოთავისუფლებით სრულდება.

2. თერაპიული გამოყენება: სპეციფიკური თვისებებით მახასიათებელი სინთეზური ადრენოკორტიკოსტეროიდების ხელმისაწვდომობა ზღუდავს კორტიკოტროპინის თერაპიულ გამოყენებას. იგი ძირითადად თირკმელზედა ჯირკვლის პირველადი (თირკმელზედა ჯირკვლის ატროფიასთან ასოცირებული ადისონის დაავადება) და მეორადი უკმარისობის (ჰიპოფიზის მიერ ACTH-ის არაადეკვატური სეკრეცია) დიფერენციალური დიაგნოზისათვის გამოიყენება. კორტიკოტროპინის პრეპარატები შინაური ცხოველების ჰიპოფიზის ექსტრაქტი, ან ადამიანის სინთეზური ACTH-ია.



სურათი 24.3

ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის (ACTH) სეკრეცია და ეფექტები. CRH – კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი.



სურათი 24.4

ზრდის ჰორმონის (GH) სეკრეცია. GHRH – ზრდის ჰორმონის რილიზინგ ჰორმონი.

თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის დიაგნოსტიკისთვის უპირატესობა ენიჭება სინთეზურ პრეპარატ კოზინტროპინს. ACTH ინფანტილური სპაზმის (ვესტის სინდრომი) სამკურნალოდ გამოიყენება.

3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ACTH-ის ხანმოკლე, დიაგნოსტიკის მიზნით გამოყენებისას გვერდითი მოვლენები არ ვლინდება, ხანგრძლივი გამოყენებისას კი, გლუკოკორტიკოსტეროიდების მსგავსი ტოქსიკურობა ახასიათებს, მათ შორის ოსტეოპოროზი, ჰიპერტენზია, პერიფერიული შეშუპება, ჰიპოკალემია, ემოციური დარღვევები და ინფექციების განვითარების რისკი.

ბ. ზრდის ჰორმონი (სომატოტროპინი)

სომატოტროპინი დიდი ზომის პოლიპეპტიდია. იგი ჰიპოთალამუსის მიერ პროდუცირებული ზრდის ჰორმონის რილიზინგ-ჰორმონის საპასუხოდ თავისუფლდება ჰიპოფიზის წინა ნილიდან (იხ. სურათი 24.4). ზრდის ჰორმონის (GH) სეკრეციაზე დამთრგუნველად მოქმედებს ჰიპოფიზის კიდევ ერთი ჰორმონი, სომატოსტატინი (იხ. ქვემოთ). ზრდის ჰორმონი პულსისებურად თავისუფლდება და უმაღლეს დონეს აღწევს ძილის დროს. ასაკის მატებასთან ერთად ზრდის ჰორმონის სეკრეცია ქვეითდება, რასაც თან ახლავს კუნთების მასის შემცირება. სომატოტროპინი გავლენას ახდენს მრავალ ბიოქიმიურ პროცესზე (მაგ.: უჯრედების პროლიფერაცია და ძვლის ზრდა). ადამიანის სინთეზური ზრდის ჰორმონი დნმ რეკომბინანტული ტექნოლოგიით მზადდება და მას სომატოტროპინი ეწოდება.

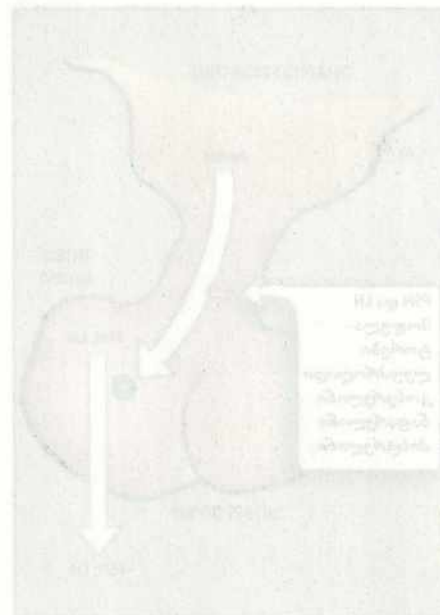
1. **მოქმედების მექანიზმი:** ზრდის ჰორმონის მრავალი ფიზიოლოგიური ეფექტი სამიზნე ქსოვილზე უშუალო ზემოქმედებით ხორციელდება, თუმცა ზოგიერთი მათგანის განხორციელებაში მონაწილეობს სომატომედინები – ინსულინის მსგავსი ზრდის I და II ფაქტორები (IGF-I და IGF-II) [შენიშვნა: აკრომეგალიის (ჰორმონის მასეკრეტირებელი სიმსივნის გამო ზრდის ჰორმონის ჭარბი სეკრეცია) დროს ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი I-ის (IGF-I) დონე მნიშვნელოვნად მაღალია, რაც ზრდის ჰორმონის (GH) დონეზეც აისახება].
2. **თერაპიული გამოყენება:** სომატოტროპინი ბავშვებში გამოიყენება ზრდის ჰორმონის (GH) დეფიციტის, ან ზრდაში ჩამორჩენის სამკურნალოდ. სომატოტროპინის გამოყენების სხვა ჩვენებებია პრადერ-ვილის სინდრომით განპირობებული ზრდის დეფიციტი, შიდსით განპირობებული ატროფია, მოკლე ნაწლავის სინდრომი, მოზრდილებში ზრდის ჰორმონის დადასტურებული დეფიციტის ჩანაცვლებითი თერაპია [შენიშვნა: მოზრდილებში ზრდის ჰორმონით მკურნალობა იწვევს სხეულის მასის, ძვლის გამკვრივებასა და კანის გასქელებას, ამასთანავე ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირებას. ზრდის ჰორმონის მრავალი მკვლევარი „ასაკის სანინალმ-

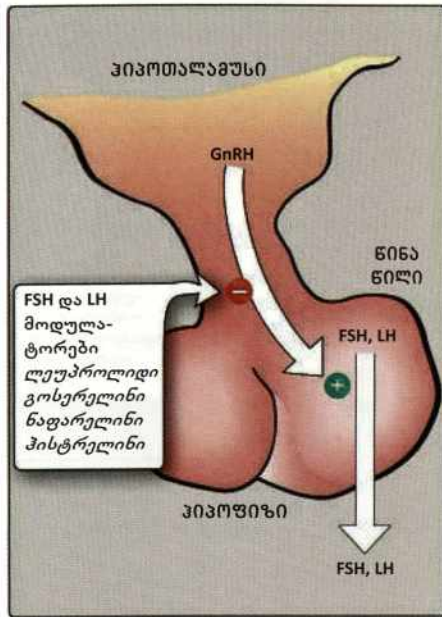
დეგო“ ჰორმონსაც უწოდებს. ამ ინფორმაციას მცდარად აღიქვამენ ათლეტები და ისინი ზრდის ჰორმონს არამიზნობრივად იყენებენ – სხეულის აღნაგობის გასაუმჯობესებლად. *სომატოტროპინი* კანქვეშ ან კუნთებში შეჰყავთ ინექციის სახით. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი ხანმოკლეა (დაახლოებით 25 წუთი), მაგრამ *სომატოტროპინი* ინვეეს ინსულინის მსგავსი ზრდის I ჰორმონის გამოთავისუფლებას ღვიძლიდან. ზრდის I ჰორმონი ზრდის ჰორმონის მსგავს მოქმედებაზე პასუხისმგებელი.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *სომატოტროპინის* ინექცია მტკივნეულია, ნანემსარი ხშირად შუბდება. *სომატოტროპინის* არასასურველი გვერდითი მოვლენებია სახსრებისა და კუნთების ტკივილი, გრიპის მსგავსი სინდრომი. გარდა ამისა, იგი ზრდის დიაბეტის განვითარების რისკს. რეკომენდებული არ არის *სომატოტროპინის* გამოყენება იმ პედიატრიული პაციენტებისთვის, რომელთა ეპიფიზები დაზარულია. *სომატოტროპინი* არ გამოიყენება აგრეთვე დიაბეტური რეტინოპათიის დროს და პრადერ-ვილის სინდრომით შეპყრობილ იმ პაციენტებს, რომლებსაც სხეულის ჭარბი წონა აღენიშნებათ.

გ. სომატოსტატინი (ზრდის ჰორმონის მაინჰიბირებელი ჰორმონი)

სომატოსტატინი ჰიპოფიზში უკავშირდება განსაკუთრებულ რეცეპტორებს ($SSTR_2$ და $SSTR_5$) და აინჰიბირებს ზრდის ჰორმონისა და თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის გამოთავისუფლებას. *სომატოსტატინი* მცირე ზომის პოლიპეტიდია. თავდაპირველად *სომატოსტატინი* ჰიპოთალამუსიდან გამოთავისუფლეს, ხოლო შემდეგ კი ის ნეირონებში, ნაწლავებში, კუჭსა და პანკრეასში აღმოაჩინეს, აქედან გამომდინარე მას მრავალფეროვანი ეფექტები ახასიათებს, მაგ.: თრგუნავს ზრდის ჰორმონის გამოთავისუფლებას, მაგრამ ამასთანავე ინსულინის, გლუკაგონისა და გასტრინის გამონთავისუფლებაც მოქმედებს. *ოქტრეოტიდი* და *ლანრეოტიდი* *სომატოსტატინის* სინთეზური ანალოგებია. ბუნებრივ ნაერთთან შედარებით, მათ გაცილებით ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. აგრეთვე, ხელმისაწვდომია დეპო პრეპარატებიც, რაც მათი 4 კვირაში ერთხელ გამოყენების საშუალებას იძლევა. ისინი მოიხმარება ჰორმონების მასეკრეტირებელი სიმსივნით განპირობებული აკრომეგალიისა და ვაზოპტიური ინტესტინური პეპტიდის მასეკრეტირებელი სიმსივნით (VIPომა) განპირობებული დიარეის სამკურნალოდ, აგრეთვე, კარცინოიდურ სიმსივნესთან ასოცირებული ჰიპერემიის დროს. *ოქტრეოტიდის* ინტრავენური ინფუზია საყლაპავის ვარიკოზული ვენებიდან სისხლდენის შესაჩერებლადც ინიშნება. *ოქტრეოტიდით* მკურნალობის არასასურველი გვერდითი მოვლენებია ფალარათი, მუცლის ტკივილი, შებერილობა, გულისრევა და





სურათი 24.5

ფოლიკულარ-მასტიმულირებელი (FSH) და მალუთეინიზირებელი (LH) ჰორმონების სეკრეცია. GnRH-გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი.

სტეატორეა. იგი ახანგრძლივებს ნაღვლის ბუშტის დაცლის პროცესს, ამიტომ დიდი ხნით მკურნალობისას შესაძლოა, ხელი შეუწყოს ქოლესტეროლის შემცველი კენჭების ჩამოყალიბებას [შენიშვნა: ქირურგიული და სხივური მკურნალობის, აგრეთვე, ფარმაცოთერაპიის მიმართ რეფრაქტული აკრომეგალიის სამკურნალოდ გამოიყენება პრეპარატი *პეგვისომანტი*. ის ადამიანის ზრდის ჰორმონის ანტაგონისტია].

დ. გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი

ჰიპოფიზიდან ფოლიკულარ-მასტიმულირებელი (FSH) და მალუთეინიზირებელი (LH) ჰორმონების ფიზიოლოგიური გამოთავისუფლებისთვის აუცილებელია გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (GnRH) პულსირებული სეკრეცია. მაგრამ, ორგანიზმში მისი უწყვეტი შეყვანა აინჰიბირებს გონადოტროპინის გამოთავისუფლებას, ჰიპოფიზის GnRH-ის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების „დაუნ-რეგულაციის“ გამო. გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (GnRH) მრავალი სინთეზური ანალოგი (როგორც არის *ლეუპროლიდი*, *გოსერელინი*, *ნაფარელინი* და *პისტრელინი*) ეფექტურად აინჰიბირებს გონადოტროპინების სინთეზს (სურათი 24.5), გონადოტროპინების სუპრესია კი აქვეითებს სასქესო სტეროიდების (ანდროგენებისა და ესტროგენების) პროდუქციას [შენიშვნა: ხელმისაწვდომია ან ნაერთების იმლანტანტური ფორმებიც, რაც წამლით უწყვეტ მომარაგებას უზრუნველყოფს]. აქედან გამომდინარე, მათ წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს, ენდომეტრიოზისა და ნაადრევი პუბერტატის სამკურნალოდ იყენებენ. გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (GnRH) ანალოგები ქალებში იწვევს წამოხურების შეგრძნებას და, ოფლიანობას. ისინი აქვეითებს ლიბიდოს, დეპრესიას და ხელს უშლის საკვერცხის კისტის განვითარებას. უკუნაჩვენებია მათი გამოყენება ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში. მამაკაცების შემთხვევაში, მკურნალობის დასაწყისში ისინი ზრდის ტესტოსტერონის დონეს, რაც ძვლების ტკივილიდან ასოცირდება. გარდა ამისა, მათ გამოყენებას თან ახლავს წამოხურების შეგრძნება, შეშუპება, გინეკომასტიასა და ლიბიდოს დაქვეითება.

ე. გონადოტროპინები

გონადოტროპინები გლიკოპროტეინებია. ისინი ჰიპოფიზის წინა ნილში გამოიშვავდება და სასქესო სტეროიდულ ჰორმონებს არეგულირებს. გონადოტროპინები უშვილობის სამკურნალოდ გამოიყენება, როგორც ქალებში ისე, მამაკაცებში. *მენოტროპინები* (ადამიანის მენოპაუზური გონადოტროპინი, ან *hMG*) მენოპაუზის პერიოდში მყოფი ქალის შარდიდან მიიღება. ისინი შეიცავს როგორც ფოლიკულ-მასტიმულირებელ (FSH) ისე, მალუთეინიზირებელ (LH) ჰორმონებს. *უროფოლიტროპინი* ფოლიკულ-მასტიმულირებელი (FSH) ჰორმონია და მენოპაუზის პერიოდში მყოფი ქალის შარდიდან მიიღება, ხოლო *ფოლიტროპინ* ალფა და *ფოლიტროპინ* ბეტა კი დნმ-რეკომბინანტუ-

ლი ტექნოლოგიით დამზადებული ადამიანის ფოლიკულ-მა-სტიმულირებელი (FSH) ჰორმონებია. პლაცენტური ჰორმონი, ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი (hCG), ორსულ ქა-ლებში შარდთან ერთად გამოიყოფა.

ადამიანის მენოპაუზური გონადოტროპინისა (hMG) და ფოლიტროპინ ალფას (დნმ-რეკომბინანტული ტექნოლოგიით დამზადებული) ეფექტები მალ-თეინიზირებელი ჰორმონის ეფექტების იდენტურია. ზემოთ ჩამოთვლილი ყველა ჰორმონი კუნთების, ან კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება. ადამიანის მენოპაუზური გონადოტროპინის (hMG), ან ფოლიკულ-მასტი-მულირებელი (FSH) ჰორმონის ინექციების 5-12 დღიანი კურ-სი იწვევს საკვერცხის ფოლიკულის ზრდასა და მომწიფებას, ხოლო შემდეგ ქორიონული გონადოტროპინის (hCG) ინექციას კი ოვულაცია მოჰყვება. გვერდითი მოვლენებია – საკვერცხის ზომების გადიდება, შესაძლოა, საკვერცხის ჰიპერსტიმულა-ციით განპირობებული სინდრომი (ზოგჯერ, სიცოცხლისთვის საშიში). არც თუ იშვიათია ტყუპი ნაყოფით ორსულობა.

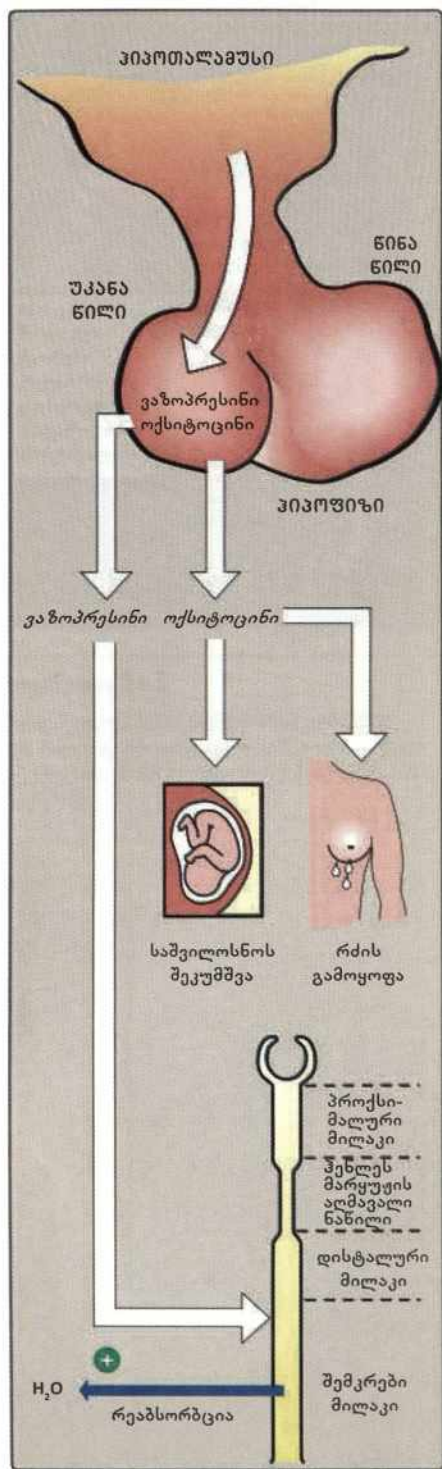
ვ. პროლაქტინი

ჰიპოფიზის წინა ნილის კიდევ ერთი პეპტიდური ჰორმონი, პროლაქტინი, სტრუქტურულად ზრდის ჰორმონის (GH) მსგა-ვსია. პროლაქტინის ძირითადი ფუნქციაა ლაქტაციის სტიმუ-ლაცია და შენარჩუნება. გარდა ამისა, იგი აქვეითებს სექსუა-ლურ ლტოლვასა და რეპროდუქციულ ფუნქციას. პროლაქტი-ნის სეკრეციაზე დამთავრებულად მოქმედებს დოპამინისა და D_2 რეცეპტორების ურთიერთქმედება [შენიშვნა: დოფამინის ან-ტაგონისტები (მაგ.: მეტოკლოპრამიდი და ანტიფსიქოზურები, როგორც არის რისპერიდონი) ზრდის პროლაქტინის სეკრე-ციას]. ჰიპერპროლაქტინემია ასოცირებულია გალაქტორეასა და ჰოპოგონადიზმთან. ამ მდგომარეობის სამკურნალოდ D_2 რეცეპტორების აგონისტები, ბრომოკრიპტინი და კაბერგოლი-ნი ინიშნება. ორივე პრეპარატი გამოიყენება ჰიპოფიზის მიკრო-ადენომების, მაკროადენომებისა და პროლაქტინომების მკურ-ნალობისთვის. ბრომოკრიპტინის მეზილატი დიაბეტის II ტიპის დროსაც ინიშნება. მათი არასასურველი გვერდითი მოვლენე-ბია გულისრევა, თავის ტკივილი, ზოგჯერ კი ფსიქიატრიული პრობლემები.

III. ჰიპოფიზის უკანა ნილის ჰორმონები

ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონებისაგან განსხვავებით, უკა-ნა ნილის ჰორმონებს, ვაზოპრესინსა და ოქსიტოცინს, რილიზინგ ჰორმონები არ არეგულირებს. მათი სინთეზი ჰიპოთალამუს-ში მიმდინარეობს, რის შემდეგაც ისინი ჰიპოფიზის უკანა ნილში ტრანსპორტირდება და სპეციფიკური სიგნალის საპასუხოდ (მაგ.: პლაზმის ოსმოლარობის ზრდა, ან მშობიარობა) გამოთავისუფლ-დება. ისინი მგრძნობიარეა პროტეოლიზური ფერმენტების მი-





სურათი 24.6

ოქსიტოცინისა და ვაზოპრესინის ეფექტები.

მართ, ამიტომ მათი ორგანიზმში შეყვანა შესაძლებელია მხოლოდ პარენტერალური გზით. ორივე ჰორმონს ძალზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. მათი ეფექტები მოცემულია სურათზე 24.6.

ა. ოქსიტოცინი

ოქსიტოცინი ასტიმულირებს საშვილოსნოს კუმშვას და იგი მხოლოდ მეანობაში გამოიყენება, მშობიარობის დაწყების ან დაჩქარების მიზნით. ოქსიტოცინი იწვევს სარძევე ალვეოლის გარშემო ლოკალიზებული მიოეპითელური უჯრედების შეკუმშვას, რის გამოც ხელს უწყობს რძის გამოძევებას. წამლის სწორად გამოყენებისას ტოქსიკურობა იშვიათად ვლინდება, თუმცა აღწერილია ჰიპერტენზული კრიზისი, საშვილოსნოს გასკდომის, წყლის შეკავებისა და ნაყოფის სიკვდილის ერთეული შემთხვევები. ოქსიტოცინის პრესორული და ანტიდიურეზული ეფექტები გაცილებით სუსტია ვაზოპრესინის ეფექტებთან შედარებით.

ბ. ვაზოპრესინი

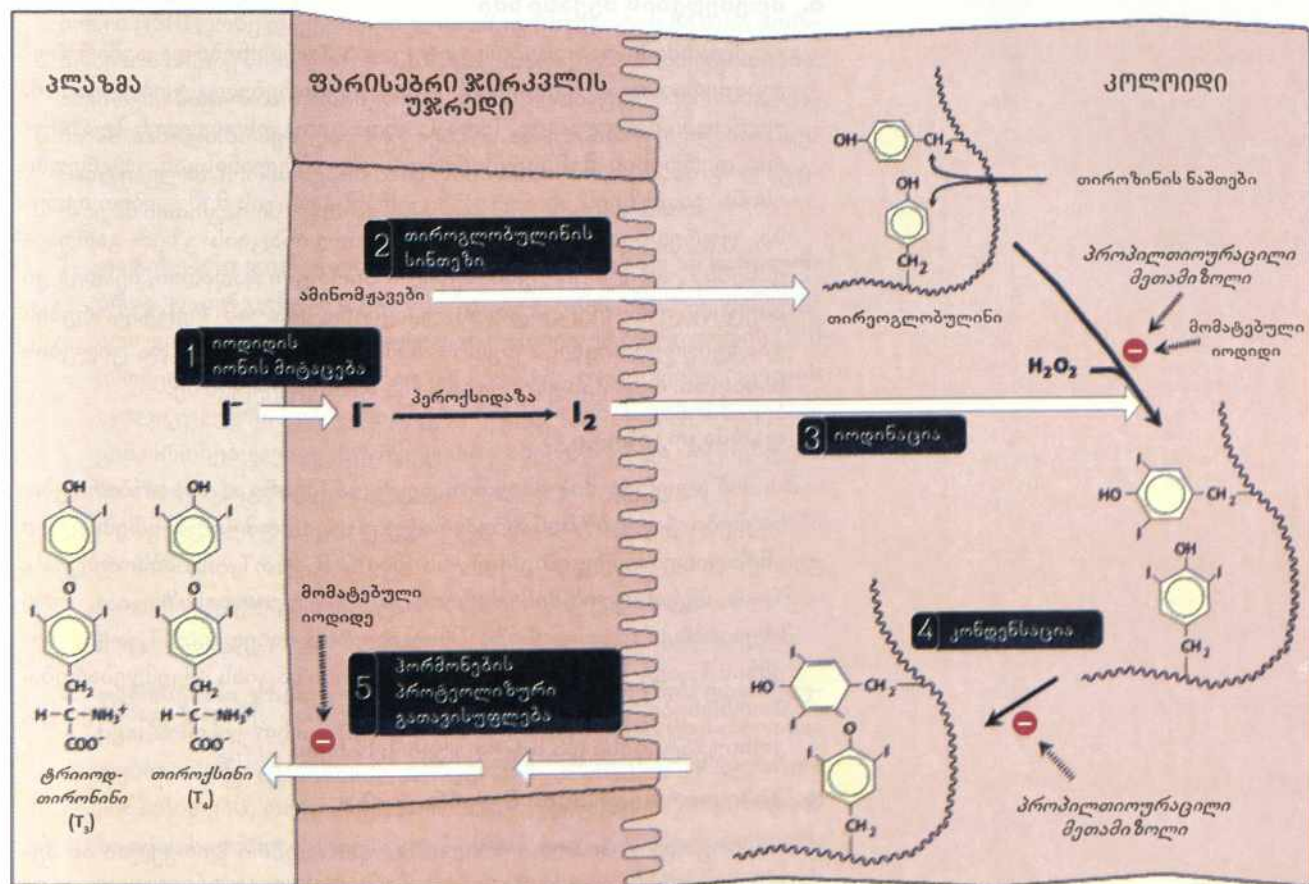
ანტიდიურეზული ჰორმონი ვაზოპრესინი სტრუქტურულად ოქსიტოცინის მსგავსია. ვაზოპრესინს ანტიდიურეზული და ვაზოპრესორული (სისხლძარღვთა შეშუპების) ეფექტები ახასიათებს (სურათი 24.6). თირკმელებში იგი V_2 რეცეპტორებს უკავშირდება და ხელს უწყობს თირკმელების შემკრებ მილაკებში წყლის განვლადობასა და რეაბსორბციას. ყველაზე ხშირად ვაზოპრესინი უშაქრო დიაბეტის სამკურნალოდ ინიშნება. მას იყენებენ, აგრეთვე, გულის გაჩერების მართვისას, საყლაპავის ვენების ვარიკოზით განპირობებული სისხლდენის დროს. ვაზოპრესინის სხვა ეფექტები განპირობებულია V_1 რეცეპტორების ალგზებით. V_1 რეცეპტორები აღინიშნება ღვიძლში, სისხლძარღვების გლუვ კუნთსა (იწვევს შეკუმშვას) და სხვა ქსოვილებში. ვაზოპრესინის ძირითადი ტოქსიკურობა წყლით ინტოქსიკაციითა და ჰიპონატრემიით ვლინდება. შესაძლოა, აღინიშნოს, აგრეთვე მუცლის ტკივილი, ტრემორი და თავბრუსხვევა. ვაზოპრესინის ანალოგი, დესმოპრესინი, მინიმალურ გავლენას ახდენს V_1 რეცეპტორებზე, რის გამოც მას პრესორული ეფექტი არ ახასიათებს. ვაზოპრესინთან შედარებით დესმოპრესინი, ხანგრძლივი ეფექტებით ხასიათდება და ამჟამად, უშაქრო დიაბეტისა და ღამის ენურეზის მკურნალობისას უპირატესობა მას ენიჭება. დესმოპრესინის გამოყენება საკმაოდ მოხერხებულია, რადგან იგი ინტრანაზალურად, ან ორალურად ინიშნება [შენიშვნა: თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ღამის ენურეზის სამკურნალოდ მედიკოსები ნაზალური ფორმის დანიშვნას ერიდებიან, რადგან მისი გამოყენებისას ბავშვებში აღწერილია კრუნჩხვების შემთხვევები. ნაზალური ფარმაცევტული ფორმის გამოყენებისას შესაძლოა, გამოვლინდეს ადგილობრივი გალიზიანება].

IV. თიროიდული (ფარისებრი ჯირკვლის) ჰორმონები

ფარისებრი ჯირკვალის ხელს უწყობს ორგანიზმის ნორმალურ ზრდასა და მომწიფებას და იგი ქსოვილების ნორმალურად ფუნქციონირებისათვის საჭირო მეტაბოლიზმის დონის შენარჩუნებას ემსახურება. ფარისებრი ჯირკვლის ორი მთავარი ჰორმონია ტრიიოდთირონინი (T_3) და თიროქსინი (T_4). ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების არაადეკვატური სეკრეციის დროს (ჰიპოთიროიდიზმი) ვითარდება ბრადიკარდია, სიცივის მიმართ ტოლერანტობის დაქვეითება, მენტალური და ფიზიკური განვითარების შენელება. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითება ბავშვებში იწვევს მენტალურ და სიმაღლეში ზრდის ჩამორჩენას. საპირისპიროდ, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ჭარბი სეკრეცია (ჰიპერთიროიდიზმი) იწვევს ტაქიკარდიას და არითმიას, სხეულის წონის დაკლებას, ნევროზულობას, ტრემორსა და სითბოს მიმართ ტოლერანტობის დაქვეითებას.

ა. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სინთეზი და სეკრეცია

ფარისებრი ჯირკვალის მრავალი ფოლიკულისაგან შედგება. თითოეულ მათგანს ახასიათებს კოლოიდით (თიროგლობული-



სურათი 24.7

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზი.

ნით) შეესებული სანათური, ფოლიკულს კი გარს აკრავს ეპითელიური უჯრედების ერთმაგი შრე. ფოლიკული ფარისებრი ჰორმონების რეზერვუარია. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სინთეზისა და სეკრეციის საფეხურები მოცემულია **სურათზე 24.7**. ჰიპოფიზის წინა წილში (**სურათი 24.2**) გამომუშავებული თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი (TSH; თიროტროპინი) ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას აკონტროლებს [შენიშვნა: TSH-ის წარმოქმნა ჰიპოთალამუსის თიროტროპინ-რელიზინგ ჰორმონით (TRH) იმართება]. თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) მოქმედება დამოკიდებულია ციკლურ ადენოზინ-მონოფოსფატზე (cAMP), რომელიც იოდიდის (I^-) მიტაცებას ასტიმულირებს. პეროქსიდაზას მიერ იოდინის დაჟანგვა (I_2) იწვევს თიროგლობულინის თიროზინის ნაშთების იოდინიზირებას [შენიშვნა: ჰაშიმოტოს თიროიდიტის დიფნოსტიკისთვის განსაზღვრავენ თიროიდ პეროქსიდაზას საწინააღმდეგო ანტისხეულებს]. დიოდოთიროზინის ორი ნაშთის შეერთებით მიიღება T_4 , ხოლო მონოიოდთიროზინისა და დიოდთიროზინის ნაშთების შეერთებით კი T_3 , რომელიც ჯერ კიდევ ცილასთან არის შეკავშირებული. ჰორმონები თავისუფლდება თიროგლობულინის პროტეოლიზური დაშლის შედეგად.

ბ. მოქმედების მექანიზმი

პლაზმაში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები დაკავშირებულია ძირითადად თიროქსინის შემაკავშირებელ გლობულინთან. უჯრედში შესვლამდე, T_3 და T_4 უნდა გათავისუფლდეს პლაზმური თიროქსინ-შემაკავშირებელ გლობულინისგან. უჯრედში ისინი დიფუზიის ან აქტიური ტრანსპორტის მეშვეობით ხვდება. უჯრედში T_4 ფერმენტული დეიოდინაციის გზით გარდაიქმნება T_3 -ად და ეს უკანასკნელი ბირთვში გადადის, შემდეგ კი სპეციფიკურ რეცეპტორს უკავშირდება. ამ რეცეპტორების გააქტიურება ხელს უწყობს რნმ-ის წარმოქმნასა და ცილების სინთეზს, რაც პასუხისმგებელია T_4 -ის ეფექტებზე.

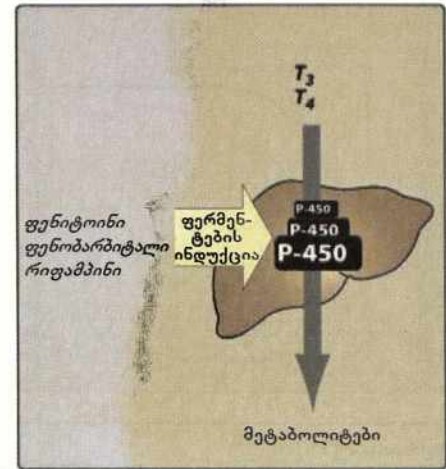
გ. ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღების შემდეგ T_3 და T_4 კარგად აბსორბირდება. საკვები, კალციუმის პრეპარატები და ალუმინიუმის შემცველი ანტაციდები აქვეითებს T_4 -ის (მაგრამ არა T_3 -ის) აბსორბციას. T_4 -ის მეტაბოლიზმის ძირითადი გზა დეიოდინიზაციაა. ორი სხვადასხვა დეიოდინაზა (ქსოვილების მიხედვით) T_4 -ს გარდაქმნის T_3 -ად, T_3 კი მომდევნო დეიოდინიზაციას ექვემდებარება. ჰორმონები ორგანიზმიდან ნალველთან ერთად გამოიყოფა, კონიუგატებისა და სულფატების სახით.

დ. ჰიპოთიროიდიზმის მკურნალობა

ზოგადად, ჰიპოთიროიდიზმი ფარისებრი ჯირკვლის ან პეროქსიდაზას აუტოიმუნური დესტრუქციის შედეგად ვითარდება და თიროტროპინ-მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) დონის გაზრდით დიაგნოსტირდება. T_3 -თან (ლიოთირონინი) ან

T_3 , T_4 -ის კომბინირებულ პროდუქტთან (ლიოთროქსი) შედარებით, ჰიპოთიროიდიზმის მკურნალობისას უპირატესობა ლევოთიროქსინს (T_4) ენიჭება, რადგან მას უკეთესი ამტანობა და ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს, რაც მისი დღეში ერთხელ დანიშვნის საშუალებას იძლევა. პლაზმაში ლევოთიროქსინის სტაციონარული კონცენტრაცია 6-8 კვირის განმავლობაში ვითარდება. ტოქსიკურობა პირდაპირ კავშირშია T_4 -თან და ვლინდება ნევროზულობით, ტაქიკარდიით, არითმიით, სითბოს მიმართ ტოლერანტობის დაქვეითებით და სხეულის წონის კლებით (ყოველგვარი მიზეზის გარეშე). ჰორმონების მეტაბოლიზმი მიკროსომული P450 სისტემის მეშვეობით მიმდინარეობს, ამიტომ P450 ფერმენტების ინდუქტორები, მაგ.: ფენიტოინი, რიფამპინი და ფენობარბიტალი აძლიერებს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მეტაბოლიზმს და აქვეითებს მათ ეფექტურობას (სურათი 24.8).



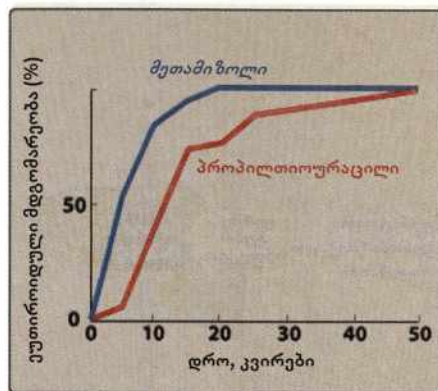
სურათი 24.8

ფერმენტების ინდუქცია აძლიერებს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მეტაბოლიზმს. T_3 – ტრიიოდთირონინი; T_4 – თიროქსინი.

ე. ჰიპერთიროიდიზმის მკურნალობა (თიროტოქსიკოზი)

სისხლში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სიჭარბე ასოცირებულია სხვადასხვა დაავადებასთან, მათ შორის გრეივსის (Graves') დაავადებასთან, ტოქსიკურ ადენომასა და ჩიყვთან. ამ სიტუაციების დროს თიროტოქსინ-მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) დონე დაქვეითებულია. მკურნალობის მიზანი ჰორმონების სინთეზისა და/ან გამოთავისუფლების დაქვეითებაა. ამისთვის საჭიროა ფარისებური ჯირკვლის ფუნქციის მთლიანი ან ნაწილობრივი დათრგუნვა, რისი განხორციელებაც შესაძლებელია ჰორმონების სინთეზის ინჰიბირების, ან ფოლიკულისდან მათი გამოთავისუფლების ბლოკირების გზით.

1. **ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მთლიანად ან ნაწილობრივ დათრგუნვა:** ამის მიღწევა შესაძლებელია ფარისებრი ჯირკვლის ქირურგიული ან რადიოაქტიური იოდის (^{131}I) (რომელსაც სელექციურად იტაცებს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედი) ბეტა ნაწილაკების გამოსხივებით განპირობებული დესტრუქციით. ახალგაზრდა პაციენტებში იზოტოპი ინიშნება *მეთიმაზოლით* (იხ. ქვევით) წინასწარი მკურნალობის გარეშე, ხოლო ხანდაზმულ პაციენტებში კი პირიქით. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობის შემდეგ თითქმის ყველა პაციენტი ჰიპოთიროიდული ხდება, რის გამოც ისინი *ლევოთიროქსინით* მკურნალობას საჭიროებენ.
2. **ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სინთეზის დათრგუნვა:** *პროპილთიოურაცილი* (PTU) და *მეთიმაზოლი* თიოამიდებია. ისინი ფარისებრ ჯირკვალში კონცენტრირდება და აინჰიბირებს, როგორც თიროზული ჯგუფების იოდინაციისათვის საჭირო ოქსიდაციურ ისე, T_3 და T_4 წარმოშობისთვის აუცილებელ იოდოთიროზინების დანყვილების პროცესებს (სურათი 24.7). *პროპილთიოურაცილი* (PTU) T_4 -ის T_3 -ად გარდაქმნის პროცესსაც თრგუნავს. [შენიშვნა: *პროპილთიოუ-*



სურათი 24.9

დრო, რომელიც საჭიროა ეუთიროიდული მდგომარეობის (შრატში T_4 და T_3 -ის კონცენტრაციების ნორმალური დონე) მისაღწევად გრეივისის ჰიპერთიროიდიზმის დროს.

რაკილი (PTU) არ მოქმედებს ფარისებრ ჯირკვალში არსებულ თიროგლობულინის მარაგზე, აქედან გამომდინარე, მისი ნებისმიერი კლინიკური ეფექტი მხოლოდ თიროგლობულინის მარაგის ამოწურვის შემდეგ ვლინდება (სურათი 24.9). მეთიმაზოლის უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება, რაც მისი დღეში ერთხელ დანიშვნის საშუალებას იძლევა. ამ თვისების გამო, მკურნალობისას მას ენიჭება უპირატესობა. მეთიმაზოლის ტერატოგენული ეფექტის გამო, ორსულობის პირველ ტრიმესტრში რეკომენდებულია პროპილთიოურაცილის გამოყენება. პროპილთიოურაცილი იწვევს ჰეპატოტოქსიკურობას, იშვიათად კი აგრანულოციტოზს.

3. ჰორმონების გამოთავისუფლების ბლოკადა: ფარმაცოლოგიურ დოზით გამოყენებისას იოდი იწვევს თიროზინის იოდინიზაციის ინჰიბირებას (ე.წ. „ვოლფ-ჩაიკოვის ეფექტი“), მაგრამ ეს ეფექტი მხოლოდ რამდენიმე დღის განმავლობაში გრძელდება. უფრო მნიშვნელოვანია იოდის მიერ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების თიროგლობულინიდან გამოთავისუფლების ინჰიბირება, მაგრამ ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია. იოდი ამცირებს ჯირკვლის ვასკულარიზაციის ხარისხს, ამიტომ სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობის „თიროიდული შტორმის“ სამკურნალოდ, ან ფარისებრ ჯირკვალზე ქირურგიული ჩარევის წინ ინიშნება. დროთა განმავლობაში (რამდენიმე კვირა) ფარისებრი ჯირკვალი აღარ პასუხობს იოდით მკურნალობას, ამიტომ იოდით ხანგრძლივი მკურნალობა რეკომენდებული არ არის. იოდი ორალურად გამოიყენება. არასასურველი გვერდითი მოვლენებია წვის შეგრძნება პირის ღრუსა და ყელის არეში, ენისა და ხორხის შეშუპება, გამონაყარი, ლორწოვანი გარსის დაწყლულება და მეტალის გემოს შეგრძნება.

4. თიროიდული შტორმი: „თიროიდული შტორმი“ ვლინდება ჰიპერთიროიდიზმის უკიდურესად მძიმე სიმპტომებით. მისი მკურნალობა ჰიპერთიროიდიზმის მკურნალობის მსგავსია, თუმცა, წამლები უფრო მაღალი სიხშირითა და დოზით ინიშნება. ჰიპერთიროიდიზმის დროს ვლინდება სიმპათიკური სტიმულაცია და მის გასანეიტრალეზად გამოიყენება სიმპათომიმეტიკური აქტივობის ინჰიბიტორები, β ადრენობლოკატორები (მაგ.: პროპრანოლოლი, ან მეტოპროლოლი).

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

24.1. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელი არ არის აკრომეგალიის სამკურნალო ეფექტური საშუალება?

- ა. ლანრეოტიდი;
- ბ. ოკტრეოტიდი;
- გ. პეგვისომანტი;
- დ. სომატროპინი.

სწორი პასუხია დ. აკრომეგალიის დროს ზრდის ჰორმონის ჭარბი სეკრეცია ვლინდება. სომატროპინი ადამიანის ზრდის ჰორმონის სინთეზური ანალოგია, და რა თქმა უნდა, აკრომეგალიის დროს მისი გამოყენება არ არის მიზანშეწონილი. ლანრეოტიდი და ოკტრეოტიდი ზრდის ჰორმონის ინჰიბიტორის, სომატოსტატინის, სინთეზური ანალოგია. ზრდის ჰორმონის რეცეპტორების ანტაგონისტი, პეგვისომანტი, აკრომეგალიის სამკურნალო საშუალებაა.

24.2. 40 წლის ქალი აპირებს უშვილობის მკურნალობას. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომლის ჩართვა შეიძლება მისი მკურნალობის რეჟიმში?

- ა. კაბერგოლინი;
- ბ. ფოლიტროპინი;
- გ. მეთიმაზოლი;
- დ. ვაზოპრესინი.

სწორი პასუხია ბ. ფოლიტროპინი ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონის რეკომბინანტული პრეპარატია. იგი ხელს უწყობს ფოლიკულის ზრდასა და მომწიფებას. დოპამინის აგონისტი კაბერგოლინი ჰიპერპროლაქტინემიის სამკურნალო საშუალებაა. მეთიმაზოლი ჰიპერთიროიდიზმის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. ვაზოპრესინი ანტიდიურეზული ჰორმონია.

24.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელია ჰიპოთიროიდიზმის სამკურნალო არჩევის პრეპარატი?

- ა. იოდი;
- ბ. ლევოთიროქსინი;
- გ. ლიოთირონინი;
- დ. ლიოტრიქსი;
- ე. პროპილთიოურაცილი.

სწორი პასუხია ბ. ჰიპოთიროიდიზმის მკურნალობისას უპირატესობა ლევოთიროქსინს ენიჭება, ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდისა და პაციენტების მიერ მისი უკეთ ამტანობის გამო. პაციენტები ძნელად ეგუებიან ლიოთირონინსა (T_3) და ლიოტრიქსს (T_3 , T_4). იოდი და პროპილთიოურაცილი ჰიპერთიროიდიზმის სამკურნალო საშუალებებია.

24.4. ქვემოთ ჩამოთვლილ წამალ-გამოყენების ჩვენებათა შორის რომელი არ არის სწორად დაწყვილებული?

- ა. დესმოპრესინი – უშაქრო დიაბეტი;
- ბ. ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი – უშვილობა;
- გ. ოკტრეოტიდი – სისხლდენა საყლაპავის ვარიკოზული ვენებიდან;
- დ. ოქსიტოცინი – მშობიარობის სტიმულაცია;
- ე. გოსერელინი – ზრდის ჰორმონის დეფიციტი.

სწორი პასუხია ე. გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის ანალოგი გოსერელინი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსა და ენდომეტრიოზის სამკურნალოდ გამოიყენება. პასუხებში მოცემული სხვა დანარჩენი წამალ-გამოყენების ჩვენება სწორად არის დაწყვილებული.

დიაბეტის სამკურნალო საშუალებები

კარენ ვალენი

25

I. შესავალი

პანკრეასი ენდოკრინული ჯირკვალა და გამოიმუშავებს პეპტიდური ბუნების ჰორმონებს, *ინსულინს*, გლუკაგონსა და სომატოსტატინს. პანკრეასის პეპტიდური ჰორმონებს ასეკრეტირებს ლანგერჰანსის კუნძულებში ლოკალიზებული უჯრედები (β უჯრედები – *ინსულინი*, α უჯრედების – გლუკაგონი, ხოლო δ უჯრედები კი – სომატოსტატინი). ეს ჰორმონები ჩართულია ორგანიზმის მეტაბოლური აქტივობის რეგულაციაში და მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს სისხლის გლუკოზის ჰომეოსტაზში. ინსულინის შეფარდებითი ან აბსოლუტური დეფიციტი (მაგ.: შაქრიანი დიაბეტი) ასოცირებულია სერიოზულ ჰიპერგლიკემიასთან. ამ შემთხვევაში აუცილებელია მედიკამენტური მკურნალობა, რადგან მის გარეშე დიაბეტი იწვევს რეტინოპათიას, ნეფროპათიას, ნეიროპათიასა და პრობლემებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ. ინსულინის პრეპარატები, ან ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებები (**სურათი 25.1**) დიაბეტთან ასოცირებული ავადობის პრევენციისა და სიკვდილიანობის სიხშირის შემცირების საშუალებას იძლევა.

II. შაქრიანი დიაბეტი

როგორც აშშ-ში ისე, მთელ მსოფლიოში, სწრაფად იზრდება დიაბეტით დაავადებულთა პოპულაცია. დადგენილია, რომ მთელ მსოფლიოში 347 მილიონზე მეტ ადამიანს, აშშ-ში კი 25.8 მილიონი ადამიანს აღენიშნება დიაბეტი. დიაბეტი ერთი დაავადება არ არის – იგი სინდრომების ჰეტეროგენული ჯგუფია, რომელიც ხასიათდება ინსულინის შედარებითი ან აბსოლუტური უკმარისობით და რომლის მთავარი მახასიათებელი სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ქრონიკული მომატებაა. ამერიკის დიაბეტის ასოციაცია (ADA) დიაბეტის 4 კლინიკურ კლასიფიკაციას აღიარებს: I ტიპის დიაბეტი (ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი), II ტიპის დიაბეტი (ინსულინდამოუკიდებელი შაქრიანი დიაბეტი), გესტაციური დიაბეტი და სხვადასხვა მიზეზით განპირობებული დიაბეტი (მაგ.: გენეტიკური დეფექტით ან წამლისმიერი). **სურათზე 25.2** მოცემულია I ტიპისა და II ტიპის დიაბეტის დახასიათება. ნახშირწყლების აუტანლობა, რომელიც პირველად ორსულობის პერიოდში იწყება, ან ვლინდება, გესტაციური დიაბეტის სახელით არის ცნობილი. გესტაციურმა დიაბეტმა შესაძლოა, გამოიწვიოს ნაყოფის მაკროსომია (ძალზე დიდი სხეული), ან მხრე-

ინსულინი

ინსულინი ასპარტი **ნოვოლოგი**
ინსულინი დეტემირი **ლანსინი**
ინსულინი გლარჯინი **ლანტუსი**
ინსულინი გლულისინი **აპიდრა**
ინსულინი ლისპრო **ჰუმალოგი**
NPH ინსულინის სუსპენზია **ჰუმალინი R**,
ნოვოლინი
რეგულარული ინსულინი **ჰუმალინი R**,
ნოვოლინი R

ამილინის ანალოგი

პრამლინტიდი **სიმლინი**

ორალური საშუალებები

აკარბოზა **აკარბოზი**
ალოგლიპტინი **ნასინა**
ბრომოკრიპტინი **ციკლოსატი**
კანაგლიფლოზინი **ინოვანა**
კოლესეველამი **ველპოლი**
დაპაგლიფლოზინი **ფარსინგა**
გლიმეპირიდი **ამარილი**
გლიპიზიდი **გლუკოტროლი**
ლინაგლიპტინი **ტრადინეტა**
გლიბურინი **დიაბეტა, გლინაჟ არასტაბი**
მეტფორმინი **ფორტამატი, გლუკოფაგი**
მიგლიტოლი **გლისატი**
ნატეგლინიდი **სტარლიქსი**
პიოგლიტაზონი **ავტოზი**
რეპაგლინიდი **პრანდიონი**
როზიგლიტაზონი **ავანდიი**
საქსაგლიპტინი **ონგლიზა**
სიტაგლიპტინი **ჯანსუია**
ტოლბუტამიდი **ტოლბუტამიდი**

ინკაბატინის მიმავალი

ექსენათიდი **ბიანტა, ბიფურონი**
ლირაგლუტიდი **ვიკტოზა**

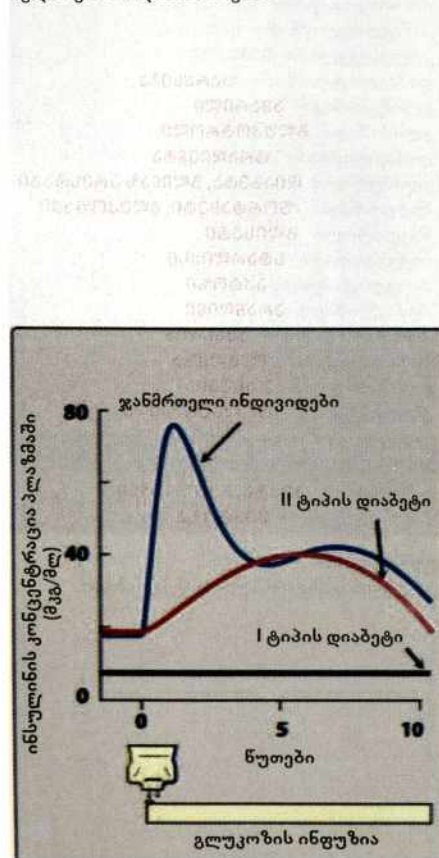
სურათი 25.1

დიაბეტის სამკურნალო საშუალებები.

	ტიპი 1	ტიპი 2
დაავადების გამომწვევის ახაკი	ბავშვობის ან პუბერტატის ასაკი	35 წლის ზევით
დანეშვისას კვებითი სტატუსი	ხშირად, კვებაში ჩამორჩენა/არასკმარისი კვება	ჩვეულებრივ, სიმსუქნე
გავრცელების სიხშირე	დიაგნოსტიკური პაციენტების 5-10%	დიაგნოსტიკურად დადასტურებული პაციენტების 90-95%
გენეტიკური განწყობა	ზომიერი	ძალიან ძლიერი
დეფექტი ან უკმარისობა	β უჯრედების დაზიანება, ინსულინის პროდუქციის შეწყვეტა.	β უჯრედების მიერ ინსულინის საკმარისი რაოდენობით წარმოქმნის უნარის დაკარგვა; ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა; სხვადასხვა დეფექტი.

სურათი 25.2

I და II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის შედარებითი დახასიათება.



სურათი 25.3

ინტრავენური გლუკოზით დატვირთვისას ინსულინის საპასუხო გამოყოფა ჯანმრთელ ინდივიდებსა და დიაბეტიან პაციენტებში.

ბის გამოძევების გაძნელება (დისტოცია), აგრეთვე ახალშობილთა ჰიპოგლიკემია, ამიტომ ორსულობის პერიოდში აუცილებელია სისხლში გლუკოზის დონის პერიოდული მონიტორინგი. ამ მდგომარეობის საკონტროლოდ ეფექტურია დიეტის დაცვა, ფიზიკური ვარჯიში და/ან ინსულინის გამოყენება. გესტაციური დიაბეტის სამკურნალოდ ინსულინის უსაფრთხო ალტერნატივაა *გლიბურიდი* და *მეტფორმინი*.

ა. I ტიპის დიაბეტი

ძირითადად, I ტიპის დიაბეტი ბავშვებში სექსობრივი მომწიფების წინ ან პუბერტატის პერიოდში გვხვდება, თუმცა მისი ზოგიერთი ლატენტური ფორმა შესაძლოა, უფრო მოგვიანებითაც გამოვლინდეს. დაავადებას ახასიათებს β უჯრედების მასიური დესტრუქცია, რის გამოც *ინსულინის* აბსოლუტური დეფიციტი ვითარდება. ჩვეულებრივ, β უჯრედების ფუნქციის დაკარგვა ამ უჯრედების სანინალმდეგოდ მიმართული აუტოიმუნური პროცესით არის განპირობებული, რისი მიზეზიც შესაძლოა იყოს ვირუსული ინფაზია, ან ქიმიური ტოქსინების გავლენა. β უჯრედების დესტრუქციის გამო, პანკრეასი ადეკვატურად ვეღარ პასუხობს სისხლში გლუკოზის დონის გაზრდას. ამ შემთხვევაში I ტიპის დიაბეტი ვლინდება ინსულინის დეფიციტით განპირობებული კლასიკური სიმპტომებით (პოლიდიფსია, პოლიფაგია, პოლიურია და სხეულის წონის კლება). მძიმე ჰიპერგლიკემიისა და სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობის, კეტოაციდოზის თავიდან აცილების მიზნით, I ტიპის დიაბეტის სამკურნალოდ რეკომენდებულია ეგზოგენური ინსულინის გამოყენება.

1. I ტიპის დიაბეტის მიზეზები: ჩვეულებრივ, უზმოზე β უჯრედების მუდმივი, უწყვეტი სეკრეცია ემსახურება ცირკულირებადი ინსულინის დაბალი, ბაზალური დონის შენარჩუნებას. ეს ინვეს ლიპოლიზის, პროტეოლიზისა და გლიკოგენოლიზის სუპრესიას. კვების დროს ცირკულირებადი გლუკოზისა და ამინომჟავების გარდამავალი მატება ხდება, ამის საპასუხოდ კი, კვებიდან 2 ნუთში ინსულინის სეკრეცია იწყება. ეს პროცესი 15 წთ-ის განმავლობაში გრძელდება, ხოლო შემდეგ ინსულინის პოსტპრანდიულ სეკრეციაში გადადის. მოფუნქციონირე β უჯრედების არარსებობის გამო, I ტიპის დიაბეტის დროს არ ვლინდება ინსულინის ბაზალური დონის შემანარჩუნებელი და გლუკოზისა თუ ამინომჟავების მოცირკულირე დონის ცვლილების საპასუხო სეკრეცია (სურათი 25.3).

2. მკურნალობა: I ტიპის დიაბეტის დროს ეგზოგენური (საინექციო) *ინსულინი* ჰიპერგლიკემიის კონტროლს, კეტოაციდოზის თავიდან აცილებასა და გლიკოზირებული ჰემოგლობინის (HbA_{1c}) დამაკმაყოფილებელი დონის შენარჩუნებას ემსახურება [შენიშვნა: HbA_{1c} -ს წარმოქმნის სიჩქარე წინა სამი თვის განმავლობაში სისხლში გლუკოზის საშუალო

კონცენტრაციის პროპორციულია]. I ტიპის დიაბეტის დროს ინსულინის გამოყენების მიზანია სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ნორმალურ მაჩვენებელთან მაქსიმალურად მიახლოებული დონის შენარჩუნება, აგრეთვე, მისი მერყეობის თავიდან აცილება. გლუკოზის დონის განმსაზღვრელი პორტატული ხელსაწყო, რომელიც სახლის პირობებში იოლად გამოიყენება, აადვილებს ხშირ თვითკონტროლსა და ინსულინით მკურნალობას.

ბ. II ტიპის დიაბეტი

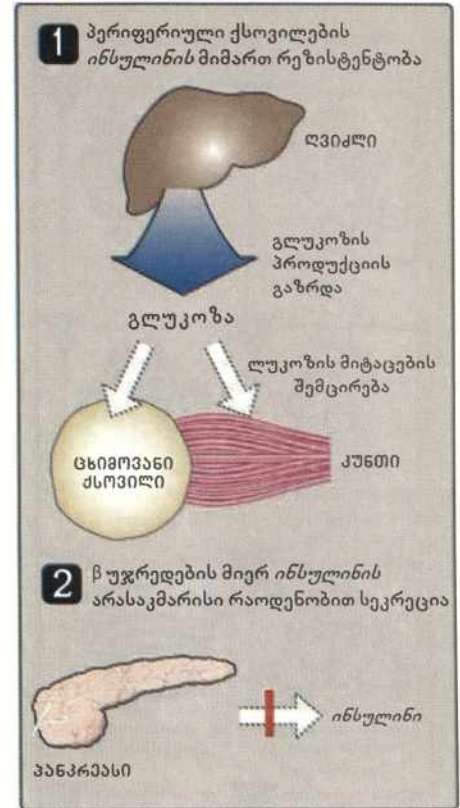
დიაბეტით დაავადებულთა 90%-ს II ტიპის დიაბეტი აღენიშნება. II ტიპის დიაბეტის მიმდინარეობაზე გავლენას ახდენს გენეტიკური ფაქტორები, ასაკი, სიმსუქნე და ინსულინის მიმართ პერიფერიული რეზისტენტობა. I ტიპის დიაბეტთან შედარებით, II ტიპის დიაბეტის დროს მეტაბოლური დარღვევები უფრო მსუბუქ ხასიათისაა (ჩვეულებრივ, II ტიპის დიაბეტის დროს პაციენტები არ არიან კეტოზური), მაგრამ დიაბეტის ორივე ტიპის დროს ერთნაირი შორეული კლინიკური გართულებებია მოსალოდნელი.

1. მიზეზები: II ტიპის დიაბეტის დროს დარღვეულია სამიზნე ორგანოების მგრძნობელობა ინსულინის მიმართ (**სურათი 25.4**), პანკრეასის β უჯრედებს გარკვეულ წილად შენარჩუნებული აქვს ფუნქცია, მაგრამ ინსულინის მერყევი სეკრეცია საკმარისი არ არის გლუკოზის ჰომეოსტაზისათვის (იხ. **სურათი 25.3**). I ტიპის დიაბეტით დაავადებული პაციენტებისაგან განსხვავებით, II ტიპის დიაბეტს ხშირად სხეულის ჭარბი წონა ახასიათებს. დიაბეტის ამ ტიპის ძირითად მიზეზად სწორედ ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა განიხილება.

2. მკურნალობა: II ტიპის დიაბეტის მკურნალობის მიზანია სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის ნორმის ფარგლებში შენარჩუნება და დაავადების შორეული გართულებების პრევენცია. ზოგიერთ შემთხვევაში კარგი შედეგის მომტანია სხეულის წონის დაქვეითება, ფიზიკური აქტივობის გაზრდა და ნახშირწყლებით ღარიბი დიეტა, თუმცა პაციენტთა უმრავლესობა საჭიროებს ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებებით მკურნალობას. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად β უჯრედების ფუნქციაც ქრება, ამიტომ სისხლში გლუკოზის სასურველი დონის შესანარჩუნებლად საჭირო ხდება ინსულინით მკურნალობა (**სურათი 25.5**).

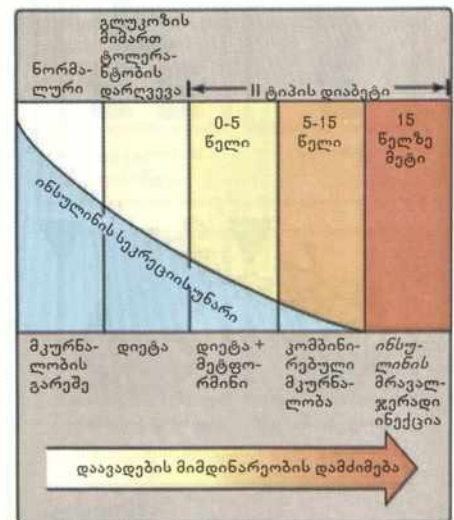
III. ინსულინი და მისი ანალოგები

ინსულინი პოლიპეპტიდური ჰორმონია. იგი შედგება დისულფიდური ბმებით დაკავშირებული ორი პეპტიდური ჯაჭვისგან. ინსულინი პრეკურზორის (პრო-ინსულინი) სახით სინთეზირდება, რომლის პროტეოლიზური გახლეჩის შედეგად ინსულინი და C პეპტიდი წარმოიქმნება. ორივე მათგანი პანკრეასის β უჯრედების



სურათი 25.4

II ტიპის დიაბეტის დროს განვითარებული ჰიპერგლიკემიის გამომწვევი ძირითადი ფაქტორები.



სურათი 25.5

II ტიპის დიაბეტის მიმდინარეობის ხანგრძლივობა, ენდოგენური ინსულინის გამომუშავება და რეკომენდებული მკურნალობის თანმიმდევრობა.



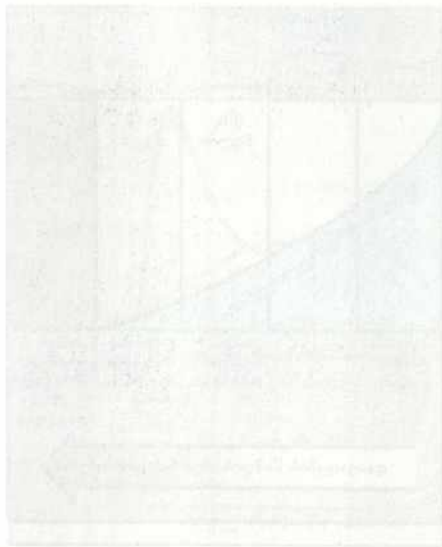
მეშვეობით სეკრეტირდება [შენიშვნა: ინსულინი ღვიძლისმიერ და თირკმლისმიერ მნიშვნელოვან ექსკრეციას ექვემდებარება, ამიტომ პლაზმისმიერი კონცენტრაცია *ინსულინის* პროდუქციაზე ზუსტ წარმოდგენას არ იძლევა. აქედან გამომდინარე, *ინსულინის* დონის საზომად C პეპტიდის განსაზღვრავენ]. *ინსულინის* სეკრეციის რეგულაცია დამოკიდებულია სისხლში გლუკოზის დონეზე, ზოგიერთ ამინომჟავაზე, სხვა ჰორმონებსა და ავტონომიური ნერვული სისტემის მედიატორებზე. *ინსულინის* სეკრეციის პირველი საფეხურია სისხლში გლუკოზის დონის გაზრდა. სისხლიდან პანკრეასის β უჯრედებისკენ გლუკოზის ტრანსპორტს გლუკოზის ტრანსპორტერი ემსახურება. პანკრეასის β უჯრედებში გლუკოკინაზას (რომელიც გლუკოზის სენსორია) მეშვეობით ფოსფორილდება გლუკოზა. გლუკოზის მეტაბოლიზმის პროდუქტები ერთვება მიტოქონდრიულ რესპირატორულ ჯაჭვში და ხელს უწყობს ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) წარმოქმნას. ადენოზინ ტრიფოსფატის დონის გაზრდა იწვევს K^+ -ის არხების ბლოკადას, მემბრანის დეპოლარიზაციას და Ca^{2+} -ის ნაკადის უჯრედში შესვლას, ეს კი *ინსულინის* პულსაციურ ეგზოციტოზს განაპირობებს.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ეგზოგენური *ინსულინი I* ტიპის დიაბეტის დროს ჩანაცვლებითი თერაპიისთვის ინიშნება, II ტიპის დიაბეტის დროს კი *ინსულინის* არასაკმარისი სეკრეციის შესავსებად.

ბ. ფარმაკოკინეტიკა

ადამიანის *ინსულინი* რეკომბინანტული ღწმ ტექნოლოგიით მზადდება, ადამიანის *ინსულინის* გენის შემცველი *Escherichia coli*-ის, ან საფუარის სპეციალური შტამების გამოყენებით. ადამიანის *ინსულინის* ამინომჟავების თანმიმდევრობის მოდიფიკაციით, განსხვავებული ფარმაკოლოგიური თვისებების *ინსულინები* მიიღება. ძირითადად, *ინსულინის პრეპარატები* ერთმანეთისაგან განსხვავდება ეფექტის განვითარების სისწრაფით, მოქმედების ხანგრძლივობითა და აქტივობის მიხედვით, მაგ.: სამი *ინსულინი* – *ლისპრო*, *ასპარტი* და *გლულიზინი* არც აგრეგაციას ექვემდებარება და არც კომპლექსებს წარმოქმნის, ამიტომ მათ რეგულარულ *ინსულინზე* უფრო სწრაფი და ხანმოკლე ეფექტი ახასიათებს. *ინსულინის* პრეპარატების მოქმედების დაწყებასა და ხანგრძლივობაზე გავლენას ახდენს დოზა, ინექციის უბანი, სისხლის მიმოქცევა, ტემპერატურა და ფიზიკური აქტივობა. *ინსულინი* პოლიპეპტიდური ჰორმონია, ამიტომ ორალურად მიღების შემდეგ სწრაფად იშლება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. ზოგადად, იგი კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება [შენიშვნა: ჰიპერგლიკემიური გადაუდებელი სიტუაციის დროს რეკომენდებულია რეგულარული *ინსულინის* ინტრავენური ინექცია]. *ინსულინის* კანქვეშა უწყვეტი ინფუზია (ე.წ. „*ინსულინის ტუმბო*“) *ინსულინის* ორგანიზმში შეყვანის კიდევ ერთი მეთოდია. ეს მეთოდი ძალზე მოსახერხებელია პაციენტებისთვის, რადგან უწყვეტი ინფუზიისას ისინი



დღეში რამდენჯერმე *ინსულინის* ინექციას აღარ საჭიროებენ. ტუმბო დაპროგრამებულია ინსულინის ბაზალური სეკრეციის მიხედვით, თუმცა ბოლუსისა და პოსტპრანდიული დონის თვითკონტროლის საშუალებასაც იძლევა. *ინსულინი* ექვემდებარება ფერმენტულ ინაქტივაციას (ე.წ. *ინსულინი* პროტეაზა, რომელიც ძირითადად ღვიძლსა და თირკმელებშია აღმოჩენილი).

გ. ინსულინის არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ინსულინის მაღალი დოზით გამოყენებისას ყველაზე ხშირად ვლინდება ჰიპოგლიკემია (**სურათი 25.6**). დაავადების ხანგრძლივად მიმდინარეობის დროს ორგანიზმი ვეღარ გამოიმუშავებს საინინალმდეგო მიმართულებით მარეგულირებელ ჰორმონებს (გლუკაგონი, ეპინეფრინი, კორტიზოლი და ზრდის ჰორმონი), რომლებიც ჩვეულებრივ, ჰიპოგლიკემიისაგან დამცველი ფუნქციით ხასიათდება. სხვა არასასურველი გვერდითი მოვლენებია სხეულის წონის მატება და ლოკალური გართულება – ლიპოდისტროფია. ლიპოდისტროფიის განვითარების რისკის შემცირების მიზნით რეკომენდებულია ინექციის ადგილის როტაცია. თირკმელების უკმარისობის შემთხვევაში აუცილებელია *ინსულინის* დოზის კორექცია თირკმელების ფუნქციონალური მდგომარეობის მიხედვით.

IV. ინსულინის პრეპარატები და ინსულინით მკურნალობა

ხელმისაწვდომია *ინსულინის* სხვადასხვა პრეპარატი – სწრაფი, ხანმოკლე, საშუალო და ხანგრძლივად მოქმედი *ინსულინები*. **სურათზე 25.7** მოცემულია ფარმაცევტულ ბაზარზე არსებული *ინსულინის* სხვადასხვა პრეპარატის მოქმედების დანყებისა და პლაზმაში კონცენტრაციის პიკის განვითარების დრო, აგრეთვე, მოქმედების ხანგრძლივობა. მკურნალობაში ნებისმიერი ცვლილების შეტანა კლინიკისთვის დიდ სიფრთხილეს მოითხოვს. განსაკუთრებულ ყურადღებას საჭიროებს დოზის შერჩევა, ან შეცვლა.

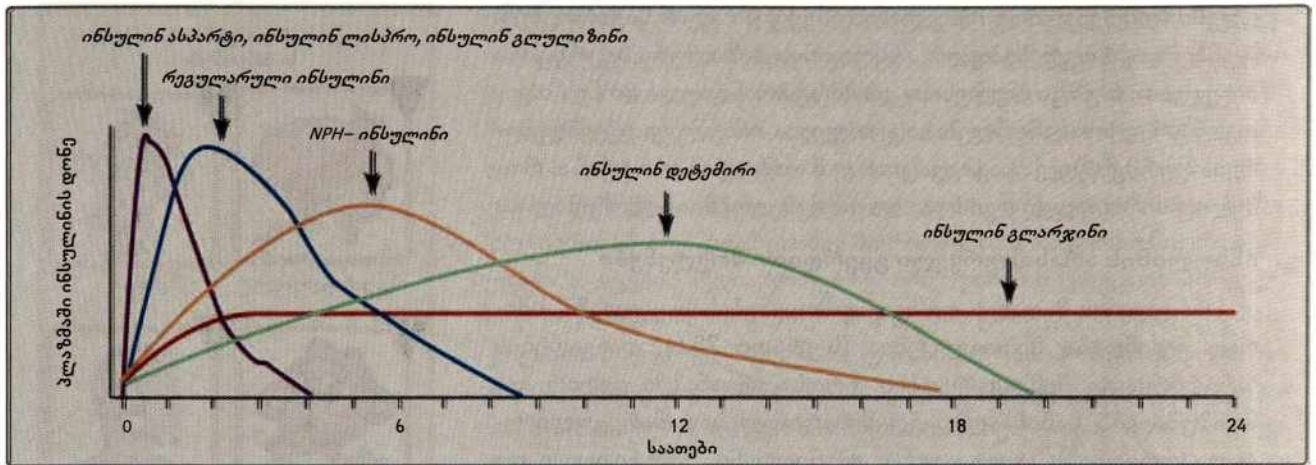
ა. ინსულინის სწრაფი და ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატები

ამ კატეგორიაში *ინსულინის* ოთხი პრეპარატია გაერთიანებული: *რეგულარული ინსულინი*, *ინსულინი ლისპრო*, *ინსულინი ასპარტი* და *ინსულინი გლულიზინი*. რეგულარული *ინსულინი* ხანმოკლე მოქმედების, ხსნადი, კრისტალური *თუთია-ინსულინი*ა. სწრაფი და ხანმოკლე ეფექტის გამო, *ინსულინი ლისპრო*, *ასპარტი* და *გლულიზინი* სწრაფად მოქმედ *ინსულინებად* კლასიფიცირდება. სწრაფად მოქმედი *ინსულინები* *რეგულარული ინსულინის* ამინომუჟავების თანმიმდევრობის მოდიფიკაციით მიიღება. მაგ.: *ლისპროს* B ჯაჭვის 28 და 29 პოზიციაზე გაუქმებული აქვს ლიზინი და პროლინი. მოდიფიკაციის შედეგად მიღებული *ინსულინი* კანქვეშა ქსოვილიდან უფრო სწრაფად



სურათი 25.6

ინსულინის არასასურველი გვერდითი მოვლენები [შენიშვნა: ლიპოდისტროფია ნიშნავს ინექციის ადგილზე კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის ლოკალურ ატროფიას, ან ჰიპერტროფიას].



სურათი 25.7

ადამიანის ინსულინისა და ინსულინის ანალოგების მოქმედების დაწყების დრო და ხანგრძლივობა. NPH- ჰაგედორნის ნეიტრალური პროტამინი.

შეინოვება და შესაბამისად, მისი ეფექტიც უფრო სწრაფად ვლინდება. კანქვეშა ინექციის შემდეგ, *ინსულინ ლისპროს* კონცენტრაცია პლაზმაში პიკს აღწევს 30-90 წთ-ში, ხოლო *რეგულარული ინსულინის* პიკის განვითარებას 50-120 წთ. ესაჭიროება. *ინსულინ ასპარტსა* და *ინსულინ გლულიზინს* *ინსულინ ლისპროს* მსგავსი ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური თვისებები ახასიათებს. ისინი *ინსულინის* პრანდიული (კვების დროს) სეკრეციის მისაბაძად და პოსტპრანდიული გლუკოზის კონტროლის მიზნით ინიშნება. მათი გამოყენება, რეკომენდებულია აგრეთვე გლუკოზის კონცენტრაციის ნაზი კორექციისთვის. ჩვეულებრივ, სწრაფი და ხანმოკლე მოქმედების ინსულინები ხანგრძლივად მოქმედ პრეპარატებთან ერთად გამოიყენება (გლუკოზის ადეკვატური კონტროლის მიზნით). *რეგულარული ინსულინი* ორგანიზმში შეჰყავთ კანქვეშ, კვებამდე 15 წთ-ით ადრე, სწრაფად მოქმედი ინსულინები კი კვებამდე 15 წთ-ით ადრე, ან კვების დაწყებიდან პირველ 15-20 წთ-ში. სწრაფად მოქმედი ინსულინები გარეგანი ინსულინური ტუმბოს სახითაც მოიხმარება. ისინი ვარგისია ინტრავენური გამოყენებისათვისაც, მაგრამ გადაუდებელ შემთხვევაში, ყველაზე ხშირად მაინც *რეგულარული ინსულინის* ინტრავენურად შეყვანის მეთოდს მიმართავენ.

ბ. საშუალო ხანგრძლივობის ინსულინი

ჰაგედორნის (Hagedorn) ნეიტრალური პროტამინ ინსულინი (NPH) კრისტალური თუთია ინსულინისა და დადებითად დამუხტული პოლიბუტაიდის, პროტამინის ნარევი [შენიშვნა: იგი ცნობილია, აგრეთვე, *იზოფან ინსულინის* სახელით]. პროტამინთან კომბინირებით ნაკლებად ხსნადი კომპლექსი წარმოიქმნება, რომლის აბსორბციის ტემპი იკლებს, მოქმედება კი ხანგრძლივდება. I და II ტიპის დიაბეტის დროს NPH *ინსულინი* ბაზალური სეკრეციის საკონტროლოდ ინიშნება. ინსულინის კვე-

ბასთან ასოცირებული სეკრეციის კონტროლისთვის პაციენტს NPH-თან ერთად, სწრაფი ან ხანმოკლე ინსულინიც მიეწოდება. ნესისამებრ, საშუალო ხანგრძლივობის *ინსულინი* (NPH) მხოლოდ კანქვეშა ინექციის სახით ინიშნება (**დაუშვებელია მისი ინტრავენური გამოყენება**). გადაუდებელი ჰიპერგლიკემიური მდგომარეობის დროს (მაგ.: დიაბეტური კეტოაციდოზი) NPH-ის გამოყენება რეკომენდებული არ არის. **სურათზე 25.8** მოცემულია ინსულინების ყველაზე ხშირად გამოყენებული კომბინაციები.

გ. ინსულინის ხანგრძლივად მოქმედი პრეპარატები

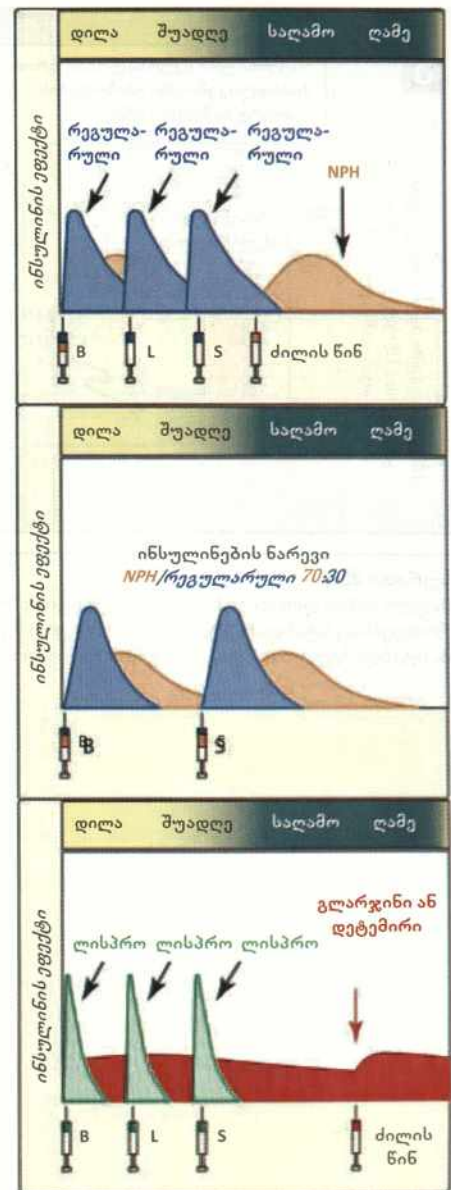
ადამიანის *ინსულინთან* შედარებით, *ინსულინ გლარჯინის* იზოლეტერული წერტილი გაცილებით დაბალია, რაც იწვევს მის პრეციპიტაციას ინექციის ადგილთან, აგრეთვე, მოქმედების გახანგრძლივებას. *ინსულინ გლარჯინი*, *პროტამინ-თუთია* – *ინსულინთან* (NPH) შედარებით, გვიან იწყებს მოქმედებას და მას თანაბარი (კონცენტრაციის პიკის გარეშე, **იხ. სურათი 25.7**), ხანგრძლივი ჰიპოგლიკემიური ეფექტი ახასიათებს. *ინსულინ დეტემირის* ცხიმოვანი მჟავებით წარმოდგენილი გვერდითი ჯაჭვი ახასიათებს, რაც ალბუმინებთან შეკავშირების უნარს აძლიერებს. ხანგრძლივი ეფექტის მიზეზი ალბუმინისგან მისი ხანგრძლივი დისოციაციაა. მოქმედების ხანგრძლივობის მიხედვით იგი *ინსულინ გლარჯინის* მსგავსია. *პროტამინ-თუთია* – *ინსულინის* (NPH) მსგავსად, *ინსულინ გლარჯინი* და *ინსულინ დეტემირი* კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება ბაზალური სეკრეციის საკონტროლოდ. ფარმაკოდინამიკური პროფილის შეცვლის რისკის გამო, დაუშვებელია *ინსულინ დეტემირისა* და *ინსულინ გლარჯინის* სხვა ინსულინებთან ერთ მპრიცში შერევა.

დ. ინსულინის კომბინირებული პრეპარატები

ხელმისაწვდომია ადამიანის ინსულინების კომბინირებული პრეპარატები, მაგ.: *პროტამინ-თუთია* – *ინსულინის* (NPH) 70% და რეგულარული *ინსულინის* 30% ნარევი (**სურათი 25.8**); აგრეთვე, ნარევი, რომელიც თანაბრად შეიცავს *პროტამინ-თუთია-ინსულინსა* (NPH) და რეგულარულ *ინსულინს* (თითოეული მათგანის 50%-ს). *ინსულინების* ნარევი ამცირებს ყოველდღიური ინექციების სიხშირეს, მაგრამ ართულებს ინსულინის რეჟიმის ინდივიდუალური კომპონენტის რეგულირებას.

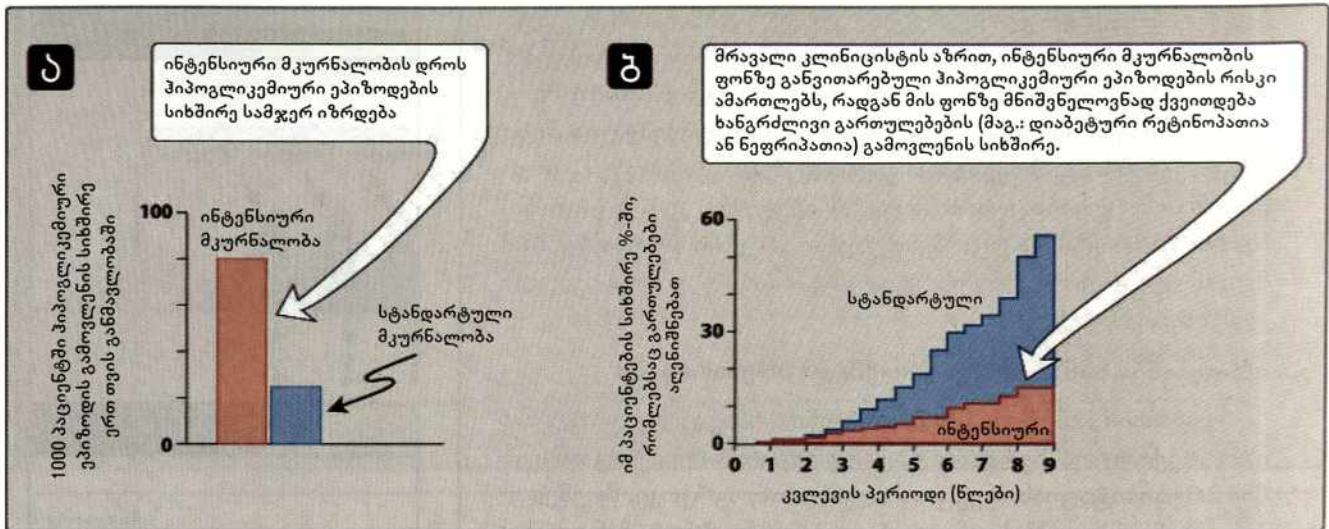
ე. სტანდარტული და ინტენსიური მკურნალობა

სტანდარტული მკურნალობა მოიაზრებს *ინსულინის* ყოველდღიურ ორჯერად კანქვეშა ინექციას. მისგან განსხვავებით, სისხლში გლუკოზის დონის ნორმალიზებისაკენ მიმართული ინტენსიური მკურნალობა *ინსულინის* მრავალჯერად ინექციას გულისხმობს (სამი ან მეტი ინექცია დღეში, სისხლში გლუკოზის დონის მონიტორინგით). აშშ-ს დიაბეტის ასოციაციის (ADA) რეკომენდაციით პაციენტების სისხლში გლუკო-



სურათი 25.8

პრანდიული და ბაზალური *ინსულინის* ჩანაცვლებითი რეჟიმის სამი მაგალითი. B – საუზმე; L – ლანჩი; S – ვახშამი. NPH – პაგედორნის ნეიტრალური პროტამინი.



სურათი 25.9

ა. გლუკოზის დონის კონტროლის ეფექტი ჰიპოგლიკემიურ ეპიზოდებზე დიაბეტის I ტიპით დაავადებულ იმ პოპულაციაში, რომლებსაც სტანდარტული ან ინტენსიური მკურნალობა უტარდებათ.

ბ. სტანდარტული და ინტენსიური მკურნალობის ზეგავლენა დიაბეტის შორეულ გართულებებზე.

ზის სამიზნე კონცენტრაცია ტოლია ან ნაკლები 154 მგ/დლ-ის (HbA_{1c} ს 7% ან ნაკლები), ამის მიღწევა კი შესაძლებელია ინტენსიური თერაპიის შედეგად. მკურნალობის ინტენსიური რეჟიმის შემთხვევაში იმატებს ინსულინის მაღალ დოზებთან ასოცირებული ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდების, კომისა და კრუნჩხვის გამოვლენის სიხშირეც (სურათი 25.9A). სამაგიეროდ, სტანდარტული რეჟიმით ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით, ინტენსიური რეჟიმის შემთხვევაში უფრო იშვიათად ვლინდება დიაბეტის შორეული გართულებები, როგორცაა რეტინოპათია, ნეფროპათია და ნეიროპათია (სურათი 25.9B). ზოგადად, ინტენსიური მკურნალობა არ არის რეკომენდებული ხანდაზმული დიაბეტის, მნიშვნელოვანი სისხლძარღვოვანი გართულებების, პაციენტთა ხანდაზმული ასაკის შემთხვევაში, აგრეთვე, თუ პაციენტი ვერ შეიგრძნობს ჰიპოგლიკემიურ ეპიზოდებს. გასათვალისწინებელია, რომ ინტენსიური მკურნალობა მნიშვნელოვნად ვერ აქვეითებს დიაბეტის მაკროვასკულარულ გართულებებს.

V. ამილინის სინთეზური ანალოგები

კვების დროს პანკრეასის ბეტა-უჯრედებიდან ინსულინთან ერთად ჰორმონი ამილინიც გამოიყოფა. იგი ახანგრძლივებს კუჭის დაცლის პროცესს, აქვეითებს გლუკაგონის პოსტპრანდულ სეკრეციას და აუმჯობესებს სიმძლავრის შეგრძნებას. პრამლინტიდი ამილინის სინთეზური ანალოგია. ის ინსულინთან ერთად გამოიყენება კვების დროს, როგორც I ტიპის ისე, II ტიპის დიაბეტის მიმდინარეობისას. პრამლინტიდის კანქვეშა ინექცია უშუალოდ კვების წინ ინიშნება. მძიმე ჰიპოგლიკემიის განვითარების რისკის

შემცირების მიზნით. *პრამლინტიდი* მკურნალობის დაწყების შემდეგ, სწრაფი ან ხანმოკლე ინსულინის კვების წინა დოზა 50%-ით უნდა შემცირდეს. დაუშვებელია *ინსულინის* პრეპარატისა და *პრამლინტიდის* ერთ შპრიცში შერევა, აგრეთვე, მისი დანიშვნა დიაბეტური გასტროპარეზის (კუჭის დაცლის პროცესის გახანგრძლივება), კრეზოლის მიმართ მგრძნობელობის მომატებისა და ანამნეზში ჰიპოგლიკემიის შეგრძნების დაქვეითების შემთხვევაში.

VI. ინკრეტინ მიმეტურები

ორალურად მიღებული გლუკოზა გაცილებით მეტად აძლიერებს *ინსულინის* სეკრეციას, ვიდრე ინტრავენურად შეყვანილი გლუკოზის იგივე, ეკვივალენტური რაოდენობა. ამ ეფექტს ინკრეტინული ეფექტი ეწოდება. II ტიპის დიაბეტის დროს ეს ეფექტი ქვეითდება. ინკრეტინული ეფექტის საფუძველია კვების საპასუხოდ ნაწლავის მიერ ჰორმონების, განსაკუთრებით კი გლუკაგონის მსგავსი პეპტის-1-სა (GLP-1) და გლუკოზა-დამოკიდებული ინსულინოტროფული ჰორმონის, გამოთავისუფლება. ინკრეტინული ჰორმონები პასუხისმგებელია ინსულინის პოსტპრანდიული სეკრეციის 60-70%-ზე. *ექსენატიდი* და *ლირაგლუტიდი* II ტიპის დიაბეტის სამკურნალო საინექციო ინკრეტინმიმეტური საშუალებებია.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ინკრეტინ მიმეტური საშუალებები GLP-1-ის ანალოგები და GLP-1 რეცეპტორების აგონისტებია. *ინსულინის* გლუკოზა-დამოკიდებული სეკრეციის გაუმჯობესებასთან ერთად, ისინი ახანგრძლივებს კუჭის დაცლის პროცესს, ამცირებს საკვებზე მოთხოვნას (აძლიერებს სიმაძღრის შეგრძნებას) და გლუკაგონის პოსტპრანდულ სეკრეციას, აგრეთვე, ხელს უწყობს β უჯრედების პროლიფერაციას. აქედან გამომდინარე, მცირდება წონაში მატებისა კენ ტენდენცია და პოსტპრანდული ჰიპერგლიკემია, ამასთანავე, იკლებს HbA_{1c} -ის დონეც.

ბ. ფარმაკოკინეტიკა

ექსენატიდი და *ლირაგლუტიდი* პოლიპეპტიდებია, ამიტომ ორგანიზმში კანქვეშა გზით შეჰყავთ. *ლირაგლუტიდს* ცილებთან ბმის მაღალი უნარი გააჩნია, ამიტომ ნახევარდაშლის პერიოდიც ხანგრძლივი აქვს, რაც მისი დღეში ერთხელ გამოყენების საშუალებას იძლევა (კვებისაგან დამოუკიდებლად). *ექსენატიდი* ძირითადად გლომერულური ფილტრაციის გზით გამოიყოფა და გაცილებით ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი გააჩნია. ხანმოკლე მოქმედების გამო, იგი დღეში ორჯერ ინიშნება, დილა-საღამოს კვებამდე 60 წუთით ადრე. ხელმისაწვდომია ხანგრძლივად მოქმედი პრეპარატიც, რომელსაც ერთკვირიანი მოქმედება ახასიათებს. თირკმელების მძიმე დაზიანების შემთხვევაში *ექსენატიდი* არ ინიშნება.

გლიბურიდი	18 სთ
გლიპიზიდი	20 სთ
გლიმეპირიდი	24 სთ
ნატეგლინიდი	2 სთ
რეპაგლინიდი	2 სთ
მეტფორმინი	6 სთ
პიოგლიტაზონი	>24 სთ
აკარბოზა	6 სთ
მიგლიტოლი	6 სთ

სურათი 25.10

ზოგიერთი ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალების მოქმედების ხანგრძლივობა.

გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ინკრეტინ მიმეტური საშუალებების გვერდითი მოვლენებია გულისრევა, ღებინება, ფალარათი და ყაბზობა. *ექსენატიდი* და *ლირაგლუტიდი* ასოცირებულია პანკრეატიტთან. მუცლის ძლიერი ტკივილის შემთხვევაში, პაციენტებმა დაუყოვნებლივ უნდა მიმართონ ექიმს, რათა შეწყდეს მკურნალობა. ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში *ლირაგლურიდი* იწვევს ფარისებრი C-უჯრედების სიმსივნეს, მაგრამ არ არის ცნობილი იწვევს თუ არა იგი ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომას ადამიანებში.

VII. ორალური საშუალებები

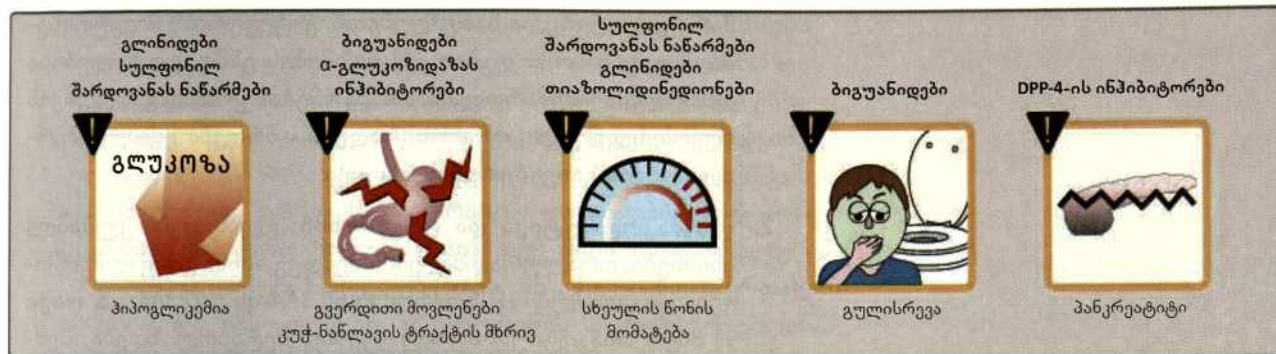
დღეის არაეფექტურობის შემთხვევაში, II ტიპის დიაბეტის დროს ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებები გამოიყენება. ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებები უფრო ეფექტურია 40 წლის ასაკის შემდეგ გამოვლენილი დიაბეტის, ან დაავადების 5 წელზე ნაკლები ანამნეზის შემთხვევაში. ხანდაზმული დიაბეტის დროს შესაძლოა, საჭირო გახდეს სხვადასხვა ჯგუფის ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებების კომბინაციები ინსულინთან, ან მის გარეშე. დაავადების ხანდაზმულობის ზრდასთან ერთად პანკრეასის β უჯრედების რაოდენობა პროგრესულად ქვეითდება, ამიტომ ჰიპერგლიკემიის კონტროლისკენ მიმართული მკურნალობის კურსში საჭირო ხდება ინსულინის ჩართვა. ორალური ჰიპოგლიკემიური ზოგიერთი საშუალების მოქმედების ხანგრძლივობა მოცემულია **სურათზე 25.10**, ხოლო მათი არასასურველი გვერდითი მოვლენები კი **სურათზე 25.11**.

ა. სულფონილშარდოვანას ნაწარმები

სულფონილშარდოვანას ნაწარმები ხელს უწყობს ინსულინის გამოთავისუფლებას პანკრეასის β უჯრედებიდან, ამიტომ მათ სეკრეტაგოგებს უწოდებენ. სულფონილშარდოვანას ნაწარმების პირველ თაობას ეკუთვნის *ტოლბუტამიდი*, ხოლო მეორე თაობას კი *გლიბურიდი*, *გლიპიზიდი* და *გლიმეპირიდი*.

1. მოქმედების მექანიზმი: მოქმედების ძირითადი მექანიზმი პანკრეასის β უჯრედებიდან ინსულინის გამოთავისუფლების სტიმულირებაა. სულფონილშარდოვანას ნაწარმები აინჰიბირებს ატფ-მგრძნობიარე კალიუმის არხებს, რაც იწვევს მემბრანის დეპოლარიზაციას, Ca^{2+} ნაკადის უჯრედში შესვლასა და ინსულინის ეგზოციტოზს. გარდა ამისა, სულფონილშარდოვანას ნაწარმები აქვეითებს ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციას და ზრდის პერიფერიულ მგრძნობელობას ინსულინის მიმართ.

2. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ სულფონილშარდოვანას ნაწარმები უკავშირდება პლაზმის ცილებს, ღვიძლში მეტაბოლიზდება და ორგანიზმიდან შარდთან ან ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა. მათი მოქმედების ხანგრძლივობა 12-დან 24 საათის ფარგლებში მერყეობს.



სურათი 25.11

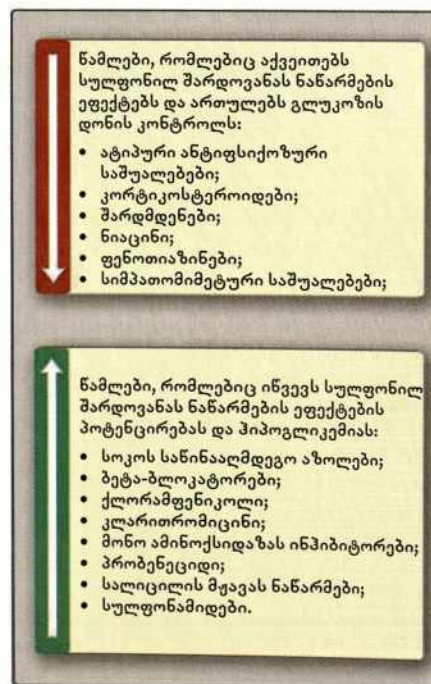
ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებების ზოგიერთი არასასურველი გვერდითი მოვლენა.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: სულფონილშარდოვანას ნაწარმების ძირითადი გვერდითი მოვლენებია სხეულის წონის მატებისადმი მიდრეკილება, ჰიპერინსულინემია და ჰიპოგლიკემია. ღვიძლის, ან თირკმელების უკმარისობის შემთხვევაში ხანგრძლივდება სულფონილშარდოვანას ნაწარმების ექსკრეცია და იზრდება ორგანიზმში მათი დაგროვების რისკი, ამიტომ ღვიძლისა და თირკმელების უკმარისობის შემთხვევაში ისინი ფრთხილად გამოიყენება. თირკმელების უკმარისობა განსაკუთრებით დიდი პრობლემაა იმ წამლების გამოყენებისას, რომლებიც ორგანიზმში აქტიურ მეტაბოლიტებს გარდაიქმნება, მაგ.: *გლიბურინი*. სულფონილშარდოვანას ნაწარმიდან პლაცენტარულ ბარიერის გადაკვეთის ყველაზე სუსტი უნარით *გლიბურინი* ხასიათდება, ამიტომ ორსულთათვის იგი ინსულინის შედარებით უსაფრთხო ალტერნატივაა. სულფონილშარდოვანას ნაწარმების სხვა წამლებთან ურთიერთქმედება მოცემულია **სურათზე 25.12**

ბ. გლინიდები

ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის წევრებია *რეპაგლინიდი* და *ნატეგლინიდი*. მიუხედავად იმისა, რომ ისინი არ არის სულფონილშარდოვანას ნაწარმები, მათ მსგავსი მოქმედების მექანიზმები ახასიათებს.

1. მოქმედების მექანიზმი: სულფონილშარდოვანას ნაწარმების მსგავსად, გლინიდების ეფექტურობაც პანკრეასის β უჯრედების ფუნქციაზეა დამოკიდებული. ისინიც ატფ-დამოკიდებულ კალიუმის არხებს უკავშირდება (თუმცა, სულფონილშარდოვანას რეცეპტორისაგან მოშორებულ უბანზე) და ხელს უწყობს ინსულინის გამომათავისუფლებელი რეაქციების სერიის დაწყებას. სულფონილშარდოვანას ნაწარმებისაგან განსხვავებით, გლინიდები უფრო სწრაფად და ხანმოკლედ მოქმედებს. ისინი განსაკუთრებით ეფექტურად აძლიერებს *ინსულინის* კვების შემდგომ ნაადრევ სეკრეციას, ამიტომ გლუკოზის პოსტპრანდული სეკრეციის



სურათი 25.12

სულფონილ შარდოვანას ნაწარმების წამალთშორისი ურთიერთქმედება.

მარეგულირებელი საშუალებების კატეგორიას მიეკუთვნება. მსგავსი მოქმედების მექანიზმების გამო, გლინიდებისა და სულფონილშარდოვანას ნაწარმების ერთად გამოყენება რეკომენდებული არ არის (რადგან იზრდება მძიმე ჰიპერგლიკემიის განვითარების რისკი).

2. **ფარმაკოკინეტიკა და ორგანიზმი:** გლინიდები კვებამდე ინიშნება. ორალურად მიღების შემდეგ ისინი კარგად შეიწოვება და ღვიძლში ციტოქრომ P450 3A4-ის (CYP3A4; იხ. თავი 1) მიერ არააქტიურ პროდუქტებად მეტაბოლიზდება, შემდეგ კი ორგანიზმიდან ნალევლთან ერთად ექსკრეტირდება.
3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** გლინიდები იწვევს ჰიპოგლიკემიას და წონაში მომატებას, თუმცა, სულფონილშარდოვანას ნაწარმებთან შედარებით, გაცილებით დაბალი სიხშირით [შენიშვნა: *კეტოკონაზოლის, იტრაკონაზოლის, ფლუკონაზოლის, ერითრომიცინისა და კლარიტრომიცინის* მსგავსი CYP3A4-ის ინჰიბიტორები ზრდის *რეპაგლინიდის* ჰიპოგლიკემიურ ეფექტს, ხოლო ამ ფერმენტის ინდუქტორებმა (მაგ.: ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები, *კარბამაზეპინი* და *რიფამპინი*) კი შესაძლოა, საპირისპირო ეფექტი გამოიწვიოს]. *რეპაგლინიდისა* და ლიპიდებზე მოქმედი საშუალების *გემფიბროზილის* ერთად გამოყენებისას აღწერილია მძიმე ჰიპოგლიკემიის შემთხვევები, ამიტომ მათი კომბინირებულად მოხმარება რეკომენდებული არ არის. განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო ღვიძლის უკმარისობის დროს მათი გამოყენებისას.

გ. ბიგუანიდები

ამჟამად, ბიგუანიდებიდან მხოლოდ ერთი პრეპარატი ახელმისაწვდომი – *მეტფორმინი*. იგი მიჩნეულია *ინსულინის* სენსიტიზერად, რაც იმას ნიშნავს, რომ ის ზრდის სამიზნე ქსოვილების მიერ ინსულინის შთანთქმასა და მოხმარებას, რის გამოც აქვეითებს *ინსულინის* მიმართ რეზისტენტობას. სულფონილშარდოვანას ნაწარმებისაგან განსხვავებით, იგი *ინსულინის* სეკრეციას ვერ აძლიერებს, ამიტომ *მეტფორმინი* არ იწვევს ჰიპერინსულინემიას. აქედან გამომდინარე, მისი გამოყენებისას ძალზე იშვიათად ვლინდება არაადეკვატური ჰიპოგლიკემია (კალორაჟის მიღების ან ჭარბი ფიზიკური აქტივობის შემთხვევაში).

1. **მოქმედების მექანიზმი:** გლუკოზოგენეზის დათრგუნვა და ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციის დაქვეითება *მეტფორმინის* მოქმედების ძირითად მექანიზმია [შენიშვნა: II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დროს სისხლში გლუკოზის დონის გაზრდის (განსაკუთრებით, დილის საათებში, გამოლვიძების დროს) ძირითადი წყარო ღვიძლის მიერ გლუკოზის ჭარბი პროდუქციაა]. გარდა ამისა, *მეტფორმინი* ამცირებს ნაწლავების მიერ შაქრების შეწოვას, აუმჯობესებს გლუკო-

ზის პერიფერიულ შთანთქმასა და უტილიზაციას. მადის დაქვეითების გამო, შესაძლოა ალინიშნოს სხეულის წონის კლება. აშშ-ს დიაბეტის ასოციაციის (ADA) მიერ მოწოდებული მკურნალობის ალგორითმის რეკომენდაციის მიხედვით, *მეტფორმინი* ახლად დიაგნოსტირებული II ტიპის დიაბეტის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. დასაშვებია *მეტფორმინით*, როგორც მონოთერაპია ისე, მისი სხვა ორალურ ჰიპოგლიკემიურ საშუალებებთან, ან ინსულინთან ერთად დანიშვნა. ინსულინთან, ან ინსულინის სეკრეტაგოგებთან ერთად გამოყენებისას შესაძლოა, განვითარდეს ჰიპოგლიკემია, ამიტომ ასეთ შემთხვევაში აუცილებელია დოზის კორექცია.

2. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ *მეტფორმინი* კარგად შეიწოვება. იგი არ უკავშირდება პლაზმის ცილებს, არც მეტაბოლიზდება და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *მეტფორმინის* გვერდითი მოვლენები ძირითადად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ აღენიშნება. უკუნაჩვენებია *მეტფორმინის* გამოყენება თირკმელების დისფუნქციის დროს, დიაბეტური კეტოაციდოზის რისკის გამო. მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის, სეფსისის, გულის შეგუბებითი უკმარისობის გამწვავებისა და თირკმელების მწვავე უკმარისობის გამომწვევ სხვა ნებისმიერი დარღვევის შემთხვევაში *მეტფორმინის* მიღება უნდა შეწყდეს. სიფრთხილეა საჭირო ხანდაზმულ პაციენტების (80 წლის ზევით ასაკი), გულის შეგუბებითი უკმარისობისა და ალკოჰოლის მუდმივი მომხმარებლების მკურნალობისას. რადიოკონტრასტული რენტგენოლოგიური გამოკვლევის წინ *მეტფორმინის* გამოყენება უნდა შეწყდეს. ძალზე იშვიათად ვითარდება ფატალური ლაქტოაციდოზი. *მეტფორმინის* ხანგრძლივმა გამოყენებამ შესაძლოა, გავლენა მოახდინოს B_{12} ვიტამინის აბსორბციაზე.

4. სხვა გამოყენება: II ტიპის დიაბეტის მკურნალობის გარდა, *მეტფორმინი* ეფექტურია საკვერცხეების პოლიკისტოზის დროს. ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის დაქვეითების გამო, ქალებში *მეტფორმინი* იწვევს ოვულაციას და შესაბამისად, ხელს უწყობს ორსულობას.

დ. თიაზოლიდინედიონები

თიაზოლიდინედიონები *ინსულინის* სენსიტიზერების მეორე ჯგუფია. ამჟამად, თიაზოლიდინედიონების ორი წევრია ხელმისაწვდომი, *პიოგლიტაზონი* და *როსიგლიტაზონი*. მათი ეფექტის გამოვლენას *ინსულინი* ესაჭიროება, თუმცა აღსანიშნავია, რომ ისინი არ უწყობს ხელს ინსულინის გამოთავისუფლებას პანკრეასის β უჯრედებიდან. ამ მიზეზის გამო, თიაზოლიდინედიონები არასდროს იწვევს ჰიპერინსულინემიას.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** თიაზოლიდინედიონების ინსულინის რეზისტენტობის დამაქვეითებელი ზუსტი მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის, თუმცა, ცნობილია, რომ მათი სამიზნეა პეროქსიზომ პროლიფერატორ-აქტივატორი γ რეცეპტორები (*PPAR γ*). ისინი უჯრედის ბირთვში ლოკალიზებული ჰორმონული რეცეპტორებია. *PPAR γ* რეცეპტორების ლიგანდები არეგულირებს ადიპოციტების პროდუქციას, აგრეთვე, ცხიმოვანი მჟავების სეკრეციასა და გლუკოზის მეტაბოლიზმს, რის შედეგადაც ზრდის ცხიმოვანი ქსოვილის, ლვიძლისა და ჩონჩხის კუნთების მგრძნობელობას ინსულინის მიმართ. ისინი აწესრიგებს ჰიპერგლიკემიას, ჰიპერინსულინემიას, ჰიპერტრიგლიცერიდემიასა და HbA_{1c} -ს დონეს. საინტერესოა, რომ *პიოგლიტაზონით* მონოთერაპია, აგრეთვე, სხვა ნამლებთან ერთად მისი კომბინირებული გამოყენება არ ახდენს გავლენას დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებზე (LDL), *როსიგლიტაზონი* კი ზრდის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) დონეს. ორივე პრეპარატი ზრდის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) დონეს. დასაშვებია *პიოგლიტაზონის* და *როსიგლიტაზონის* როგორც მონოთერაპიის სახით, აგრეთვე, სხვა ორალურ ჰიპოგლიკემიურ საშუალებებთან, და/ან *ინსულინთან* ერთად გამოყენება. კომბინირებული გამოყენების დროს შესაძლოა საჭირო გახდეს ინსულინის დოზის შემცირება, გლუკოზის ადეკვატური კონტროლის მიზნით. მეტფორმინის არაეფექტურობის, ან მისი გამოყენების შეუძლებლობის შემთხვევაში აშშ-ს დიაბეტის ასოციაცია (ADA) რეკომენდაციას უწევს *პიოგლიტაზონს*, როგორც მეორე რიგის ალტერნატივა (არასაკმარისი მტკიცებულებების გამო). გულზე არასასურველი გავლენის გამო, ეს რეკომენდაცია არ ვრცელდება *როსიგლიტაზონზე*.
2. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ, *პიოგლიტაზონი* და *როსიგლიტაზონი* კარგად შეიწოვება და პლაზმის ალბუმინებს მნიშვნელოვნად უკავშირდება. ისინი ციტოქრომ P450 ფერმენტული სისტემის სხვადასხვა იზონიმიტით მეტაბოლიზდება (*იხ. თავი 1*). *პიოგლიტაზონის* ზოგიერთ მეტაბოლიტს შენარჩუნებული აქვს აქტივობა. *პიოგლიტაზონის* ელიმინაციაში თირკმელების ფუნქცია უმნიშვნელოა, რადგან თვითონ პრეპარატი, აგრეთვე, მისი მეტაბოლიტები, ნაღველში ექსკრეტირდება და ორგანიზმიდან ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. *როსიგლიტაზონის* მეტაბოლიტები კი ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა. თირკმელების უკმარისობა დოზის შეცვლას არ საჭიროებს. ლაქტაციის პერიოდში ამ პრეპარატების გამოყენება რეკომენდებული არ არის.
3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ამ ნამლებით მკურნალობის დროს ჰეპატოტოქსიურობის მხოლოდ ერთეუ-

ლი შემთხვევებია აღწერილი, თიაზოლიდინედიონებით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის პერიოდში რეკომენდებულია ღვიძლის ფერმენტებზე რეგულარული მონიტორინგი. კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის გაზრდისა და სითხის შეკავების გამო, ისინი იწვევს სხეულის წონის მატებას [შენიშვნა: ორგანიზმში სითხის შეკავების გამო, თიაზოლიდინედიონების გამოყენებამ შესაძლოა, გამოიწვიოს გულის შეგუბებითი უკმარისობა, ან დაამძიმოს მისი მიმდინარეობა]. გლიტაზონები იწვევს ოსტეოპენიას და ზრდის ძვლის მოტეხილობების რისკს. *პიოგლიტაზონი* ზრდის შარდის ბუშტის კიბოს რისკს, ზოგიერთი მეტა-ანალიზის მიხედვით, *როსიგლიტაზონთან* ასოცირებულია მიოკარდიუმის ინფარქტისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის ცვლილებით განპირობებული სიკვდილიანობის რისკი. აქედან გამომდინარე, *როსიგლიტაზონის* გამოყენება უნდა დაექვემდებაროს მკაცრ გაფრთხილებებსა და შეზღუდვებს.

4. **სხვა გამოყენება:** *მეტფორმინის* მსგავსად, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის დაქვეითების გამო თიაზოლიდინედიონებიც იწვევს ოვულაციის განახლებას პრემენოპაუზაში მყოფ ქალებში, რომლებსაც საკვერცხეების პოლიკისტოზი აღენიშნებათ.

ე. **α-გლუკოზიდაზას ინჰიბიტორები**

აკარბოზა და *მიგლიტოლი II* ტიპის დიაბეტის სამკურნალო ორალური პრეპარატებია.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** ნაწლავის ხაოების მემბრანებზე ლოკალიზებულია ფერმენტი α-გლიკოზიდაზა, რომელიც პასუხისმგებელია ოლიგოსაქარიდების გლუკოზად და სხვა შაქრებად ჰიდროლიზზე. *აკარბოზა* და *მიგლიტოლი* ამ ფერმენტის შექცევადი ინჰიბიტორებია. უშუალოდ კვების წინ მიღებისას ისინი ახანგრძლივებს ნახშირწყლების მონელებას და აქვეითებს გლუკოზის პოსტპრანდულ დონეს. სხვა ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებებისაგან განსხვავებით, ისინი არ ასტიმულირებს არც *ინსულინის* გამოთავისუფლებას და არც სამიზნე ქსოვილზე *ინსულინის* ზემოქმედებას. აქედან გამომდინარე, მონოთერაპიის შემთხვევაში ისინი არ იწვევს ჰიპოგლიკემიას. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ სულფონილშარდოვანას ნაწარმებთან ან *ინსულინთან* ერთად გამოყენებისას მოსალოდნელია ჰიპოგლიკემიის განვითარება [შენიშვნა: ამ პრეპარატების გავლენით სუკროზაც ინჰიბირდება, ამიტომ ჰიპოგლიკემიის განვითარების შემთხვევაში რეკომენდებულია მხოლოდ გლუკოზის (და არა სუკროზის) გამოყენება].

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *აკარბოზა* ცუდად შეიწოვება. იგი ნაწლავური ბაქტერიების მიერ მეტაბოლიზდება. მისი ზოგიერთი მეტაბოლიტი შეიწოვება და შარდთან ერთად გამოიყოფა.

ფა. მიგლიტოლი საკმაოდ კარგად შეინოვება, მაგრამ სისტემურ ეფექტებს არ იწვევს. მიგლიტოლი შეუცვლელი სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: მეტეორიზმი, ფაღარათი და მუცლის ტკივილი α -გლიკოზიდაზას ინჰიბიტორების ძირითადი გვერდითი მოვლენებია. გვერდითი მოვლენები ზღუდავს მათ კლინიკურ გამოყენებას. უკუნაჩვენებია ამ ნაწილების მოხმარება ნაწლავების ანთებადი დაავადების, მსხვილი ნაწლავის დანეწულობის, ან ნაწლავების ობსტრუქციის დროს.

ვ. დიპეპტიდილ პეპტიდაზა-4-ის ინჰიბიტორები

დიპეპტიდილ პეპტიდაზა 4-ის (DPP-4) ორალურად აქტიური ინჰიბიტორები, *ალოგლიპტინი*, *ლინაგლიპტინი*, *საქსაგლიპტინი* და *სიტაგლიპტინი II* ტიპის დიაბეტის სამკურნალოდ გამოიყენება.

1. მოქმედების მექანიზმი: ეს პრეპარატები ინკრეტინული ჰორმონების (მაგ.: გლუკაგონის მსგავსი პეპტიდი-1 (GLP-1) ინაქტივაციაზე პასუხისმგებელი ფერმენტის, დიპეპტილ პეპტიდაზა 4-ის ინჰიბიტორებია. ინკრეტინული ჰორმონების აქტივობის გახანგრძლივება აძლიერებს *ინსულინის* კვების საპასუხო გამოთავისუფლებას და აქვეითებს გლუკაგონის არასასურველ სეკრეციას. დიპეპტილ პეპტიდაზა 4-ის ინჰიბიტორების გამოყენება შეიძლება, როგორც მონოთერაპიის სახით ისე, სულფონილ შარდოვანას ნაწარმებთან, *მეტფორმინთან*, *გლიტაზონთან* ან *ინსულინთან* ერთად. ინკრეტინ მიმეტური საშუალებებისაგან განსხვავებით, ეს პრეპარატები არ იწვევს მაძღრობის ან სისხლის შერყენებას, არც ნონაში მატებას უწყობს ხელს.

2. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ დიპეპტილ პეპტიდაზა IV-ის ინჰიბიტორები კარგად შეინოვება. მათ შენოვაზე საკვები გავლენას არ ახდენს. *სიტაგლიპტინის* დიდი ნაწილი შარდთან ერთად შეუცვლელი სახით გამოიყოფა. *საქსაგლიპტინი* CYP450 3A4/5-ის მეშვეობით მეტაბოლიზდება და აქტიურ მეტაბოლიტს წარმოქმნის. *საქსაგლიპტინი* და მისი მეტაბოლიტი ძირითადად თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება. თირკმელების დისფუნქცია დიპეპტილ პეპტიდაზა IV-ის ინჰიბიტორების დოზის ცვლილებას საჭიროებს.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ზოგადად, დიპეპტილ პეპტიდაზა 4-ის ინჰიბიტორებს კარგი ამტანობა ახასიათებს. მათი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია ნაზოფარინგიტი და თავის ტკივილი, იშვიათად, პანკრეატიტი. CYP450 3A4/5-ის ძლიერი ინჰიბიტორები, როგორც არის *რიტონავირი*, *ატაზანავირი*, *იტრაკონაზოლი* და *კლარიტრომიცინი*, ზრდის *საქსაგლიპტინის* კონცენტრაციას, ამი-

ფარმაცოლოგიური ჯგუფი	მოქმედების მექანიზმი	პლაზმის გავლენა ინსულინზე	ჰიპოგლიკემიის რისკი	შენიშვნა
სულფონილ შარდოვანას ნაწარმები <i>გლიმეპირიდი</i> <i>გლიპიზიდი</i> <i>გლიბურიდი</i>	ასტიმულირებს ინსულინის სეკრეციას		დიახ	კარგად დადგენილი ეფექტურობა. შესაძლოა გამოიწვიოს სხეულის წონის მატება. ამ ჯგუფის წევრებს ყველაზე მეტად ახასიათებს ჰიპოგლიკემია.
გლინიდები <i>ნატგელინიდი</i> <i>რეპაგლინიდი</i>	ასტიმულირებს ინსულინის სეკრეციას		დიახ (იშვიათად)	საკვებთან ერთად მიღება. ხანმოკლე მოქმედება. ნაკლებად იწვევს ჰიპოგლიკემიას. პოსტპრანდიული ეფექტი.
ბიგუანიდები <i>მეტფორმინი</i>	აქვეითებს გლუკოზის ლვიძლისმიერ პროდუქციას.		არა	II ტიპის დიაბეტის სამკურნალო არჩევის პრეპარატი. კარგად დადგენილი ეფექტურობა. შესაძლოა გამოიწვიოს სხეულის წონის კლება. საჭიროებს თირკმელების ფუნქციის მონიტორინგს.
თიაზოლიდინედიონები (გლიტაზონები) <i>პიოგლიტა ზონი</i> <i>როსიგლიტა ზონი</i>	უკავშირდება კუნთების, ცხიმოვანი ქსოვილისა და ღვიძლის პეროქსიზომის პროლიფერაცია/აქტივაციის გაზრდას რეცეპტორს და აქვეითებს ინსულინის მიმართ რეზისტენტობას		არა	ეფექტურია ინსულინის მიმართ მაღალი რეზისტენტობის დროს. <i>პიოგლიტა ზონი</i> დღეში ერთხელ ინიშნება. მკურნალობის დაწყებამდე შეამოწმეთ ღვიძლის ფუნქციური სინჯები. უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება ღვიძლის დაავადებებისა და გულის უკმარისობის დროს.
ალფა-გლუკოზიდაზას ინჰიბიტორები <i>აკარბოზა</i> <i>მიგლიტოლი</i>	აქვეითებს გლუკოზის აბსორბციას		არა	საკვებთან ერთად მიღება. არასასურველი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ
დიპეპტიდილ პეპტიდაზა 4-ის (DPP IV) ინჰიბიტორები <i>ალოგლიპტინი</i> <i>ლინაგლიპტინი</i> <i>სიტაგლიპტინი</i> <i>საქსაგლიპტინი</i>	აძლიერებს ინსულინის გლუკოზა-დამოკიდებულ სეკრეციას; ამცირებს გლუკაგონის სეკრეციას.		არა	დღეში ერთხელ მიღება. არ საჭიროებს კვებასთან შეთანხმებულ მიღებას. ახასიათებს კარგი ამტანობა. პანკრეატიტის რისკი.
ინკრეტინ მიმეტურები <i>ექსენატიდი</i> <i>ლირაგლუტიდი</i>	აძლიერებს ინსულინის გლუკოზა-დამოკიდებულ სეკრეციას; ამცირებენ გლუკაგონის სეკრეციას; ახანგრძლივებს კუჭის დაცლის სიჩქარეს; აძლიერებს სიმამლის შეგრძნებას.		არა	საინექციო ფორმა. ხანმოკლე მოქმედების გამო, <i>ექსენატიდი</i> დღეში ორჯერ ინიშნება, დილის და საღამოს კვებამდე 60 წუთით ადრე. გახანგრძლივებული მოქმედების <i>ექსენატიდი</i> კვირაში ერთხელ ინიშნება. <i>ლირაგლუტიდი</i> დღეში ერთხელ გამოიყენება, კვებისაგან დამოუკიდებლად. შესაძლოა, გამოიწვიოს სხეულის წონის კლება. პანკრეატიტის რისკი.
SGLT2-ის ინჰიბიტორები <i>კანაგლიფლო ზონი</i> <i>დაპაგლიფლო ზონი</i>	ზრდის შარდთან ერთად გლუკოზის ექსკრეციას		არა	ინიშნება დღეში ერთხელ, დილით. ჰიპოტენზიისა და ჰიპერკალემიის რისკი. უკუნაჩვენებია თირმელების მძიმე უკმარისობის დროს.

სურათი 25.13

დიაბეტის სამკურნალო ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებები. უმნიშვნელო ცვლილება, ან ცვლილების გარეშე. DPP-4- დიპეპტილ პეპტიდაზა 4.

ტომ მათთან ერთად გამოყენებისას *საქსაგლიპტინის* დოზა უნდა შემცირდეს.

ზ. ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერ 2-ის (შთ2) ინჰიბიტორები

ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერ 2-ის ინჰიბიტორები, *კანაგლიფლოზინი* და *დაპაგლიფლოზინი*, II ტიპის დიაბეტის სამკურნალო საშუალებებია.

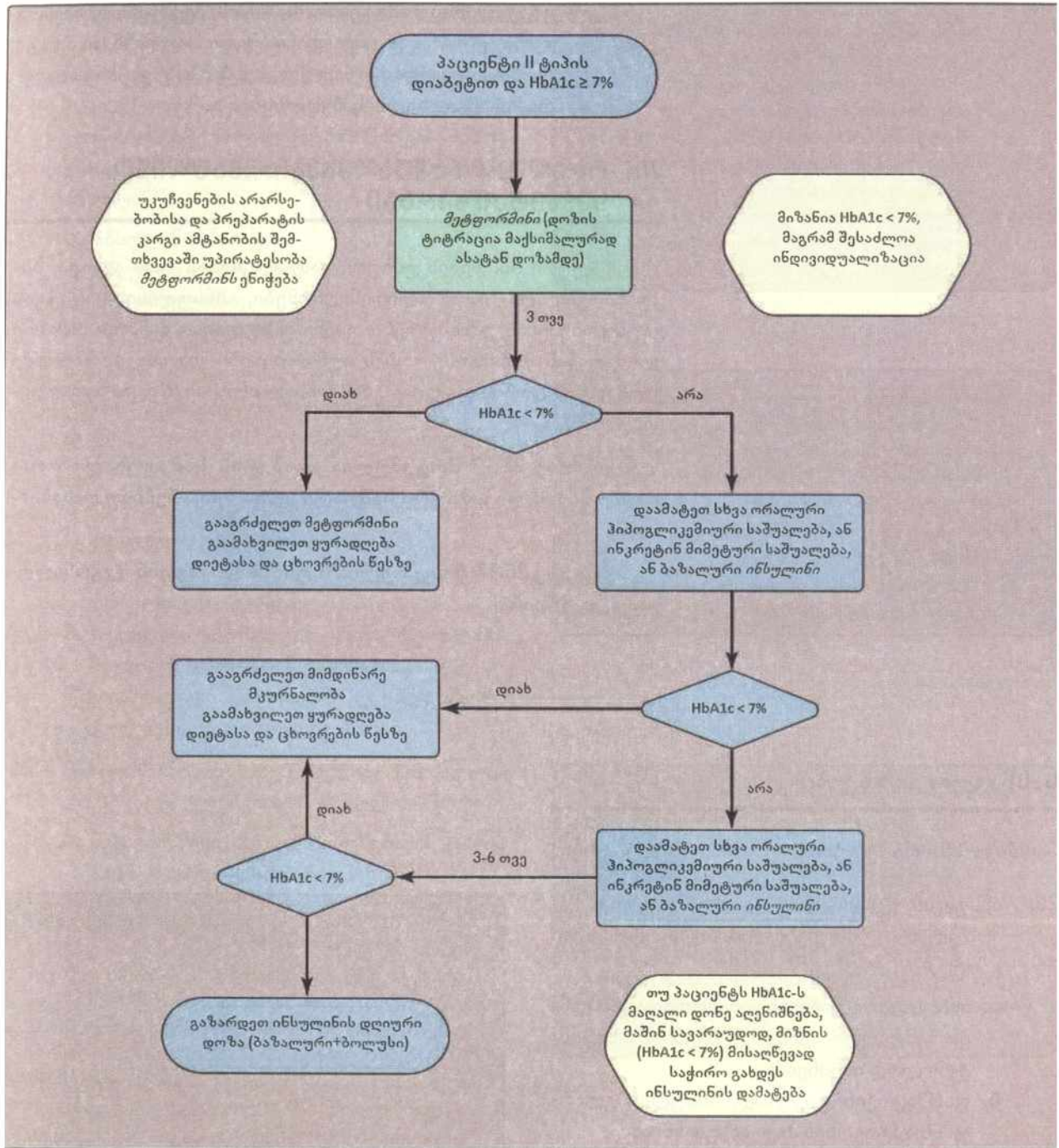
1. მოქმედების მექანიზმი: თირკმელების მილაკების სანათურში ლოკალიზებული ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერი-2 გაფილტრული გლუკოზის რეაბსორბციას ემსახურება. მისი დათრგუნვა აქვეითებს გლუკოზის რეაბსორბციას, რის გამოც იზრდება გლუკოზის ექსკრეცია და ქვეითდება გლუკოზის დონე სისხლში. ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერ 2-ის ინჰიბიტორები ნატრიუმის რეაბსორბციასაც აქვეითებს, რაც ოსმოსური დიურეზის მიზეზია. აქედან გამომდინარე, ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერ 2-ის ინჰიბიტორები სისტოლურ წნევასაც აქვეითებს, მაგრამ ისინი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ არ გამოიყენება.

2. ფარმაკოკინეტიკა: ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერ 2-ის ინჰიბიტორები დღეში ერთხელ ინიშნება, დილით (*კანაგლიფლოზინი* – პირველი კვების, საუზმის, წინ). ორივე პრეპარატი ღვიძლში მეტაბოლიზდება გლუკურონიდაციის გზით, რის შედეგადაც არააქტიური მეტაბოლიტები წარმოიქმნება. *კანაგლიფლოზინი* ორგანიზმიდან ძირითადად ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა, თუმცა დოზის ერთი მესამედი თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება. თირკმელების დისფუნქციის დროს ამ პრეპარატების გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: გენიტალური სოკოვანი ინფექცია ქალებში (მაგ.: ვულვოვაგინური კანდიდიოზი), საშარდე გზების ინფექციები და შარდვის გახშირება ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერ 2-ის ინჰიბიტორების ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია. შესაძლოა, გამოვლინდეს, აგრეთვე, ჰიპოტენზია, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში, უმეტესად შარდმდენებით მკურნალობის დროს. აქედან გამომდინარე, ამ ჯგუფის პრეპარატების დანიშვნამდე აუცილებელია ვოლემიური სტატუსის დადგენა.

თ. სხვადასხვა საშუალება

HbA_{1c}-ის ზომიერ დაქვეითებას იწვევს დოპამინური რეცეპტორების აგონისტი, *ბრომოკრიპტინი* და ნალვლის მჟავების სეკვეტრანტი *კოლესეველამი*. არც ერთი მათგანის გლუკოზის დამაქვეითებელი ეფექტის ზუსტი მექანიზმი ცნობილი არ არის. მიუხედავად იმისა, რომ ნაჩვენებია *ბრომოკრიპტინისა*



სურათი 25.14

დიაბეტი ტიპი 2-ის მკურნალობის ალგორითმი.

და კოლესველამის გამოყენება II ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დროს, კლინიკურ პრაქტიკაში ისინი იშვიათად ინიშნება სუსტი ეფექტურობის, გვერდითი მოვლენებისა და სხვა მრავალფეროვან პრეპარატთა ხელმისაწვდომობის გამო.

VIII. ორალური საშუალებები: ინსულინის სენსიტივაზიზმი

ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებების ორი ჯგუფი, ბიგუანიდები და თიაზოლიდინედიონები, ინსულინის ეფექტის გაუმჯობესებას ემსახურება. ისინი ინსულინის მიმართ სამიზნე უჯრედების მგრძნობელობას აუმჯობესებს და იწვევს სისხლში გლუკოზის დონის დაქვეითებას (ინსულინის სეკრეციაზე გავლენის გარეშე).

სურათზე 25.13 მოცემულია დიაბეტის სამკურნალო ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებების შედარებითი დახასიათება.

სურათზე 25.14 მოცემულია II ტიპის დიაბეტის მკურნალობის ალგორითმი.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

25.1. ინსულინ გლარჯინის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ინსულინ გლარჯინი ძირითადად, პოსტპრანდიული ჰიპერგლიკემიის საკონტროლოდ ინიშნება;
- ბ. ფარმაკოკინეტიკურად, ინსულინ გლარჯინს აქტივობის პიკი არ გააჩნია;
- გ. ინსულინ გლარჯინის ხანგრძლივი მოქმედება განპირობებულია ალბუმინიდან მისი ხანგრძლივი დისოციაციით;
- დ. ინსულინ გლარჯინი არ გამოიყენება ინსულინ ლისპროსა და გლულიზინთან ერთად.
- ე. გადაუდებელი სიტუაციის დროს, დროს დასაშვებია ინსულინ გლარჯინის ინტრავენურად გამოყენება.

სწორი პასუხია ბ. ინსულინ გლარჯინს შედარებით „ბრტყელი“ და ხანგრძლივი ჰიპოგლიკემიური ეფექტი ახასიათებს. პლაზმაში დაბალი კონცენტრაციით არსებობის უნარისა და ხანგრძლივი მოქმედების გამო, გლარჯინი ინსულინის ბაზალური სეკრეციის იმიტაციისათვის ინიშნება (და არა პოსტპრანდიული ჰიპერგლიკემიის საკონტროლოდ). ინსულინ გლარჯინის დაბალი pH-ის გამო, იგი ინექციის ადგილას ილექება, რაც მის ხანგრძლივ მოქმედებას განაპირობებს. მკურნალობის რეჟიმში ინსულინ გლარჯინი ბაზალური კონტროლისათვის გამოიყენება, ინსულინ ლისპრო, გლულიზინი ან ასპარტატი კი კვების პერიოდში გლუკოზის კონტროლისთვის ინიშნება [შენიშვნა: არ შეიძლება ერთ შპრიცში გლარჯინისა და სხვა ინსულინების შერევა, რადგან სხვა ინსულინების უფრო მაღალი pH-ის გამო, გლარჯინი მათ გამოლექვას გამოიწვევს]. ინსულინ გლარჯინი მხოლოდ კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება.

25.2. რუტინული ვიზიტის დროს ავადმყოფ მამაკაცს, II ტიპის დიაბეტის დიაგნოზით, აღენიშნება გლუკოზის დონე სისხლში 400 მგ/დლ. საავადმყოფოს დატოვებამდე გლუკოზის დონის დასაქვეითებლად მას მისცეს ინსულინი. აღნიშნეთ ყველაზე სწრაფად მოქმედი ინსულინი.

- ა. ინსულინი ასპარტი;
- ბ. ინსულინი გლარჯინი;
- გ. NPH ინსულინი;
- დ. რეგულარული ინსულინი.

25.3. ორალურად აქტიური რომელი ანტიდიაბეტური ფარმაცოლოგიური ჯგუფისა და მისი მოქმედების მექანიზმია სწორად დაწყვილებული?

- ა. DDP-4-ის ინჰიბიტორები – რთული ნახშირწყლების გახლეჩის დათრგუნვა;
- ბ. გლინიდები – ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის გაზრდა;
- გ. სულფონილშარდოვანას ნაწარმები – ინსულინის სეკრეციის გაზრდა;
- დ. თიაზოლიდინედიონები – ღვიძლისმიერი გლუკონეოგენეზის დაქვეითება.

25.4. მეტფორმინის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი მტკიცებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. მეტფორმინი არ გამოიყენება II ტიპის დიაბეტის საწყისი მართვისთვის;
- ბ. მეტფორმინი ამცირებს ღვიძლის მიერ გლუკოზის პროდუქციას;
- გ. მეტფორმინი ექვემდებარება ციტოქრომ P450 სისტემისმიერ მეტაბოლიზმს;
- დ. მეტფორმინთან ერთად არ შეიძლება სულფონილშარდოვანას ნაწარმებისა და ინსულინის გამოყენება;
- ე. მეტფორმინის გამოყენების პერიოდში პაციენტები წონაში იმატებენ.

25.5. II ტიპის დიაბეტის სამკურნალო რომელი ორალური საშუალება დაენიშნება პაციენტს დაავადების საწყისი მართვისთვის, თუ მას სხვა თანმხლები დაავადება არ აღენიშნება?

- ა. გლიპიზიდი;
- ბ. ინსულინი;
- გ. მეტფორმინი;
- დ. პიოგლიტაზონი.

სწორი პასუხია ა. სწრაფად მოქმედი ინსულინი ასპარტის ეფექტი 15-20 წუთში იწყება. ხანგრძლივად მოქმედი გლარჯინი ინსულინის ბაზალური სეკრეციის იმიტაციისათვის ინიშნება. საშუალო ხანგრძლივობის NPH ინსულინიც ბაზალური სეკრეციის საკონტროლოდ გამოიყენება. გლუკოზის დონის სწრაფი დაქვეითება რეგულარული ინსულინითაც შეიძლება, მაგრამ ასპარტი უფრო სწრაფია. რეგულარული ინსულინი 30-60 წთ-ში იწყებს მოქმედებას.

სწორი პასუხია გ. სულფონილშარდოვანას ნაწარმები ასტიმულირებს პანკრეასის β უჯრედებს და ზრდის ინსულინის სეკრეციას. DDP-4-ის ინჰიბიტორები აინჰიბირებს ინკრეტინების მეტაბოლიზმს, ამიტომ ზრდის ინსულინის პოსტპრანდიულ სეკრეციას და აქვეითებს პოსტპრანდიულ გლუკაგონს. გლინიდები ზრდის ინსულინის სეკრეციას, ხოლო თიაზოლიდინედიონები კი, მგრძნობელობას ინსულინის მიმართ.

სწორი პასუხია ბ. მეტფორმინი აინჰიბირებს ღვიძლისმიერ გლუკონეოგენეზს. იგი II ტიპის დიაბეტი საწყისი მართვის არჩევის პრეპარატია. მეტფორმინი არ მეტაბოლიზდება. მეტფორმინთან ერთად შეიძლება სულფონილშარდოვანას ნაწარმების, თიაზოლიდინედიონებისა და ინსულინის გამოყენება. სულფონილშარდოვანას ნაწარმებისა და ინსულინისაგან განსხვავებით, მეტფორმინი იწვევს უმადობას და წონაში კლებას.

სწორი პასუხია გ. მეტფორმინი II ტიპის დიაბეტის საწყისი მართვის არჩევის პრეპარატია. იხ. სურათი 25.14.

25.6. II ტიპის დიაბეტით დაავადებულ 64 წლის ქალს დაუდგინდა გულის შეგუბებითი უკმარისობა. დიაბეტის საკონტროლო ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომლის დანიშვნა არ არის მისთვის რეკომენდებული?

- ა. ექსენატიდი;
- ბ. გლიბურიდი;
- გ. ნატეგლინიდინი;
- დ. პიოგლიტაზონი;
- ე. იტაგლიპტინი.

25.7. II ტიპის დიაბეტით დაავადებულ 69 წლის მამაკაცს თირკმელების პროგრესირებადი ქრონიკული დაავადება აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი დიაბეტის საკონტროლო პრეპარატებიდან რომლის დანიშვნა არ არის მისთვის რეკომენდებული?

- ა. გლიპიზიდი;
- ბ. ინსულინ ლისპრო;
- გ. მეტფორმინი;
- დ. საქსაგლიპტინი.

25.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი ჰიპოგლიკემიური საშუალებებიდან რომელი არ იწვევს სხეულის წონის მომატებას?

- ა. გლიმეპირიდი;
- ბ. ლირაგლუტიდი;
- გ. პიოგლიტაზონი;
- დ. რეპაგლინიდი;
- ე. ინსულინ გლულიზინი.

25.9. II ტიპის დიაბეტით დაავადებული პაციენტი იღებს მეტფორმინს. გლუკოზის დონე უზმოზე ნორმის ფარგლებშია, მაგრამ ვერ კონტროლდება გლუკოზის პოსტპრანდიული დონე. ქვემოთ ჩამოთვლილი ჰიპოგლიკემიური საშუალებებიდან რომლის დანიშვნა არ შეიძლება ამ პაციენტისათვის გლუკოზის პოსტპრანდიული დონის მართვის მიზნით?

- ა. აკარბოზა;
- ბ. ექსენატიდი;
- გ. ინსულინ ასპარტი;
- დ. პრამლინტიდი.

25.10. ორალურად აქტიური რომელი ანტიდიაბეტური საშუალება და მისი არასასურველი გვერდითი მოვლენა სწორად დანყვილებული?

- ა. კანაგლიფლოზინი – რძემჟავა აციდოზი;
- ბ. მეტფორმინი – საშარდე გზების ინფექციები;
- გ. ნატეგლინიდი – გულის უკმარისობა;
- დ. ლირაგლუტიდი – პანკრეატიტი.

სწორი პასუხია დ. თიაზოლიდინედიონები (პიოგლიტაზონი და როსიგლიტაზონი) იწვევს შეშუპებას და ამძიმებს გულის შეგუბებითი უკმარისობის მიმდინარეობას. გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს ისინი დიდი სიფრთხილით ინიშნება დაბალი დოზით, ზოგადად კი უმჯობესია მათი დანიშვნისაგან თავის შეკავება. ექსენატიდი, გლიბურიდი, ნატეგლინიდინი და სიტაგლიპტინი შეიძლება დაინიშნოს გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს.

სწორი პასუხია გ. რძემჟავა აციდოზის რისკის გამო, მეტფორმინი არ ინიშნება თირკმელების დაავადებების დროს. 10 მლ/წთ-ში კრეატინინის კლირენსის შემთხვევაში უსაფრთხოა გლიპიზიდის გამოყენება. თირკმელების დაავადების დროს დასაშვებია ინსულინის გამოყენება, მაგრამ დოზის კორექციით. საქსაგლიპტინის გამოყენებაც დასაშვებია, მაგრამ შემცირებული დოზით.

სწორი პასუხია ბ. სიმძიმის შეგრძნების გაუმჯობესების გამო, ინკრეტინ მიმეტურების გამოყენება ასოცირებულია სხეულის წონის კლებასთან. პასუხებში მოცემული სხვა ყველა პრეპარატი იწვევს სხეულის წონის მომატებას.

სწორი პასუხია დ. პასუხებში მოცემული ყველა პრეპარატი გამოიყენება გლუკოზის პოსტპრანდიული დონის საკონტროლოდ, მაგრამ პრამლინტიდი მხოლოდ ინსულინთან ერთად ინიშნება. რადგან ეს პაციენტი არ იღებს ინსულინს, ამიტომ მისთვის პრამლინტიდის დანიშვნა მიზანშეწონილი არ არის.

სწორი პასუხია დ. ინკრეტინმიმეტურები იწვევს პანკრეატიტს. რძემჟავა აციდოზი მეტფორმინის (და არა კანაგლიფლოზინის) იშვიათი, მაგრამ მძიმე არასასურველი გვერდითი მოვლენაა. კანაგლიფლოზინის გვერდითი მოვლენებია სასქესო ორგანოების სოკოვანი ინფექცია, საშარდე გზების ინფექციები და შარდვის გახშირება. ნატეგლინიდმა შესაძლოა გამოიწვიოს ჰიპოგლიკემია, მაგრამ არა გულის უკმარისობა. თიაზოლიდინედიონები იწვევს გულის უკმარისობას.

ესტროგენები და ანდროგენები

კარენ ვალენ

26

I. შესავალი

სასქესო ჯირკვლების მიერ პროდუცირებული ჰორმონები პასუხისმგებელია განაყოფიერებასა და ემბრიონის მომწიფებაზე, აგრეთვე, პუბერტატის პერიოდში პირველადი და მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებაზე. სამიზნე უჯრედებზე მათი გავლენა შესაბამისი რეცეპტორების მეშვეობით რეგულირდება. სასქესო ჰორმონების პრეპარატები გამოიყენება ჩანაცვლებითი თერაპიისათვის, განაყოფიერების ხელის შეწყობისა და მენოპაუზური სიმპტომების მართვისთვის. ხელმისაწვდომია მათი რამდენიმე ეფექტური ანტაგონისტი, რომლებიც სიმსივნეების ქიმიოთერაპიისთვის ინიშნება. ნებისმიერი სასქესო ჰორმონი ერთი პრეკურსორისგან, ქოლესტეროლისაგან, სინთეზირდება. ქოლესტეროლი ექვემდებარება გარდაქმნათა სერიას, რომლის სხვადასხვა საფეხურზეც მიმდინარეობს მისი ჰიდროკარბონული გვერდითი ჯაჭვის დამოკლება და სტეროიდული ბირთვის ჰიდროქსილირება. ესტროგენების სინთეზის უკანასკნელი საფეხური არომატიზაციაა. **სურათზე 26.1** მოცემულია ამ თავში განხილული სტეროიდული ჰორმონების ნუსხა.

II. ესტროგენები

საკვერცხის მიერ პროდუცირებულ და სეკრეტირებულ ესტროგენებს შორის ყველაზე ძლიერი *ესტრადიოლი*ა, რომელიც 17-ალფა-ესტრადიოლის სახელითაც არის ცნობილი. ქალებისთვის პრემენოპაუზურ პერიოდში იგი უმთავრესი ესტროგენია. *ესტრონი* *ესტრადიოლის* მეტაბოლიტია და მისი ესტროგენული აქტივობა *ესტრადიოლის* ძალის დაახლოებით ერთი მესამედის ტოლია. მენოპაუზის შემდეგ ქალებისთვის *ესტრონი* ძირითადი მოციკრულირე ესტროგენია და იგი პერიფერიულ ქსოვილში წარმოიქმნება ანდროსტენედიონის გარდაქმნის გზით. *ესტრადიოლის* კიდევ ერთი მეტაბოლიტი, *ესტრიოლი*, ძალზე უმნიშვნელო ესტროგენული აქტივობით ხასიათდება. იგი პლაცენტის მიერ პროდუცირებული ესტროგენია, ამიტომ ორსულობის პერიოდში დიდი რაოდენობით გამოიშვავდება. *ესტრონისა* და *ექვილინის* სულფატირებული ესთერების შემცველი კონიუგირებული პრეპარატები ორსული ფაშატის შარდისგან მიიღება და ჩანაცვლებითი ორალური თერაპიისათვის გამოიყენება. ხელმისაწვდომია აგრე-

ესტროგენები

ესტრადიოლი სხვადასხვა კომბინირებაში
პრეპარატის ერთ-ერთი კომპონენტი
ესტრონი **მინესტი**
ეთინილ ესტრადიოლი სხვადასხვა კომბინირებაში
პრეპარატის ერთ-ერთი კომპონენტი
მესტრანოლი ნორეთინდრონთან ერთად)
ნაკონი 1/50, ნორინილი 1+50

ესტროგენული რაცეტოკრების საქმეცდომი მოდულატორები

კლომიფენი **კლომიფი, საროფენი**
ოსპემიფენი **ოსპენა**
რალოქსიფენი **ევისტა**
ტამოქსიფენი **ტამოქსიფენი, ნოლვადექსი**
ტორემიფენი **ზარასტონი**

პროგესტოგენები

დესოგესტრელი სხვადასხვა კომბინირებაში
პრეპარატის ერთ-ერთი კომპონენტი
დიენოგესტი (ესტრადიოლ ვალერატთან ერთად) **ნატაზი**
დროსპირენონი (ეთინილ ესტრადიოლთან ერთად) **ბიიზ, ჯაზ, ჯასინი**
ეტონოგესტრელი (ეთინილ ესტრადიოლთან ერთად) **ნუპა რინგი**
ეტონოგესტრელ (კანტევეს) **იგალანონი, ნაქსალანონი**
ლევონორგესტრელი **მიკანა, ნაქსტ ნორი, პლან ა პან სტა**
მედროქსიპროგესტერონი **პროვერა**
ნორელგესტრომინი (ეთინილ ესტრადიოლთან ერთად) **ორთო პერა**
ნორეთინდრონი **ნორ-დ, ნორთ მიპრონორი**
ნორეთინდრონის **ატატატიაიგასტინი**
ნორგესტიმატი სხვადასხვა კომბინირებაში
პრეპარატის ერთ-ერთი კომპონენტი
ნორგესტრელი (ეთინილ ესტრადიოლთან ერთად) **სი/ნორალ**
პროგესტერონი სხვადასხვა კომბინირებაში
პრეპარატის ერთ-ერთი კომპონენტი

პროგესტინონის აგონისტ-ანტაგონისტი

ულიპრისტალის ანალოგი **ელდა**

სურათი 26.1

სასქესო ჰორმონები (გაგრძელება შემდეგ გვერდზე).

პროგესტარონის ანტაგონისტი

მიფეპრისტონი მიფეპრისტონი

ანდროგენები

დანაზოლი დანაზოლი

ფლუოქსიმესტერონი ანდროსი

მეთილტესტოსტერონი ანდროდი, ტესტოსტერონი

ოქსანდროლონი ოქსანდრონი

ოქსიმეთილონი ანდროლი

ტესტოსტერონი ანდროდარი, ანდრო-

გალი, აპსირონი, ფორტასტა,

სტრინანი, ტესტინი, ტესტოპალი

ტესტორენონ ციპიონატი დეპო

ტესტოსტერონ ენანთატი ტესტოსტერონი

ტესტოსტერონ ენანთატი დეპოტესტარონი

ანტინდროგენები

ბიკალუტამიდი ანდროსი

დუტასტერიდი ანდროსი

ენზალუტამიდი ანდროსი

ფინასტერიდი პროპიონატი, პროსკარი

ფლუტამიდი ანდროსი

ნილუტამიდი ანდროსი

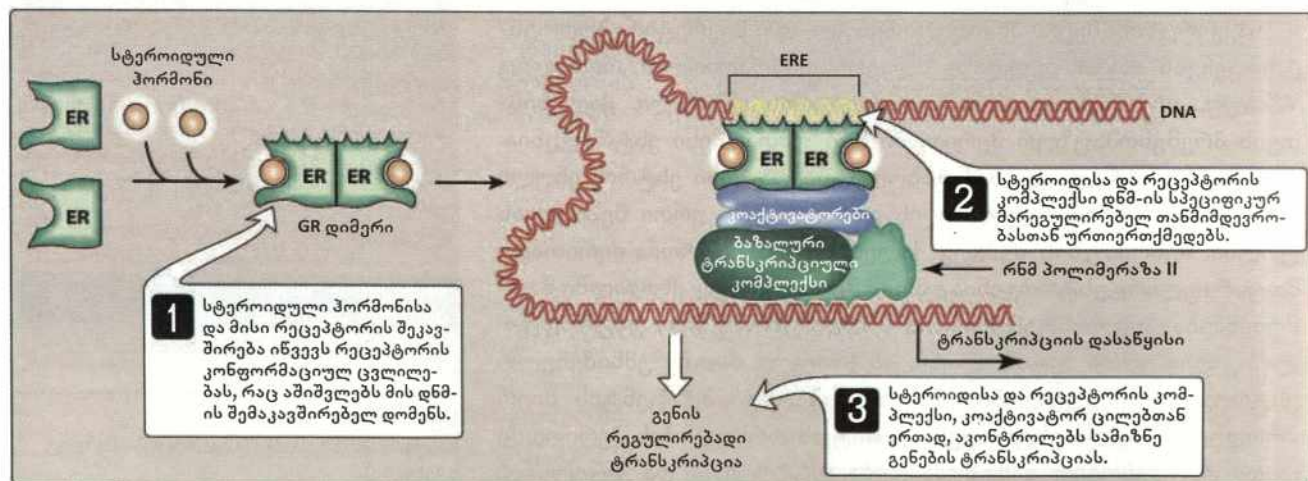
სურათი 26.1

სასქესო ჰორმონები (გაგრძელება).

თვე მცენარეული წარმოშობის ესტროგენების კონიუგირებული პრეპარატები. ბუნებრივ სტეროიდებთან შედარებით, სინთეზურად მიღებული ესტროგენები (მაგ.: *ეთინილ ესტრადიოლი*) პრესისტემურ ელიმინაციას ნაკლებად ექვემდებარება, ამიტომ ეფექტურია ორალურად, დაბალი დოზებით მიღების შემთხვევაშიც. ესტროგენულ რეცეპტორებს არასტეროიდული ნაერთებიც უკავშირდება და სამიზნე ქსოვილზე ესტროგენულ, ან ანტიესტროგენულ ეფექტებს ახდენს. მათ ესტროგენული რეცეპტორების მოდულატორებს უწოდებენ. ასეთი პრეპარატებია *ტამოქსიფენი*, *რალოქსიფენი* და სხვ.

ა. მოქმედების მექანიზმი

პლაზმაში გლობულინების ან ალბუმინების სასქესო ჰორმონებთან შეკავშირების ადგილებიდან დისოციაციის შემდეგ, სასქესო ჰორმონები უჯრედის მემბრანის გასწვრივ დიფუზირებს და მაღალი აფინურობით უკავშირდება სპეციფიკურ ბირთვულ რეცეპტორს (*სურათი 26.2*). ჰორმონ-სპეციფიკური რნმ-ის სინთეზის დასაწყებად სტეროიდ-რეცეპტორის გააქტიურებული კომპლექსი ბირთვულ ქრომატინთან ურთიერთქმედებს, რაც იწვევს მრავალი ფიზიოლოგიური ფუნქციის მართვაში მონაწილე სპეციფიკური ცილების სინთეზს [შენიშვნა: სტეროიდულ ჰორმონებს სხვადასხვა სამიზნე ქსოვილში განსხვავებული ტიპის რნმ-ის სინთეზის უნარი ახასიათებს, ამიტომ სტეროიდული ჰორმონები სპეციფიკურია როგორც რეცეპტორის ისე, ქსოვილის მიმართ]. იდენტიფიცირებულია ამ ჰორმონების მოქმედების სხვა გზებიც, რომლებიც უფრო სწრაფი შედეგით ხასიათდება. მაგ.: ჰიპოთალამუსის უჯრედების მემბრანებზე ლოკალიზებული ესტროგენული რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს G ცილასთან შეწყვილებული მეორადი სასიგნალო სისტემის კასკადს. ამასთანავე, კორონა-

**სურათი 26.2**

უჯრედშიდა სტეროიდული რეცეპტორისმიერი ტრანსკრიპციული რეგულაცია. ERE – ესტროგენზე მოპასუხე ელემენტი; ER – ესტროგენული რეცეპტორი.

რული არტერიების ესტროგენ-დამოკიდებული გაფართოების მიზეზი ენდოთელური უჯრედების მიერ აზოტის ოქსიდისა და პროსტაციკლინის წარმოქმნა და გამოთავისუფლებაა.

ბ. თერაპიული გამოყენება

ესტროგენები ყველაზე ხშირად ჩასახვის სანინალმდეგოდ და პოსტმენოპაუზური ჰორმონული თერაპიისათვის გამოიყენება. წარსულში ესტროგენები ოსტეოპოროზის პრევენციისთვის მოიხმარებოდა, მაგრამ ახალი გზამკვლევები რეკომენდაციას უწევს ისეთ საშუალებებს, როგორიც არის *ალენდრონატი* (იხ. 35-ე თავი). ესტროგენების დეფიციტის პირობებში (მაგ.: განუვითარებელი საკვერცხეები, ადრეული ან ქირურგიული მენოპაუზა) ესტროგენების ჰორმონალური პრეპარატები პრემენოპაუზურ პაციენტებშიც გამოიყენება, ჩანაცვლებითი თერაპიის მიზნით.

1. პოსტმენოპაუზური ჰორმონალური თერაპია: პოსტმენოპაუზურ ქალებში მენოპაუზური სიმპტომები (მაგ.: ვაზომოტორული არასტაბილურობა და ვაგინალური ატროფია) ესტროგენების გამოყენების ძირითადი ჩვენებაა (*სურათი 26.3*). ქალებს, რომლებსაც შენარჩუნებული აქვთ საშვილოსნო, ესტროგენებთან ერთად პროგესტინიც ენიშნებათ, რადგან ცალკე ესტროგენის გამოყენება ენდომეტრიული კარცინომის რისკთან არის დაკავშირებული, კომბინაცირებული მკურნალობა კი ამცირებს ამ რისკს. იმ ქალებს, რომლებსაც ანამნეზში ქირურგიული ჰისტერექტომია აღენიშნებათ, მხოლოდ ესტროგენი ენიშნებათ, რადგან პროგესტინები ხელს უშლის ლიპიდურ პარამეტრებზე ესტროგენების სასურველ ეფექტებს [შენიშვნა: ორალური კონტრაცეპციისათვის საჭირო დოზებთან შედარებით, ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს ესტროგენების გაცილებით დაბალი დოზები გამოიყენება. აქედან გამომდინარე, ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს არასასურველი მოვლენებიც გაცილებით მსუბუქია]. პოსტმენოპაუზური სიმპტომების სამკურნალოდ ეფექტურია, აგრეთვე, *ესტრადიოლის* ტრანსდერმული ემპლასტრო და გელი. რისკის გათვალისწინებით (კარდიოვასკულური გართულებები და სარძევე ჯირკვლის კიბო), მენოპაუზის ამერიკის ნაციონალური საზოგადოება ვაზომოტორული სიმპტომებისა და ვაგინალური ატროფიის მკურნალობისას რეკომენდაციას უწევს ესტროგენ-პროგესტერონ თერაპიის უმცირესი ეფექტური დოზებითა და მაქსიმალურად ხანმოკლე კურსით გამოყენებას. მენოპაუზაში მყოფ ქალებს, რომლებსაც მხოლოდ უროგენიტალური სიმპტომები აღენიშნებათ (მაგ.: საშოს ატროფია) ესტროგენების ვაგინალური ფორმა ენიშნებათ.

2. კონტრაცეპცია: ესტროგენისა და პროგესტერონის კომბინაცია ეფექტურ კონტრაცეპციას უზრუნველყოფს. კომბი-

ოსტეოპოროზი

- ესტროგენი ამცირებს ძვლის რეზორბციას, თუმცა ძვლის ფორმაციაზე გავლენას არ ახდენს;
- ესტროგენი ამცირებს ბარძაყის ყელის მოტეხილობის რისკს [შენიშვნა: ძვლის დანაკარგს ამცირებს აგრეთვე კალციუმის დიეტური დანამატი (დღიურად 1200 მგ.) და ვარჯიში (სხეულის წონის დაკლების მიზნით).]
- ესტროგენებით ჩანაცვლებითი მკურნალობა არ არის ოსტეოპოროზის პრევენციის საუკეთესო გზა.



ვაზომოტორული

- ესტროგენებით მკურნალობა აღადგენს ჰიპოთალამუსის კონტროლს ნორეპინეფრინის სეკრეციაზე, რაც ამცირებს წამოხურების შეგრძნების ეპიზოდების სიხშირეს.

შარდ-სასქესო სისტემა

- ესტროგენებით მკურნალობა აჩერებს ვულვის, საშოსა და ურეთრის, აგრეთვე, შარდის ბუშტის სამკუთხედის პოსტმენოპაუზურ ატროფიას.

სურათი 26.3

პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ესტროგენებით ჩანაცვლებითი თერაპიის დადებითი მხარეები.

ნირებული პრეპარატები ორალურად, ტრანსდერმულად ან ვაგინალურად ინიშნება.

3. **სხვა გამოყენება:** პირველადი ჰიპოგონადიზმის დროს, 11-13 წლის გოგონებს ენიშნებათ ესტროგენებისა და პროგესტინების ბუნებრივი ციკლთან მიმსგავსებული მკურნალობის კურსი, მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების მიზნით. მკურნალობა ზრდასრულ ასაკშიც გრძელდება. ნაადრევი მენოპაუზისა და საკვერცხის უკმარისობის დროსაც რეკომენდებულია ესტროგენისა და პროგესტერონის ჩანაცვლებითი თერაპია.

გ. ფარმაკოკინეტიკა

1. **ბუნებრივი ესტროგენები:** ბუნებრივი ესტროგენები და მათი ესთერიფიცირებული ან კონიუგირებული ნაწარმები კარგად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, კანისა და ლორწოვანის მემბრანების მიერ. ორალურად მიღებული ესტრადიოლი ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების მეშვეობით სწრაფად მეტაბოლიზდება (და ნაწილობრივ ინაქტივირდება). ხელმისაწვდომია *ესტრადიოლის* მიკრონიზირებული ფორმა, რომელსაც უკეთესი ბიოშელწევადობა ახასიათებს. მიუხედავად იმისა, რომ ესტროგენები ექვემდებარება პრესისტემურ ელიმინაციას, ეს მნიშვნელოვნად არ აისახება ორალურად მიღებული ესტროგენების ეფექტურობაზე.
2. **ესტროგენების სინთეზური ანალოგები:** ორალურად მიღების, ან კანზე ემპლასტროს სახით მოთავსების შემდეგ *ეთინილ ესტრადიოლი* და *მესტრანოლი* კარგად შეიწოვება კანისა და ლორწოვანი გარსის მემბრანებიდან. *მესტრანოლი* სწრაფად დემეთილდება და *ეთინილ ესტრადიოლად* გარდაიქმნება. ეს უკანასკნელი ღვიძლსა და პერიფერიულ ქსოვილებში ხანგრძლივად მეტაბოლიზდება, ბუნებრივი ესტროგენების წარმოქმნით. ცხიმში მაღალი ხსნადობის გამო, ისინი ცხიმოვან ქსოვილში დეპონირდება, საიდანაც ნელ-ნელა თავისუფლდება. აქედან გამომდინარე, ბუნებრივი ესტროგენებთან შედარებით, სინთეზური ანალოგები უფრო ხანგრძლივი და ძლიერი მოქმედებით ხასიათდება.
3. **მეტაბოლიზმი:** ესტროგენების ტრანსპორტს ემსახურება შრატის ალბუმინი, ან სასქესო ჰორმონების შემაკავშირებელი გლობულინები. როგორც აღინიშნა, ღვიძლში პრესისტემური ელიმინაციის გამო, ორალურად მიღებული ესტროგენების ბიოშელწევადობა დაბალია. ღვიძლში „პირველადი გავლის“ მეტაბოლიზმის შემცირების მიზნით, ხელმისაწვდომია ესტროგენების სხვადასხვა ფარმაცევტული ფორმები – ტრანსდერმული (ემპლასტრო, ადგილობრივი გელი ან ემულსია, სპრეი) ინტრავაგინალური (ტაბლეტი, კრემი, ან რგოლი) და საინექციო. ისინი ღვიძლში ჰიდროქსილდება და



სურათი 26.4

ესტროგენით მკურნალობასთან ასოცირებული ზოგიერთი არასასურველი გვერდითი მოვლენა. BP -არტერიული წნევა.

ამ პროცესის შედეგად წარმოქმნილი ნაერთები შემდგომში გლუკურონიდება ან სულფატებად გარდაიქმნება. მშობელი ნაშალი და მისი მეტაბოლიტები ჯერ ნალველთან ერთად ექსკრეტირდება, ხოლო შემდეგ კი ენტეროჰეპატურ ცირკულაციაში რეაბსორბირდება. არააქტიური პროდუქტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

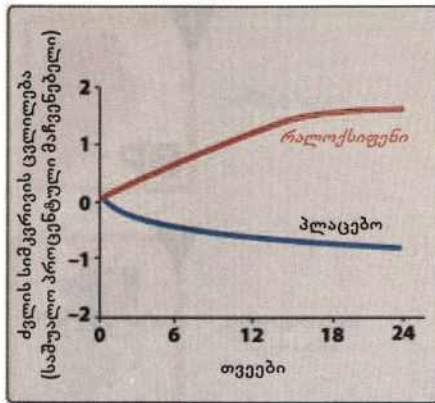
ესტროგენებით მკურნალობის ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია გულისრევა და სარძევე ჯირკვლების ტკივილი. ამასთანავე იზრდება თრომბოემბოლიის, მიოკარდიუმის ინფარქტის, სარძევე ჯირკვლისა და ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების რისკი [შენიშვნა: ესტროგენული თერაპიის კურსში პროგესტინის ჩართვა ამცირებს ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების რისკს]. ესტროგენების სხვა არასასურველი მოვლენები მოცემულია სურათზე 26.4.

III. ესტროგენული რეცეპტორების სელექციური მოდულატორები

ესტროგენული რეცეპტორების სელექციური მოდულატორები (SERMs) ესტროგენების მონათესავე ნაერთების ჯგუფია. ისინი განსხვავებულად მოქმედებს სხვადასხვა ქსოვილში ლოკალიზებულ ესტროგენულ რეცეპტორებზე (ე.ი. რეცეპტორის მიმართ მათი სელექციური აგონისტური თუ ანტაგონისტური დამოკიდებულება ქსოვილის ტიპიდან გამომდინარეობს). ესტროგენული რეცეპტორების სელექციური მოდულატორებია *ტამოქსიფენი*, *ტორემიფენი*, *რალოქსიფენი*, *კლომიფენი* და *ოსპემიფენი*.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ტამოქსიფენი, *ტორემიფენი* და *რალოქსიფენი* ხელს უშლის ესტროგენისა და სარძევე ჯირკვალში ლოკალიზებული ესტროგენული რეცეპტორის შეკავშირებას [შენიშვნა: სარძე-



სურათი 26.5

პოსტმენოპაუზის პერიოდში
რადიოქსიფენით მკურნალობა
ზრდის ბარძაყის ძვლის სიმკვრივეს.

ვე ჯირკვლის ზრდა ესტროგენებით სტიმულირდება. აქედან გამომდინარე, არ არის გასაკვირი, რომ *ტამოქსიფენი* სარძევე ჯირკვლის ზოგიერთი სიმსივნის ზრდის შეფერხებას განაპირობებს, გარდა ამისა, *რადიოქსიფენი* ძვალში ლოკალიზებული ესტროგენულ რეცეპტორებზე მოქმედებს, თუმცა ანტაგონისტურად და ასუსტებს ძვლის რეზორბციას, ზრდის ძვლის სიმკვრივეს და ამცირებს ხერხემლის მოტეხილობების რისკს (სურათი 26.5). ესტროგენისა და *ტამოქსიფენის* აგან განსხვავებით, *რადიოქსიფენი* უმნიშვნელოდ მოქმედებს ენდომეტრიუმზე, ამიტომ არ ზრდის საშვილოსნოს მიდრეკილებას სიმსივნეებისკენ. *რადიოქსიფენი* ამცირებს ტოტალური ქოლესტერინისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისა დონეს შრატში, მაგრამ არ ახდენს გავლენას ტრიგლიცერიდებისა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონეზე. *კლომიფენი* ესტროგენული რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტია, ამიტომ ჰიპოთალამუსის ესტროგენებზე უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით მოქმედებს. ეს ეფექტი ზრდის გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონის სეკრეციასა და გონადოტროპინების დონეს, რის შედეგადაც ოვულაცია სტიმულირდება.

ბ. თერაპიული გამოყენება

ტამოქსიფენი სარძევე ჯირკვლის მეტასტაზური კიბოს მკურნალობისთვის ინიშნება. იგი გამოიყენება აგრეთვე მასტექტომიის, ან სხივური თერაპიის შემდგომ პერიოდში. *ტამოქსიფენი* და *რადიოქსიფენი* სარძევე ჯირკვლის კიბოს მაღალი რისკით მახასიათებელ პაციენტებსაც ენიშნებათ, პროფილაქტიკის მიზნით. *რადიოქსიფენის* კიდევ ერთი ჩვენებაა პოსტმენოპაუზურ ქალებში ოსტეოპოროზის პრევენცია და მკურნალობა. *კლომიფენი* ნარმატებით გამოიყენება ანოვულატორულ ციკლთან ასოცირებული უშვილობის სამკურნალოდ. ნაჩვენებია *ოსპემიფენის* გამოყენება მენოპაუზასთან ასოცირებული დისპარეუნიის (მტკივნეული სექსუალური აქტი) სამკურნალოდ.

გ. ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღების შემდეგ ესტროგენული რეცეპტორების სელექციური მოდულატორები კარგად შეიწოვება. ციტოქრომ P450 (CYP3A4/5 და CYP2D6 იზოენზიმები) ფერმენტული სისტემის მეშვეობით *ტამოქსიფენი* მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს ექვემდებარება და აქტიურ მეტაბოლიტებს წარმოქმნის [შენიშვნა: CYP2D6 იზოენზიმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის შემთხვევაში *ტამოქსიფენის* აქტივობა მცირდება]. პრესისტემური ელიმინაციის შედეგად *რადიოქსიფენი* სწრაფად გარდაიქმნება გლუკურონიდულ კონიუგატებად. ესტროგენული რეცეპტორების სამივე სელექციური მოდულატორი ენტეროჰეპატურ რეცირკულაციას ექვემდებარება. ისინი ორგანიზმიდან ძირითადად ნაღველით გამოიყოფა, ფეკალურ მასასთან ერთად.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

სიმზურვალის შეგრძნება და გულისრევა *ტამოქსიფენის* ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია. ენდომეტრიუმზე ესტროგენული აქტივობის გამო, *ტამოქსიფენით* მკურნალობის პერიოდში აღწერილია ჰიპერპლაზია და სიმსივნური ზრდა, ამიტომ, ზოგიერთი ჩვენების დროს რეკომენდებულია მკურნალობის ხანგრძლივობის შემცირება. ციტოქრომ P450 (CYP450) ფერმენტული სისტემის მეშვეობით მიმდინარე მეტაბოლიზმი *ტამოქსიფენის* მრავალ ნამალთშორის ურთიერთქმედებას განაპირობებს [შენიშვნა: *ტამოქსიფენი* აინჰიბირებს CYP3A იზოენზიმს და P-გლიკოპროტეინს]. ციტოქრომ P450-ის ზოგიერთი ინჰიბიტორი (მაგ.: *ამიოდარონი*, *ჰალოპერიდოლი*, *რისპერიდონი*) ხელს უშლის *ტამოქსიფენის* აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნას და შესაბამისად, მის ეფექტურობასაც აქვეითებს. *ტამოქსიფენის* მსგავსად, სიმზურვალის შეგრძნება და ქვედა კიდურების სპაზმი *რალოქსიფენის* ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია. გარდა ამისა, *რალოქსიფენი* ზრდის ღრმა ვენების თრომბოზის, ფილტვის ემბოლიზმისა და ბადურის ვენების თრომბოზის რისკს. აქედან გამომდინარე, უკუნაჩვენებია *რალოქსიფენის* გამოყენება ანამნეზში ვენური თრომბოემბოლიზმის არსებობის შემთხვევაში. *კოლესტირამინი* 60%-ით აქვეითებს *რალოქსიფენის* აბსორბციას, ამიტომ მათი ერთად გამოყენება რეკომენდებული არ არის. *კლომიფენის* არასასურველი გვერდითი მოვლენებია თავის ტკივილი, გულისრევა, ვაზომოტორული სიმზურვალის შეგრძნება, მხედველობის გაუარესება და საკვერცხის ზომის გადიდება, ეს მოვლენები დოზა-დამოკიდებულია. *კლომიფენი* ზრდის ტყუპებით ორსულობის რისკს.



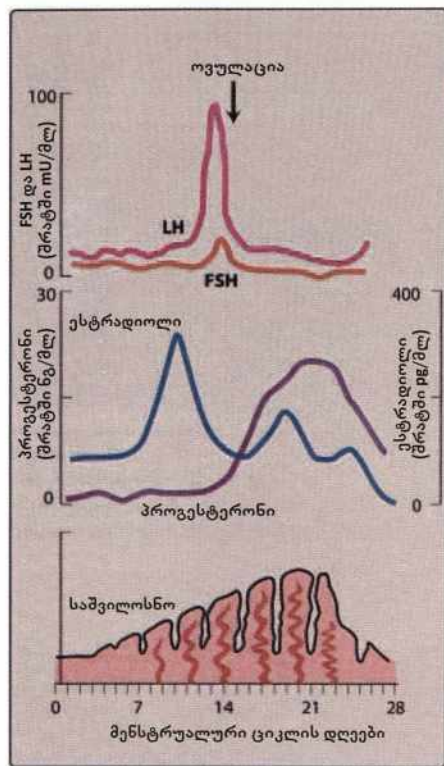
ფიგურა 1. *ტამოქსიფენის* ეფექტი *ესტრადილის* დონეებზე. *ტამოქსიფენი* აინჰიბირებს *ესტრადილის* მეტაბოლიზმს და აწინააღმდეგებს *ესტრადილის* დონეების შემცირებას.

IV. პროგნოსტიკა

ბუნებრივი პროგნოსტიკი, *პროგნოსტიკონი*, ქალებსა (მენსტრუალური ციკლის მეორე ნახევარში ყვითელი სხეულის მიერ, ხოლო ორსულობის პერიოდში პლაცენტის მიერ) და მამაკაცებში (სათესლეების მიერ) წარმოიშევა მალუთეინიზირებელი ჰორმონის საპასუხოდ. ორივე სქესის შემთხვევაში იგი თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქშიც გამომუშავდება.

ა. მოქმედების მექანიზმი

პროგნოსტიკები სხვა სტეროიდული ჰორმონების მსგავსად მოქმედებს. ქალებში *პროგნოსტიკონი* ხელს უწყობს სეკრეტორული ენდომეტრიუმის განვითარებას, რაც აუცილებელია ახლად ფორმირებული ემბრიონის იმპლანტაციისათვის. მენსტრუალური ციკლის მეორე ფაზაში (ლუთეალური ფაზა) *პროგნოსტიკონის* მაღალი დონე ვითარდება, რაც აინჰიბირებს გონადოტროპინის პროდუქციას და ხელს უშლის ოვულაციას. კვერცხუჯრედის განაყოფიერების შემთხვევაში *პროგნოსტიკ-*



სურათი 26.6

მენსტრუალური ციკლის პერიოდში ჰიპოფიზისა და საკვერცხის ჰორმონების პლაზმური დონეებისა და საშვილოსნოს გარსების მორფოლოგიური ცვლილებების სქემატური გამოსახულება. FSH - ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი; LH - მალუთეინიზირებელი ჰორმონი.

რონის სეკრეცია გრძელდება, რაც ხელს უწყობს ენდომეტრიუმის მომზადებას ორსულობის შესანარჩუნებლად და საშვილოსნოს კუმშვადობის დაქვეითებას. თუ განაყოფიერება არ მოხდა, მაშინ ყვითელი სხეულის მიერ პროგესტერონის პროდუქცია უმაღლეს წყდება, ხოლო კონცენტრაციის ვარდნა კი ასტიმულირებს მენსტრუაციის დაწყებას. **სურათზე 25.6** ნაჩვენებია ჰორმონების პროდუქცია მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში.

ბ. პროგესტოგენების თერაპიული გამოყენება

პროგესტოგენები კლინიკურად ძირითადად გამოიყენება ჰორმონული დეფიციტის სამკურნალად და კონტრაცეპციისთვის. ჩვეულებრივ, კონტრაცეპციის მიზნით ისინი ესტროგენებთან ერთად ინიშნება. სწრაფი მეტაბოლიზმისა და დაბალი ბიოშელწევადობის გამო, ცალკე პროგესტერონი კონტრაცეპციისთვის არ გამოიყენება. კონტრაცეპციისათვის გამოყენებული სინთეზური პროგესტოგენები (ანუ პროგესტინები) პრესისტემური ელიმინაციის მიმართ უფრო სტაბილურია, რაც მათი დაბალი დოზების, ორალურად გამოყენების საშუალებას იძლევა. ამ ჯგუფის პრეპარატებია *დეზოგესტრელი*, *დიენოგესტი*, *დროსპირენონი*, *ლეგონორგესტრელი*, *ნორეთინდრონი*, *ნორეთინდრონის აცეტატი*, *ნორგესტიმატი* და *ნორგესტრელი*. *მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი* საინექციო კონტრაცეპტივია, ხოლო მისი ორალური ფორმა პოსტმენოპაუზური ესტროგენ-პროგესტოგენული თერაპიის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. პროგესტინების სხვა კლინიკურ გამოყენება: საშვილოსნოდან დისფუნქციური სისხლდენის კონტროლი, დისმენორეის მკურნალობა, აგრეთვე, ენდომეტრიოზისა და უშვილობის მართვა.

გ. ფარმაკოკინეტიკა

პროგესტერონის მიკრონიზებული პრეპარატი სწრაფად იწოვება ორალურად მიღების შემდეგ. მას ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს და თითქმის სრულად მეტაბოლიზდება ღვიძლში. მის გლუკურონიდებულ მეტაბოლიტს (პრეგნელონონ გლუკურონიდი) უშუალოდ თირკმელები გამოყოფს ორგანიზმიდან. სინთეზური პროგესტინები უფრო ნელა მეტაბოლიზდება. *მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი* ხელმისაწვდომია კანქვეშ ან კუნთებში საინექციო პრეპარატის სახით, რომლის მოქმედების ხანგრძლივობაც 3 თვეა. სხვა სინთეზური პროგესტინების მოქმედების ხანგრძლივობა 1-3 დღეა, რაც მათი დღეში ერთჯერადი დოზით დანიშვნის საშუალებას იძლევა.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

პროგესტინების გამოყენებასთან ასოცირებული ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი, დებრესია, წონაში მომატება და ლიბიდოს შეცვლა (**სურათი 26.7**). ზოგიერთ პროგესტინს, მაგ.: 19-ნორტესტოსტერონის ნაწარმებს

(ნორეთინდრონი, ნორეთინდრონის აცეტატი, ნორგესტრელი, ლევონორგესტრელი), ტესტოსტერონთან სტრუქტურული მსგავსების გამო, გარკვეული ანდროგენული აქტივობაც ახასიათებს; ამიტომ მათ გამოყენებას შესაძლოა თან ახლდეს აკნე და ჰირსუტიზმი. აკნეს არსებობის შემთხვევაში უპირატესობას ანიჭებენ ნაკლები ანდროგენული აქტივობით გამორჩეულ პროგესტინებს, ნორგესტიმატსა და დროსპირენონს. დროსპირენონი ანტიმინერალურ-კორტიკოიდული ეფექტით ხასიათდება და ზრდის კალიუმის დონეს სისხლში, ამიტომ ანგიოტენზინ-გარდამქნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას იზრდება ჰიპერკალემიის რისკი.

ე. ანტიპროგესტინი

პროგესტერონის ანტაგონისტს, *მიფეპრისტონს* (RU 486), ნაწილობრივი აგონისტური აქტივობითაც ხასიათდება. ორსულობის შენარჩუნებისათვის აუცილებელ პროგესტერონთან ურთიერთქმედების გამო, ამ პრეპარატის მიღება ორსულობის ადრეულ პერიოდში ნაყოფის გამოძევებით მთავრდება. ხშირად, საშვილოსნოს შეკუმშვის გამოწვევის მიზნით, *მიფეპრისტონს* პროსტაგლანდინის ანალოგთან, *მიზოპრისტოლთან* (ორალური ან ვაგინალური გზით მიღება) ერთად იყენებენ. მისი უმთავრესი გვერდითი მოვლენებია საშვილოსნოდან ძლიერი სისხლდენა და არასრული აბორტი.

V. ჩასახვის სანინაალმდეგო საშუალებები (კონტრაცეპტივები)

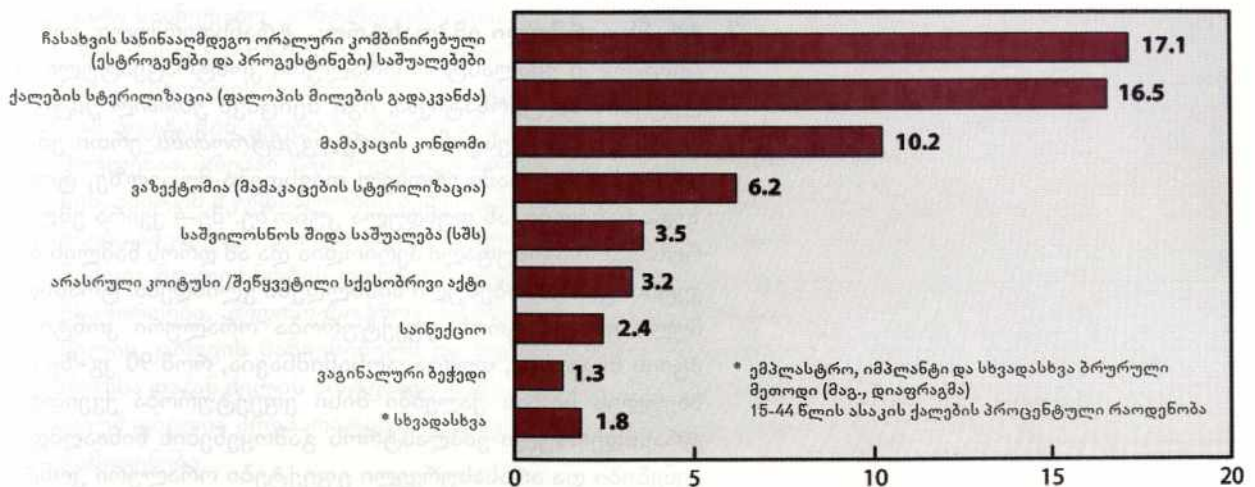
ამჟამად, ორსულობის პრევენციის ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ფარმაცოლოგიური ჩარევა ოვულაციის თავიდან აცილებაა. **სურათი 26.8** მოცემულია ჩასახვის სანინაალმდეგო ჰორმონალური და არაჰორმონალური მეთოდების გამოყენების სიხშირე.



სურათი 26.7

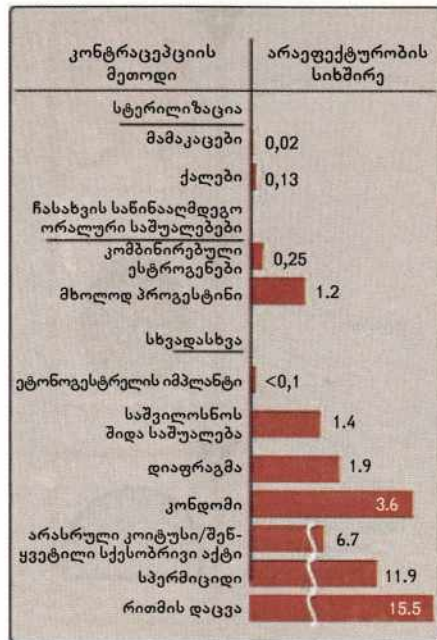
პროგესტინებით მკურნალობის არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

კონტრაცეპციის მეთოდი



სურათი 26.8

15-დან 44 წლამდე ასაკის ქალების მიერ ჩასახვის სანინაალმდეგო საშუალებების გამოყენება აშშ-ში.



სურათი 26.9

კონტრაცეპციის სხვადასხვა მეთოდის არაეფექტურობის სიხშირე. რაც უფრო გრძელია მართკუთხედი, მით უფრო მაღალია კონტრაცეპტივების არაეფექტურობის სიხშირე (ანუ მაღალია არასასურველი ორსულობის სიხშირე).

ა. ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებების ძირითადი ჯგუფები

1. **ჩასახვის საწინააღმდეგო ორალური კომბინირებული საშუალებები:** ორალური კონტრაცეპციის ყველაზე გავრცელებულ მეთოდი ესტროგენებისა და პროგესტინების შემცველი ტაბლეტების ორალურად გამოყენებაა. მონოფაზური კომბინირებული ტაბლეტები შეიცავს ესტროგენისა და პროგესტინის სტანდარტულ დოზას და ისინი 21 დღის განმავლობაში მიიღება. ტრიფაზური ორალური კონტრაცეპციული პროდუქტი იმეორებს ქალის ბუნებრივ ციკლს, ამიტომ იგი შეიცავს ესტროგენის ფიქსირებულ მუდმივ, ხოლო პროგესტინისა მზარდ დოზას (ყოველ 7 დღეში). ნე-ბისმიერი ტიპის კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივის აქტიური ტაბლეტები 21 დღის განმავლობაში მიიღება, შემდეგ 4-7 დღის განმავლობაში საჭიროა პლაცებოს გამოყენება [შენიშვნა: ხელმისაწვდომია *ესტრადიოლ ვალერატისა* და *დიენოგესტის* ოთხფაზიანი ორალური კონტრაცეპტივები]. ჰორმონებისგან თავისუფალ ინტერვალში (პლაცებოს პერიოდში) ვლინდება ნამლის შეწყვეტით განპირობებულ სისხლდენა [შენიშვნა: კომბინირებული კონტრაცეპტიული ტაბლეტები, ესტროგენთა შორის, ყველაზე ხშირად ეთინილ *ესტრადიოლს* შეიცავს, ხოლო პროგესტინებიდან კი *ნორეთინდრონს*, *ნორეთინდრონის აცეტატს*, *ლეგონორგესტრელს*, *დესოგესტრელს*, *ნორგესტიმატსა* და *დროსპირენონს*]. კონტრაცეპციის თვალსაზრისით, ეს პრეპარატები ყველაზე მაღალი ეფექტურობით გამოირჩევა (**სურათი 26.9**). გაფართოებული ციკლის კონტრაცეპციის დროს (84 აქტიური ტაბლეტი და 7 დღიანი პლაცებო) ნამლის შეწყვეტით განპირობებულ სისხლდენა ნაკლები სიხშირით ვლინდება. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, უწყვეტი ორალური კონტრაცეპტივები (წლის განმავლობაში 365 აქტიური ტაბლეტი).

2. **ტრანსდერმული ემპლასტრო:** ტრანსდერმული კონტრაცეპტიული ემპლასტრო ორალური კონტრაცეპტული ტაბლეტების ალტერნატივაა. იგი შეიცავს *ეთინილ ესტრადიოლსა* და პროგესტინს, *ნორელგესტრომინს*. ერთი ემპლასტრო სამ კვირაში ერთხელ თავსდება მუცელზე, ტორსის ზედა ნაწილში, ან დუნდულა კუნთზე. მე-4 კვირა ემპლასტროსაგან თავისუფალი პერიოდია და ამ დროს ნამლის შეწყვეტით განპირობებული სისხლდენა ვლინდება. ტრანსდერმული ემპლასტროს ეფექტურობა ორალური კონტრაცეპციის მსგავსია, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ 90 კგ-ზე მეტი სხეულის წონის ქალებში მისი ეფექტურობა ქვეითდება. ტრანსდერმული ემპლასტროს გამოყენების წინააღმდეგჩვენებები და არასასურველი ეფექტები ორალური კონტრაცეპტივების მსგავსია. ფარმაკოკინეტიკური კვლევებით დადგინდა, რომ ტრანსდერმული ემპლასტროდან მიღებუ-

ლი ესტროგენის რაოდენობა 60%-ით აღემატება, ესტროგენის 35 μg -ის შემცველი კონტრაცეპტივის ტაბლეტის ორალურად მიღებული ესტროგენის რაოდენობას. ესტროგენის მიღების გაზრდასთან ერთად იზრდება ისეთი არასასურველი მოვლენების რისკი, როგორიც არის თრომბოემბოლიზმი.

3. **ვაგინალური რგოლი:** *ეთინილ ესტრადიოლის, ან ეტონოგესტრელის* შემცველი ვაგინალური რგოლი კონტრაცეპტივის კიდევ ერთი ალტერნატიული მეთოდია. რგოლი 3 კვირით თავსდება საშოში. მე-4 კვირას მას იღებენ, რასაც მოჰყვება წამლის შეწყვეტით განპირობებული სისხლდენა. ვაგინალურ რგოლს ორალური კონტრაცეპტივების მსგავსი ეფექტურობა, უკუჩვენება და არასასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს.
4. **მხოლოდ პროგესტინის შემცველი ტაბლეტები:** მხოლოდ პროგესტინების (ძირითადად, *ნორეთინდრონისა და ნორგესტრელის*) შემცველი ფარმაცევტული პროდუქტები (ე.წ. „მინი-აბები“) უწყვეტად, ყოველდღიურად მოიხმარება. ისინი წამლის დაბალი დოზით ხანგრძლივ მიწოდებას უზრუნველყოფს. კომბინირებულ ტაბლეტებთან შედარებით, ამ პრეპარატებს უფრო დაბალი ეფექტურობა ახასიათებს (*სურათი 26.9*). ამასთანავე, კომბინირებულ კონტრაცეპტივებთან შედარებით, ისინი უფრო ხშირად არღვევს მენსტრუალურ ციკლს. მხოლოდ პროგესტინების შემცველი ტაბლეტების გამოყენება ნაჩვენებია ლაქტაციის პერიოდში (ესტროგენებისაგან განსხვავებით, პროგესტინები არ ახდენს გავლენას რძის პროდუქციაზე), პაციენტებისთვის, რომლებიც არ არიან ტოლერანტულნი ესტროგენის მიმართ, თამბაქოს მომხმარებელ ან იმ პაციენტთათვის, რომლებსაც ამა თუ იმ მიზეზის გამო ესტროგენები ვერ ენიშნებათ.
5. **საინექციო პროგესტინი:** *მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი* საინექციო კონტრაცეპტივია. იგი 3 თვეში ერთხელ გამოიყენება, ინტრამუსკულარული და კაქვეშა ინექციის სახით. სხეულის წონის მომატება *მედროქსიპროგესტერონის აცეტატის* ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენაა. პრეპარატი მუდმივად ზრდის პროგესტინის დონეს, ამიტომ მკურნალობის პერიოდში მრავალ ქალს აღენიშნება ამენორეა. გარდა ამისა, წამლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ შვილოსნობის ფუნქციის აღდგენას რამდენიმე თვე ესაჭიროება. *მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი* ზრდის ძვლის კარგვის მაჩვენებელს და ხელს უწყობს ოსტეოპოროზსა და/ან ძვლის მოტეხილობებს. აქედან გამომდინარე, დაუშვებელია პრეპარატის 2 წელზე მეტი ხანგრძლივობით გამოყენება.
6. **პროგესტინის იმპლანტი:** *ეტონოგესტრელის* შემცველი კანქვეშა იმპლანტი მოწოდებულია ხანგრძლივი კონტრა-

01.65 იმპლანტი
მოწოდებულია ხანგრძლივი
კონტრაცეპტივის სახით
იმპლანტირებულია
კანქვეშა იმპლანტი

კოიტუსის რითმი	დაუცველი სქესობრივი აქტის დროს ორსულობის ალბათობა
ოვულაციამდე 3 დღით ადრე	15%
ოვულაციამდე 1-2 დღით ადრე	30%
ოვულაციის დღე	12%
ოვულაციის შემდეგი 1-2 დღე	დაახლოებით 0

სურათი 26.10

დაუცველი სქესობრივი აქტის დროს არასასურველი ორსულობის რისკი ახალგაზრდა წყვილებში (ასაკი 20-დან 30 წლამდე).

ცეპციისთვის. ზედა კიდურზე, კანქვეშ მოთავსებული ერთი 4 სმ-იანი კაპსულა დაახლოებით სამწლიანი კონტრაცეპციის საშუალებას იძლევა. იმპლანტის ეფექტურობა თითქმის სტერილიზაციის მსგავსია, ამასთანავე, ქირურგიული გზით მოცილების შემდეგ მისი ეფექტი მთლიანად შექცევადია. იმპლანტის მთავარი გვერდითი მოვლენებია არარეგულარული მენსტრუალური სისხლდენა და თავის ტკივილი. შესაძლოა, რომ *ეტონოგესტრელის* იმპლანტის ეფექტურობა დაბალი იყოს ქარბი წონის ქალებში (სხეულის იდეალური წონის 130%), თუმცა ამ პოპულაციაში კონტრაცეპციის ამ მეთოდის ეფექტურობა შესწავლილი არ არის.

7. პროგესტინის შემცველი საშვილოსნოს შიდა სისტემა:

ლევონორგესტრელის გამომათავისუფლებელი საშვილოსნოს შიდა სისტემა ხანგრძლივი კონტრაცეპციის მაღალეფექტური მეთოდია. იგი კონტრაცეპციის 3-5 წლიან გარანტიას განაპირობებს. კონტრაცეპციის ეს მეთოდი საკმაოდ მოსახერხებელია იმ ქალებისთვის, რომელთათვისაც უკუნაჩვენებია ესტროგენული თერაპია, მაგრამ ხანგრძლივი კონტრაცეპცია სჭირდებათ. ამ მეთოდის გამოყენება არ არის მიზანშეწონილი ანამნეზში მენჯის ანთებადი დაავადებისა და ექტოპური ორსულობის არსებობის დროს.

8. პოსტკოიტალური კონტრაცეპცია:

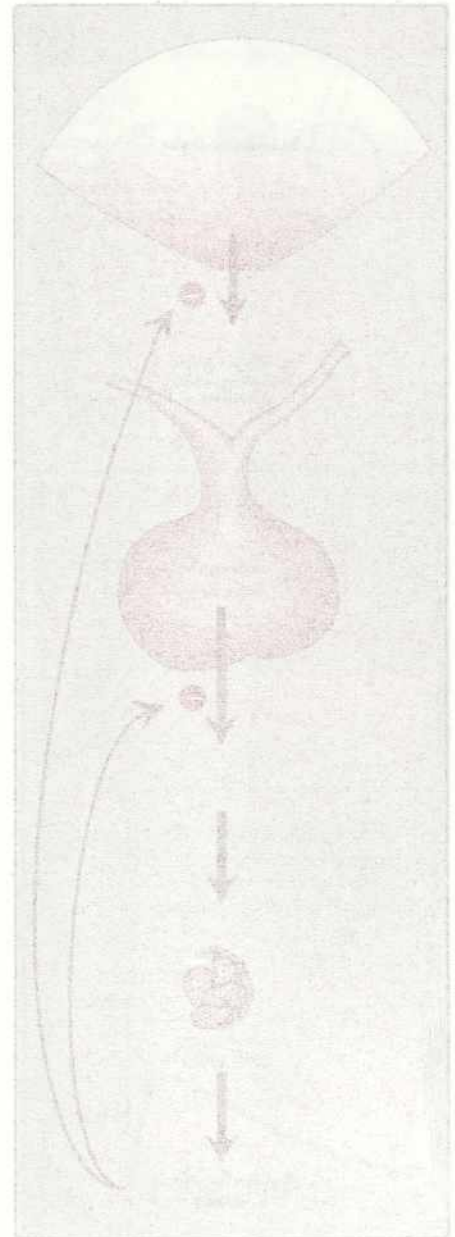
პოსტკოიტალური, ანუ გადაუდებელი კონტრაცეპცია 0,2-3%-ით ამცირებს ორსულობის ალბათობას (**სურათზე 26.10**). გადაუდებელი კონტრაცეპციისთვის იყენებენ *ლევონორგესტრელის*, ან *ეთინილ ესტრადიოლის* მაღალ დოზებს. დაუცველი სქესობრივი კავშირის შემდეგ, მაქსიმალური ეფექტის მისაღწევად, საჭიროა გადაუდებელი კონტრაცეპციის რაც შეიძლება სწრაფად დაწყება, უმჯობესია პირველი 72 სთ-ის განმავლობაში. ესტროგენ-პროგესტერონის კომბინირებულ რეჟიმთან შედარებით, მხოლოდ პროგესტინის შემცველი გადაუდებელი კონტრაცეპცია უკეთესი ამტანობით ხასიათდება. გადაუდებელი კონტრაცეპციის ალტერნატიული მეთოდია პროგესტერონის აგონისტ/ანტაგონისტი *ულიპრისტალი*. დასაშვებია მისი გამოყენება დაუცველი სქესობრივი კავშირიდან 5 დღის განმავლობაში.

ბ. მოქმედების მექანიზმი

ესტროგენი უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით აქვეითებს მალუთენინიზირებელი ჰორმონისა და ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონის ჰიპოფიზისმიერ სეკრეციას. ამის შედეგად ფერხდება ოვულაცია. მალუთენინიზირებელი ჰორმონის გამოთავისუფლებას პროგესტინიც აინჰიბირებს. იგი საშვილოსნოს ყელის ლორწოსაც ასქელებს, რითიც ხელს უშლის სპერმის ტრანსპორტს. „პლაცებოს კვირაში“ პროგესტინის მიღების შეწყვეტა ასტიმულირებს მენსტრუალურ სისხლდენას.

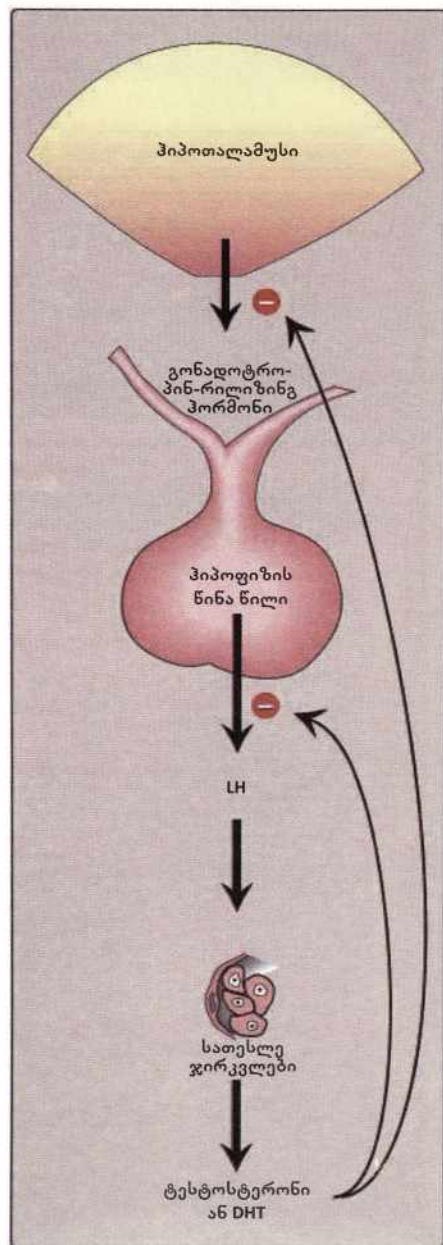
გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ჩასახვის სანინალმდეგო ორალური კომბინირებული საშუალებების არასასურველი გვერდითი მოვლენები დამოკიდებულია გამოყენებულ სპეციფიკურ ნაერთზე ან ნაერთების კომბინაციაზე. ესტროგენების ხშირი არასასურველი მოვლენებია სარძევე ჯირკვლების სისხვის შეგრძნება, სითხის შეკავება, თავის ტკივილი, გულისრევა და ლებინება. შესაძლოა გამოვლინდეს არტერიული ჰიპერტენზია. პროგესტინების გამოყენება ასოცირებულია დეპრესიასთან, ლიბიდოს ცვლილებებთან, ჰირსუტიზმსა და აკნესთან. იშვიათად ვლინდება ორალური კონტრაცეპტივების ყველაზე სერიოზული არასასურველი მოვლენა: თრომბოემბოლიზმი, თრომბოფლემბიტი, მიოკარდიუმის ინფარქტი და ინსულტი. ეს გვერდითი მოვლენები უფრო ხშირად იჩენს თავს თამბაქოს მომხმარებლებსა და პაციენტებში 35 წლის ასაკის ზემოთ. ორალური კონტრაცეპტივები ზრდის საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკს, რადგან მათი გამოყენების დროს ქალები იშვიათად იყენებენ ბარიერულ მეთოდს, რის გამოც იზრდება ადამიანის პაპილომა ვირუსით დაინფიცირების რისკი (საშვილოსნოს ყელის კიბოს ძირითადი რისკ-ფაქტორი) [შენიშვნა: ორალური კონტრაცეპტივები ამცირებს ენდომეტრიუმისა და საკვერცხის კიბოს სიხშირეს]. უკუნაჩვენებია ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენება ცერებროვასკულარული და თრომბოემბოლიური დაავადებების, ესტროგენ-დამოკიდებული სიმსივნეების, ღვიძლის დაავადებების და ორსულობის დროს. დაუშვებელია კომბინირებული კონტრაცეპტივების გამოყენება 35 წლის ზევით ასაკის პაციენტებსა და თამბაქოს მომხმარებლებში. ციტოქრომ CYP3A4 იზოენზიმის ინდუქტორები (მაგ.: რიფამპინი და ბოზენტანი) აქვეითებენ მათ ეფექტურობას. აღნიშნული საშუალებების გამოყენება ორალურ კონტრაცეპტივებთან ერთად უკუნაჩვენებია, საჭიროა პაციენტისთვის კონტრაცეპციის ბარიერული მეთოდის შეთავაზება. კუჭ-ნაწლავის ნორმალურ ფლორაზე მოქმედი ანტიბიოტიკები აქვეითებს ორალური კონტრაცეპტივის ესტროგენული კომპონენტის ენტერო-ჰეპატურ ცირკულაციას, რის გამოც ამცირებს მათ ეფექტურობას. პაციენტმა აუცილებლად უნდა იცოდეს კონტრაცეპტივების წამალთშორისი ურთიერთქმედების შესახებ და ამ წამლების გამოყენების აუცილებლობის შემთხვევაში, უნდა მიმართოს კონტრაცეპციის მეთოდი ალტერნატიულ მეთოდს.



VI. ანდროგენები

ანდროგენები სტეროიდების ჯგუფია, რომელსაც ორივე სქესის შემთხვევაში ანაბოლური და/ან მასკულიზური ეფექტები ახასიათებს. ადამიანების ყველაზე მნიშვნელოვანი ანდროგენია ტესტოსტერონი. მამაკაცებში იგი სათესლე ჯირკვლის ლეიდიგის უჯრედებში გამომუშავდება, ქალებში კი მის მცირე რაოდენობას



სურათი 26.11

ტესტოსტერონის სეკრეციის რეგულაცია.
DHT – 5-ალფა-დიჰიდრო ტესტოსტერონი;
LH – მალუთენინიზირებელი ჰორმონი.

საკვერცხის თეკალური უჯრედები ასინთეზირებს. თირკმელზედა ჯირკვალში ანარმოებს ტესტოსტერონს ორივე სქესის შემთხვევაში. სათესლის მიერ სეკრეტირებულ სხვა ანდროგენებს ეკუთვნის 5- α -დიჰიდროტესტოსტერონი (DHT), ანდროსტენედიონი და დეჰიდროეპიანდროსტერონი (DHEA). ზრდასრულ მამაკაცებში ჰიპოთალამუსის გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი აკონტროლებს ტესტოსტერონის სეკრეციას ლეიდიგის უჯრედების მიერ. გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი ასტიმულირებს ფოლიკულურ-მასტიმულირებელი და მალუთენინიზირებელი ჰორმონების სეკრეციას ჰიპოფიზის წინა წილიდან. თვითონ ტესტოსტერონი, ან მისი აქტიური მეტაბოლიტი, დეჰიდროეპიანდროსტერონი, აინჰიბირებს ამ სპეციფიკური ტროფული ჰორმონების სეკრეციას (უარყოფითი უკუკავშირის მარყუჟის მეშვეობით), აქედან გამომდინარე, ტესტოსტერონის სეკრეციას თვითონ ანდროგენები არეგულირებს (სურათი 26.11). ანდროგენები საჭიროა: 1. მამაკაცის ნორმალური მომწიფებისათვის; 2. სპერმის პროდუქციისთვის; 3. კუნთების ცილებისა და ჰემოგლობინის სინთეზისათვის; 4. ძვლის რეზორბციის შესამცირებლად. ანდროგენების სტრუქტურის სინთეზური მოდიფიკაცია ცვლის მათ ხსნადობას და ფერმენტული ბიოტრანსფორმაციის მიმართ მგრძნობელობას (ანუ, ზრდის ჰორმონის ნახევარდაშლის პერიოდს), გარდა ამისა, მათი ანდროგენული და ანაბოლური ეფექტების განცალკევების საშუალებასაც იძლევა.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ესტროგენებისა და პროგესტინების მსგავსად, ანდროგენებიც სამიზნე უჯრედების სპეციფიკურ ბირთვულ რეცეპტორებს უკავშირდება. კუნთებისა და ლვიძლისათვის ტესტოსტერონი აქტიური ლიგანდია, სხვა უჯრედებში კი იგი მეტაბოლიზდება და დეჰიდროეპიანდროსტერონს (DHEA) წარმოქმნის. მაგ.: წინამდებარე ჯირკვალში, სათესლე ვეზიკულებში, ეპიდიდიმუსსა და კანში დიფუზიის შემდეგ ტესტოსტერონს ფერმენტი 5- α -რედუქტაზა გარდაქმნის 5- α -დეჰიდროტესტოსტერონად, რომელიც შემდგომში კი რეცეპტორს უკავშირდება.

ბ. თერაპიული გამოყენება

ანდროგენური სტეროიდები მამაკაცებში გამოიყენება პირველადი (სათესლეების დისფუნქცია) და მეორადი (ჰიპოთალამუსის ან ჰიპოფიზის უკმარისობა) ჰიპოგონადიზმის სამკურნალოდ. ანაბოლური სტეროიდები ადამიანის იმუნოდეფიციტის გამომწვევ ვირუსთან და კიბოსთან ასოცირებული ქრონიკული გამოფიტვის შემთხვევაში ინიშნება. ანაბოლურ სტეროიდებს არასანქცირირებულად იყენებენ სხეულის მასის გაზრდისა და კუნთების გაძლიერების, აგრეთვე, სპორტსმენებისა და ათლეტების გამძლეობის გაუმჯობესების მიზნით (იხ. ქვემოთ). დეჰიდროეპიანდროსტერონს (ტესტოსტერონისა და ესტროგენის პრეკურსორი) ასაკის სანინაალმდეგო და „გარეგნობის გასაუმჯობესებელ“ ჰორმონს უწოდებენ. არ არსებობს დაბეჯი-

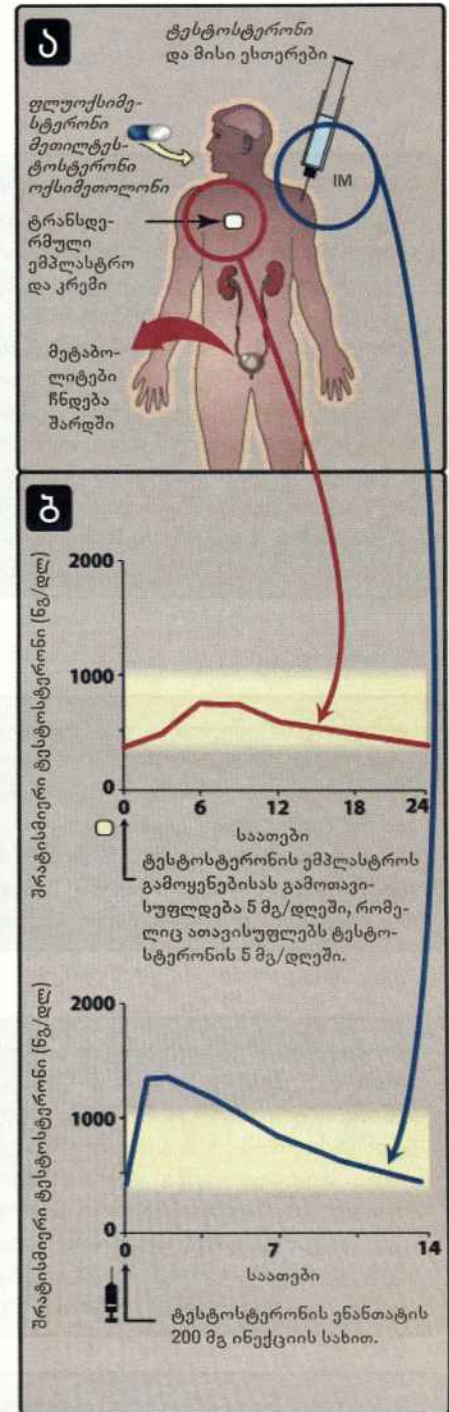
თებითი მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ მისი თერაპიული დოზები აფერხებს დაბერების პროცესს და აუმჯობესებს გარეგნობას. მსუბუქი ანდროგენი, *დანა ზოლი*, ენდომეტრიოზისა (ენდომეტრიუმის ექტოპიური ზრდა) და სარძევე ჯირკვლის ფიბროცისტოზის სამკურნალოდ ინიშნება [შენიშვნა: *დანა ზოლს* ანტიესტროგენული აქტივობაც ახასიათებს]. მისი ძირითადი გვერდითი მოვლენებია: სხეულის წონის მომატება, აკნე, სარძევე ჯირკვლის ზომის შემცირება, ხმის დაბოხება, ლიბიდოს გაძლიერება და თმის ზრდა.

გ. ფარმაკოკინეტიკა

- ტესტოსტერონი:** ღვიძლში პრესისტემური ელიმინაციის გამო, *ტესტოსტერონი* ორალურად აქტიური არ არის. სხვა სასქესო სტეროიდების მსგავსად, *ტესტოსტერონიც* სწრაფად შეიწოვება და არაქატიურ პროდუქტებად მეტაბოლიზდება, რომლებიც ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. *ტესტოსტერონის* C17-ესთერები (მაგ.: *ტესტოსტერონის ციპიონატი* ან *ენანტანი*) ინტრამუსკულური ინექციის სახით გამოიყენება [შენიშვნა: ესთერიფიცირებული ლიპიდების დამატება ზრდის ჰორმონის ლიპოფილურობას, რითიც ახანგრძლივებს მის მოქმედებას]. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე *ტესტოსტერონის* ტრანდერმული ემპლასტრო, ადგილობრივი გელი და ბუკალური ტაბლეტები. **სურათზე 26.12** მოცემულია *ტესტოსტერონის* ინექციისა და ტრანდერმული ემპლასტროს შედეგად განვითარებული განსხვავებული კონცენტრაციები ჰიპოგონადური მამაკაცების პლაზმაში. *ტესტოსტერონისა* და *მისი ესთერების* ანდროგენული და ანაბოლური აქტივობის ფარდობა ტოლია 1:1.
- ტესტოსტერონის ნაწარმები:** *ტესტოსტერონის* 17 α პოზიციის ალკილაცია ჰორმონის ორალურად მიღების საშუალებას იძლევა. ბუნებრივ ანდროგენებთან შედარებით, *ფლუოქსიმესტერონის* მსგავს პრეპარატებს უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. *ფლუოქსიმესტერონი* ეფექტურია ორალურად მიღების შემდეგ და მისი ანდროგენული და ანაბოლური აქტივობის ფარდობა ტოლია 1:2. *ტესტოსტერონის* მეორე ორალურად აქტიური ნაწარმის, *ოქსანდროლონის*, ანაბოლური აქტივობა 3-13-ჯერ აჭარბებს *ტესტოსტერონის* ანაბოლურ აქტივობას. 17 α – ალკილირებულ ანდროგენებთან ასოცირებულია ღვიძლისმიერი არასასურველი მოვლენები.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

- ქალებში:** ანდროგენები იწვევს მასკულინიზაციას, აკნეს, სახეზე თმინობას, ხმის დაბოხებას, მამაკაცის ტიპის სიმელოტესა და კუნთების ზედმეტად განვითარებას. შესაძლოა, გამოვლინდეს მენსტრუალური ციკლის დარღვევები. მდე-



სურათი 26.12

ა. ანდროგენების შეყვანის გზები და მათი განშლა ორგანიზმში.

IM – ინტრამუსკულური.

ბ. ჰიპოგონადურ მამაკაცებში ტესტოსტერონის ინექციის ან ტრანდერმული ემპლასტროს გზით შეყვანილი ტესტოსტერონის კონცენტრაცია შრატში. ყვითელი ზოლით აღნიშნულია ნორმალური დონის მერყეობის დაბალი და მაღალი ლიმიტი.



დროებითი სქესის ნაყოფის ვირილიზაციის რისკის გამო, ტესტოსტერონი ორსულებს არ ენიშნებათ.

2. **მამაკაცებში:** ანდროგენების სიჭარბემ შეიძლება გამოიწვიოს პრიადიზმი, იმპოტენცია, სპერმატოგენეზის დაქვეითება და გინეკომასტია. აგრეთვე, შესაძლოა გამოვლინდეს ქალებში აღწერილი კოსმეტიკური ცვლილებები. ანდროგენები წინამდებარე ჯირკვლის ზომაში ზრდასაც უწყობს ხელს.
3. **ბავშვებში:** ანდროგენები იწვევს არანორმალურ სექსუალურ მომწიფებასა და ზრდის შეფერხებას. ეს უკანასკნელი ეპიფიზური ფირფიტების ნაადრევი დახურვის შედეგია.
4. **ზოგადი ეფექტები:** ანდროგენები ზრდის შრატის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონეს და აქვეითებს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაციას. არ არის ცნობილი განაპირობებს თუ არა ლიპიდური პროფილის ეს ცვლილებები გულის დაავადების რისკის ზრდას. ანდროგენები აკავებს სითხეს და იწვევს შეშუპებას.
5. **ათლეტებში:** ათლეტების მიერ ანაბოლური სტეროიდების [მაგ.: დეჰიდროეპიანდროსტერონი (DHEA)] გამოყენება იწვევს გრძელი ძვლების ეპიფიზების ნაადრევი დახურვას, რაც აჩერებს ზრდის პროცესს და აფერხებს განვითარებას. ახალგაზრდა ათლეტების მიერ ანაბოლური სტეროიდების მაღალი დოზებით გამოყენება იწვევს სათესლე ჯირკვლების ზომის შემცირებას, ღვიძლის დაზიანებას, აგრესიულ ქცევას, ფსიქიურ აშლილობასა და ზემოთ აღწერილ მრავალ დარღვევას.

ე. ანტიანდროგენები

ანტიანდროგენები გავლენას ახდენს მამაკაცის ჰორმონალურ აქტივობაზე. ისინი თრგუნავს ანდროგენების სინთეზს, ან აინჰიბირებს მათ რეცეპტორებს. *ფინასტერიდი* და *დუტასტერიდი* აინჰიბირებს 5-ალფა-რედუქტაზას, რის შედეგადაც დიჰიდროტესტოსტერონის (DHT) პროდუქციაც ქვეითდება. ეს პრეპარატები წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ ინიშნება (**იხ. 32-ე თავი**). ანტიანდროგენები, *ფლუტამიდი*, *ბიკალუტამიდი*, *ენზალუტამიდი* და *ნილოუტამიდი* ანდროგენების კონკურენტული ანტაგონისტებია და ისინი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალო ეფექტური ორალური საშუალებებია (**იხ. 46-ე თავი**).

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

26.1. 53 წლის ქალი უჩივის მენოპაუზასთან ასოცირებულ ვაზომოტორულ სიმპტომებს. ანამნეზში მას არ აღენიშნება არც ქრონიკული დაავადებები არც ქირურგიული ჩარევა. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს მას?

- ა. კონიუგირებული ესტროგენის ვაგინალური კრემი;
- ბ. ესტრადიოლის ტრანსდერმული ემპლასტრო;
- გ. ესტრადიოლი და მედროქსიპროგესტერონი ორალურად;
- დ. მედროქსიპროგესტერონის აცეტატის ინექცია.

26.2. ოსტეოპოროზის გამო, 70 წლის ქალს უტარდება მკურნალობა რალოქსიფენით. რომელი დაავადების განვითარების რისკი ემუქრება ამ ავადმყოფს?

- ა. სარძევე ჯირკვლის კიბო;
- ბ. საშვილოსნოს კიბო;
- გ. ვენების თრომბოზი;
- დ. ჰიპერქოლესტეროლეμία.

26.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი ორალური კონტრაცეპტივი ენიშნება ქალს, რომელსაც აკნე აღენიშნება?

- ა. ეთინილ ესტრადიოლი/ლევონორგესტრელი;
- ბ. ეთინილ ესტრადიოლი/ნორეთინდრონის აცეტატი;
- გ. ეთინილ ესტრადიოლი/ნორგესტიმატი;
- დ. ულიპრისტალი.

26.4. კონტრაცეპციის მიზნით 26 წლის ქალს უკეთდება მედროქსიპროგესტერონის აცეტატის ინექცია. თუ იგი გადაწყვეტს კონტრაცეპციის ამ მეთოდის ხანგრძლივად გამოყენებას, რომელი არასასურველი მოვლენის განვითარებაა მოსალოდნელი?

- ა. ჰიპერკალემია;
- ბ. მამაკაცთა მსგავსად თმის გაცვენა;
- გ. ოსტეოპოროზი;
- დ. სხეულის წონის კლება.

სწორი პასუხია გ. ესტროგენის ვაგინალური კრემი მენოპაუზასთან ასოცირებული ვაგინალური სიმპტომების (მაგ.: საშოს ატროფია) სამკურნალოდ ინიშნება. პაციენტს ჰისტერექტომია არ აქვს ჩატარებული, ამიტომ ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის თავიდან აცილების მიზნით, პროგესტინთან (მედროქსიპროგესტერონი) ერთად აუცილებელია ესტროგენის დანიშვნაც. არ შეიძლება მხოლოდ ესტროგენის პრეპარატის დანიშვნა (მაგ.: ესტრადიოლის ტრანსდერმული ემპლასტრო). მედროქსიპროგესტერონის აცეტატის ინექცია კონტრაცეპციის მიზნით ინიშნება.

სწორი პასუხია გ. რალოქსიფენი ზრდის ვენური თრომბოემბოლიზმის რისკს. ესტროგენისა და ტამოქსიფენისაგან განსხვავებით, რალოქსიფენი არ ზრდის სარძევე ჯირკვლისა და საშვილოსნოს კიბოს რისკს. იგი აქვეითებს სარძევე ჯირკვლის კიბოს რისკსა და დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის დონეს.

სწორი პასუხია გ. პროგესტინებს, ლევონორგესტრელსა და ნორეთინდრონის აცეტატს ანდროგენული აქტივობაც ახასიათებს და შესაძლოა, ხელი შეუწყოს აკნეს. ნორგესტიმატს ნაკლებად ახასიათებს ანდროგენული აქტივობა, ამიტომ ამ პაციენტს უმჯობესია ეს კომბინაცია დაენიშნოს. ულიპრისტალი გადაუდებელი კონტრაცეპტივია და იგი არ გამოიყენება რეგულარული კონტრაცეპციისთვის.

სწორი პასუხია გ. მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი ზრდის ოსტეოპოროზისა და ძვლის მოტეხილობების რისკს. ამ მიზეზის გამო დაუშვებელია მისი 2 წელზე ხანგრძლივად გამოყენება. იგი იწვევს სხეულის წონის მომატებას და არა კლებას. პასუხებში მოცემული სხვა ეფექტები მედროქსიპროგესტერონის აცეტატისთვის დამახასიათებელი არ არის.

თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონები

კარენ ვალენი

I. შესავალი

თირკმელზედა ჯირკვალის წარმოდგენილია ქერქითა და ტვინოვანი შრით. ტვინოვანი შრე კატექოლამინებს ასეკრეტირებს. წიგნის ამ თავში განხილულია თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი, რომელიც ასინთეზირებს სტეროიდული ჰორმონების ორ ძირითად ჯგუფს – ადრენოკორტიკოსტეროიდებსა (გლუკოკორტიკოსტეროიდები და მინერალოკორტიკოიდები **სურათი 27.1**) და ადრენალურ ანდროგენებს. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი სამ ძირითად ზონად არის დაყოფილი. თითოეული მათგანი ქოლესტერინისგან წარმოქმნის სხვადასხვა სტეროიდულ ჰორმონს (**სურათი 27.2**). გარეთა ზონა (*zona glomerulosa*) მინერალოკორტიკოიდებს წარმოქმნის (მაგ.: ალდოსტერონს), რომელიც წყალ-მარილოვანი ცვლის რეგულირებაზეა პასუხისმგებელი. ალდოსტერონის პროდუქცია უშუალოდ რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის მეშვეობით რეგულირდება (**იხ. მე-17 თავი**). შუა შრე (*zona fasciculata*) წარმოქმნის გლუკოკორტიკოიდებს (მაგ.: კორტიზოლს), რომელიც მონაწილეობს მეტაბოლიზმსა და სტრესის მიმართ რეზისტენტობაში. შიდა შრე (*zona reticularis*) ასეკრეტირებს ადრენალურ ანდროგენებს (ანდროგენების შესახებ ინფორმაციისთვის **იხ. 26-ე თავი**). ორ შიდა ზონასა და გარკვეულწილად, გარეთა ზონასაც, ჰიპოფიზის ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი აკონტროლებს [ACTH; მას *კორტიკოტროპინი*ც ეწოდება]. იგი ჰიპოთალამუსის კორტიკოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონის [CRH; მას *კორტიკოტროპინ-რელიზინგ ფაქტორი*ც ეწოდება] საპასუხოდ გამოთავისუფლდება. გლუკოკორტიკოიდები უკუკავშირის პრინციპით არეგულირებს ამ პროცესს: ისინი ინჰიბირებენ კორტიკოტროპინისა და კორტიკოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონის სეკრეციას.

II. კორტიკოსტეროიდები

კორტიკოსტეროიდები უკავშირდება სამიზნე უჯრედების სპეციფიკურ, უჯრედშიდა ციტოპლაზმურ რეცეპტორებს. გლუკოკორტიკოიდული რეცეპტორები ფართოდ არის გავრცელებული სხეულში, ხოლო მინერალოკორტიკოიდული რეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია ექსკრეტორულ ორგანოებში

27

კორტიკოსტეროიდები

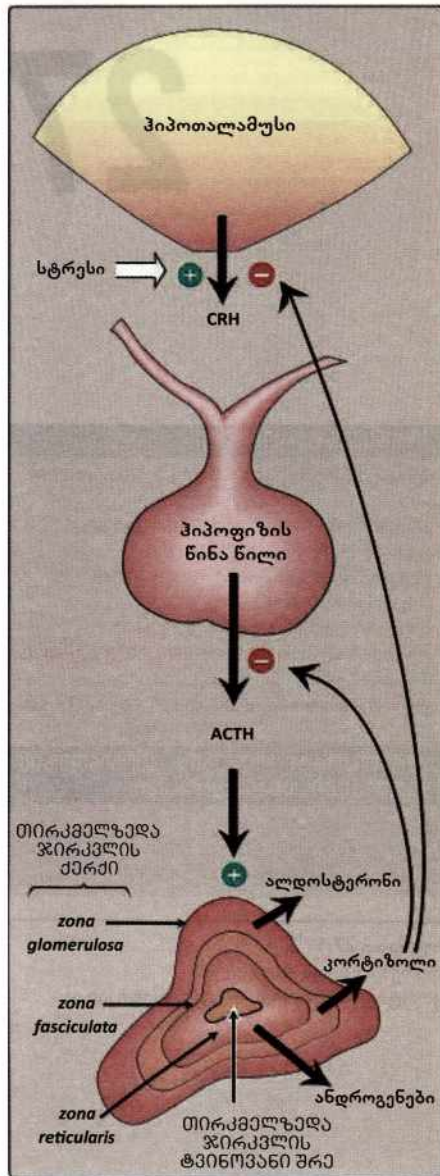
ბეტამეთაზონი ცალესტრონი, დიჰიდროკორტიზონი, კორტიზონი კორტიკოსტერონის აცეტატი დექსამეთაზონი დეკადრონი ფლუდროკორტიზონი ფლორინაფი ჰიდროკორტიზონი მეთილპრედნიზოლონი მადროლი პრედნიზოლონი რაბაპადი, პედიპაპადი პრედნიზონი ტრიამცინოლონი კანალოზი, ნაზაპორტი, არისტოსანინი

ადრენოკორტიკოიდების ბიოსინთეზის ან ფუნქციის ინჰიბიტორები

ეპლერენონი ინსარა კეტოკონაზოლი ნიზორალი სპირონოლაქტონი ალდაქტონი

სურათი 27.1

თირკმელზედა ჯირკვლის კორტიკოსტეროიდების კლასიფიკაცია.



სურათი 27.2

კორტიკოსტეროიდების სეკრეციის რეგულაცია.

ACTH-ადრენოკორტიკო-ტროპული ჰორმონი.

CRH-კორტიკოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონი.

(თირკმელებში, კოლინჯში, სანერწყვე და საოფლე ჯირკვლებში). თავის ტვინში ნაპოვნია რეცეპტორის ორივე ტიპი. დიმერიზაციის შემდეგ რეცეპტორ-ჰორმონის კომპლექსი ამუშავებს კო-აქტივატორ (ან კო-რეპრესორულ) ცილებს და გადაადგილდება ბირთვისკენ, სადაც გენის პრომოუტერ ელემენტს უკავშირდება. იგი ასრულებს ტრანსკრიფციის ფაქტორის მოვალეობას და ქსოვილების მიხედვით, ან რთავს (კო-აქტივატორთან კომპლექსი), ან კი თიშავს (კო-რეპრესორთან კომპლექსი) გენებს (სურათი 27.3). ეფექტის ამ მექანიზმით განხორციელებას დრო ესაჭიროება, თუმცა, გლუკოკორტიკოიდების ზოგიერთი სხვა ეფექტი დაუყოვნებლივ ვლინდება (მაგ.: კატექოლამინების მიერ ბრონქების გლუვი კუნთის მომადუნებელი ეფექტის მოდულირება). ამ თავში განხილულია კორტიკოსტეროიდების ზოგიერთი ჩვეული ეფექტი და და მათი თერაპიული გამოყენება.

ა. გლუკოკორტიკოიდები

კორტიზონი ადამიანის ძირითადი გლუკოკორტიკოიდია. ჩვეულებრივ, მისი პროდუქცია ორმაგი ხასიათისაა – დილის ადრეულ საათებში ახასიათებს პიკი, შემდგომი დაქვეითებითა და მეორე, უფრო დაბალი პიკით, რომელიც გვიან შუადღისას ვითარდება. სეკრეციაზე გავლენას ახდენს ისეთი ფაქტორები, როგორიც არის სტრესი და სისხლში მოცირკულირე სტეროიდები. კორტიზონს მრავალი, ამასთანავე ერთმანეთის გამომრიცხავი ეფექტი ახასიათებს. ზოგადად, ნებისმიერი გლუკოკორტიკოიდი იწვევს:

1. ნორმალური საშუაშალო მეტაბოლიზმის ხელის შეწყობას:

გლუკოკორტიკოიდები ხელს უწყობს გლუკონეოგენეზს, რადგან პროვოცირებს ღვიძლისა და თირკმელების მიერ ამინომჟავების დიდი რაოდენობით მიტაცებას და აძლიერებს გლუკონეოგენეზში მონაწილე ფერმენტების აქტივობას. ისინი ასტიმულირებს ცილების კატაბოლიზმს (ღვიძლის გარდა) და ლიპოლიზს, რის შედეგადაც ხელს უწყობს გლუკოზის სინთეზისათვის საჭირო, ე.წ. სამშენებლო ბლოკებისა და ენერგიის წარმოქმნას [შენიშვნა: გლუკოკორტიკოიდების უკმარისობამ შესაძლოა, ჰიპოგლიკემია გამოიწვიოს (მაგ.: სტრესის პერიოდში ან შიმშილის დროს)].

2. სტრესის მიმართ რეზისტენტობის გაზრდას:

გლუკოკორტიკოიდები ზრდის გლუკოზის დონეს პლაზმაში და ამარაგებს ორგანიზმს სტრესის (მაგ.: ტრავმა, შიში, ინფექცია, სისხლდენა, მძიმე დაავადება და ა.შ.) გადალახვისთვის აუცილებელი ენერგიით.

3. სისხლის უჯრედებზე გავლენას პლაზმაში:

გლუკოკორტიკოიდები ამცირებს ეოზინოფილების, ბაზოფილების, მონოციტებისა და ლიმფოციტების რაოდენობას პერიფერიულ სისხლში, რადგან იწვევს მათ გადანაწილებას ცირკულაციიდან ლიმფოიდურ ქსოვილში. ამ ეფექტისაგან განსხ-

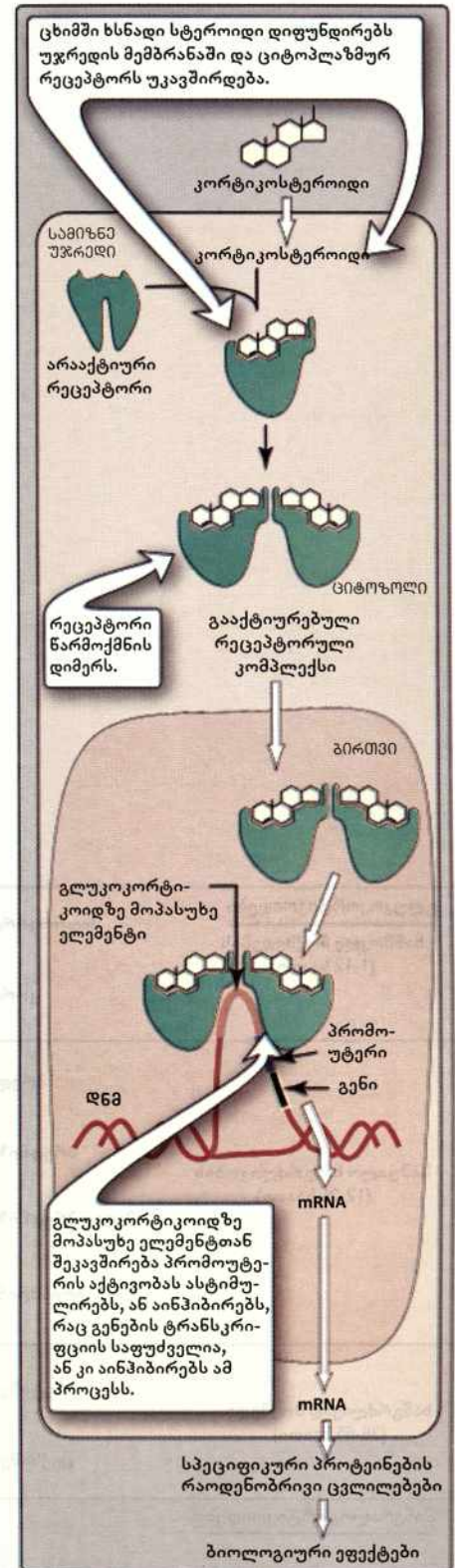
ვაგებით, ისინი ზრდის ჰემოგლობინის, ერითროციტების, თრომბოციტებისა და პოლიმორფონუკლეური ლეიკოციტების რაოდენობას სისხლში.

4. ანთების სანინალმდეგო აქტივობა: გლუკოკორტიკოიდების ყველაზე მნიშვნელოვანი თერაპიული თვისებები ანთებადი საპასუხო რეაქციის მნიშვნელოვნად შემცირება და იმუნური სისტემის ძლიერი სუპრესიაა. გლუკოკორტიკოიდების ამ თერაპიული ეფექტის საფუძველი რამდენიმე მექანიზმია. ცნობილია, რომ გარკვეულ ფუნქციას ასრულებს მოცირკულირე ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება. გარდა ამისა, გლუკოკორტიკოიდები მიტოგენებსა და ანტიგენებზე ლეიკოციტებისა და მაკროფაგების რეაგირების უნარსაც აინჰიბირებს. ისინი პროანთებადი ციტოკინების პროდუქციასაც აქვეითებს. ამ პროცესში მონაწილეობს, აგრეთვე, ფოსფოლიპაზა A_2 -ის არაპირდაპირი ინჰიბიცია (ლიპოკორტინის სტეროიდ-განპირობებული მომატება), რაც ასოცირებულია მემბრანების ფოსფოლიპიდებიდან არაქიდონის მუჟვას (პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების პრეკურსორის) გამოთავისუფლების შეწყვეტასთან. გლუკოკორტიკოიდების ანთების სანინალმდეგო ცენტრალურ ეფექტად სწორედ პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების სინთეზის დაქვეითება განიხილება. და ბოლოს, გლუკოკორტიკოიდები თრგუნავს ანთებად რეაქციას პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების მემბრანების სტაბილიზაციისა და ჰისტამინის გამოთავისუფლების შემცირების გზით.

5. გავლენა სხვა სისტემებზე: გლუკოკორტიკოიდების დონის მატება სისხლში ამცირებს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის წარმოქმნას უკუკავშირის მექანიზმით, რაც გლუკოკორტიკოიდებისა და თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის სინთეზის ინჰიბირებას განაპირობებს. გარდა ამისა, კორტიზოლის ადეკვატური დონე აუცილებელია ნორმალური გლომერულური ფილტრაციის შესანარჩუნებლად. კორტიკოსტეროიდების გავლენა სხვა სისტემებზე ძირითადად არასასურველ მოვლენებთან არის ასოცირებული (იხ. ქვემოთ „არასასურველი მოვლენები“).

ბ. მინერალოკორტიკოიდები

მინერალოკორტიკოიდები აკონტროლებს წყლისა და ელექტროლიტების (განსაკუთრებულად ნატრიუმისა და კალიუმის) შემცველობას ორგანიზმში. ალდოსტერონი თირკმელების დისტალურ მილაკებსა და შემკრებ სადინარზე მოქმედებს და იწვევს ნატრიუმის, ბიკარბონატისა და წყლის რეაბსორბციას. ამავე დროს, ალდოსტერონი ამცირებს კალიუმის რეაბსორბციას, რომელიც შემდგომში H^+ -სთან ერთად იკარგება შარდით. ალდოსტერონით განპირობებულ ნატრიუმის რეაბსორბცია მიმდინარეობს, აგრეთვე, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვან



სურათი 27.3

გლუკოკორტიკოიდების მიერ გენების რეგულაცია.

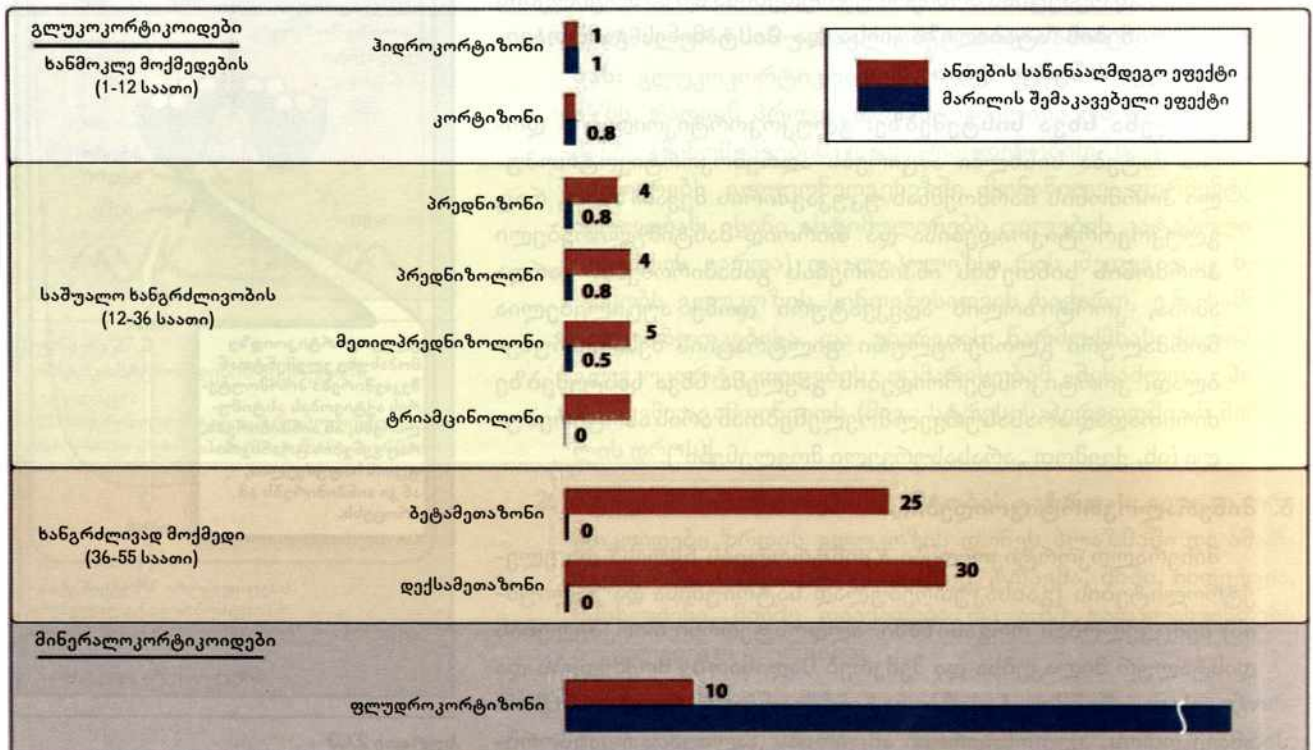
ბ. წ. იოსელიანი
სურათი 27.3 გლუკოკორტიკოიდების მიერ გენების რეგულაცია.

გარსში, საოფლე და სანერწყვე ჯირკვლებში [შენიშვნა: ალდოსტერონის დონის ზრდამ შესაძლოა, გამოიწვიოს ალკალოზი და ჰიპოკალემია, ხოლო ნატრიუმისა და წყლის შეკავება კი ასოცირებულია სისხლის მოცულობის მატებასა და ჰიპერტენზიასთან. ჰიპერალდოსტერონიზმის სამკურნალოდ სპირონოლაქტონი გამოიყენება. ალდოსტერონის სამიზნე უჯრედები შეიცავს მინერალოკორტიკოიდულ რეცეპტორებს, რომლებიც ჰორმონთან გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორების მსგავსად ურთიერთქმედებს.

გ. კორტიკოსტეროიდების თერაპიული გამოყენება

ხელმისაწვდომია გლუკოკორტიკოიდების ნახევრად სინთეზური რამდენიმე ანალოგი. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდება ანთების საწინააღმდეგო ძალით, ნატრიუმის რეაბსორბციის უნარითა და მოქმედების ხანგრძლივობით (**სურათი 27.4**). კორტიკოსტეროიდები გამოიყენება ჩანაცვლებითი თერაპიისათვის, მძიმე ალერგიული რეაქციების, ასთმის, რევმატოიდური ართრიტისა და სხვა ანთებადი დაავადებების, აგრეთვე, ზოგიერთი სიმსივნის სამკურნალოდ.

1. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის პირველადი უკმარისობის (ადისონის დაავადება) ჩანაცვლებითი თერაპია: ამ დაავადების მიზეზი თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის დისფუნქციაა (კორტიკოტროპინის (ACTH) ორგანიზმ-



სურათი 27.4

ზოგიერთი ბუნებრივი და სინთეზური კორტიკოსტეროიდის ფარმაკოლოგიური ეფექტები და მოქმედების ხანგრძლივობა. ყველა აქტივობა შედარებულია ჰიდროკორტიზონის აქტივობასთან, რაც პირობითად 1-ის ტოლია.

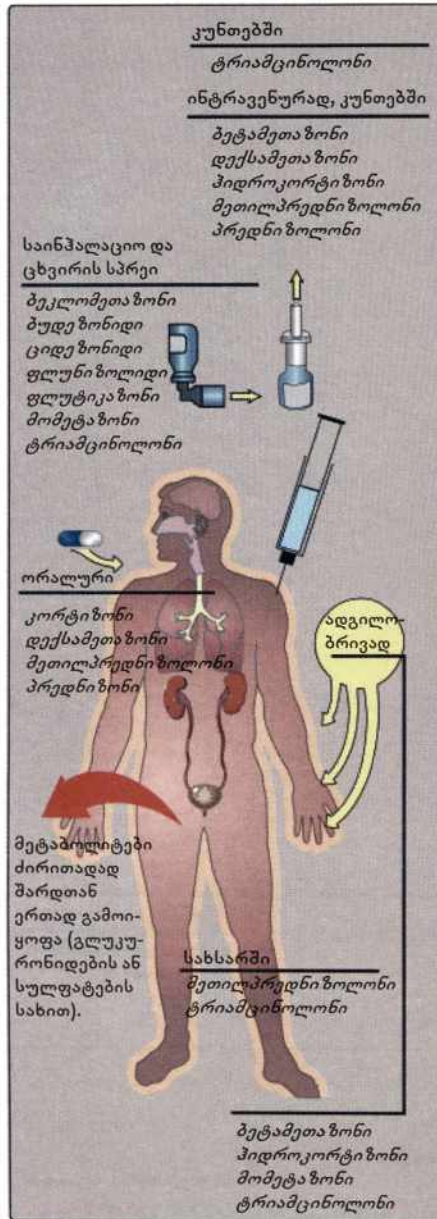
ში შეყვანას არ მოჰყვება საპასუხო რეაქცია). ამ დეფიციტის შესავსებად ბუნებრივი კორტიზოლის ანალოგი, *ჰიდროკორტიზონი*, გამოიყენება. ამგვარი მკურნალობის გარეშე პაციენტი შესაძლოა დაიღუპოს. *ჰიდროკორტიზონის* სადღეღამისო დოზა სამად იყოფა: სადღეღამისო დოზის ორი მესამედი დილის საათებში ინიშნება, ხოლო ერთი მესამედი კი შუადღისას [შენიშვნა: დოზირების ამგვარი რეჟიმის მიზანია კორტიზოლის სეკრეციისთვის დამახასიათებელი ნორმალური ცირკადული რიტმის იმიტაცია]. მინერალოკორტიკოიდური უკმარისობის შესავსებად საჭირო ხდება ძლიერი სინთეზური მინერალოკორტიკოიდის (რომელსაც გარკვეული გლუკოკორტიკოიდული აქტივობაც ახასიათებს), *ფლუდროკორტიზონის*, გამოყენება.

2. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის მეორადი ან მესამეული უკმარისობის ჩანაცვლებითი თერაპია: ამ სახის უკმარისობა განპირობებულია ან ჰიპოთალამუსის მიერ კორტიკოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონის (CRH), ან კი ჰიპოფიზის მიერ *კორტიკოტროპინის* პროდუქციის დეფექტით [შენიშვნა: ამ მდგომარეობების დროს თირკმელზედა ჯირკვალში მინერალოკორტიკოიდების სინთეზი გაცილებით ნაკლებად ითრგუნება (გლუკოკორტიკოიდებთან შედარებით)]. ორგანიზმში *კორტიკოტროპინის* (ACTH) შეყვანას თირკმელზედა ჯირკვლის საპასუხო რეაქცია მოჰყვება, რაც ადრენალური კორტიკოსტეროიდების სინთეზისა და გამოთავისუფლების გაზრდით ვლინდება. ამ სახის უკმარისობის სამკურნალოდაც *ჰიდროკორტიზონი* გამოიყენება.

3. კუშინგის სინდრომის დიაგნოსტიკა: კუშინგის სინდრომის დროს მიმდინარეობს გლუკოკორტიკოსტეროიდების ჰიპერსეკრეცია (ჰიპერკორტიზოლიზმი), რომლის მიზეზია ან ჰიპოფიზის წინა ნილის მიერ კორტიკოტროპინის გაძლიერებული გამოთავისუფლება, ან კი თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნე [შენიშვნა: გლუკოკორტიკოიდების მაღალი დოზებით ხანგრძლივი მკურნალობა ხშირად ასოცირებულია კუშინგის იატროგენულ სინდრომთან]. კუშინგის სინდრომის დიაგნოზის დასასმელად საზღვრავენ კორტიზოლის დონეს (შარდში, პლაზმაში და ნერწყვში), ან აკეთებენ *დექსამეტაზონის* სუპრესიულ სინჯს. გლუკოკორტიკოიდების ეს სინთეზური ანალოგი ინჟექს კორტიზოლის გამოთავისუფლების დაქვეითებას ნორმალურ ინდივიდებში, კუშინგის სინდრომის დროს კი ამგვარი სუპრესია არ ხდება.

4. თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზიის ჩანაცვლებითი თერაპია: დაავადებათა ეს ჯგუფი ვითარდება თირკმელზედა ჯირკვლის ერთი, ან მეტი, სტეროიდის სინთეზში მონაწილე ფერმენტების დეფექტის შედეგად. თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენების ქარბი პროდუქციის გამო, ეს მდგომარეობა ქალებში ვირილიზა-





სურათი 27.5

კორტიკოსტეროიდების ორგანიზმში შეყვანისა და ელიმინაციის გზები.

ციას იწვევს. ამ დროს საჭიროა კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონისა (CRH) და კორტიკოტროპინის (ACTH) გამოთავისუფლების სუპრესია, რისთვისაც რეკომენდებულია კორტიკოსტეროიდების საკმარისი დოზით მკურნალობა. ეს მეთოდი თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ ანდროგენების წარმოქმნასაც აქვეითებს. ჩანაცვლებითი მკურნალობისთვის ჰორმონის არჩევანი დამოკიდებულია სპეციფიკური ფერმენტის დეფექტზე.

5. ანთების სიმპტომური მკურნალობა: გლუკოკორტიკოიდები მნიშვნელოვნად ამცირებს ანთებადი პროცესის მანძივსტაციას (მაგ.: რევმატიდულ და ოსტეოართრიტულ ანთებებს, აგრეთვე, კანის ანთებას), მათ შორის ანთებადი უბნის სინითლეს, შეშუპებას, სიმზურვალესა და ტკივილს. ისინი მნიშვნელოვანია, როგორც ასთმის მდგრადი მიმდინარეობის შესანარჩუნებლად ისე, ასთმისა და ნანლაგების ანთებადი აქტიური დაავადების გამწვავების მკურნალობისთვის. არაანთებადი დარღვევის გამწვავების დროს (მაგ.: ოსტეოართრიტი) კორტიკოსტეროიდები უშუალოდ სახსარში შეჰყავთ, თუმცა, ამ დაავადების განკურნება კორტიკოსტეროიდებით არ ხერხდება.

6. ალერგიის მკურნალობა: გლუკოკორტიკოიდები ალერგიული რინიტის, წამლებისა და შრატისმიერი, აგრეთვე, სისხლის ტრანსფუზიის შედეგად განვითარებული ალერგიული რეაქციების სიმპტომური მკურნალობისათვის გამოიყენება [შენიშვნა: სასუნთქ სისტემაზე ადგილობრივი ეფექტის მისაღწევად ტრიამცინოლონი და სხვ. (სურათი 27.5) ადგილობრივად, ინჰალაციური გზით გამოიყენება, განსაზღვრულ-დოზიანი დისპენსერების მეშვეობით. ეს მეთოდი მინიმუმამდე ამცირებს სისტემური მოვლენების რისკსა და პაციენტების მიერ ორალური სტეროიდების გამოყენების საჭიროებას].

7. ფილტვების მომწიფების დაჩქარება: დღენაკლულ ახალშობილებში მნიშვნელოვანი სამედიცინო პრობლემაა რესპირატორული დისტრეს სინდრომი. ფილტვის მომწიფებას ნაყოფის კორტიზოლი არეგულირებს, აქედან გამომდინარე, ორსულს, ნაადრევი მშობიარობის შემთხვევაში, 48 საათის განმავლობაში, ინტრამუსკულურად ენიშნება ბექლომეტაზონი ან დექსამეტაზონი; ეს ხელს უწყობს ნაყოფის ფილტვების მომწიფებას.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

1. აბსორბცია და მეტაბოლიზმი: ორალური პრეპარატები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან კარგად შეიწოვება. შესაძლოა, სელექციური ნაერთების ინტრავენურად და ინტრამუსკულურად გამოყენება. ზოგიერთი მათგანი სახსრებშიც (მაგ.: ართრიტის დროს) შეჰყავთ. მათ ადგილობრივად (თვალი,

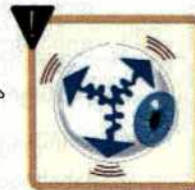
ყური), ან ინჰალაციურადაც იყენებენ (სურათი 27.5). ადგილობრივად, ან ინჰალაციური გზით მიღებული გლუკოკორტიკოსტეროიდების გარკვეული ნაწილი შეიწოვება, ამიტომ მუდმივი გამოყენებისას არსებობს ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის სუპრესიის რისკი. შენოვილი გლუკოკორტიკოიდების 90%-ზე მეტი პლაზმის ცილებს უკავშირდება, უმეტესი ნაწილი კორტიკოსტეროიდ-შემაკავშირებელ გლობულინს, უფრო მცირე ნაწილი კი ალბუმინს. კორტიკოსტეროიდების მეტაბოლიზმში ღვიძლის მიკროსომული ოქსიდაციური ფერმენტები მონაწილეობს. ამ გზით მიღებული მეტაბოლიტები გლუკურონის მჟავასთან ან სულფატთან კონიუგირდება, ხოლო წარმოქმნილი პროდუქტები კი ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა [შენიშვნა: ღვიძლის დისფუნქციის დროს გლუკოკორტიკოიდების ნახევარდაშლის პერიოდი შესაძლოა, მნიშვნელოვნად გახანგრძლივდეს]. *პრედნიზონი* ის



ბავშვებში აქვეითებს
ზრდის პროცესის



გლუკომა



სხეულის ცხიმის
ცენტრიკენული
გადანაწილება



კალციუმის უარყოფითი
ბალანსი



ჭრილობის შეხორცების
პროცესის დაქვეითება



ოსტეოპოროზი

ინფექციის
რისკის გაზრდა

დიაბეტის
რისკის ზრდა



მადის მომატება



ემოციური
დარღვევები



ჰიპოკალემია

ჰიპერტენზია

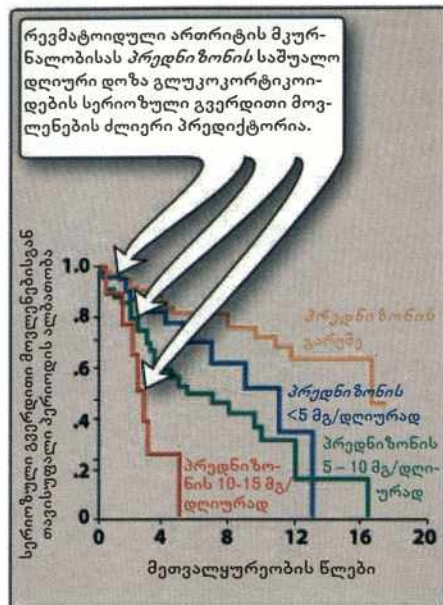


პერიფერიული
შეშუპება



სურათი 27.6

კორტიკოსტეროიდების ხანგრძლივი გამოყენების შედეგად ხშირად განვითარებული მოვლენები.



სურათი 27.7

სერიოზული გვერდითი მოვლენებისგან თავისუფალი პერიოდის აღბათობა რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობისას პრედნიზონის განსხვავებული დოზით.

ერთადერთი გლუკოკორტიკოსტეროიდია, რომელიც ორსულობის პერიოდში გამოყენებისას გავლენას არ ახდენს ნაყოფზე. იგი პრო-ნამალია და ნაყოფის ღვიძლი მას აქტიურ ნაერთად, პრედნიზოლონად, ვერ გარდაქმნის, დედის ორგანიზმში წარმოქმნილი პრედნიზოლონი კი პლაცენტის ფერმენტების მიერ კვლავ პრედნიზონად გარდაიქმნება.

2. **დოზები:** ადრენოკორტიკული სტეროიდების დოზების შერჩევისას ექიმმა მრავალი ფაქტორი უნდა გაითვალისწინოს, მათ შორის, პრეპარატის გლუკო- და მინერალოკორტიკოიდული აქტივობა, მოქმედების ხანგრძლივობა, პრეპარატის ტიპი, სტეროიდის ორგანიზმში შეყვანის დრო და თარიღი. მაგ.: სტეროიდის მაღალი დოზების ხანგრძლივად გამოყენებისას (2 კვირაზე მეტი პერიოდი) ითვალისწინება ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძი. ამ გვერდითი მოვლენის თავიდან აცილების მიზნით ხელსაყრელია ადრენოკორტიკული სტეროიდების ალტერნატიულ დღეებში გამოყენების რეჟიმი. ეს განრიგი ნამლისგან თავისუფალ დღეებში ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის აღდგენა/ფუნქციონირების საშუალებას იძლევა.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

კორტიკოსტეროიდების ხანგრძლივი გამოყენებისთვის დამახასიათებელი არასასურველი მოვლენები მოცემულია **სურათზე 27.6**. არასასურველი მოვლენები დამოკიდებულია დოზაზე. მაგ.: რევმატოიდული ართრიტის დროს პრედნიზონის დღიური დოზა არასასურველი მოვლენების ძლიერი პრედიქტორია (**სურათზე 27.7**). გლუკოკორტიკოიდების ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა ოსტეოპოროზი, რადგან ისინი თრგუნავს კალციუმის ნაწლავურ აბსორბციას, არღვევს ძვლის წარმოქმნის პროცესს და ამცირებს სასქესო ჰორმონების სინთეზს. პრევენციის მიზნით პაციენტებმა უნდა მიიღონ კალციუმისა და ვიტამინ D-ს შემცველი საკვები დანამატები. შესაძლებელია, აგრეთვე, ოსტეოპოროზის სამკურნალო პრეპარატების, ბისფოსფონატების გამოყენებაც [შენიშვნა: მადის მომატება ყოველთვის არ ვლინდება, თუმცა სიმსივნის სამკურნალო ქიმიოთერაპიულ რეჟიმში პრედნიზონის ჩართვის ერთ-ერთ მიზეზი სწორედ მისი ეს თვისებაა]. კორტიკოსტეროიდების მაღალი დოზებით გამოყენებისას ვლინდება კუშინგის-მსგავსი კლასიკური სინდრომი (სხეულის ცხიმის რედისტრიბუცია, სახის შეშუპება, ჰირსუტიზმი და მადის მომატება). კორტიკოსტეროიდებით ხანგრძლივი მკურნალობისას იზრდება კატარაქტის განვითარების რისკი. აგრეთვე, ვითარდება ჰიპერგლიკემია, რაც ასოცირებულია დიაბეტის განვითარებასთან. დიაბეტის შემთხვევაში აუცილებელია სისხლში გლუკოზის დონის ხშირი მონიტორინგი და დიაბეტის სამკურნალო საშუალებებისა და მათი დოზების ზუსტად შერჩევა. შერეული ფუნქციის ღვიძლის ოქსიდაზების მაინდუცირებელ

ან მაინჰიბირებელ საშუალებებთან ერთად გლუკოკორტიკოიდების გამოყენებისას აუცილებელია მათი დოზების გადასინჯვა. ჰიპოკალემიის განვითარების შემთხვევაში, კალიუმის შემცველი საკვები დანამატები გამოიყენება. ადგილობრივმა მკურნალობამ შესაძლოა, გამოიწვიოს კანის ატროფია, ექიმოზი, ნითელი სტრიები, დერმატოზი და კატარაქტა.

ვ. წამლის მიღების სწრაფად შეწყვეტით განპირობებული მოვლენები

კორტიკოსტეროიდების მიღების სწრაფად შეწყვეტა სერიოზული პრობლემაა: თუ პაციენტს მკურნალობის პროცესში განუვითარდა ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის სუპრესია, კორტიკოსტეროიდების მიღების სწრაფად შეწყვეტამ შესაძლოა, გამოიწვიოს თირკმელზედა ჯირკვლის მწვავე უკმარისობა, რაც ხშირად ლეტალური გამოსავლითაც მთავრდება. ამ ფაქტის, აგრეთვე, წამლის მიმართ ფსიქოლოგიური დამოკიდებულების განვითარებისა და წამლის მიღების შეწყვეტით განპირობებული ძირითადი დაავადების მიმდინარეობის დამძიმების ალბათობის გამო, პრეპარატის დოზა თანდათან უნდა შემცირდეს, ინდივიდუალურად, შესაძლოა „მცდელობისა და შეცდომების“ გზით. ამ პროცესის მიმდინარეობისას აუცილებელია პაციენტის მეთვალყურეობა.

ზ. ადრენოკორტიკოიდების ბიოსინთეზის ინჰიბიტორები

თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდების სინთეზის ინჰიბიტორების უნარით რამდენიმე ნივთიერება ხასიათდება. მათ შორის, *კეტოკონაზოლი*, *სპირონოლაქტონი* და *ეპლერენონი*.

- 1. კეტოკონაზოლი:** სოკოვანი ინფექციის სამკურნალო საშუალება *კეტოკონაზოლი* ნებისმიერი სასქესო და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონის სინთეზის ძლიერი ინჰიბიტორია. იგი კუშინგის სინდრომის სამკურნალოდ გამოიყენება.
- 2. სპირონოლაქტონი:** ეს ანტიჰიპერტენზული საშუალება მინერალოკორტიკოიდული რეცეპტორის კონკურენტული ანტაგონისტია და იგი აინჰიბირებს ნატრიუმის რეაბსორბციას თირკმელებში. მას, აგრეთვე, ალდოსტერონისა და ტესტოსტერონის სინთეზის დათრგუნვის უნარი ახასიათებს. იგი ალდოსტერონიზმის სანინაალმდეგო ეფექტური საშუალებაა და ამიტომ შეიძლება მისი გამოყენება განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის სამკურნალო სტანდარტულ წამლებთან ერთად. სპირონოლაქტონი ქალებში ჰირსუტიზმის სამკურნალოდაც ინიშნება, სავარაუდოდ, თმის ფოლიკულის ანდროგენული რეცეპტორთან ურთიერთქმედებაზე ზემოქმედების გამო. სპირონოლაქტონისთვის დამახასიათებელი არასასურველი მოვლენებია ჰიპერკალემია, გინეკომასტია, მენსტრუალური დარღვევები და გამონაყარი კანზე.



სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

27.1. შეარჩიეთ სწორად დაწყვილებული თირკმელზედა ჯირკვლის ზონა და მის მიერ სეკრეტირებული ნივთიერება.

- ა. თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრე – კორტიკოტროპინი;
- ბ. *Zona fasciculata* — კორტიზოლი;
- გ. *Zona glomerulosa* — ანდროგენები;
- დ. *Zona reticularis* — კატექოლამინები.

27.2. ქვემოთ ჩამოთვლილი დაავადებებიდან რომლის სამკურნალოდ არ გამოიყენება კორტიკოსტეროიდი?

- ა. ადისონის დაავადება;
- ბ. ალერგიული რინიტი;
- გ. კუშინგის სინდრომი;
- დ. ნაწლავების ანთებადი დაავადება;
- ე. რევმატიოიდიული ართრიტი.

27.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი არასასურველი მოვლენებიდან რომელი არ არის დამახასიათებელი გლუკოკორტიკოსტეროიდებისათვის?

- ა. გლაუკომა;
- ბ. ინფექციის რისკის გაზრდა;
- გ. ჰიპოტენზია;
- დ. ემოციური დარღვევა;
- ე. პერიფერიული შეშუპება.

3. **ეპლერენონი:** ეპლერენონი სპეციფიკურად უკავშირდება მინერალოკორტიკოიდულ რეცეპტორს და იგი ალდოსტერონის ანტაგონისტია. სპირონოლაქტონისაგან განსხვავებით, ეპლერენონი არ იწვევს გინეკომასტიას, რაც მისი სპეციფიკურობით აიხსნება. ნებადართულია ეპლერენონის გამოყენება ჰიპერტენზიისა და განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით მიმდინარე გულის უკმარისობის სამკურნალოდ.

სწორი პასუხია ბ. თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრე ასეკრეტირებს კატექოლამინებს. კორტიკოტროპინი ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონია. *Zona glomerulosa*-ს პროდუქტია ალდოსტერონი, ხოლო *Zona reticularis*-ის კი ანდროგენები.

სწორი პასუხია გ. კუშინგის სინდრომის დროს გლუკოკორტიკოიდების ჭარბი სეკრეცია მიმდინარეობს. ამ სინდრომის დიაგნოზის დასასამართლად (და არა სამკურნალოდ) დექსამეტაზონის სინჯი გამოიყენება. კუშინგის სინდრომის სამკურნალოდ მიმართავენ ქირურგიულ მეთოდს, ან იყენებენ გლუკოკორტიკოიდების სეკრეციის დამთრგუნველ საშუალებებს (მაგ.: კეტოკონაზოლი და სხვა საშუალებები). კორტიკოსტეროიდები მოიხმარება პასუხებში მოცემული სხვა ნებისმიერი დაავადების მართვისათვის.

სწორი პასუხია გ. გლუკოკორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა იწვევს ჰიპერტენზიას და არა ჰიპოტენზიას. პასუხებში მოცემული სხვა ყველა მოვლენა გლუკოკორტიკოიდების გვერდითი მოვლენებია.

27.4. ოსტეოპოროზი გლუკოკორტიკოიდების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი არასასურველი გვერდითი მოვლენაა. გლუკოკორტიკოიდების რომელი თვისებით არის ეს განპირობებული?

- ა. კალციუმის ექსკრეციის გაზრდა;
- ბ. კალციუმის აბსორბციის ინჰიბირება;
- გ. ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის სტიმულაცია;
- დ. პროსტაგლანდინების პროდუქციის დაქვეითება;
- ე. კოლაგენის სინთეზის დაქვეითება.

27.5. ასთმის ბავშვს კორტიკოსტეროიდების ინჰალაციური პრეპარატის მაღალი დოზებით უტარდება ეფექტური მკურნალობა. ქვემოთ ჩამოთვლილი არასასურველი მოვლენებიდან რომელია განსაკუთრებით შემავსოთებელი?

- ა. ჰიპოგლიკემია;
- ბ. ჰირსუტიზმი;
- გ. ზრდის სუპრესია;
- დ. კუშინგის სინდრომი;
- ე. კატარაქტის განვითარება.

27.6. ბავშვს დაუსვეს თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზიის დიაგნოზი. აღნიშნეთ ამ მდგომარეობის სამკურნალო ეფექტური მეთოდი.

- ა. გლუკოკორტიკოსტეროიდების გამოყენება;
- ბ. ანდროგენების ანტაგონისტების გამოყენება;
- გ. კორტიზოლის სინთეზის სუპრესიის მიზნით კეტოკონაზოლის გამოყენება;
- დ. თირკმელზედა ჯირკვლის ქირურგიული გზით ამოკვეთა;
- ე. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გამოყენება.

27.7. ადისონის დაავადების სამკურნალოდ პაციენტი იღებს ჰიდროკორტიზონს, მაგრამ მას კვლავ აღენიშნება ჰიპონატრემია და დეჰიდრატაცია. აღნიშნეთ პრეპარატი, რომელიც უნდა დაემატოს ამ პაციენტის მკურნალობის რეჟიმს.

- ა. დექსამეთაზონი;
- ბ. ფლუდროკორტიზონი;
- გ. პრედნიზონი;
- დ. ტრიამცინოლონი.

სწორი პასუხია ბ. გლუკოკორტიკოიდებით განპირობებული ოსტეოპოროზი ასოცირებულია კალციუმის აბსორბციის ინჰიბირებასა და ძვლის ფორმაციის დაქვეითებასთან. ამ მდგომარეობის დროს რეკომენდებულია კალციუმისა და ვიტამინ D-ს, ბისფოსფონატების ან ოსტეოპოროზის სამკურნალო სხვა ეფექტური საშუალებების გამოყენება. გლუკოკორტიკოიდები იწვევს ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის სუპრესიას (და არა სტიმულაციას). გლუკოკორტიკოიდების მიერ პროსტაგლანდინების სინთეზის დათრგუნვა გავლენას არ ახდენს ძვლის ფორმაციაზე.

სწორი პასუხია გ. კორტიკოსტეროიდები აფერხებს ძვლის ზრდას. მათი მუდმივი გამოყენება თრგუნავს ზრდის პროცესს, ამიტომ შესაძლოა, გამოვლინდეს ზრდის შეფერხება. აუცილებელია ძვლის ხაზობრივი ზრდის პერიოდული მონიტორინგი. ჰიპერგლიკემია (და არა ჰიპოგლიკემია) კიდევ ერთი არასასურველი მოვლენაა, ხოლო რაც შეეხება ჰირსუტიზმს, კუშინგის სინდრომსა და კატარაქტას, ისინი ბავშვის მიერ ინჰალაციური გზით მიღებული დოზებისთვის დამახასიათებელი არ არის.

სწორი პასუხია ა. ახალშობილებსა და ბავშვებში საკმაოდ გავრცელებული დარღვევაა თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლაზია. კორტიზოლის სინთეზის დაქვეითება იწვევს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის წარმოქმნის ინჰიბირებას უკუკავშირის პრინციპით და მისი გამოთავისუფლების დაქვეითებას, რის გამოც იზრდება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის წარმოქმნის ინტენსივობა. თავისთავად ეს იწვევს ადრენალური ანდროგენებისა და მინერალოკორტიკოიდების დონის მატებას. მკურნალობის მიზანია უკუკავშირზე დაფუძნებული რეგულაციის აღდგენა, რისთვისაც გლუკოკორტიკოიდები გამოიყენება, მაგ.: ჰიდროკორტიზონი (ახალშობილებში) ან პრედნიზონი. პასუხებში ჩამოთვლილი მკურნალობის სხვა რეჟიმები არ არის მართებული.

სწორი პასუხია ბ. ჰიპონატრემიისა და დეჰიდრატაციის თავიდან ასაცილებლად საჭიროა მაღალი მინერალოკორტიკოიდული აქტივობით გამორჩეული კორტიკოსტეროიდის გამოყენება. პასუხებში მოცემულ პრეპარატებს შორის ყველაზე მაღალი მინერალოკორტიკოიდული აქტივობით ფლუდროკორტიზონი ხასიათდება.

27.8. გლუკოკორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის ქვემოთ ჩამოთვლილი სტრატეგიებიდან რომელი ვერ უზრუნველყოფს ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დათრგუნვის პრევენციას? .

- ა. ალტერნატიულ დღეებში მკურნალობის რეჟიმი;
- ბ. ადგილობრივი ან ინჰალაციური გზებით გამოყენება;
- გ. სიმპტომების მაკონტროლებელი უმდაბლესი დოზებით მკურნალობა;
- დ. დღიური დოზის ორი მესამედის დილით დანიშვნა, ერთი მესამედის კი შუადღისას.

27.9. ქვემოთ ჩამოთვლილი პაციენტებიდან რომელ პოპულაციას უნდა შეუწყდეს მკურნალობა გლუკოკორტიკოიდის დოზის თანდათანობითი კლებით, იმ მიზეზით, რომ მათ ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დათრგუნვის მაღალი რისკი აღენიშნება?

- ა. ასთმის გამწვავების გამო, პაციენტი 7 დღის განმავლობაში იღებს პრედნიზონს, დღიური დოზით 4 მგ.;
- ბ. რევმატოიდული ართრიტის გამო, პაციენტი 3 თვის განმავლობაში იღებს პრედნიზონს, დღიური დოზით 10 მგ.;
- გ. ალერგიული რინიტის გამო, პაციენტი 6 თვის განმავლობაში იღებს მომეტაზონის ადგილობრივ ფორმას, ცხვირის სპრეის;
- დ. ოსტეოართრიტის გამო, პაციენტი იღებს მეთილპრედნიზოლონის სახსარშიდა ინექციას.

27.10. ქვემოთ ჩამოთვლილი რომელი კორტიკოსტეროიდის გამოყენებაა მიზანშეწონილი მშობიარე ქალისთვის, ნაყოფის ფილტვის მომწიფების დასაჩქარებლად? .

- ა. ბეტამეტაზონი;
- ბ. ფლუდროკორტიზონი;
- გ. ჰიდროკორტიზონი;
- დ. პრედნიზონი.

სწორი პასუხია დ. დღიური დოზის ორი მესამედის დილით დანიშვნა, ერთი მესამედის კი შუადღისას კორტიზოლის ნორმალური დღიური სეკრეციის იმიტაციის საშუალებას იძლევა და არა ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დათრგუნვის პრევენციის. პასუხებში მოცემული მკურნალობის ყველა დანარჩენი მეთოდი ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დათრგუნვის პრევენციის სტრატეგიაა.

სწორი პასუხია ბ. ჩვეულებრივ, ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დათრგუნვა კორტიკოსტეროიდების მაღალი დოზებით 2 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ ვლინდება. მიუხედავად იმისა, რომ ასთმის პაციენტი იღებს პრედნიზონის მაღალ დოზას, მკურნალობის ხანმოკლე ხანგრძლივობის გამო ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დათრგუნვის რისკი დაბალია. ასევე დაბალია რისკი კორტიკოსტეროიდების ადგილობრივად გამოყენებისას (ნახალური სპრეი, ან სახსარშიდა ინექცია).

სწორი პასუხია ა. მშობიარობის წინ, ნაყოფის ფილტვის მომწიფების დასაჩქარებლად მიზანშეწონილია მაღალი გლუკოკორტიკოიდული აქტივობით გამორჩეული კორტიკოსტეროიდის გამოყენება. ბეტამეტაზონს მაღალი გლუკოკორტიკოიდული აქტივობა ახასიათებს და ამ კონტექსტში ერთ-ერთი რეკომენდებული პრეპარატია. მეორე რეკომენდებული პრეპარატი დექსამეტაზონია. ფლუდროკორტიზონს ძირითადად მინერალოკორტიკოიდული აქტივობა ახასიათებს და ამ სიტუაციაში მას არ იყენებენ. ჰიდროკორტიზონს ბეტამეტაზონზე გაცილებით დაბალი გლუკოკორტიკოიდული აქტივობით ხასიათდება. მართალია, პრედნიზონს ჰიდროკორტიზონზე მაღალი გლუკოკორტიკოიდული აქტივობა ახასიათებს, მაგრამ ნაყოფი მას აქტიურ ფორმად ვერ გარდაქმნის.

I. შესავალი

ტერმინი „სიმსუქნე“ სხეულის მასის ინდექსის 30კგ/მ^2 -მდე (ან უფრო მეტად) მომატებას გამოხატავს. სიმსუქნე ენერგიის დისბალანსზე მიუთითებს. უფრო მარტივად, ნიშნავს, რომ მიღებული კალორიები აჭარბებს დახარჯულ კალორიებს. ამჟამად შესწავლილია, რომ სიმსუქნეში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, ქცევა, კულტურა და სოციალურ-ეკონომიური სტატუსი. სიმსუქნის ფარმაცოლოგიურ მკურნალობას ის ინდივიდები საჭიროებენ, რომელთა სხეულის მასის ინდექსი 27-30-ზე მეტია და მინიმუმ ორი დაავადება აღენიშნებათ (მაგ.: ჰიპერტენზია ან დიაბეტი). **სურათზე 28.1** მოცემულია სიმსუქნის სამკურნალო საშუალებები.

სიმსუქნის სამკურნალო საშუალებების უმრავლესობა ხანმოკლე დროით ინიშნება, თუმცა ზოგიერთი ახალი საშუალება რეკომენდებულია სიმსუქნის ხანგრძლივად მართვისთვის. სიმსუქნის ხანმოკლე მართვის ძველი საშუალებები – *ფენტერმინი* და *დიეთილპროპიონი*, მაღის დამთრგუნველი პრეპარატებია (ანორექსანტები). ზოგადად, ჭარბწონიანი ადამიანები გაცილებით უფრო მეტ მაღის დამთრგუნველ საშუალებას იყენებენ, მაგრამ ისინი არალიცენზირებულია და წიგნის ამ თავში არ განიხილება (**იხ. მე-16 თავი**). უკვე რამდენიმე წელია, რაც ხელმისაწვდომია ლიპაზას ინჰიბიტორი *ორლისტატი*. ამ ფერმენტის სხვა ინჰიბიტორები მოხმარება ჯერ ოფიციალურად ნებადართული არ არის. არც თუ დიდი ხანია, რაც სიმსუქნის სამკურნალოდ გამოიყენება სეროტონინის აგონისტი *ლორკასერინი* და კომბინირებული პრეპარატი *ფენტერმინი/ტოპირამატი*. სიმსუქნის სამკურნალო საშუალება ეფექტურად იმ შემთხვევაში ითვლება, თუ იგი პლაცებოსთან შედარებით სხეულის წონას 5%-ზე მეტად აქვეითებს. ამ თავში განხილული სიმსუქნის სამკურნალო საშუალებების კლინიკურმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ ისინი სხეულის წონას აქვეითებს 5-10%-ით.

II. მაღის დამთრგუნველი საშუალებები (ანორექსანტები)

ფენტერმინი და *დიეთილპროპიონი* მაღის დამთრგუნველი საშუალებებია.

ა. მოქმედების მექანიზმი: *ფენტერმინი* ამალღებს ნეიროტრანსმიტერების, ნორეპინეფრინისა და დოპამინის დონეს

მაღის დამაქვეითებლები

დიეთილპროპიონი **ტანუსატი**
ფენტერმინი **ადიპაქს-P**

ლიპაზას ინჰიბიტორები

ორლისტატი **ალლი, ძსენიკალი**

სეროტონინის აგონისტები

ლორკასერინი **გალსიქი**

კომბინირებული პრეპარატები

ფენტერმინი/ტოპირამატი **ქსიშია**

სურათი 28.1

სიმსუქნის სამკურნალო საშუალებები.

თავის ტვინში. იგი ზრდის ნორეპინეფრინისა და დოპამინის გამოთავისუფლებას ნერვული ტერმინალებიდან და აინჰიბირებს მათ უკუმიტაცებას. ნორეპინეფრინზე *ამგვარად* მოქმედებს *დიეთილპროპიონი*. ამ პრეპარატების წონის დამატებითელი ეფექტის მიმართ ტოლერანტობა რამდენიმე კვირაში ვითარდება – წონის დაკლების მრუდზე იქმნება პლატო. პრეპარატების დოზის გაზრდა ვერ აღადგენს მათ ეფექტურობას, ამიტომ პლატოს მიღწევის შემთხვევაში რეკომენდებულია წამლის მიღების შეწყვეტა.

ბ. ფარმაკოკინეტიკა: *ფენტერმინის* ფარმაკოკინეტიკის შესახებ ხელმისაწვდომი ინფორმაცია მწირია. მისი აქტივობის ხანგრძლივობა ფარმაცევტულ პროდუქტზეა დამოკიდებული. ექსკრეციის ძირითადი ორგანო თირკმელებია. *დიეთილპროპიონი* სწრაფად შეიწოვება და მნიშვნელოვან პრესისტემურ ელიმინაციას ექვემდებარება. იგი აქტიურ მეტაბოლიტებს წარმოქმნის. *დიეთილპროპიონი* და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ძირითადად თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა. მეტაბოლიტების ნახევარდაშლის პერიოდი 4-8 საათია.

გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: წამლის მიმართ დამოკიდებულების განვითარების პოტენციალის გამო, მადის დამთრგუნველი საშუალებები კონტროლირებად სუბსტანციებად განიხილება. მათი ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია პირის სიმშრალე, თავის ტკივილი, უძილობა და ყაბზობა. ისინი იწვევს ტაქიკარდიასა და არტერიული წნევის მატებას. ამ არასასურველი გვერდითი მოვლენების გამო, ისინი არ ინიშნება არაკონტროლირებადი ჰიპერტენზიის, კარდიოვასკულური დაავადებების, არითმიის, გულის უკმარისობის ან ინსულტის დროს. დაუშვებელია მადის დამთრგუნველ საშუალებებთან ერთად მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორებისა და სხვა სიმპათომიმეტიური პრეპარატების დანიშვნა.

III. ლიპაზას ინჰიბიტორები

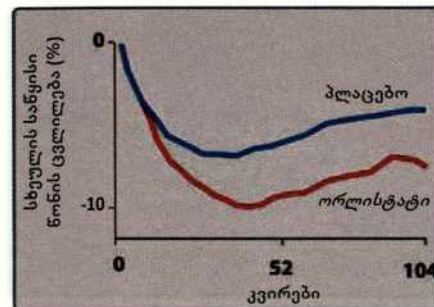
ორლისტატი ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ერთადერთი წევრია. იგი გამოიყენება სხეულის წონის დასაკლებად, ან შესანარჩუნებლად. *ორლისტატი* კლინიკური გამოყენება შეზღუდულია მისი არასასურველი გვერდითი მოვლენების გამო კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ.

ა. მოქმედების მექანიზმი: *ორლისტატი* პენტანოის მჟავას ეთერია. იგი აინჰიბირებს კუჭისა და პანკრეასის ლიპაზას და ხელს უშლის საკვებთან ერთად მიღებული ცხიმის პატარა მოლეკულებად დახლეჩას. *ორლისტატი* 30%-ით ამცირებს ცხიმის შეწოვას. ცხიმის შეწოვის დაქვეითებასთან ერთად მცირდება მიღებული კალორიების რაოდენო-

ბა, ეს კი წონის დაქვეითების ძირითადი მიზეზია. თუმცა, *ორლისტატთან* ასოცირებული, არასასურველი გვერდითი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, შესაძლოა, გარკვეულწილად განაპირობებდეს მიღებული საკვების საერთო რაოდენობის შემცირებას. **სურათზე 28.2** ნაჩვენებია *ორლისტატით* მკურნალობის ეფექტები.

ბ. ფარმაკოკინეტიკა: *ორლისტატი* ორალურად მიიღება ცხიმის შემცველი ნებისმიერი კვების შემდეგ. იგი მინიმალურად შეიწოვება და ძირითადად ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. თირკმელებისა და ღვიძლის დისფუნქციის დროს *ორლისტატის* დოზა კორექციას არ საჭიროებს.

გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: გვერდითი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ (ცხიმის ნვეთები ფეკალურ მასაში, მეტეორიზმი, დეფეკაციის შეუკავებლობა და გაძლიერება) *ორლისტატთან* ასოცირებული ყველაზე ხშირი გართულებაა. ამ მოვლენების შემსუბუქება შესაძლებელია ცხიმის შემცველი საკვების შეზღუდვით ან *ქოლესტირამინის* მიღებით. ძალზე იშვიათად *ორლისტატმა* შესაძლოა, გამოიწვიოს პანკრეატიტი ან ღვიძლის დაზიანება. უკუნაჩვენებია *ორლისტატის* გამოყენება ორსულობის, მალაბსორბციის სინდრომის, ან ქოლესტაზის დროს. პრეპარატი ხელს უშლის ცხიმში ხსნადი ვიტამინებისა და β -კაროტინის შეწოვას. აქედან გამომდინარე, პაციენტს უნდა დაენიშნოს A, D, E და K ვიტამინებისა და β -კაროტინის შემცველი ვიტამინების კომპლექსი. *ორლისტატისა* და ვიტამინების კომპლექსის მიღებას შორის აუცილებელია 2 საათიანი ინტერვალის დაცვა. *ორლისტატი* სხვა პრეპარატების შეწოვასაც უშლის ხელს, მაგ.: *ამიოდარონის*, *ციკლოსპორინისა* და *ლევოთიროქსინის*, ამიტომ მათი ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში, აუცილებელია ამ პრეპარატების კლინიკურ ეფექტურობაზე მეთვალყურეობა. გარდა ამისა, *ლევოთიროქსინისა* და *ორლისტატის* მიღებას შორის აუცილებელია სულ მცირე 4 საათიანი ინტერვალის დაცვა.



სურათზე 28.2
ორლისტატით მკურნალობის ეფექტები.

IV. სეროტონინის აგონისტები

სეროტონინის ახალი აგონისტი *ლორკასერინი* სელექციურად მოქმედებს სეროტონინულ 2C რეცეპტორზე (5-HT_{2C}). იგი წონის მუდმივად მართვისთვის მოიხმარება. უნინ, სეროტონინის აგონისტები წონის დასაკლებად გამოიყენებოდა, მაგრამ სიცოცხლისთვის საშიში გვერდითი მოვლენების გამო (მათ შორის გულის სარქვლოვანი აპარატის დაზიანება) ისინი ამოიღეს ფარმაცევტული ბაზრიდან. ვალდულოპათია, რომელიც იწვევს ფილტვისმიერ ჰიპერტენზიას, ასოცირებულია 5-HT_{2B} რეცეპტორებთან.

ა. მოქმედების მექანიზმი: *ლორკასერინი* სელექციურად ააქტიურებს 5-HT_{2C} რეცეპტორებს, რომლებიც მხოლოდ ცნს-



სურათი 28.3

ლორკასერინის მოქმედების მექანიზმი.
POMC – პრო-ოპიომელანოკორტინი.

შია აღმოჩენილი. ამ რეცეპტორების გააქტიურების შედეგია პრო-ოპიომელანოკორტინული ნეირონების სტიმულაცია, მელანოკორტინული რეცეპტორების გააქტიურება კი აქვეითებს მადას (სურათი 28.3). თუ მკურნალობის დაწყებიდან 12 კვირის შემდეგ სხეულის წონა 5%-ით მაინც არ მცირდება, წამლის მიღება უნდა შეწყდეს.

ბ. ფარმაკოკინეტიკა: ლორკასერინი ღვიძლში მეტაბოლიზდება და ორ არააქტიურ მეტაბოლიტს წარმოქმნის, რომლებიც ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. ღვიძლის მნიშვნელოვანი დისფუნქციის დროს ლორკასერინის უსაფრთხოება შესწავლილი არ არის, ხოლო თირკმელების უკმარისობის დროს ლორკასერინის დანიშვნა რეკომენდებული არ არის.

გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: გულისრევა, თავის ტკივილი, პირის სიმშრალე, თავბრუსხვევა, ყაბზობა და ძილიანობა ლორკასერინის ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია. ძალზე იშვიათად ვლინდება გუნება-განწყობის ცვლილება და სუიციდის მცდელობა. ზოგადად, სეროტონინის აგონისტები იწვევს სიცოცხლისთვის საშიშ გართულებებს – სეროტონინულ სინდრომსა და ნეიროლეფსურ ავთვისებიან ჰიპერთერმიას. ამის გამო, ლორკასერინით მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია პაციენტის მეთვალყურეობა. სეროტონინული სინდრომის მაღალი რისკის გამო დაუშვებელია ლორკასერინისა და ანტიდეპრესანტების (სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების, სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების, მბო-ს ინჰიბიტორებისა და სხვა სეროტონინერგული საშუალებების) ერთდროულად გამოყენება. როგორც აღინიშნა, 5-HT_{2B} რეცეპტორების აგონისტებთან ასოცირებულია ვალვულოპათია. მიუხედავად იმისა, რომ ლორკასერინი 5-HT_{2C} რეცეპტორების აგონისტია და კლინიკური კვლევების მიხედვით მას ეს გართულება არ აქვს დადასტურებული, მკურნალობის პერიოდში მაინც აუცილებელია პაციენტის გულმოდგინე მეთვალყურეობა. გულის უკმარისობის ანამნეზის დროს ეს პრეპარატი ძალზე ფრთხილად ინიშნება.

V. კომბინირებული პრეპარატები

სიმსუქნის ხანგრძლივი მკურნალობისთვის რეკომენდებულია ფენტერმინისა და ტოპირამატის კომბინირებული პრეპარატი. ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალების ტოპირამატის თავდაპირველი კვლევით გამოვლინდა, რომ ამ პრეპარატით მკურნალობის პერიოდში პაციენტები იკლებდნენ სხეულის წონას. ამ ფაქტმა მეორე კვლევას ჩაუყარა საფუძველი – ტოპირამატის გამოყენება სიმსუქნის საწინააღმდეგოდ. პრეპარატის სედაციური ეფექტის გასაანეიტრალეზად და სიმსუქნის საწინააღმდეგო ეფექტურო-

ბის გასაძლიერებლად *ტოპირამატს* დაემატა მასტიმულირებელი საშუალება *ფენტერმინი*. ამ კომბინირებული პრეპარატის დოზირება საფეხურებრივი ხასიათისაა – პაციენტის საპასუხო რეაქციის მიხედვით, დოზა იზრდება ყოველ 2 კვირაში ერთხელ. თუ პრეპარატის უმაღლესი დოზით მკურნალობის 12 კვირიანი პერიოდის შემდეგ სხეულის წონა 5%-ით მაინც არ მცირდება, წამლის მიღება უნდა შეწყდეს. აღსანიშნავია, რომ დაუშვებელია პრეპარატის მიღების სწრაფად შეწყვეტა, რადგან ამან შესაძლოა, გამოიწვიოს კრუნჩხვა.

ტოპირამატი ტერატოგენულია და ნაყოფის სიმახინჯეებს იწვევს, მათ შორის „მგლის ხახას“, ამიტომ დაუშვებელია ამ კომბინირებული პრეპარატის გამოყენება ორსულებისთვის. *ტოპირამატის* სხვა სერიოზული არასასურველი გვერდითი მოვლენებია პარესთეზია, სუიციდის მცდელობა და კოგნიტიური დისფუნქცია. კომბინირებული პრეპარატის *ფენტერმინის* კომპონენტი ასოცირებულია ტაქიკარდიასთან. მამს-ს ინჰიბიტორებთან ერთად *ფენტერმინის* გამოყენება დაკავშირებულია წამალთშორის ურთიერთქმედებასთან, კერძოდ, სეროტონინულ სინდრომთან. შარდმდენებთან ერთად გამოყენებისას იზრდება ჰიპოკალემიის რისკი. *ტოპირამატს* კარბოანჰიდრაზას საწინააღმდეგო სუსტი აქტივობაც ახასიათებს, ამიტომ კარბოანჰიდრაზას სხვა ინჰიბიტორებთან კომბინირებული გამოყენებისას იზრდება თირკმელების კენჭების განვითარების რისკი. *ტოპირამატი* აქვეითებს ორალური კონტრაცეპტივების ეფექტურობას, ამიტომ მაღალია არასასურველი ორსულობის რისკი (გასათვალისწინებელია აგრეთვე, ნაყოფის სიმახინჯის რისკიც).

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

28.1. 45 წლის ქალი საჭიროებს სიმსუქნის საწინააღმდეგო მკურნალობას. წარსულში მან მრავალჯერ დაიცვა სხვადასხვა დიეტა, მაგრამ ამას მნიშვნელოვანი შედეგი არ მოჰყოლია. იგი კვირაში ორჯერ ვარჯიშობს ფიტნესის ცენტრში 30-30 წთ-ის განმავლობაში და ცდილობს აკონტროლოს კვება. მისი სხეულის მასის ინდექსი 31-ის ტოლია. აღენიშნება დიაბეტი და არაკონტროლირებადი ჰიპერტენზია. რომელია ამ პაციენტისათვის საჭირო სიმსუქნის საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალება?

- ა. ფენტერმინი;
- ბ. ფენტერმინი/ტოპირამატი;
- გ. ორლისტატი;
- დ. დიეთილპროპიონი.

სწორი პასუხია გ. პასუხებში მოცემულ წამლებს შორის მხოლოდ ორლისტატი არ ზრდის გულის შეკუმშვათა სიხშირეს და არტერიულ წნევას.

28.2. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელი მოითხოვს მკურნალობის კურსში მულტივიტამინების ჩართვას?

- ა. ფენტერმინი;
- ბ. ფენტერმინი/ტოპირამატი;
- გ. ორლისტატი;
- დ. დიეთილპროპიონი;
- ე. ლორკასერინი.

სწორი პასუხია გ. ორლისტატი ხელს უშლის ცხიმში ხსნადი ვიტამინებისა და β-კაროტინის შეწოვას. აქედან გამომდინარე, პაციენტს უნდა დაენიშნოს ცხიმში ხსნადი ვიტამინებისა და β-კაროტინის შემცველი ვიტამინების კომპლექსი, ორლისტატის მიღებამდე 2 საათით ადრე, ან მიღებიდან 2 საათის შემდეგ.

28.3. 38 წლის ქარბი წონის მამაკაცს აღენიშნება დეპრესია. იგი საჭიროებს სიმსუქნის საწინააღმდეგო მკურნალობას, რადგან დიეტის დაცვამ და ფიზიკურმა დატვირთვამ შედეგი ვერ გამოიღო. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელი არ დაენიშნება ამ პაციენტს?

- ა. ფენტერმინი;
- ბ. ფენტერმინი/ტოპირამატი;
- გ. ორლისტატი;
- დ. დიეთილპროპიონი.
- ე. ლორკასერინი.

სწორი პასუხია ე. ლორკასერინთან ასოცირებულია სუიციდის მცდელობა, ამიტომ დეპრესიის დროს მისი დანიშვნა რეკომენდებული არ არის. გარდა ამისა, სავარაუდოა, რომ იგი იღებს დეპრესიის საწინააღმდეგო წამლებს, რომლებიც ზრდის სეროტონინის დონეს. ლორკასერინი სეროტონინული რეცეპტორების აგონისტია, ამიტომ ანტიდეპრესანტებთან ერთად მისი გამოყენებისას იზრდება სეროტონინული სინდრომის რისკი.

28.4. 27 წლის ქარბი წონის ახლად გათხოვილი ქალი საჭიროებს სიმსუქნის საწინააღმდეგო მკურნალობას. წონაში მომატებას იგი უკავშირებს ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებებს, ამიტომ მან მათი მიღება შეწყვიტა. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელი არ დაენიშნება ამ პაციენტს?

- ა. ფენტერმინი;
- ბ. ფენტერმინი/ტოპირამატი;
- გ. ორლისტატი;
- დ. დიეთილპროპიონი;
- ე. ლორკასერინი.

სწორი პასუხია ბ. დაუშვებელია ამ პრეპარატის ერთ-ერთი კომპონენტის, ტოპირამატის გამოყენება ორსულებისთვის, რადგან ტოპირამატი ტერატოგენულია და იწვევს ნაყოფის სიმახინჯეს. ამ პაციენტმა შეწყვიტა ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებების მიღება, ამიტომ საკმაოდ მაღალია მისი დაფეხმძიმების რისკი.

28.5. დამწყებმა ექიმმა ჩათვალა, რომ დასაშვებია ორლისტატის დანიშვნა 12 წლის ასაკს ზემოთ მოზარდებისათვის და ძალზე ხშირად იყენებს ორლისტატს ამ ასაკის პაციენტების სიმსუქნის სამკურნალოდ. სამწუხაროდ, ამ პაციენტების უმრავლესობა წყვეტს წამლის მიღებას მკურნალობას პირველივე თვეში წამლის გვერდითი მოვლენების გამოვლენის გამო. აღნიშნეთ ეს გვერდითი მოვლენები?

- ა. ტაქიკარდია;
- ბ. ვალვულოპათია;
- გ. სუიციდის მცდელობა;
- დ. ძილიანობა;
- ე. მეტეორიზმი.

სწორი პასუხია ე. მეტეორიზმი და დისკომფორტი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ ორლისტატის ძალზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია. ეს გვერდითი მოვლენები უხერხულობას უქმნის ახალგაზრდას და საკმაოდ რთულია მისი მართვა, ამიტომ მკურნალობის დაწყების წინ აუცილებელია პაციენტის ინფორმირება ამ გვერდითი მოვლენების შესახებ. შემანუხებელი მეტეორიზმის გამოვლენის შემთხვევაში პაციენტმა უნდა დაიცვას უცხიმო დიეტა, დასაშვებია ქოლესტირამინის გამოყენებაც. პასუხებში მოცემული გვერდითი მოვლენები დამახასიათებელია სიმსუქნის სამკურნალო სხვა საშუალებებისთვის, და არა ორლისტატისთვის.

სასუნთქი სისტემის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები

29

კაილ მელინ

I. შესავალი

სასუნთქი სისტემის დაავადებებს შორის ყველაზე გავრცელებულია ასთმა, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფშმდ) და ალერგიული რინიტი. ნებისმიერ ამ მდგომარეობას თან ახლავს შემანუხებელი ხველება, რომელიც შესაძლოა, პაციენტის ერთადერთი ჩივილი იყოს. ასთმა ქრონიკული დაავადებაა და მას სასუნთქი გზების ჰიპერმგრძნობელობა ახასიათებს. აშშ-ში ასთმა 25 მილიონ ადამიანს აღენიშნება. ყოველწლიურად, აშშ-ში ასთმის გამო 2 მილიონი ადამიანი მიმართავს გადაუდებელი თერაპიის განყოფილებას, 500 000 ადამიანი კი საჭიროებს ჰოსპიტალიზაციას. ყოველწლიურად 12 მილიონი ამერიკელი ავადდება ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით (ფშმდ), რომელსაც ემფიზემასა და ქრონიკულ ბრონქიტსაც უწოდებენ. სიკვდილიანობის მიხედვით, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფშმდ) მსოფლიოში მეოთხე ადგილზეა. ალერგიული რინიტი ძალზე ფართოდ გავრცელებული მდგომარეობაა. იგი მნიშვნელოვნად აუარესებს პაციენტის ცხოვრების ხარისხს. მას ახასიათებს თვალების ქავილი და ცრემლდენა, ცხვირიდან გამონადენი და არაპროდუქციული ხველება. ნებისმიერი ზემოთ ჩამოთვლილი მდგომარეობა ადეკვატურად იმართება კომბინირებული მიდგომით – ცხოვრების წესის შეცვლითა და მედიკამენტური მკურნალობით. რესპირატორული დარღვევების სამკურნალო საშუალებების ორგანიზმში შეყვანა შესაძლებელია როგორც ადგილობრივად (ცხვირის ლორწოვან გარსზე დატანებით, ინჰალაციით) ისე, სისტემურად (ორალური და პარენტერალური გზით). სისტემური გვერდითი მოვლენების მინიმუმამდე შემცირების თვალსაზრისით, უპირატესობა მკურნალობის ადგი-

ნაგალი	გამოყენების ჩვენება
ხანმოკლე მოქმედადის β₂-ადრენერგული აგონისტები	
ალბუტეროლი პრეინალი, პროპანთილი, ვენტოლინი	ასთმა, ფქოდ
ლევალბუტეროლი ქსოპინაქსი	ასთმა, ფქოდ
ხანგრძლივი მოქმედადის β₂-ადრენერგული აგონისტები	
არფორმოტეროლი ბროვანა	ფქოდ
ფორმოტეროლი ფორადილი, პარფორომისტი	ასთმა, ფქოდ
ინდაკატეროლი არკაპატა	ფქოდ
სალმეტეროლი სერავენტი	ასთმა, ფქოდ
საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდები	
ბექლომეთაზონი ბეკონეზი AQ, ქვარი	ალერგიული რინიტი, ასთმა, ფქოდ
ბუდეზონიდი პულმინორტი, რინოკორტი	ალერგიული რინიტი, ასთმა, ფქოდ
ციკლეზონიდი ალვესკო, ომნარის, ზატონა	ალერგიული რინიტი
ფლუტიკაზონი ფლონაზა, ფლოვენტი	ალერგიული რინიტი, ასთმა, ფქოდ
მომეტაზონი ასმანაქსი, ნაზონაქსი	ალერგიული რინიტი, ასთმა
ტრიამცინოლონი ნაზაკორტი AQ	ალერგიული რინიტი,
ხანგრძლივი მოქმედადის β₂-ადრენერგული აგონისტისა და კორტიკოსტეროიდის კომბინირებული პრეპარატები	
ფორმოტეროლი/ ბუდეზონიდი სიმპიკორტი	ასთმა, ფქოდ
ფორმოტეროლი/ მომეტაზონი დუღარა	ასთმა, ფქოდ
სალმეტეროლი/ ფლუტიკაზონი ადვანირი	ასთმა, ფქოდ
ვილანტეროლი/ფლუტიკაზონი ბრეო ელივტა	ფქოდ
ხანმოკლე მოქმედადის ანტიმუსკარინული აგონისტები	
იპრატროპიუმი ატროვენტი	ალერგიული რინიტი, ფქოდ
ხანგრძლივი მოქმედადის ანტიმუსკარინული აგონისტები	
აკლიდინიუმ ბრომიდი ტუდორა პრესინი	ფქოდ
ტიოტროპიუმი სპირივა	ფქოდ
ლეიკოტრინების გამომდინარეობის საშუალებები	
მონტელუკასტი სინგულარი	ასთმა, ალერგიული რინიტი
ზაფირლუკასტი აკოლასტი	ასთმა
ზილუეტონი ზიფლო CR	ასთმა
ანტიჰისტამინური (H₁-რაცეპტორების ბლოკატორები)	
აზელასტინი აზატინილინი, ასტავარო	ალერგიული რინიტი
ცეტირიზინი ზირტეკი	ალერგიული რინიტი
დესლორატადინი კლარინაქსი	ალერგიული რინიტი
ფექსოფენადინი ალერგა	ალერგიული რინიტი
ლორატადინი კლარინი	ალერგიული რინიტი
ალფა-ადრენერგული აგონისტები	
ოქსიმეტაზოლინი აფრინი, დრისტანი	ალერგიული რინიტი
ფენილეფრინი ნაოსინაფრინი, სუდაფადი PE	ალერგიული რინიტი
ფსედოეფედრინი სუდაფადი	ალერგიული რინიტი
ხველის სამკურნალო საშუალებები	
ბენზონატატი ტისალონ პარლან	ხველის დამთრგუნველი
კოდეინი (გუალფენეზინით) სხვადასხვა	ხველის დამთრგუნველი/ ამოსახველებელი
დექსტრომეთორფანი სხვადასხვა	ხველის დამთრგუნველი
დექსტრომეთორფანი (გუალფენეზინით) სხვადასხვა	ხველის დამთრგუნველი/ ამოსახველებელი
გუალფენეზინი სხვადასხვა	ამოსახველებელი
სხვა საშუალებები	
კრომოლინი ნაზალკრომი	ასთმა, ალერგიული რინიტი
ომალიზუმები ქსოლარი	ასთმა
როფლუმილასტი დალირასი	ფქოდ
თეოფილინი ელიქსიფილინი, თაუ-24, უნიფილი	ასთმა

სურათი 29.1

სასუნთქი სისტემაზე მოქმედი საშუალებები

ლობრივ მეთოდებს ენიჭება. სასუნთქი სისტემის ყველაზე გავრცელებული დაავადებების სამკურნალო საშუალებები მოცემულია **სურათზე 29.1**.

II. ასთმის სამკურნალო პირველი რიგის საშუალებები

ასთმა სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთებადი დაავადებაა. მას ახასიათებს ბრონქოკონსტრიქციის მწვავე ეპიზოდები, რაც იწვევს სუნთქვის გაძნელებას, ხველებას, გულ-მკერდზე მოჭერილობის შეგრძნებას, ქოშინსა და სუნთქვის გახშირებას.

ა. ასთმის პათოფიზიოლოგია

ასთმის დროს ვითარდება სასუნთქი გზების ობსტრუქცია, რომლის მიზეზიც ბრონქების გლუვი კუნთის შეკუმშვა, ბრონქების კედლის ანთება და ლორწოს ჭარბი სეკრეციაა (**სურათი 29.2**). ანთება იწვევს სასუნთქი გზების ჰიპერმგრძნობელობას, სუნთქვის შეზღუდვას და მასთან დაკავშირებულ სიმპტომებს. აღსანიშნავია, რომ დაავადებას ქრონიკული მიმდინარეობა ახასიათებს. ასთმური შეტევები შესაძლოა, გამოიწვიოს ალერგენთან კონტაქტმა ან გამღიზიანებლების შესუნთქვამ, ფიზიკურმა ვარჯიშმა, სტრესმა და სასუნთქი გზების ინფექციამ. **ფშმდ-ის**, ცისტური ფიბროზისა და ბრონქოექტაზიისგან განსხვავებით, ზოგადად, ასთმა პროგრესირებადი დაავადება არ არის (ანუ არ არის აუცილებელი, რომ დროთა განმავლობაში მან გამოიწვიოს სასუნთქი გზების მძიმე დაზიანება). თუმცა, არანამკურნალები ასთმა იწვევს სასუნთქი გზების რემოდელირებას, რის შედეგადაც მძიმდება მისი მიმდინარეობა, ხშირდება შეტევები და იზრდება ლეტალობის რისკი.

ბ. მკურნალობის მიზნები

ასთმის მკურნალობის ძირითადი მიზნებია დაავადების სიმპტომების ინტენსივობის შემცირება და გაიშვიათება, აგრეთვე, პაციენტისათვის ჩვეული, ნორმალური აქტივობის შენარჩუნება. ყველა პაციენტი საჭიროებს ასთმის მწვავე შეტევების „სწრაფად მომხსნელ“ საშუალებას. ასთმის ხანგრძლივად მაკონტროლებელი საშუალებები კი სასუნთქი გზების ანთების პრევენციისა და მკურნალობის მიზნით გამოიყენება. **სურათზე 29.3** მოცემულია დაავადების კლასიფიკაციის მიხედვით შერჩეული პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებები.

გ. β_2 -ადრენერგული აგონისტები

პირდაპირი მოქმედების ინჰალაციური β_2 აგონისტები ადუნებს სასუნთქი გზების გლუვ კუნთს. β_2 აგონისტი ძირითადად, ასთმის სიმპტომების სწრაფი მოხსნისთვის ინიშნება, თუმცა β_2 აგონისტი დამატებითი საშუალების სახით გამოიყენება დაავადების ხანგრძლივი კონტროლისათვისაც.



სურათი 29.2

ჯანმრთელი და ასთმით დაავადებული ინდივიდების ბრონქების შედარებითი დაზიანება

კლასიფიკაცია	ბრონქოპნოსტრიქცი- ული პაიზოლეგი	პიკოლომეტრიის ან სპირომეტრიის შედეგები	სანგრაძივი კონტროლი	სივამოვების სწრაფი მოხსნა
ხანგამოშვებითი	>კვირაში ორჯერ	თითქმის ნორმალ- ური*	არ საჭიროებს წამლის ყოველ- დღიურად მიღებას	ხანმოკლე მოქმედების β ₂ აგონისტი
მსუბუქი მდგრადი	<კვირაში ორჯერ (მა- გრამ არაყოველღიური)	თითქმის ნორმალ- ური*	საინჰალაციო კორტიკოსტე- როიდის დაბალი დოზა	ხანმოკლე მოქმედების β ₂ აგონისტი
ზომიერი მდგრადი	ყოველდღე	ნორმალური მაჩვენ- ებლის 60-80%	საინჰალაციო კორტიკოსტე- როიდის დაბალი დოზა + ხანგრ- ძლივად მოქმედი β ₂ აგონისტი ან საინჰალაციო კორტიკოსტეროი- დის საშუალო დოზა	ხანმოკლე მოქმედების β ₂ აგონისტი
ძირე მდგრადი	უწყვეტი	ნორმალური მაჩვენ- ებლის 60%-ზე ნაკ- ლები	საინჰალაციო კორტიკოსტე- როიდის საშუალო დოზა + ხან- გრძლივად მოქმედი β ₂ აგონისტი ან საინჰალაციო კორტიკოსტეროი- დის მაღალი დოზა + ხანგრძლი- ვად მოქმედი β ₂ აგონისტი	ხანმოკლე მოქმედების β ₂ აგონისტი

სურათი 29.3

ასთმის მკურნალობის გზამკვლევი. საჭიროებისას, შეტყვის სწრაფად მოხსნის მიზნით, ნებისმიერ პაციენტს ეძლევა ხანმოკლე მოქმედების ბეტა₂ აგონისტი. *მოსალოდნელი ნორმალური ფუნქციის 80% და მეტი.

1. **სიმპტომების სწრაფად მოხსნა:** ხანმოკლე მოქმედების β₂ აგონისტები (SABA) ძალზე სწრაფად იწყებს მოქმედებას (5-30 წთ) და მათი ეფექტი 4-6 საათის განმავლობაში გრძელდება. ისინი სწრაფად ხსნის მწვავე ბრონქოკონსტრიქციას, ამიტომ ბრონქოსპაზმის სიმპტომური მკურნალობისთვის გამოიყენება. ასთმით დაავადებულ ნებისმიერ პაციენტს უნდა დაენიშნოს ხანმოკლე მოქმედების ინჰალაციური β₂ აგონისტი. β₂ აგონისტებს არ ახასიათებს ანთების სანი-ნაალმდგო ეფექტი, ამიტომ დაუშვებელია ასთმის მდგრადი მიმდინარეობის მკურნალობა მხოლოდ ამ პრეპარატებით. ხანმოკლე მოქმედების β₂ აგონისტებით მონოთერაპია რეკომენდებულია ასთმის მსუბუქი, არაქრონიკული მიმდინარეობის, ან ვარჯიშით განპირობებული ბრონქოსპაზმის დროს. *ალბუტეროლი* და *ლევალბუტეროლი* პირდაპირი მოქმედების β₂ სელექციური აგონისტებია. ისინი უპირატე-სია იმის გამო, რომ განაპირობებს მაქსიმალურად მილ-წევად ბრონქოდილატაციას, ალფა ან β₁ რეცეპტორების სტიმულაციის გარეშე და, შესაბამისად, მინიმალური არა-სასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს (**იხ. თავი 6**). ორგანიზმში მათი ინჰალაციური (და არა სისტემური) გზით შეყვანა ამცირებს ისეთი არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკს, როგორებიც არის ტაქიკარდია, ჰიპერგლიკემია, ჰიპოკალემია და ჰიპომაგნემია. ისინი იწვევს ჩონჩხის კუნთების ტრემორს, რაც განპირობებულია β₂ რე-ცეპტორების აგზნებით.

2. ხანგრძლივი კონტროლი: სალმეტეროლი და ფორმოტეროლი ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტებია (LABA). ისინი ალბუტეროლის ქიმიური ანალოგებია. სალმეტეროლსა და ფორმოტეროლს ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს, რაც 12 საათიანი ბრონქოდილატაციის საშუალებას იძლევა. ორივე მათგანის ეფექტი გვიან ვლინდება, ამიტომ არ არის მიზანშეწონილი მათი გამოყენება ასთმის შეტევის სწრაფად მოხსნის მიზნით. არ არის სასურველი ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტებით მონოთერაპია. ისინი დამატებითი მკურნალობის სახით ინიშნება, ასთმის მაკონტროლებელ მედიკამენტებთან ერთად. საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდები (ICS) ასთმის ხანგრძლივი კონტროლის არჩევის პრეპარატებია. ასთმის ადეკვატური კონტროლისთვის, ისინი ხანგრძლივად მოქმედ β_2 აგონისტებთან ერთად გამოიყენება. ხელმისაწვდომია ხანგრძლივად მოქმედი ზოგიერთი β_2 აგონისტისა და საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდის კომბინირებული პროდუქტი (**სურათი 29.1**). ხანგრძლივად მოქმედ β_2 აგონისტებს სწრაფად მოქმედი β_2 აგონისტების მსგავსი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს.

დ. კორტიკოსტეროიდები

ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდები ნებისმიერი ხარისხის ასთმის (მსუბუქი, ზომიერი და მძიმე მდგრადი) სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია (**სურათი 29.3**). ინჰალაციური გზით გამოყენებული კორტიკოსტეროიდების ანთების საინალამდეგო ეფექტი უშუალოდ სასუნთქ გზებზე ვრცელდება. ამ ეფექტის მიზეზი მემბრანების ფოსფოლიპაზა A_2 -ის ინჰიბირება და არაქიდონის მჟავას გამონთავისუფლების პროცესის დათრგუნვაა (**სურათი 29.4**). კორტიკოსტეროიდების მოქმედების მექანიზმები დეტალურად განხილულია ნიგნის **27-ე თავში**. როგორც ბავშვებში ისე, მოზრდილებში ყველაზე ეფექტურად ასთმის ხანგრძლივი კონტროლი (ნებისმიერ სხვა მედიკამენტთან შედარებით) შესაძლებელია ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდებით. ანთებადი პროცესის ეფექტური კონტროლისთვის აუცილებელია გლუკოკორტიკოსტეროიდების რეგულარული გამოყენება. ასთმის მძიმე, მდგრადი მიმდინარეობა კი ორალური გლუკოკორტიკოსტეროიდების ხანმოკლე კურსით მკურნალობას საჭიროებს.

1. ფილტვებზე მოქმედება: საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდები არ ახდენს უშუალო გავლენას სასუნთქი გზების გლუვ კუნთზე. ისინი მოქმედებს ანთების კასკადზე (ეოზინოფილები, მაკროფაგები და T ლიმფოციტები) და ამ გზით ამცირებს სასუნთქ გზებში მიმდინარე ანთებით პროცესს – აქვეითებს ლორწოვანის შეშუპებასა და კაპილარების ჟონვადობას, ამასთანავე, აინჰიბირებს ლეიკოტრიენების გამონთავისუფლებას. რამდენიმე თვის განმავლობაში კორტიკოსტეროიდების რეგულარული გამოყენება ამცირებს

სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის მგრძნობელობას ისეთი მაპროვოცირებელი ფაქტორების მიმართ, როგორებიც არის ალერგენი, ლორწოვანის გამღიზიანებლები, ცივი ჰაერი და ვარჯიში.

2. ორგანიზმში შეყვანის გზა:

ა. ინჰალაცია: საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების შექმნამ მნიშვნელოვნად შეამცირა სისტემური კორტიკოსტეროიდების საჭიროება. თუმცა, წარმატების მისაღწევად დიდი მნიშვნელობა აქვს საინჰალაციო აღჭურვილობის სწორად შერჩევას (იხ. ქვეთავი ინჰალაციური აღჭურვილობების შესახებ).

ბ. ორალური/სისტემური: ასთმის მიმდინარეობის მძიმე ფორმის გამწვავების (ასთმური სტატუსი) დროს საჭირო ხდება *მეთილპრედნიზოლონის* ინტრავენური, ან *პრედნიზოლის* ორალური გამოყენება. ორალური *პრედნიზონის* ხანმოკლე კურსის დროს ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზის ღერძი ვერ ასწრებს დათრგუნვას, ამიტომ მკურნალობის დამთავრებისას არ იქმნება პრეპარატის დოზის ნელ-ნელა შემცირების საჭიროება. ორალური კორტიკოსტეროიდების გვერდითი მოვლენების განვითარების მაღალი ალბათობის გამო, სისტემური კორტიკოსტეროიდების მუდმივად გამოყენება რეკომენდებულია მხოლოდ ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების არაეფექტობის შემთხვევაში.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: სისტემურ გლუკოკორტიკოსტეროიდებს (ორალურს, ან პარენტერულს) მრავალი სერიოზული გვერდითი მოვლენა ახასიათებს (იხ. 27-ე თავი). საინჰალაციო გლუკოკორტიკოსტეროიდებს (განსაკუთრებით სპეისერით გამოყენებისას) კი ძალზე უმნიშვნელო არასასურველი სისტემური მოვლენები ვლინდება. საინჰალაციო ტექნიკის არასწორად გამოყენების შემთხვევაში შესუნთქული გლუკოკორტიკოსტეროიდის საკმაოდ დიდი ნაწილი რჩება პირის ღრუსა და ხახის ლორწოვანზე, ეს კი იწვევს ოროფარინგულ კანდიდიასა (ლოკალური იმუნოსუპრესიის გამო) და ხმის ჩახლეჩას. ამ არასასურველი მოვლენის თავიდან ასაცილებლად, აუცილებელია პირის ღრუს გამორეცხვა წყლით ინჰალატორის ყოველი გამოყენების შემდეგ.

III. ასთმის სამკურნალო ალტერნატიული საშუალებები

ეს წამლები ტრადიციული მკურნალობით ძნელად კონტროლირებადი ასთმის დროს ინიშნება. ამასთანავე, ხელსაყრელია მათი გამოყენება კორტიკოსტეროიდების მაღალი დოზებით მკურნალობის (ან ხანგრძლივი პერიოდით გამოყენების) გამო შექმნილი

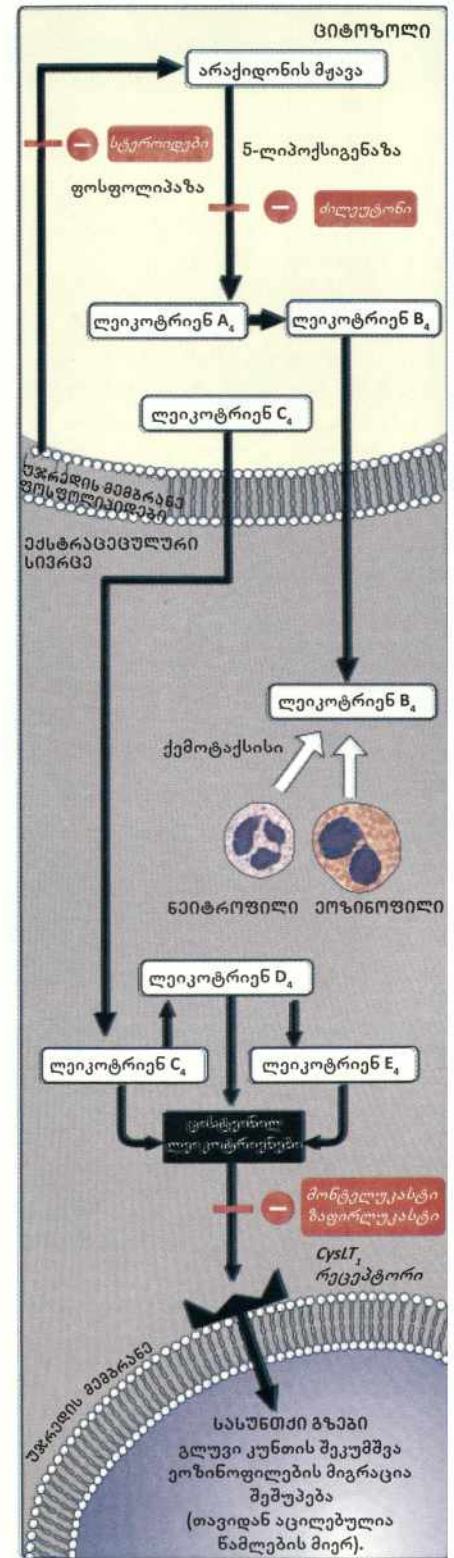
პრობლემების შემთხვევაშიც. ასთმის სამკურნალო ალტერნატიული საშუალებებით მონოთერაპია რეკომენდებული არ არის. ალტერნატიული საშუალებები ყოველთვის ინჰალაციურ კორტიკოსტეროიდებთან ერთად ინიშნება.

ა. ლეიკოტრიენების ანტაგონისტები

ლეიკოტრიენ (LT) B₄ და ცისტეინილ ლეიკოტრიენები LTC₄, LTD₄ და LTE₄ არაქიდონის მჟავას 5-ლიპოქსიგენაზური მეტაბოლიზმის შედეგად მიღებული პროდუქტებია. ისინი ანთების კასკადის ნაწილია. 5-ლიპოქსიგენაზა აღმოჩენილია მიელოიდური წარმოშობის უჯრედებში, მაგ.: პოზიერ უჯრედებში, ბაზოფილებში, ეოზინოფილებში და ნეიტროფილებში. LT B₄ ნეიტროფილებისა და ეოზინოფილების ძლიერი ქემოატრაქტანტია, ხოლო ცისტეინილ ლეიკოტრიენები კი იწვევს ბრონქების გლუვი კუნთის შეკუმშვას, აგრეთვე, ზრდის ენდოთელურ ჟონვადობასა და ლორწოს სეკრეციას. *ბილეუტონი* 5-ლიპოქსიგენაზას სელექციური და სპეციფიკური ინჰიბიტორია. იგი თრგუნავს როგორც LT B₄ ისე, ცისტეინილ ლეიკოტრიენების წარმოქმნას. *ზაფირლუკასტი* და *მონტელუკასტი* ცისტეინილ ლეიკოტრიენ-1 რეცეპტორის სელექციური ანტაგონისტებია, ამიტომ ისინი აინჰიბირებს ცისტეინილ ლეიკოტრიენების ეფექტებს (*სურათი 29.4*). სამივე პრეპარატი ასთმის სიმპტომების პრევენციისათვის ინიშნება. არც ერთი მათგანი არ გამოიყენება ბრონქოდილატაციის დაუყოვნებლივი საჭიროებისას. ლეიკოტრიენული რეცეპტორების ანტაგონისტები ეფექტურია ვარჯიშთან ასოცირებული ბრონქოკონსტრიქციის დროს.

1. **ფარმაკოკინეტიკა:** ლეიკოტრიენების ნებისმიერი ანტაგონისტი აქტიურია ორალურად მიღებისას, თუმცა აღსანიშნავია, რომ საკვებთან ერთად მიღებისას ქვეითდება *ზაფირლუკასტის* აბსორბცია. სამივე წამალი პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალი უნარით (>90%) გამოირჩევა. მათ მნიშვნელოვანი ლვიძლისმიერი მეტაბოლიზმი ახასიათებს. *ზილეუტონი* და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა, ხოლო *ზაფირლუკასტი* და *მონტელუკასტი* (და მათი მეტაბოლიტები) კი ექსკრეტირდება ნალექთან ერთად.

2. **არასასურველი მოვლენები:** სამივე პრეპარატის გამოყენებისას იზრდება ღვიძლის ფერმენტების დონე სისხლის შრატში. აქედან გამომდინარე, მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია რეგულარული მეთვალყურეობა ღვიძლის ფუნქციურ სინჯებზე, რადგან ღვიძლის ფერმენტების დონის 3-5-ჯერ გადაჭარბების შემთხვევაში (ნორმალური მაჩვენებლის მაღალ ზღვართან შედარებით) მკურნალობა უნდა შეწყდეს. სხვა არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი და დისპეპსია. *ზაფირლოუკასტი* აინჰიბირებს ციტოქრომ P450-ის სისტემის 2C8, 2C9 და 3A4 იზოენზიმებს, *ზილუეტონი* კი CYP1A2-ს.



სურათი 29.4

ლეიკოტრიენების მამოდულირებელი
საშუალებების მოქმედების ადგილები.
CysLT₁ - ცისტეინილლეიკოტრიენ-1.



ბ. კრომოლინი

კრომოლინი ანთების საწინააღმდეგო, ეფექტური პროფილაქტიკური საშუალებაა. იგი აინჰიბირებს პოზიერი უჯრედის დეგრანულაციას და, შესაბამისად, ჰისტამინის გამოთავისუფლების პროცესს. იგი მსუბუქი და მდგრადი მიმდინარეობის ასთმის სამკურნალო ალტერნატიული საშუალებაა. *კრომოლინი* არ არის ბრონქოდილატორი, ამიტომ ასთმის მწვავე შეტევის კუპირებისათვის არ ინიშნება. *კრომოლინი* ორგანიზმში ინჰალაციური ხსნარის სახით შეჰყავთ. ხანმოკლე ეფექტის გამო, *კრომოლინი* საჭიროებს დღეში სამ-ოთხჯერ გამოყენებას, რაც აძნელებს პაციენტის მიერ მკურნალობის რეჟიმის ზუსტად დაცვას, რეჟიმის დარღვევა კი პრეპარატის ეფექტურობაზე უარყოფითად აისახება. არასასურველი ეფექტები მწირია და შემოიფარგლება მწარე გემოთი, ხველით, აგრეთვე ხახისა და ხორხის გაღიზიანებით.

გ. ქოლინერგული ანტაგონისტები

ანტიქოლინერგული საშუალებები აინჰიბირებს სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის ვაგუსის აქტივობით განპირობებულ შეკუმშვასა და ლორწოს სეკრეციას (**იხ. მე-5 თავი**). რეკომენდებული არ არის *ატროპინის* მეოთხეული ნაწარმის, *იპრატროპიუმის*, ასთმის მწვავე შეტევის დროს გამოყენება, რადგან იგი ხანმოკლე მოქმედების β_2 აგონისტებზე გაცილებით გვიან აღწევს ეფექტს. *იპრატროპიუმის* ინჰალაციური ფორმა ადრენერგული აგონისტების აუტანლობის, ან თანმხლები FMD -ს დროს ინიშნება (ანტიქოლინერგული საშუალებები ტრადიციულად არ არის ეფექტური ასთმის დროს, თუ მას თან არ ახლავს FMD). ასთმის გამწვავების დროს გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში *იპრატროპიუმი* და ხანმოკლე მოქმედების β_2 აგონისტები ერთად გამოიყენება. არასასურველი მოვლენები განპირობებულია ანტიქოლინერგული საშუალებების ადგილობრივი ანტიქოლინერგული მოქმედებით. ასეთი მოვლენებია ქსეროსტომია და მწარე გემოს შეგრძნება.

დ. თეოფილინი

თეოფილინი ბრონქოდილატორია. იგი ასთმის ქრონიკული მიმდინარეობის დროს ინიშნება, სასუნთქი გზების ობსტრუქციისა და სიმპტომების შემცირების მიზნით. მას ანთების საწინააღმდეგო ეფექტიც ახასიათებს, თუმცა ამ მოქმედების ზუსტი მექანიზმი უცნობია. წარსულში *თეოფილინი* ასთმის მკურნალობის კვაკუთხედი იყო, მაგრამ თეოფილინისათვის დამახასიათებელ ვიწრო თერაპიულ ფანჯარის, სერიოზული გვერდითი მოვლენებისა და მრავალფეროვანი პოტენციური ნამალთშორისი ურთიერთქმედებების გამო, იგი ამჟამად ჩანაცვლებულია კორტიკოსტეროიდებითა და β_2 აგონისტებით. *თეოფილინის* დოზის გადაჭარბება იწვევს კრუნჩხვას ან სიცოცხლისათვის საშიშ არითმიას. *თეოფილინი* ღვიძლში მეტაბოლიზდება. იგი CYP1A2 და 3A4-ის სუბსტრატია,

რის გამოც მრავალი წამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. თეოფილინის მუდმივად გამოყენებისას აუცილებელია მისი შრატისმიერი კონცენტრაციის მკაცრი კონტროლი.

ე. ომალიზუმები

მონოკლონური ანტისხეულების ღწმ რეკომბინანტული ნაწარმი *ომალიზუმები* სელექციურად უკავშირდება ადამიანის იმუნოგლობულინ E-ს (IgE) და ხელს უშლის პოხიერი უჯრედებისა და ბაზოფილების ზედაპირზე ლოკალიზებული მაღალიაფინური IgE რეცეპტორებისა და IgE-ის ურთიერთქმედებას. ანთებადი უჯრედების ზედაპირთან IgE-ის შეკავშირების შემზღუდვა ამცირებს ალერგიის მედიატორების გამოთავისუფლებას. *ომალიზუმები* გამოიყენება ტრადიციული მკურნალობით ძნელად კონტროლირებადი ასთმის ზომიერი ან მძიმე ფორმების სამკურნალოდ. მაღალი ფასი, ორგანიზმში შეყვანის მოუხერხებელი გზა (კანქვეშ) და არასასურველი გვერდითი მოვლენები პრეპარატის ფართო გამოყენების შემზღუდვად ფაქტორებია. არასასურველი მოვლენებია: მძიმე ანაფილაქსიური რეაქცია (იშვიათად), ართრალგია, ცხელება და გამონაყარი. აღწერილია, აგრეთვე, მეორადი სიმსივნეების განვითარების შემთხვევებიც.

IV. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფშმდ) სამკურნალო საშუალებები

ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფშმდ) დროს სასუნთქი გზების ქრონიკული, შეუქცევად ობსტრუქცია ვითარდება. ფშმდ-ის სიმპტომებია ხველება, ლორწოს გაძლიერებული პროდუქცია, გულმ-კერდის შეზოჭილობა, უძილობა და სისუსტე. მიუხედავად იმისა, რომ სიმპტომების მიხედვით ფშმდ ძალზე ჰგავს ასთმას, ამ ორ დაავადებას შორის არსებობს მნიშვნელოვანი განსხვავება: ფშმდ-ის დროს ვითარდება სასუნთქი გზების **შეუქცევადი ობსტრუქცია**. თამბაქოს მოხმარება ამ დაავადების ძალზე მაღალი რისკ-ფაქტორია. მასთან არის უშუალოდ დაკავშირებული ფილტვების ფუნქციის პროგრესული შემცირება, რაც ფორსირებული ექსპირატორული მოცულობის (FEV₁) მიხედვით დგინდება. დაავადების სიმძიმისა და პაციენტის ასაკის მიუხედავად, აუცილებელია თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტა და/ან შემცირება. მედიკამენტური მკურნალობის მიზანია სიმპტომების შემსუბუქება და დაავადების პროგრესირების თავიდან აცილება. სამწუხაროდ, მიუხედავად იმისა, რომ ამჟამად ხელმისაწვდომია დაავადების მართვის საშუალებები, დროთა განმავლობაში მრავალი პაციენტის ფილტვების ფუნქცია მნიშვნელოვნად უარესდება.

ა. ბრონქოდილატატორები

ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფშმდ) სამკურნალოდ ინჰალაციური ბრონქოდილატატორები – β₂ აგ-

პაციენტის ჯგუფი	რეკომენდებული პირველი რიგის სამკურნალო საშუალება	ალტერნატიული სამკურნალო საშუალება
A დაბალი რისკი მწირი სიმპტომები	საჭიროებისას ხანმოკლე მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება ან საჭიროებისას ხანმოკლე მოქმედების β_2 აგონისტი	ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება ან ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი ან ხანმოკლე მოქმედების β_2 აგონისტი და ხანმოკლე მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება
B დაბალი რისკი მეტი სიმპტომები	ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება ან ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი	ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება და ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი
C მაღალი რისკი მწირი სიმპტომები	ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდი + ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი ან ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება	ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება და ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი ან ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება + PDE-4-ის ინჰიბიტორი ან ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი + PDE-4-ის ინჰიბიტორი
D მაღალი რისკი მეტი სიმპტომები	ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდი + ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი და/ან ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება	საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდი + ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი და ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება ან საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდი + ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი და PDE-4-ის ინჰიბიტორი ან ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება და ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტი ან ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება და PDE-4-ის ინჰიბიტორი

სურათი 29.5

ფილტვების სტაბილური ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფშმდ) მკურნალობა.

ონისტები და ანტიქოლინერგული საშუალებები (*იპრატროპიუმი* და *ტიოტროპიუმი*) გამოიყენება (**სურათი 29.5**). ეს ნაშლები ზრდის ჰაერის ნაკადს, ამცირებს სიმპტომების ინტენსივობასა და დაავადების გამწვავების რისკს. ხანგრძლივად მოქმედი ნაშლები (β_2 აგონისტები და *ტიოტროპიუმი*) ფშმდ-ის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია და თითქმის ყველა პაციენტს ენიშნება, გარდა იმ პაციენტებისა, რომლებსაც დაავადების მსუბუქი მიმდინარეობა აღენიშნებათ. ერთი ბრონქოდილატატორით მკურნალობის ნარეზულატულობის შემთხვევაში ინიშნება კომბინირებული მკურნალობა (ხანგრძლივად მოქმედი ანტიქოლინერგული საშუალება და β_2 აგონისტი).

ბ. კორტიკოსტეროიდები

ხანგრძლივად მოქმედი ბრონქოდილატატორებისა და საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების ერთად გამოყენება ამცირებს სიმპტომების ინტენსივობას და აუმჯობესებს ფილტვების ფუნქციას, აგრეთვე, იმ პაციენტთა ცხოვრების ხარისხს, რომელთა FEV₁-ის მაჩვენებელი სავარაუდოზე 60%-ით ნაკლებია.

აღსანიშნავია, რომ საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების გამოყენებისას იზრდება პნევმონიის რისკი, ამიტომ ზოგიერთ პაციენტს ეზღუდება მათი გამოყენება. ორალური სტეროიდები ხშირად ინიშნება დაავადების გამწვავების დროს, თუმცა ხანგრძლივი მკურნალობისათვის მათი გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

გ. სხვა საშუალებები

ფოსფოდიესტერაზა 4-ის ორალურად აქტიური ინჰიბიტორი *როფლუმილასტი* მძიმე ქრონიკული ბრონქიტის განწვავების დროს ინიშნება. მიუხედავად იმისა, რომ მისი *შქმოდ*-ის საინინალმდეგო აქტივობა არ არის სრულად შესწავლილი, თეორიულად ითვლება, რომ იგი აქვეითებს ანთებით პროცესს ფილტვებში ცამფ-ის ინტრაცელულური დონის გაზრდის გამო. *როფლუმილასტი* ბრონქოდილატატორი არ არის, ამიტომ იგი მწვავე ბრონქოსპაზმის მოსახსნელად არ ინიშნება. შეზღუდულია მისი გამოყენება ისეთი ხშირი არასასურველი მოვლენების გამო, როგორებიც არის გულისრევა, ღებინება, ფალარათი და თავის ტკივილი. ასთმის მსგავსად, *შქმოდ*-ის მკურნალობის დროსაც *თეოფილინი* ჩანაცვლებულია უფრო ეფექტური და უკეთესი ამტანობით მახასიათებელი ხანგრძლივად მოქმედი ბრონქოდილატატორებით.

V. საინჰალაციო ტექნიკური აღჭურვილობა

საინჰალაციო ტექნიკური აღჭურვილობები ერთმანეთისგან განსხვავდება, ამიტომ მათი სწორად შერჩევა და გამოყენება წარმატებული მკურნალობის საინდარია. ხელმისაწვდომია დოზირებული და მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორები.

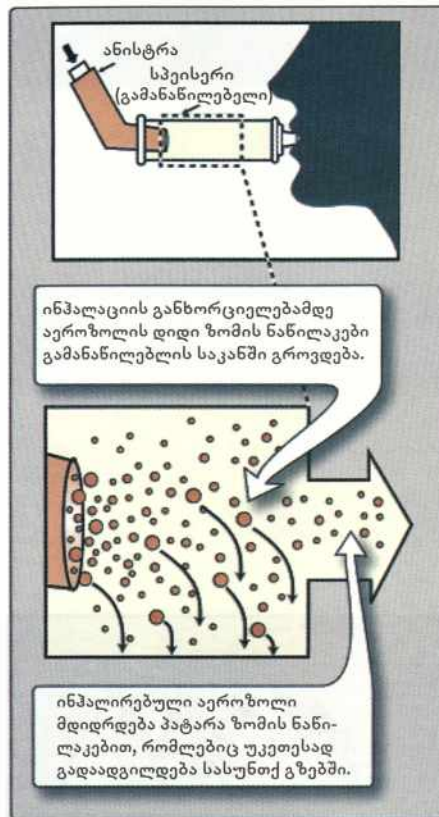
ა. დოზირებული და მშრალ ფხვნილიანი ინჰალატორები

დოზირებული ინჰალატორები შეიცავს პროპელანტებს, რომლებიც აქტიურ ნამალს კანისტრიდან აძევენ. პრეპარატი არ უნდა დარჩეს ხორხის ლორწოვანზე და ბრონქების გლუვ კუნთამდე სასურველი კონცენტრაციით უნდა მიაღწიოს, ამიტომ პაციენტს უტარდება ინსტრუქტაჟი ხელსაწყო სწორი გამოყენების შესახებ – ინჰალერის გააქტივებისას მან უნდა ისუნთქოს **ნელა** და **ღრმად**. საინჰალაციო გლუკოკორტიკოსტეროიდების დიდი ნაწილი (დაახლოებით 80-90%) რჩება პირის ღრუსა და ხახის ლორწოვანზე, ან კი იყლაპება (**სურათი 29.6**) და ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის დოზის მხოლოდ 10-20% აღწევს სასუნთქ გზებამდე. დოზირებული ინჰალატორის არასწორი ინჰალაციის შემთხვევაში, იზრდება აბსორბციისა და სისტემური არასასურველი მოვლენების რისკი. მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორის გამოყენება განსხვავებულ ტექნიკას მოითხოვს: იმისთვის, რომ პრეპარატმა ფილტვებამდე მიაღწიოს ინჰალაციის დროს პაციენტმა უნდა ისუნთქოს **სწრაფად** და **ღრმად**.



სურათი 29.6

საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების ფარმაკოკინეტიკა.



სურათი 29.7

სპეისერის (გამანაწილებლის) გავლენა საინჰალაციო აეროზოლის მიწოდებაზე.

ბ. სპეისერები

სპეისერი დიდი მოცულობის საკანია, რომელიც მიერთებულია დოზირებულ ინჰალერთან. საკანი ამცირებს აეროზოლის სიჩქარეს, რაც წამლის დიდი ნაწილაკების საკანში შეკავების საშუალებას იძლევა. წამლის მცირე ზომის, სწრაფად მოძრავი ნაწილაკები არ ჩერდება პირის ღრუში და ადვილად აღწევს სამიზნემდე – სასუნთქ გზებამდე (სურათი 29.7). სპეისერი აუმჯობესებს წამლის სამიზნემდე მიტანას, ამიტომ ის რეკომენდებულია ყველა პაციენტისთვის. სპეისერის ბაქტერიებით ან სოკოთი დაბინძურების შემთხვევაში იზრდება ასთმის გამწვავების რისკი, ამიტომ აუცილებელია სპეისერის რეგულარულად რეცხვა და/ან გავლება.

VI. ალერგიული რინიტის სამკურნალო საშუალებები

რინიტი ცხვირის ლორწოვანი გარსის ანთებაა, რომელსაც ახასიათებს ცემინება, ცხვირის/თვალის ქავილი, წყლოვანი რინორეა, ცხვირით სუნთქვის გაძნელება და ზოგჯერ, არაპროდუქციული ხველება. რინიტის შეტევა შესაძლოა, გამოიწვიოს ალერგენის ინჰალაციამ (მაგ.: ოთახისა და ყვავილის მტვერი, ცხოველის ქერტილი). ალერგენტან პირველი კონტაქტის საპასუხოდ წარმოქმნილი ანტისხეულები (IgE) ლოკალიზებულია პოხიერი უჯრედების მემბრანებზე. უცხო სხეულის ამ ანტისხეულებთან ურთიერთქმედება ხელს უწყობს პოხიერი უჯრედიდან მედიატორების გამოთავისუფლებას (როგორებიც არის ჰისტამინი, ლეიკოტრიენები და ქემოტაქსისის ფაქტორი). ეს მედიატორები იწვევს ბრონქოლექსის სპაზმს, აგრეთვე, ლორწოვანი გარსის გასქელებას (შეშუპებისა და უჯრედულ ინფილტრაციის გამო). ორალური ანტიჰისტამინურები და/ან ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპების მომხსნელი საშუალებები ალერგიული რინიტის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია.

ა. ანტიჰისტამინურები (H₁-რეცეპტორების ბლოკატორები)

ცემინებითა და წყლოვანი რინორეით მიმდინარე ალერგიული რინიტის სიმპტომური მკურნალობისათვის ყველაზე ხშირად ანტიჰისტამინური საშუალებები გამოიყენება. აღსანიშნავია, რომ ისინი ძალიან ეფექტურია სიმპტომების პრევენციისათვის, მაგრამ ნაკლები ეფექტებით ხასიათდება სიმპტომების მკურნალობისას (ანუ მას შემდეგ, რაც სიმპტომები უკვე სახეზეა). ხელმისაწვდომია თვალისა და ცხვირისთვის განკუთვნილი ადგილობრივი ფარმაცევტული ფორმები, რომლებიც უშუალოდ სამიზნე ქსოვილებზე მოქმედებს. არასასურველი გვერდითი მოვლენების გამო (სედაცია, ანტიქოლინერგული ეფექტები), H₁-რეცეპტორების ბლოკატორების პირველი თაობის პრეპარატებს (მაგ.: დიფენჰიდრამინი, ქლორფენამინი) არ ენიჭება უპირატესობა (იხ. 30-ე თავი). უკეთესი ამტანობით

ხასიათდება H_1 -რეცეპტორების ბლოკატორების მეორე თაობის პრეპარატები (მაგ.: *ფექსოფენადინი*, *ლორატადინი*, *დესლორატადინი*, *ცეტირიზინი* და ინტრანაზალური *აზელასტინი*). ეფექტურია ანტიჰისტამინურებისა და სურდოს სანინალმდეგო ცხვირის წვეთების ე.წ. ნაზალური დეკონჯესტანტების (იხ. ქვემოთ) კომბინირებული გამოყენება.

ბ. კორტიკოსტეროიდები

ინტრანაზალური საინჰალაციური კორტიკოსტეროიდები, *ბეკლომეტაზონი*, *ბუდეზონიდი*, *ფლუტიკაზონი*, *ციკლეზონიდი*, *მომეტაზონი* და *ტრიამცინოლონი*, ალერგიული რინიტის საკმაოდ ეფექტური სამკურნალო საშუალებებია. ისინი აუმჯობესებს ცხვირით სუნთქვას და ამცირებს რინორეას. ინტრანაზალური კორტიკოსტეროიდების გამოყენებისას მინიმალურია სისტემური აბსორბციის რისკი, ამიტომ ვლინდება მხოლოდ ისეთი ლოკალური გვერდითი მოვლენები, როგორებიც არის ცხვირის ლორწოვანი გარსის გაღიზიანება, ცხვირიდან სისხლდენა, ყელის ტკივილი, ძალზე იშვიათად, კანდიდიოზი. სისტემური აბსორბციის თავიდან ასაცილებლად, პაციენტს უნდა განემარტოს ნამლის შეყვანის ადგილზე მისი შეჩერების აუცილებლობა. პაციენტს უნდა აუხსნათ, რომ ინჰალაციის პერიოდში არ ისუნთქოს ღრმად, რადგან სამიზნე ქსოვილი ცხვირის ლორწოვანია და არა ფილტვები და ხორხი. ქრონიკული რინიტის მკურნალობის შედეგის გამოვლენას 1-2 კვირა სჭირდება.

გ. ალფა ადრენერგული აგონისტები

ხანმოკლე მოქმედების ალფა₁ ადრენერგული აგონისტი („სურდოს სანინალმდეგო ცხვირის წვეთები“ ე.წ. ნაზალური „დეკონჯესტანტი“) *ფენილეფრინი* ავინროებს ცხვირის ლორწოვანის გარსის გაფართოებულ არტერიოლებს და ამცირებს საპერო გზების რეზისტენტობას. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, ხანგრძლივი მოქმედების *ოქსიმეტაზოლინი*. აეროზოლის სახით გამოყენებისას, პრეპარატი სწრაფად იწყებს მოქმედებას, ძალზე უმნიშვნელოა მისი სისტემური გვერდითი მოვლენები. სამწუხაროდ, მედიკამენტური რინიტის განვითარების მაღალი რისკის გამო (უკუკავშირის პრინციპით განვითარებული ცხვირის ლორწოვანის შეშუპება), დაუშვებელია ინტრანაზალური ალფა₁ ადრენერგული აგონისტების 3 დღეზე ხანგრძლივად გამოყენება, ანუ დაუშვებელია ნაზალური ადრენერგული აგონისტებით ალერგიული რინიტის ხანგრძლივად მკურნალობა. ალფა₁ ადრენერგული აგონისტების ორალურად გამოყენებისას მათი ეფექტი ხანგრძლივდება, მაგრამ ამასთანავე იზრდება სისტემური მოვლენების განვითარების რისკიც. დაუშვებელია ალფა₁ ადრენერგული აგონისტების ნაზალური ან ორალური (*ფენილეფრინი* და *ფსევდოეფედრინი*) პრეპარატებით ხანგრძლივი მკურნალობა (აგრეთვე, მონოთერაპია და ანტიჰისტამინურებთან ერთად გამოყენება).

დ. სხვადასხვა საშუალება

ქრონიკული რინიტის დროს შესაძლოა, ეფექტური იყოს ინტრანაზალური *კრომოლინი*, განსაკუთრებით ალერგენტან კონტაქტის წინ გამოყენებისას. *კრომოლინის* თერაპიული ეფექტის ოპტიმიზაციის მიზნით, მკურნალობა უნდა დაიწყოს ალერგენტან კონტაქტამდე 1-2 კვირით ადრე. ხელმისაწვდომია *კრომოლინის* ნაზალური ფარმაცევტული ფორმა, რომელიც აფთიაქიდან ურეცეპტოდ გაცივება. მართალია, ალერგიული რინიტის სამკურნალო სხვა პრეპარატებთან შედარებით, ლეიკოტრიენების ანტაგონისტების ეფექტურობა უფრო დაბალია, მაგრამ ზოგიერთ შემთხვევაში ეფექტურია მათი, როგორც მონოთერაპიული ისე სხვა პრეპარატებთან ერთად გამოყენება, განსაკუთრებით კი იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებსაც ასთმაც აღენიშნებათ. გაცივებასა და ალერგიულ რინიტთან ასოცირებული რინორეის სამკურნალოდ ხელმისაწვდომია *იპრატროპიუმის* ინტრანაზალური ფარმაცევტული ფორმა, მაგრამ იგი ვერ ხსნის ვერც ცემინებას და ვერც ცხვირის შეშუპებას.

VII. ხველების სამკურნალო საშუალებები

ხველება სასუნთქი გზების დამცავი მთავარი მექანიზმია, ამიტომ პაციენტების ექიმთან მიმართვის ხშირი მიზეზია. შემანუხებელ ხველებას სხვადასხვა მიზეზი (მაგ.: სიცხე, სინუსიტი და/ან სასუნთქი გზების ქრონიკული დაავადებები) განაპირობებს. ზოგჯერ, ხველება ბაქტერიული ინფექციის სანინალმდეგოდ მიმართული ეფექტური დამცავი რეფლექსია, ამიტომ მისი დათრგუნვა სასურველი არ არის. ხველების სამკურნალო საშუალების შერჩევამდე აუცილებელია მისი გამომწვევი მიზეზის დადგენა, რადგან უპირველეს, ყოვლისა საჭიროა ხველების გამომწვევი მიზეზის მკურნალობა.

ა. ოპიოიდები

ოპიოიდი *კოდეინი* აქვეითებს ცნს-ის ხველის ცენტრების მგრძნობელობას პერიფერიული გამლიზიანებლის მიმართ. იგი ლორწოს სეკრეციასაც ამცირებს. ეს თერაპიული ეფექტები *კოდეინის* დაბალი დოზით გამოყენებისას ვლინდება (ანალგეზიისათვის საჭირო დოზაზე გაცილებით უფრო დაბალი დოზის პირობებში). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მისი მცირე დოზებით გამოყენებისას, მაინც ვლინდება პრეპარატის ისეთი მახასიათებელი გვერდითი მოვლენები, როგორებიც არის ყაბზობა, დისფორია და დაღლილობის შეგრძნება. გარდა ამისა, მას წამლის მიმართ დამოკიდებულების განვითარების პოტენციალიც ახასიათებს (**იხ. მე-14 თავი**). *მორფინის* სინთეზური ნაწარმი *დექსტრომეთორფანი* თრგუნავს ხველების ცენტრალურ ცენტრს. ხველების სანინალმდეგოდ დოზით *დექსტრომეთორფანის* გამოყენებისას არ ვლინდება მისი ანალგეზიური ეფექ-

ტი. მცირე დოზებით გამოყენებისას დამოკიდებულების განვითარების პოტენციალიც დაბალია. თუმცა, მისი მაღალი დოზები იწვევს დისფორიას, ამიტომ იგი დამოკიდებულების პოტენციალით მახასიათებელ წამალთა ნუსხაშია შეტანილი. ხველების სუპრესიის თვალსაზრისით, *დექსტრომეთორფანსა* და *კოდეინს* თანაბარი ეფექტურობა ახასიათებს, მაგრამ გვერდითი მოვლენების მიხედვით, *დექსტრომეთორფანს* უკეთესი პროფილი აქვს. ხელმისაწვდომია ამოსახველებელი საშუალება *გუაიფენაზინის* ერთ ინგრედიენტიანი პრეპარატი, მაგრამ უფრო ხშირად იგი ხველების საწინააღმდეგო მრავალინგრედიენტიანი კომბინირებული პრეპარატების კომპონენტის სახით არის ხელმისაწვდომი (*კოდეინთან* და *დექსტრომეთორფანთან* ერთად).

ბ. ბენზონატატი

ოპიოიდებისაგან განსხვავებით, *ბენზონატატი* პერიფერიულად მოქმედებს და თრგუნავს ხველების რეფლექსს. მას საანესთეზიო ეფექტი ახასიათებს. იგი მოქმედებს ზედა სასუნქ გზებში, ფილტვებსა და პლევრაში ლოკალიზებულ „დაჭიმულობის“ რეცეპტორებზე. *ბენზონატატის* არასასურველი მოვლენებია თავბრუსხვევა, აგრეთვე, ენის, პირის ღრუსა და ყელის დაბუჟება. ეს ადგილობრივი გვერდითი მოვლენები განსაკუთრებით პრობლემური ხდება კაპსულის მთლიანობის დარღვევის შემთხვევაში (კაპსულის გატეხვა, დალეჭვა, ან პირის ღრუს ლორწოვანთან უშუალო კონტაქტი).

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

29.1. 12 წლის ავადმყოფი გოგონა, რომელსაც ადრეული ბავშვობიდან აღენიშნება ასთმა, იპოდრომზე ვარჯიშის შემდეგ უჩივის ხველებას, ქოშინსა და სტვენისებურ სუნთქვას. თანდათან მისი მდგომარეობა ისე დამძიმდა, რომ მშობლებმა გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში გადაიყვანეს. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს შეურჩევდით მას ბრონქოკონსტრიქციის სწრაფად მოსახსნელად?

- ა. ინჰალაციური ფლუტიკაზონი;
- ბ. ინჰალაციური ბექლომეტაზონი;
- გ. ინჰალაციური ალბუტეროლი;
- დ. ინტრავენური პროპრანოლოლი;
- ე. ორალური თეოფილინი.

სწორი პასუხია გ: სწრაფად მოქმედი β_2 აგონისტის, მაგ.: ალბუტეროლის, ინჰალაცია დაუყოვნებლივ იწვევს ბრონქოდილაციას. ასთმური მწვავე კრიზისი ხშირად საჭიროებს ინტრავენური კორტიკოსტეროიდების ინექციას, მაგ.: მეთილპრედნიზოლონით. ბექლომეტაზონის, ან ფლუტიკაზონის საინჰალაციო ფორმები სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთების სამკურნალო საშუალებებია და მათ არ ახასიათებს დაუყოვნებელი ეფექტი. პროპრანოლოლი β_2 ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტია, რის გამოც დაამძიმებს ბრონქოკონსტრიქციას. ამჟამად, მწვავე ბრონქოკონსტრიქციის მოსახსნელად აღარ არის რეკომენდებული თეოფილინის გამოყენება და იგი ჩანაცვლებულია β_2 აგონისტებით.

29.2. 9 წლის გოგონას დაუსვეს დიაგნოზი: ასთმის მიძიმე მიმდინარეობა. ბოლო ერთი წლის განმავლობაში მას სამჯერ დასჭირდა ჰოსპიტალიზაცია. ამჟამად, გოგონას უტარდება მკურნალობა, რაც საკმაოდ წარმატებულად მიმდინარეობს, რადგან მას მკვეთრად შეუმცირდა მწვავე შეტევების სიხშირე. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელმა განაპირობა ეს სასურველი შედეგი?

- ა. ინჰალაციური ალბუტეროლი;
- ბ. ინჰალაციური იპრატროპიუმი;
- გ. ინჰალაციური ფლუტიკაზონი;
- დ. ორალური თეოფილინი;
- ე. ორალური ზაფირლუკასტი.

29.3. 68 წლის მამაკაცს აღენიშნება ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ჟმმდ), სასუნთქი გზების ზომიერი კონსტრიქციით. დანიშნულების მიხედვით იგი დღეში ორჯერ იღებს სალმეტეროლს, მაგრამ კვლავ უჩივის ამოსუნთქვის გაძნელებას. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს დაუმატებდით მკურნალობის რეჟიმს?

- ა. სისტემური კორტიკოსტეროიდები;
- ბ. ალბუტეროლი;
- გ. ტიოტროპიუმი;
- დ. როფლუმილასტი;
- ე. თეოფილინი.

29.4. კლინიკიდან გაენერა 58 წლის ავადმყოფი ქალი, კერამიკული ქარხნის მუშა, რომელმაც ჰოსპიტალს ჟმმდ-ის გამწვავების გამო მიმართა. ამ პრობლემის გამო, ბოლო ერთი წლის განმავლობაში იგი უკვე მესამედ მოხვედა ჰოსპიტალში. მიუხედავად ამისა, პაციენტი აღნიშნავს, რომ გამწვავებებს შორის ზომიერი სიმპტომატიკა აღენიშნება. მას არ შეეცვალა მკურნალობის რეჟიმი. იგი კვლავ აგრძელებს ინჰალაციური სალმეტეროლის დღეში ორჯერ და ინჰალაციური ტიოტროპიუმის დღეში ერთხელ მიღებას. FEV1-ის მაჩვენებელი 60%-ზე დაბალია. რა ცვლილებას შეიტანთ ამ პაციენტის მკურნალობის რეჟიმში?

- ა. სისტემური კორტიკოსტეროიდების მუდმივად გამოყენება;

სწორი პასუხია გ: კორტიკოსტეროიდების უშუალო შეყვანა ფილტვებში მნიშვნელოვნად აქვეითებს ასთმის მწვავე შეტევების სიხშირეს. კორტიკოსტეროიდების ამ სასარგებლო ეფექტს ისიც ემატება, რომ ორგანიზმში კორტიკოსტეროიდების ინჰალაციური გზით შეყვანისას მკვეთრად მცირდება სისტემური არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკი. ალბუტეროლი მხოლოდ მწვავე შეტევის მოსახსნელად გამოიყენება. პასუხებში მოცემულ დანარჩენ პრეპარატებსაც ახასიათებს შეტევების სიმძიმის შესუსტების უნარი, მაგრამ ფლუტიკაზონთან და სხვა კორტიკოსტეროიდებთან შედარებით, ეს უნარი გაცილებით სუსტად არის გამოხატული.

სწორი პასუხია გ: ჟმმდ-ის ზომიერი ან მიძიმე მიმდინარეობისას რეკომენდებულია ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტისა (სალმეტეროლი) და ანტიქოლინერგული ბრონქოდილატატორის (ტიოტროპიუმი) ერთად დანიშვნა. არ არის რეკომენდებული სისტემური კორტიკოსტეროიდების მუდმივად გამოყენება და ისინი მხოლოდ ჟმმდ-ის გამწვავებების საკონტროლოდ ინიშნება. ხანმოკლე მოქმედების β_2 აგონისტის, ალბუტეროლის დანიშვნას არ აქვს აზრი, რადგან პაციენტი უკვე იღებს იმავე მოქმედების პრეპარატს. სასუნთქი გზების ზომიერი კონსტრიქციის დროს როფლუმილასტის დანიშვნა რეკომენდებული არ არის. ჟმმდ-ის სტაბილური მიმდინარეობის დროს ზოგიერთი პაციენტისათვის შეიძლება ორალური ბრონქოდილატატორის, თეოფილინის დანიშვნა, მაგრამ ტოქსიკურობის მაღალი პოტენციალის გამო, ეს პრეპარატი უვარგისია დაავადების რუტინული მკურნალობათვის.

სწორი პასუხია დ: ამ პაციენტის მკურნალობის რეჟიმში უპრიანია საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების დამატება, რადგან მას ჟმმდ-ის ხშირი გამწვავება აღენიშნება. სისტემური კორტიკოსტეროიდები მხოლოდ გამწვავებების დროს, მოკლე ვადით ინიშნება, რადგან მათი მუდმივად გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ასევე არ არის რეკომენდებული ხანგრძლივად მოქმედი ბრონქოდილატატორის მიღების შეწყვეტა (გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ვლინდება ამ პრეპარატების გვერდითი მოვლენები, ან მკურნალობა უშედეგოა). ამ პაციენტს გამწვავებებს შორის ზომიერი სიმპტომატიკა აღენიშნება, ამიტომ მოსალოდნელია, რომ ამ ორი პრეპარატის კომბინაციამ შედეგი გამოიღოს. ორალური ბრონქოდილატატორი თეოფილინი ეფექტურია (გაგრძელება შემდეგ გვერდზე)

- ბ. ტიოტროპიუმის მიღების შეწყვეტა;
- ბ. სალმეტეროლის მიღების შეწყვეტა;
- დ. სალმეტეროლის ჩანაცვლება ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტისა და ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის შემცველი კომბინირებული პრეპარატით [მაგ.: სალმეტეროლი/ფლუტიკაზონის მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორი (DPI)];
- ი. თეოფილინი დამატება.

29.5. ოპიოიდებზე დამოკიდებულ 32 წლის მამაკაცს ბოლო 5 დღის განმავლობაში ზედა სასუნთქი გზების ინფექციის სიმპტომები აღენიშნება. დადგინდა, რომ სიმპტომები განპირობებულია ვირუსული ინფექციით და არ საჭიროებს მედიკამენტურ მკურნალობას. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს დაუნიშნავდით ამ პაციენტს ხველების სიმპტომური მკურნალობისათვის?

- ა. გუაიფენეზინი/დექსტრომეტორფანი;
- ბ. გუაიფენეზინი/კოდეინი;
- გ. კრომოლინი;
- დ. ბენზონატატი;
- ე. მონტელუკასტი.

29.6. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან აღნიშნეთ ასთმის სამკურნალო საშუალება ანთების საწინააღმდეგო საშუალება, რომლის ეფექტის მისაღებად მისი რეგულარულად მიღებაა საჭირო.

- ა. ტიოტროპიუმის დოზირებული ინჰალატორი (MDI);
- ბ. სალმეტეროლის მშრალ ფხვნილიანი ინჰალატორი (DPI);
- გ. მომეტაზონის მშრალ ფხვნილიანი ინჰალატორი (DPI);
- დ. ალბუტეროლის დოზირებული ინჰალატორი (MDI).

29.7. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიჰისტამინური საშუალებებიდან რომელი არ გამოიყენება ალერგიული რინიტის სამკურნალოდ?

- ა. ქლორფენირამინი;
- ბ. ფექსოფენადინი;
- გ. ლორატადინი;
- დ. ცეტირიზინი;
- ე. ინტრანაზალური აზელასტინი.

(გაგრძელება)

ჟქმდ-ის სტაბილური მიმდინარეობის დროს, მაგრამ ტოქსიკურობის მაღალი პოტენციალის გამო, ეს პრეპარატი უვარგისია დაავადების რუტინული მკურნალობისთვის.

სწორი პასუხია დ: ბენზონატატი პერიფერიული მოქმედებით თრგუნავს ხველების რეფლექსს, გარდა ამისა, მას დამოკიდებულების განვითარების პოტენციალი არ გააჩნია. დექსტრომეტორფანი და კოდეინი ოპიოიდებია და ისინი წამლზე დამოკიდებულებას იწვევს. ხველების საწინააღმდეგოდ არ ინიშნება არც კრომოლინი და არც მონტელუკასტი.

სწორი პასუხია გ: კორტიკოსტეროიდები ანთების საწინააღმდეგო მექანიზმით მოქმედებს, ინჰალაციური გზით გამოყენებისას კი უშუალო გავლენას ახდენს სასუნთქ გზებზე. ეს ეფექტი მათი რეგულარული მიღებისას ვლინდება. ტიოტროპიუმი ჟქმდ-ის სამკურნალო საშუალებაა. ბრონქოდილატატორებს, სალმეტეროლსა და ალბუტეროლს, ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი არ ახასიათებს.

სწორი პასუხია ა: არასასურველი მოვლენების (სედაცია, რეაქციის დაქვეითება, ანტიქოლინერგული ეფექტები) განვითარების მაღალი რისკის გამო, პირველი თაობის ანტიჰისტამინური საშუალება, ქლორფენირამინი, ალერგიული რინიტის სამკურნალოდ არ გამოიყენება. პასუხებში მოცემული ყველა დანარჩენი პრეპარატი მეორე თაობის ანტიჰისტამინური საშუალებაა. პაციენტები მათ უკეთესად იტანენ, ამიტომ ისინი ალერგიული რინიტის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია.

29.8. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი აინჰიბირებს ფერმენტ 5-ლიპოქსიგენაზას და შესაბამისად ლეიკოტრიენ B_4 -ისა და ცისტეინილ ლეიკოტრიენების სინთეზს?

- ა. კრომოლინი;
- ბ. ზაფირლუკასტი;
- გ. ზილეუტონი;
- დ. მონტელუკასტი;
- ე. თეოფილინი.

29.9. აღნიშნეთ მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორის (DPI) სწორად გამოყენების წესი.

- ა. თავდაპირველად ნელი და ღრმა შესუნთქვა, შემდეგ კი ინჰალატორის გააქტიურება;
- ბ. წამლის პირის ღრუში დალექვის საწინააღმდეგოდ დიდი მოცულობის საკანი გამოიყენება (სპეისერი);
- გ. ფილტვებში წამლის ოპტიმალური რაოდენობის მოხვედრის მიზნით, სწრაფი და ღრმა შესუნთქვა;
- დ. წამლის არასასურველი მოვლენების მინიმუმამდე შემცირების მიზნით, რეკომენდებულია ინჰალაციამდე პირის ღრუ გამორეცხვა წყლით.

29.10. ალერგიული რინიტის სამკურნალო რომელი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ხანგრძლივი გამოყენება იწვევს წამლისმიერ რინიტს (ლორწოვანი გარსის უკუკავშირის პრინციპით განვითარებული შეშუპება)?

- ა. ინტრანაზალური კორტიკოსტეროიდი;
- ბ. ცხვირის ლორწოვანის შეშუპების მომხსნელი ინტრანაზალური საშუალება;
- გ. ლეიკოტრიენების ანტაგონისტი;
- დ. ორალური ანტიჰისტამინური საშუალება.

სწორი პასუხია გ: ზილეუტონი ფერმენტ 5-ლიპოქსიგენაზას ინჰიბიტორია. ზაფირლუკასტი და მონტელუკასტი კი ლეიკოტრიენული რეცეპტორების ანტაგონისტებია. კრომოლინი ხელს უშლის პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციასა და ჰისტამინის გამოთავისუფლებას. ბრონქოდილატორი თეოფილინი ლეიკოტრიენებზე გავლენას არ ახდენს.

სწორი პასუხია გ: მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორის (DPI) ეფექტურად გამოყენება მოითხოვს „სწრაფ და ღრმა“ ინჰალაციას. ნელი და ღრმა შესუნთქვა სპეისერის გამოყენებით დოზირებული ინჰალატორის მოხმარების წესია (და არა მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორის). წამლის არასასურველი მოვლენების მინიმუმამდე შემცირების გამო, კორტიკოსტეროიდების ნებისმიერი ინჰალატორის გამოყენების შემდეგ აუცილებელია პირის ღრუს წყლით გამორეცხვა, მაგრამ ინჰალაციის შემდეგ და არა ინჰალაციამდე.

სწორი პასუხია ბ: წამლისმიერი რინიტის მაღალი რისკის გამო დაუშვებელია ცხვირის ლორწოვანის შეშუპების მომხსნელი ინტრანაზალური საშუალებების 3 დღეზე ხანგრძლივი გამოყენება. ამიტომ ალფა-ადრენერგული საშუალებებით ალერგიული რინიტის ხანგრძლივი მკურნალობა რეკომენდებული არ არის.

I. შესავალი

ქიმიური მესენჯერი, ჰისტამინი ძირითადად პოხიერ უჯრედებში წარმოიქმნება. ჰისტამინი სხვადასხვა უჯრედული პასუხის მედიატორის ფუნქციას ასრულებს, რასაც მრავალი რეცეპტორული სისტემის მეშვეობით ახორციელებს. ჰისტამინით განპირობებული უჯრედული პასუხებია ალერგიული და ანთებადი რეაქციები, აგრეთვე, კუჭის სეკრეცია. თავის ტვინის ზოგიერთ ანატომიურ უბანში კი, ჰისტამინი ნერვული გადაცემის პროცესშიც მონაწილეობს. ჰისტამინი კლინიკურად არ გამოიყენება, მაგრამ მისი მოქმედების დამთრგუნველ საშუალებებს (ანტიჰისტამინურ პრეპარატებს, ანუ ჰისტამინური რეცეპტორების ბლოკატორებს) დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. **სურათზე 30.1** მოცემულია ანტიჰისტამინური საშუალებების ნუსხა.

ა. ჰისტამინის ლოკალიზაცია, სინთეზი და გამოთავისუფლება

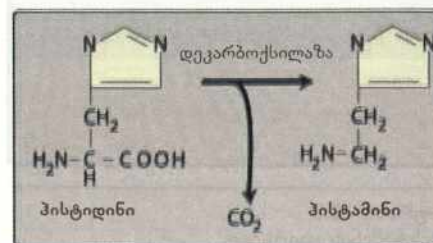
- ლოკალიზაცია:** ჰისტამინი, პრაქტიკულად, ყველა ქსოვილში გვხვდება, მაგრამ დიდი რაოდენობით წარმოდგენილი არის ფილტვებში, კანში, სისხლძარღვებსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. ჰისტამინის მაღალ კონცენტრაციას შეიცავს პოხიერი უჯრედები და ბაზოფილები. თავის ტვინში ჰისტამინი ნეირომედიატორის ფუნქციას ასრულებს. იგი მრავალი შხამის, აგრეთვე, მწერების სეკრეტების კომპონენტია.
- სინთეზი:** ჰისტამინი ამინია. იგი ამინომჟავა ჰისტიდინის დეკარბოქსილების შედეგად წარმოიქმნება. ამ პროცესში მონაწილე ფერმენტი ჰისტიდინ დეკარბოქსილაზა სხეულის მრავალ უჯრედში გვხვდება, მათ შორის ნეირონებში, კუჭის პარიეტალურ უჯრედებში, პოხიერ უჯრედებსა და ბაზოფილებში (**სურათი 30.2**). ჰისტამინი პოხიერი უჯრედების გრანულებში ინახება. ფერმენტი ამინ ოქსიდაზა თავისუფალ ჰისტამინს სწრაფად აკარგვინებს აქტივობას.
- ჰისტამინის გამოთავისუფლება:** სხვადასხვა სტიმულის საპასუხოდ მრავალი სხვადასხვა მედიატორი გამოთავისუფლდება, მაგრამ მათ შორის, ყველაზე ხშირია ჰისტამინი. ქსოვილებიდან ჰისტამინის გამოთავისუფლებელი სტიმულია სიცივე, ორგანიზმის ტოქსინები, მწერებისა თუ ობობების შხამი და ტრავმა. ალერგიული და ანაფილაქსიური რეაქციების დროს ჰისტამინის მნიშვნელოვანი გამოთავისუფლება აღინიშნება.

ჰ. ანტიჰისტამინური პრეპარატები

ალკაფტადინი ლასტაპაჟტი
აზელასტინი ასტაჟინი, ოპიფარი
ბეპოტასტინი ზაპრავი
ბრომფენირამინი ლო-პრისტ, ვაზოლი
ცეტირიზინი ზირტაპი
ქლორფენირამინი ძლორ-ტრინეპტონი
კლემასტინი ტავისტალეაგი
ციკლიზინი მარაზინი
ციპროჰეპტადინი
დესლორატადინი კლარინეასი
დიფენჰიდრამინი ბენადრინი
დიმენჰიდრინატი ღრამინა
დოქსილამინი უნიფონ სლიატაგსი
ემედასტინი ეგადინი
ფექსოფენადინი ალფაგა
ჰიდროქსიზინი ვისტარინი, ატარაპსი
კეტოტიფენი ალავანი, ზადიტორი
ლევოცეტირიზინი ძსიზალი
ლორატადინი კლარტინი
მეკლიზინი გონინა, ანტიპარტი
ოლოპატადინი ვატანაზი, ვატანოლი
პრომეთაზინი ფანეგანინი

სურათი 30.1

ანტიჰისტამინური საშუალებები.



სურათი 30.2

ჰისტამინის ბიოსინთეზი.

H₁ რეცეპტორები**ვაზოპრინული ემსკარცა**

ცხვირისა და ბრონქების ლორწოვანი გარსის სეკრეციის გაზრდა, რაც იწვევს რესპირატორულ სიმპტომებს.

გრონაგის გლუვი კუნთი

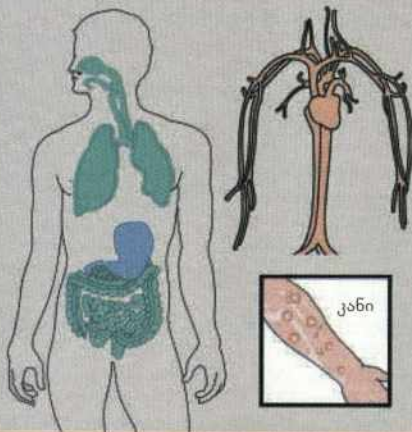
ბრონქოლების შეკუმშვა ამცირებს ფილტვების ტევადობას, შედეგად ვლინდება ასთმის სიმპტომები.

ნანლაგის გლუვი კუნთი

შეკუმშვა იწვევს ნანლაგების სპაზმსა და ფალარათს.

სანსორული ნერვული დაბოლოება

იწვევს ქავილსა და ტკივილს.

**H₁ და H₂ რეცეპტორები****გულ-სისხლძარღვთა სისტემა**

პერიფერიული რეზისტენტობის დაქვეითების გამო, სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითება.

დადებითი ქრონოტროპული (H₂ რეცეპტორებით განპირობებული) და დადებითი ინოტროპული (H₁ და H₂ რეცეპტორებით განპირობებული) ეფექტები.

კანი

ქსოვილებში ცილებისა და სითხის გაჟონვა, რაც განპირობებულია კაპილარების გაფართოებითა და ჟონვადობის ზრდით. კანში ეს იწვევს კლასიკურ „სამაგ საპასუხო რეაქციას: „ბუმტუკის“ წარმოქმნა, ლოკალური ვაზოდილატაციის გამო განითვლება და არძია („ორეოლი“).

H₂ რეცეპტორები**კუჭი**

მარილმჟავას სეკრეციის გაზრდა.

ბ. მოქმედების მექანიზმი

სხვადასხვა სტიმულის საპასუხოდ გამოთავისუფლებული ჰისტამინის ეფექტები, ჰისტამინურ რეცეპტორებთან (H₁, H₂, H₃ და H₄) მისი ურთიერთქმედების შედეგია. სხეულში ფართოდ არის ექსპრესირებული H₁ და H₂ რეცეპტორები და ისინი მრავალი, კლინიკურად მნიშვნელოვანი წამლის სამიზნეა. ჰისტამინის მრავალფეროვანი ფარმაკოლოგიური ეფექტები H₁ და H₂ რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. მაგ.: H₁ რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს გლუვი კუნთის შეკუმშვას, აგრეთვე კაპილარების ჟონვადობას (სურათი 30.3). ჰისტამინი ათავისუფლებს აზოტის ოქსიდს სისხლძარღვების ენდოთელიუმიდან და აფართოებს წვრილ სისხლძარღვებს. გარდა ამისა, ჰისტამინი აძლიერებს პრო-ანთებადი ციტოკინების სეკრეციას უჯრედების ზოგიერთი ტიპიდან და ლოკალური ქსოვილებიდან. H₁ რეცეპტორები შუამავალია მრავალი პათოლოგიური პროცესის, მათ შორის ალერგიული რინიტის, ატოპიური დერმატიტის, კონიუნქტივიტის, ჭინჭრის ციების, ბრონქოკონსტრიქციის, ასთმისა და ანაფილაქსიის. H₂ რეცეპტორების გააქტიურება ასტიმულირებს კუჭის პარიეტალურ უჯრედებს და მარილმჟავას სეკრეციის შუამავალია.

გ. ჰისტამინის მოქმედება ალერგიასა და ანაფილაქსიაზე

ჰისტამინის ინტრავენური ინექცია იწვევს ანაფილაქსიური შოკისა და ალერგიული რეაქციების მსგავს სიმპტომებს, მათ შორის, სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის შეკუმშვას, აძლიერებს სეკრეციას, კაპილარების გაფართოებასა და ჟონვადობის ზრდას, აგრეთვე, სენსორული ნერვული დაბოლოებების სტიმულაციას. ალერგიისა და ანაფილაქსიური რეაქციისათვის დამახასიათებელი სიმპტომები შენახვის ადგილებიდან სხვადასხვა მედიატორის გამოთავისუფლების შედეგად ვლინდება. ეს მედიატორებია ჰისტამინი, სეროტონინი, ლეიკოტრინები და ეოზინოფილების ქემოტაქსური ფაქტორი. ზოგჯერ ისინი იწვევს ლოკალურ ალერგიულ რეაქციებს, მაგ.: კანსა და სასუნთქ გზებში, ან (გამომდინარე გარემოებებიდან) სრულად გაშლილ ანაფილაქსიურ საპასუხო რეაქციას. ვარაუდობენ, რომ ამ ორ განსხვავებულ სიტუაციას განაპირობებს სხვაობა მედიატორების გამოთავისუფლების ადგილებსა და სისხშირეს შორის, მაგ.: თუ ჰისტამინი ნელ-ნელა თავისუფლდება და სისხლში გადასვლამდე ასწრებს ინაქტივაციას, მაშინ ვითარდება ლოკალური ალერგიული რეაქცია; ხოლო, თუ ჰისტამინი სწრაფად თავისუფლდება და სისხლში გადასვლამდე ვერ ასწრებს ინაქტივაციას, მაშინ სრულად გაშლილი ანაფილაქსიური საპასუხო რეაქცია ვითარდება.

II. H₁ ანტიჰისტამინური საშუალებები

ტერმინი „ანტიჰისტამინური საშუალებები“ ძირითადად გამოხატავს კლასიკურ, H₁ რეცეპტორების ბლოკატორებს. H₁ რეცეპტორების ბლოკატორები წარმოდგენილია პირველი და მეორე

სურათი 30.3

ჰისტამინის ეფექტები.

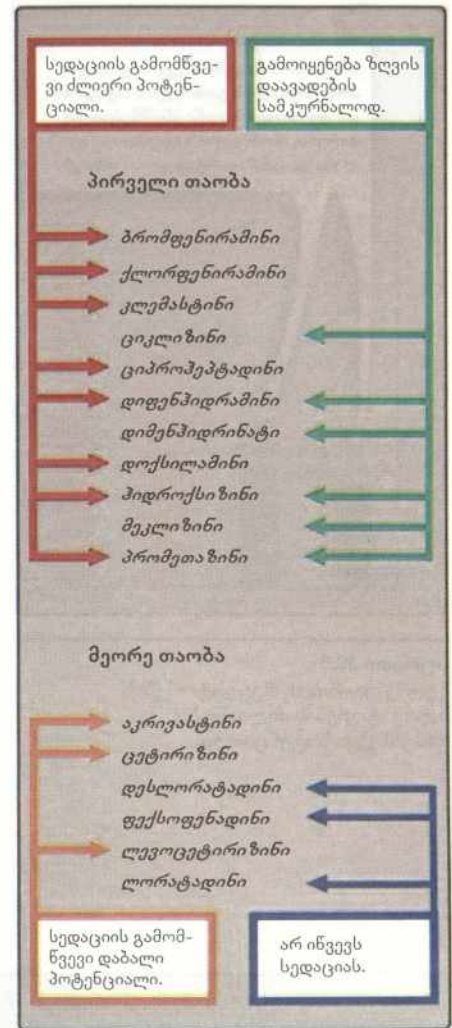
თაობით (სურათი 30.4). ეფექტურობისა და სიიაფის გამო, ძველი, პირველი თაობის პრეპარატები ამჟამად ფართოდ გამოიყენება. თუმცა, ისინი ადვილად გადადის ცნს-ში და იწვევს სედაციას. გარდა ამისა, სხვა რეცეპტორებთანაც ურთიერთქმედებს და ისინი ასოცირებულია მრავალ არასასურველ მოვლენებთან. მათგან განსხვავებით, მეორე თაობის პრეპარატები სპეციფიკურად მოქმედებს პერიფერიულ H_1 რეცეპტორებზე. კარბოქსილის ჯგუფების დამატების შედეგად (მაგ.: *ჰიდროქსიზინის* კარბოქსილებული ნაწარმი *ცეტირიზინი*) ისინი პოლარული ნაერთებად გარდაიქმნება, რის გამოც ვერ კვეთს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს და, შესაბამისად, ცნს-ის დეპრესიაც ნაკლებად ახასიათებს. მეორე თაობის ანტიჰისტამინურ საშუალებებს შორის სედაციას ყველაზე ნაკლებად *დესლორატადინი*, *ფექსოფენადინი* და *ლორატადინი* (სურათი 30.5) იწვევს. მეორე თაობის სხვა პრეპარატები, *ცეტირიზინი* და *ლევოცეტირიზინი*, „ნაწილობრივ სედაციური“ საშუალებებია.

ა. ეფექტები

H_1 რეცეპტორების ნებისმიერ ბლოკატორს ხარისხობრივად მსგავსი ფარმაცოლოგიური ეფექტები ახასიათებს. ამ ნაერთების უმრავლესობა არ ზემოქმედებს ჰისტამინის წარმოქმნასა და გამოთავისუფლებაზე. ისინი აინჰიბირებს სამიზნე ქსოვილებში ლოკალიზებულ H_1 რეცეპტორებს. H_1 ბლოკატორის გამოყენება ეფექტურია სიმპტომების პრევენციისთვის და ნაკლებად ეფექტურად ხსნის უკვე გამოვლენილ სიმპტომებს. თუმცა, მათ უმრავლესობას დამატებითი ეფექტებიც ახასიათებს. H_1 რეცეპტორების ანტაგონისტების ქოლინერგულ, ადრენერგულ, ან სეროტონინულ რეცეპტორებზე ზემოქმედებით აიხსნება (სურათი 30.6). მაგ.: *ციპროპეტადინი* აინჰიბირებს სეროტონინულ რეცეპტორებს და ასტიმულირებს მაღის ცენტრს, ამიტომ ზოგჯერ მაღის ცენტრის აღსაგზნებადაც ინიშნება. ზოგ შემთხვევაში კი, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციურ ინჰიბიტორებთან ასოცირებული ანორგაზმიის სამკურნალოდაც გამოიყენება. ანტიჰისტამინურ საშუალებებს *აზელასტინსა* და *კეტოტიფენს* H_1 რეცეპტორების ბლოკირების უნარის გარდა, პოხიერი უჯრედების მემბრანების მასტობილიზებელი თვისებაც ახასიათებს.

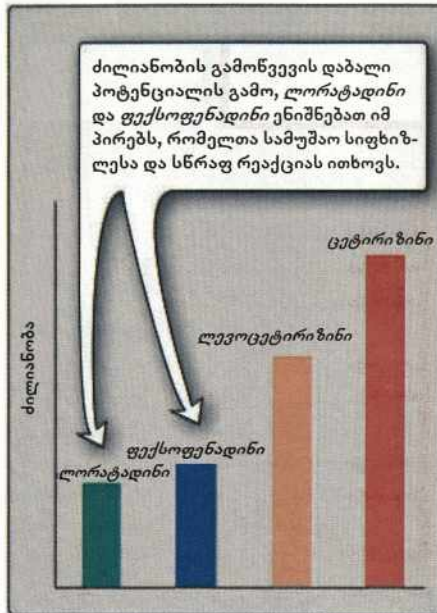
ბ. თერაპიული გამოყენება

1. **ალერგია და ანთება:** H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები იმუნოგლობინ E ანტისხეულებით განპირობებული ალერგიული რეაქციების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისათვის გამოიყენება. მაგ.: ჭინჭრის ციებისა და ალერგიული რინიტის გამომწვევი ძირითადი მედიატორია ჰისტამინი, ამიტომ ამ მდგომარეობების სიმპტომების საკონტროლოდ ორალური ანტიჰისტამინური საშუალებები გამოიყენება. ოფტალმოლოგიური ანტიჰისტამინური საშუალებები *აზელასტინი*, *ოლოპატადინი*, *კეტოტიფენი* და სხვ. (სურათი



სურათი 30.4

H_1 რეცეპტორების ანტაგონისტების უპირატესობები და უარყოფითი მხარეები.



სურათი 30.5

მეორე თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორების ძილიანობის გამომწვევი პოტენციალი.

30.1) ალერგიული კონიუნქტივიტის სამკურნალო მედიკამენტებია. აღსანიშნავია, რომ H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები არ გამოიყენება ასთმის სამკურნალოდ, რადგან ჰისტამინი ბრონქული რეაქციების გამომწვევი მხოლოდ ერთ-ერთი (და არა ერთადერთი) მედიატორია [შენიშვნა: გლუვ კუნთზე *ეპინეფრინი* ჰისტამინის საპირისპიროდ მოქმედებს. *ეპინეფრინი* ასტიმულირებს გლუვი კუნთის β_2 რეცეპტორებს და იწვევს ც-ამფ-ით განპირობებულ ბრონქოდილატაციას, ამიტომ იგი სისტემური ანაფილაქსიისა და ჰისტამინის მასიური გამოთავისუფლებით განპირობებული მდგომარეობების სამკურნალო არჩევის პრეპარატია].

2. ზღვის დაავადება და ლებინება: ზღვის დაავადებების სიმპტომების პრევენციის ძირითადი საშუალებაა ანტიმუსკარინული *სკოპოლამინი*. მასთან ერთად H_1 რეცეპტორების ბლოკატორებიც გამოიყენება [დიფენჰიდრამინი, დიმენჰიდრინატი (დიფენჰიდრამინისა და ქლორილებული თეოფილინის ნაწარმი), ციკლიზინი, მეკლიზინი და პრომეთაზინი] (სურათი 30.4). ისინი პაციენტს მოგზაურობის დაწყებამდე ენიშნება, რადგან უკვე გამოვლენილი სიმპტომების შემთხვევებში, ნაკლებად ეფექტურია. ისინი ამცირებს, როგორც ქემორეცეპტორული ისე, ვესტიბულარული ხასიათით განპირობებულ ლებინებას. სავარაუდოდ, მათი ლებინების სანინალმდეგო მოქმედება გამომწვეულია ცენტრალური H_1 და M_1 რეცეპტორების ბლოკადით. *მეკლიზინი* ვესტიბულარული დარღვევებით პროვოცირებული თავბრუსხვევის სამკურნალოდაც ინიშნება.

3. ძილის გამონევა: მიუხედავად იმისა, რომ H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები არ არის არჩევის პრეპარატები, *დიფენჰიდრამინი* და *დოქსილამინი* ძლიერი სედაციური ეფექტის გამო უძილობის სამკურნალოდ გამოიყენება (სურათი 30.4). ისინი ურეცეპტოდ გაიცემა. უკუნაჩვენებია H_1 რეცეპტორების პირველი თაობის ბლოკატორების დანიშვნა იმ პირთათვის, რომელთა სამუშაო ყურადღებასა და სიფხიზლეს საჭიროებს. H_2 რეცეპტორების მეორე თაობის ბლოკატორები არ იწვევს ძილიანობას.

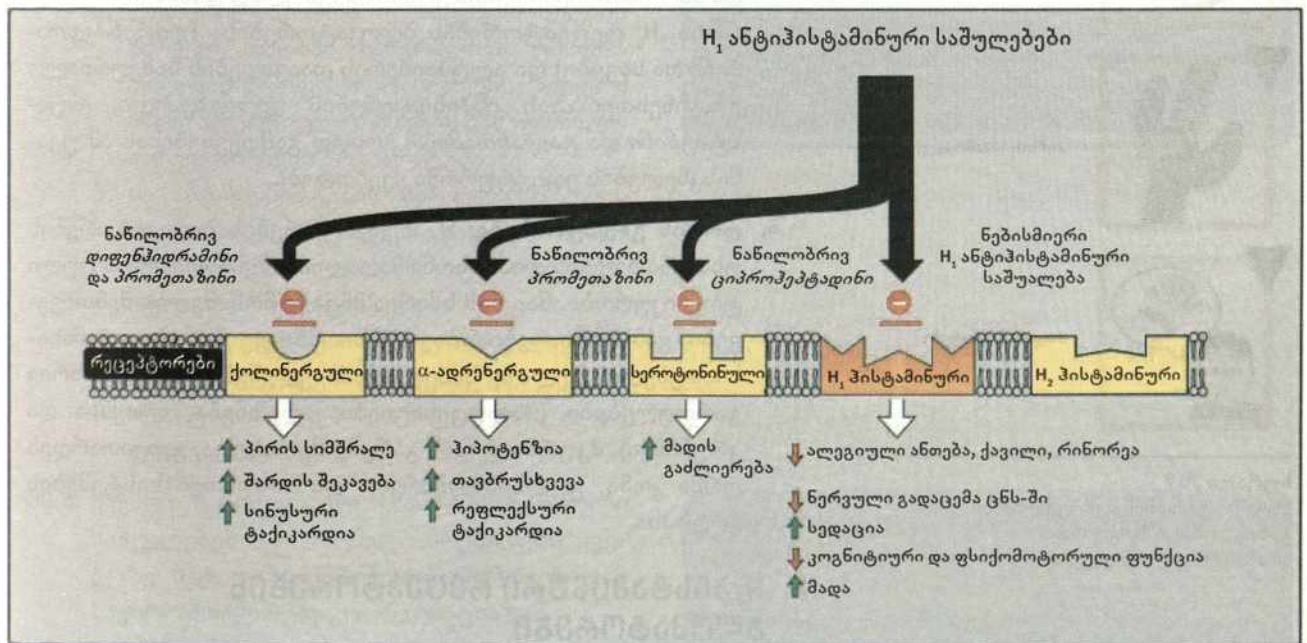
გ. ფარმაკოკინეტიკა

H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები კარგად შეიწოვება ორალურად მიღების შემდეგ და მათი კონცენტრაციის მაქსიმუმი 1-2 საათში მიიღწევა. H_1 რეცეპტორების ბლოკატორების საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდი 4-6 საათია. გამონაკლისია *მეკლიზინი* და მეორე თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები, რომელთა ნახევარდაშლის პერიოდი 12-24 საათია. პირველი თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები ყველა ქსოვილში ვრცელდება, მათ შორის ცნს-შიც. პირველი თაობის ნებისმიერ, ხოლო მეორე თაობის მხოლოდ ზოგიერთ პრეპარატს (*დესლორატადინი* და *ლორატადინი*) ღვიძლის ციტოქრომ P450 სისტე-

მა ამეტაბოლიზებს. ცეტირიზინის აქტიური ენანტიომერია ლევოცეტირიზინი. ორივე მათგანი უცვლელი სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან შარდთან ერთად, ხოლო ფექსოფენადინი კი უცვლელი სახით მოჰყვება ფეკალურ მასას. ერჯერადად მიღების შემდეგ მათი მოქმედება 1-3 საათში იწყება. უმრავლესი მათგანის მოქმედების ხანგრძლივობა 24 საათია, რაც ამ პრეპარატების დღიური დოზის ერთჯერადად გამოყენების საშუალებას იძლევა. სამიზნე ქსოვილზე უფრო ეფექტური მოქმედების მიზნით, შექმნილია აზელასტინის, ოლოპატადინის, კეტოტიფენის, ალკაფტადინის, ბეპოტასტინისა და ემედასტინის ოფთალმოლოგიური ფორმები. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, აზელასტინისა და ოლოპატადინის ინტრანაზალური პრეპარატებიც.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

H_1 რეცეპტორების პირველი თაობის ბლოკატორები დაბალი სპეციფიკურობით გამოირჩევა. H_1 რეცეპტორებთან ერთად ისინი მუსკარინულ ქოლინერგულ, ალფა-ადრენერგულ და სეროტონინულ რეცეპტორებზეც მოქმედებს (სურათი 30.6). ნამღების მიერ გამოწვეული არასასურველი მოვლენები მათ სტრუქტურაზეა დამოკიდებული. ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა შესაძლოა, არასასურველი იყოს, ზოგი მათგანი კი თერაპიული სარგებლით გამოირჩევა. უფრო მეტიც, არასასურველი მოვლენების გამოვლენის სიხშირე და სიმძიმე ინდივიდუალური შორისი ვარიაბელობით ხასიათდება.



სურათი 30.6

H_1 რეცეპტორების ბლოკატორების გავლენა ჰისტამინურ, ადრენერგულ, ქოლინერგულ და სეროტონინულ რეცეპტორებზე. H_1 რეცეპტორების ბლოკატორების მეორე თაობის მრავალი პრეპარატი თავის ტვინში არ ვრცელდება, ამიტომ მოვლენები ცნს-ის მხრივ თითქმის არ ახასიათებს.

**სურათი 30.7**

ანტიჰისტამინების გამოყენებისას
გამოვლენილი ზოგიერთი
არასასურველი მოვლენა

1. **სედაცია:** პირველი თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები (მაგ.: *ქლორფენირამინი*, *დიფენჰიდრამინი*, *ჰიდროქსიზინი* და *პრომეთაზინი*) აინჰიბირებს ნეიროტრანსმიტერი ჰისტამინის ეფექტებს ცნს-ზე. სედაცია მათი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა (**სურათი 30.7**). ბავშვებში *დიფენჰიდრამინი* იწვევს პარადოქსულ ჰიპერაქტივობას. სხვა ცენტრალური მოვლენებია: სისუსტე, თავბრუსხვევა, კოორდინაციის დარღვევა და ტრემორი. მეორე თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები სპეციფიკურია პერიფერიული H_1 რეცეპტორების მიმართ და ძნელად გადადის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს, ამიტომ მათ სედაციაც ნაკლებად ახასიათებს.

2. **სხვა მოვლენები:** ანტიქოლინერგული ეფექტების გამო, პირველი თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორები იწვევს ცხვირისა და პირის ღრუს სიმშრალეს, აგრეთვე, მხედველობის გაორებას და შარდის შეკავებას. თავის ტკივილი მეორე თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორების ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა. *დიფენჰიდრამინის* ადგილობრივი ფორმის კანზე დატანება იწვევს კონტაქტურ დერმატიტს.

3. **წამალთშორისი ურთიერთქმედება:** პირველი თაობის H_1 რეცეპტორების ბლოკატორებისა და სხვა წამლების (ცნს-ის დეპრესანტები, მათ შორის ალკოჰოლიც) ურთიერთქმედება იწვევს სერიოზულ გართულებას, რომელიც ცნს-ის დეპრესიის სახით ვლინდება. ანტიქოლინერგული ეფექტების გაძლიერების გამო, არ შეიძლება ანტიჰისტამინურებისა და მაო-ინჰიბიტორების კომბინირებულად დანიშვნა. გარდა ამისა, H_1 რეცეპტორების ბლოკატორებისა (*დიფენჰიდრამინი* და სხვები) და ალცჰაიმერის დაავადების სამკურნალო ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორების (*დონე ზეპილი*, *რივასტიგმინი* და *გალანტამინი*) ერთად გამოყენებისას ამ უკანასკნელების ეფექტურობა ქვეითდება.

4. **ღოზის გადაჭარბება:** H_1 რეცეპტორების ბლოკატორების უსაფრთხოების დიაპაზონი მაღალია. იშვიათია ქრონიკული ტოქსიკურობა, მაგრამ ხშირია მწვავე მონამვლის შემთხვევები, განსაკუთრებით ბავშვებში. მწვავე მონამვლის მახასიათებელი ყველაზე სახიფათო მოვლენებია ცნს-ის მხრივ გართულებები (ჰალუცინაციები, აღგზნება, ატაქსია და კრუნჩხვა). მკურნალობის გარეშე შესაძლოა, განვითარდეს ღრმა კომა, გულსისხლძარვთა და სასუნთქი სისტემების კოლაპსი.

III. H_2 ჰისტამინური რეცეპტორების ბლოკატორები

H_2 რეცეპტორების ბლოკატორებს თითქმის არ ახასიათებს აფინურობა H_1 რეცეპტორების მიმართ. H_2 რეცეპტორების ბლოკატორები (H_2 ანტაგონისტები, ან H_2 ბლოკატორები) თრგუნავს ნები-

სმიერი ლოკალიზაციის H_2 რეცეპტორებს, მაგრამ ისინი მხოლოდ პეპტიური წყლულისა და გულძმარვის სამკურნალოდ გამოიყენება (მარილმჟავას სეკრეციის დათრგუნვის მიზნით). ნიგნის 31-ე თავში განხილულია H_2 რეცეპტორების ოთხი ბლოკატორი – ციმეტიდინი, რანიტიდინი, ფამოტიდინი და ნიზატიდინი.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

30.1. 43 მამაკაცი, სატვირთო მანქანის მძღოლი, უჩივის სეზონურ ალერგიას. აღნიშნეთ ამ პაციენტის ალერგიის სიმპტომების სამართავი პრეპარატი.

- ა. ციკლიზინი;
- ბ. დოქსილამინი;
- გ. ჰიდროქსიზინი;
- დ. ფექსოფენადინი.

30.2. H_1 ანტიჰისტამინური საშუალებების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებიდან რომელია სწორი?

- ა. მეორე თაობის H_1 ანტიჰისტამინურ საშუალებებს თითქმის არ გააჩნია არასასურველი მოვლენები;
- ბ. დადგენილია, რომ H_1 ანტაგონისტების პირველ თაობას ხანგრძლივი უსაფრთხოების პროფილი ახასიათებს, ამიტომ ისინი ალერგიული რინიტის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია;
- გ. H_1 ანტაგონისტების პირველი თაობის პრეპარატები არ ახდენს გავლენას ავტომობილის მართვისთვის საჭირო მოტორულ კოორდინაციაზე;
- დ. H_1 ანტაგონისტები მწვავე ანაფილაქსიის სამკურნალოდ გამოიყენება;
- ე. H_1 ანტაგონისტების ორივე თაობა ადვილად გადადის ცნს-ში.

30.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი H_1 ანტიჰისტამინური საშუალებებიდან რომელი მოქმედებს ყველაზე მეტად ავტომობილის მართვისთვის საჭირო მოტორულ კოორდინაციაზე?

- ა. დიფენჰიდრამინი;
- ბ. ლევოცეტირიზინი;
- გ. ფექსოფენადინი;
- დ. რანიტიდინი.

სწორი პასუხია დ. პირებს, რომელთა სპეციალობა სიფხიზლესა და ყურადღებას საჭიროებს, არ ენიშნებათ H_1 რეცეპტორების ბლოკატორების პირველ თაობის პრეპარატები. ძილის გამომწვევი დაბალი პოტენციალის გამო, პაციენტთა ამ კატეგორიისთვის რეკომენდებულია ფექსოფენადინი.

სწორი პასუხია ა. უმნიშვნელო არასასურველი მოვლენების გამო, უპირატესობა მეორე თაობის H_1 ანტიჰისტამინურ საშუალებებს ენიჭება. H_1 ანტაგონისტების პირველი თაობის პრეპარატები გავლენას ახდენს ავტომობილის მართვისთვის საჭირო მოტორულ კოორდინაციაზე. მწვავე ანაფილაქსიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატი ეპინეფრინია და არა H_1 ანტაგონისტი. H_1 ანტაგონისტების პირველ თაობასთან შედარებით, მეორე თაობის პრეპარატები ნაკლებად გადადის ცნს-ში.

სწორი პასუხია ა. დიფენჰიდრამინი მოქმედებს აკომოდაციაზე, ამასთანავე იწვევს თავბრუსხვევასა და ძილიანობას, რაც უარყოფითად აისახება ავტომობილის მართვისთვის აუცილებელ კოორდინაციაზე.

30.4. ქვემოთ ჩამოთვლილი H_1 ანტიჰისტამინურებიდან რომელი გადადის ადვილად ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს და იწვევს სედაციას?

- ა. ჰიდროქსიზინი;
- ბ. ცეტირიზინი;
- გ. დესლორატადინი;
- დ. ლორატადინი;
- ე. ფექსოფენადინი.

სწორი პასუხია ა. ცეტირიზინი, დესლორატადინი და ლორატადინი H_1 ანტიჰისტამინურების მეორე თაობის პრეპარატებია. ცნს-ში მათი მცირე რაოდენობა ხვდება. პასუხებში მოცემულ ნამლებს შორის ჰიდროქსიზინი ყველაზე ადვილად გადადის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს.

30.5. ჰისტამინური რეცეპტორების ანტაგონისტების შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებიდან რომელია ყველაზე სწორი?

- ა. ანტიჰისტამინური საშუალებების უმრავლესობას არ ახასიათებს ანტიმუსკარინული ეფექტები;
- ბ. ალფა-ადრენერგული ეფექტის გამო, ანტიჰისტამინური პრეპარატები იწვევს ჰიპერტენზიას;
- გ. პირველი თაობის ანტიჰისტამინურ პრეპარატებს არ ახასიათებს სედაციური ეფექტი;
- დ. ქოლინერგული თვისების გამო, ანტიჰისტამინური საშუალებები ვერ ხსნის ზღვის დაავადებასთან ასოცირებულ თავბრუსხვევას;
- ე. H_1 მეორე თაობის ზოგიერთი ანტაგონისტი იწვევს თავის ტკივილს.

სწორი პასუხია ე. პირველი თაობის ანტიჰისტამინური პრეპარატების უმრავლესობა იწვევს ჰიპოტენზიას, სედაციასა და ანტიმუსკარინულ მოვლენებს. თავის ტკივილი H_1 ანტაგონისტების მეორე თაობისთვის დამახასიათებელი გვერდითი მოვლენებია.

30.6. თვითმფრინავში თქვენ გვერდით ზის მამაკაცი, რომელიც ცნობილი ბიოქიმიკოსია. საუბრისას, მან აღნიშნა, რომ სედაციური ანტიჰისტამინური საშუალების კარბოქსილება მისი იდეაა. ამ მოდიფიკაციის შედეგად შემცირდა პრეპარატის ძირითადი გვერდითი მოვლენა – სედაცია და მას შემდეგ ეს წამალი ყველაზე პოპულარულია ფარმაცევტულ ბაზარზე. ქვემოთ ჩამოთვლილ მედიკამენტებს შორის შეარჩიეთ ის პრეპარატი, რომლის შესახებაც საუბრობდა მეცნიერი.

- ა. ჰიდროქსიზინი;
- ბ. ცეტირიზინი;
- გ. დიფენჰიდრამინი;
- დ. დოქსილამინი;
- ე. ციპროჰეპტადინი.

სწორი პასუხია ბ. ანტიჰისტამინური პრეპარატების პირველი თაობის პრეპარატებს (ჰიდროქსიზინს, დიფენჰიდრამინს, დოქსილამინსა და ციპროჰეპტადინს) სედაციური ეფექტი ახასიათებს. ცეტირიზინი ჰიდროქსიზინის კარბოქსილებული პროდუქტია.

30.7. პისტამინური რეცეპტორების რომელი ანტაგონისტი აძლიერებს მადას, მაღის ცენტრის სეროტონინული რეცეპტორების ინჰიბირების გზით?

- ა. ჰიდროქსიზინი;
- ბ. ლორატადინი;
- გ. დიფენჰიდრამინი;
- დ. ცეტირიზინი;
- ე. ციპროჰეპტადინი.

სწორი პასუხია ე. ციპროჰეპტადინი მნიშვნელოვან ანტაგონისტურ გავლენას ახდენს სეროტონინულ რეცეპტორებზე და იწვევს მაღის გაძლიერებას.

30.8. თქვენი მეზობელი მკურნალობს იმ ანტიჰისტამინური საშუალებით, რომელიც რეცეპტის გარეშე გაიცემა. იგი უჩივის ძლიერ თავბრუსხვევას და პირის სიმშრალეს და შეამჩნია, რომ ზედმეტად დიდხანს სძინავს. ქვემოთ ჩამოთვლილ წამლებს შორის რომელ პრეპარატს იღებს თქვენი მეზობელი?

- ა. ლორატადინი;
- ბ. ლევოცეტირიზინი;
- გ. დიფენჰიდრამინი;
- დ. ფექსოფენადინი;
- ე. დესლორატადინი.

სწორი პასუხია გ. ჩამოთვლილ ანტიჰისტამინურ მედიკამენტებს შორის პირველი თაობის პრეპარატი მხოლოდ დიფენჰიდრამინია. დიფენჰიდრამინი და დოქსილამინი ერთ-ერთი კომპონენტის სახით ხშირად აღინიშნება აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გასაცემი საძილე საშუალებების ნუსხაში.

30.9. პაციენტი აპირებს ზღვაზე წასვლას და ნუხს, რომ ზღვის დაავადება ხელს შეუშლის დასვენებაში. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის რომლის მიღებას ურჩევდით მას?

- ა. დიმენჰიდრინატი 1 საათით ადრე გამგზავრებამდე;
- ბ. დესლორატადინი 1 საათით ადრე გამგზავრებამდე;
- გ. დოქსილამინი 1 საათით ადრე გამგზავრებამდე;
- დ. მეკლიზინი სიმპტომების გამოვლენის დროს.

სწორი პასუხია ა. დიმენჰიდრინატი და მეკლიზინი ზღვის დაავადების სიმპტომების საკონტროლოდ ინიშნება. აღსანიშნავია, რომ ისინი ეფექტურია სიმპტომების პრევენციისთვის და ნაკლებად ეფექტურია მათ სამკურნალოდ. ამ მიზეზის გამო, ეს მედიკამენტები მოგზაურობის წინ, სიმპტომების გამოვლენამდე ინიშნება. დესლორატადინსა და დოქსილამინს ეს ეფექტი არ ახასიათებს.

30.10. პაციენტი, რომელსაც ყურის ინფექცია აღენიშნება, უჩივის თავბრუსხვევას. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის რომელს დაუნიშნავდით მას?

- ა. აზელასტინი;
- ბ. ბრომფენირამინი;
- გ. მეკლიზინი;
- დ. ოლოპატადინი.

სწორი პასუხია გ. მეკლიზინი ვესტიბულარულ დარღვევასთან ასოცირებული თავბრუსხვევის სამკურნალო საშუალებაა. აზელასტინი და ოლოპატადინი ოფთალმოლოგიური ან ნაზალური ანტიჰისტამინური საშუალებებია და ისინი ყურის ინფექციით განპირობებული სიმპტომების მოსახსნელად არ გამოიყენება. პირველი თაობის ანტიჰისტამინური საშუალება ბრომფენირამინი ალერგიის მიმდინარეობისას ინიშნება.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე მოქმედი და ლებინების სანინააღმდეგო საშუალებები

31

კაროლ მოტიკა

I. შესავალი

წიგნის ამ თავში განხილული სამკურნალო საშუალებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევის ყველაზე ფართოდ გავრცელებული სამედიცინო მდგომარეობების დროს გამოიყენება. ეს მდგომარეობებია: 1) პეპტიური წყლული და გასტროეზოფაგური რეფლუქსი; 2) ქიმიოთერაპიით გამოწვეული ლებინება; 3) ფალარათი; 4) ყაბზობა.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევების სამკურნალოდ წიგნის სხვადასხვა თავში განხილული სხვა მრავალი წამალიც გამოიყენება. მაგ.: მეპერიდინის ნაწარმი დიფენოქსილატი ამცირებს ნაწლავების პერისტალტიკას და ფალარათის სამკურნალო საშუალებაა; ზოგიერთი პრეპარატი კი მხოლოდ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებების სამკურნალოდ ინიშნება. მაგ.: პეპტიური წყლულის სამკურნალოდ H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტები და წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები გამოიყენება.

II. პეპტიური წყლულისა და გასტროეზოფაგალური რეფლუქსის სამკურნალო საშუალებები

ცნობილია პეპტიური წყლულის გამომწვევი ორი ძირითადი მიზეზი: გრამ უარყოფითი *Helicobacter pylori*-თი ინფიცირება და ანთების სანინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით (NSAID) ხანგრძლივი მკურნალობა. პეპტიური წყლულის პათოგენეზში არანაკლებ ფუნქციას ასრულებს მარილმჟავას სეკრეციის ზრდა და კუჭის ლორწოვანი გარსის მარილმჟავასგან დამცავი მექანიზმების დაქვეითება. მკურნალობის ტაქტიკა: 1) *Helicobacter pylori*-თი განპირობებული ინფექციის ერადიკაცია ანტიმიკრობული საშუალებებით; 2) მარილმჟავას სეკრეციის დათრგუნვა H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტებითა და წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებით და/ან 3) კუჭის ლორწოვანი გარსის დაცვა დაზიანებისგან მიზოპროსტოლითა და სუკრალფატით. **სურათზე 31.1.** მოცემულია პეპტიური წყლულის სამკურნალო ეფექტური საშუალებები.

ა. ანტიმიკრობული საშუალებები

Helicobacter pylori ინფექციით განპირობებული პეპტიური წყლულის (როგორც კუჭის ისე, თორმეტგოჯა ნაწლავის) ოპტიმალური მკურნალობა ანტიმიკრობული საშუალებების

ანტიმიკრობული საშუალებები

ამოქსიცილინი ამოქსილი, ტრიმოქსიმი
ბისმუტის ნაერთები კლატრონიდოლი,
კალოპენატი
კლარიტრომიცინი გიამსინი
მეტრონიდაზოლი ფლაშილი
ტეტრაციკლინი სუმამილი

H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტები

ციმეტიდინი ტაგამეტი
ფამოტიდინი პეპსიდი
ნიზატიდინი აქსიდი
რანიტიდინი ზანტაკი

წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები

ექსლანზოპრაზოლი დეჰსილანტი
ესომეპრაზოლი ნეპსიდი
ლანსოპრაზოლი პრაქსიდი
ომეპრაზოლი პრაქსიდი
პანტოპრაზოლი პრაქსიდი
რაბეპრაზოლი აციფაქსი

პროსტაგლანდინები

მიზოპროსტოლი ციმეტიდი

ანტიმუსკარინული საშუალებები

დიციკლამინი პეპსიდი

ანტაციდები

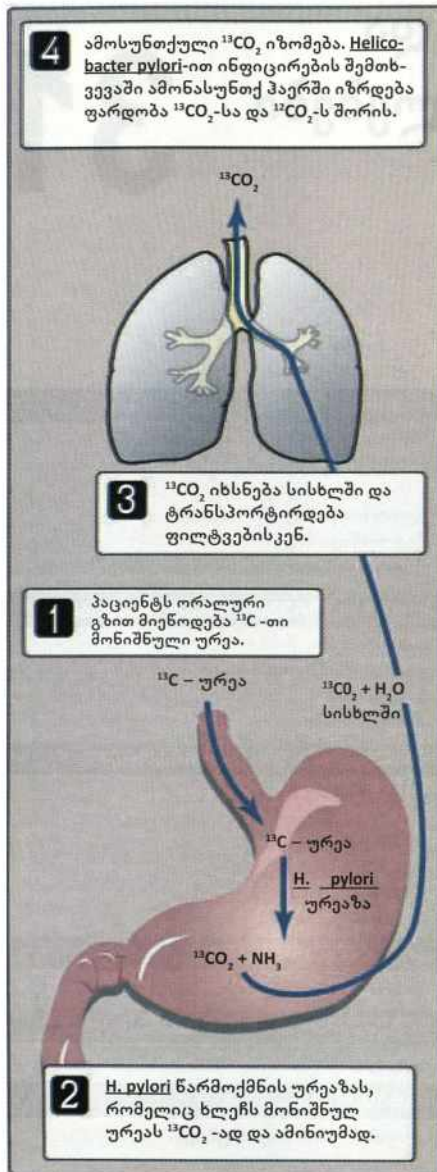
ალუმინიუმის ჰიდროქსიდი ალტარანტი
კალციუმის კარბონატი ტაქსი
მაგნეზიუმის ჰიდროქსიდი მაგნეზიუმის რაბ
ნატრიუმის ბიკარბონატი სხვადასხვა
მარკა

ლორწოვანი გარსის პროტექტორები

ბისმუტის სალიცილატი კლატრონიდოლი
სუკრალფატი კალოპენატი

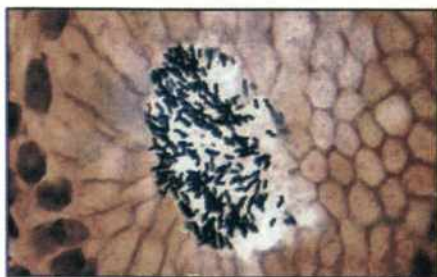
სურათი 31.1

პეპტიური წყლულის სამკურნალო საშუალებები.



სურათი 31.2

ურეა ტესტი *Helicobacter pylori*-ით ინფიცირების დამადასტურებელი ერთ-ერთი არაინვაზიური მეთოდია.



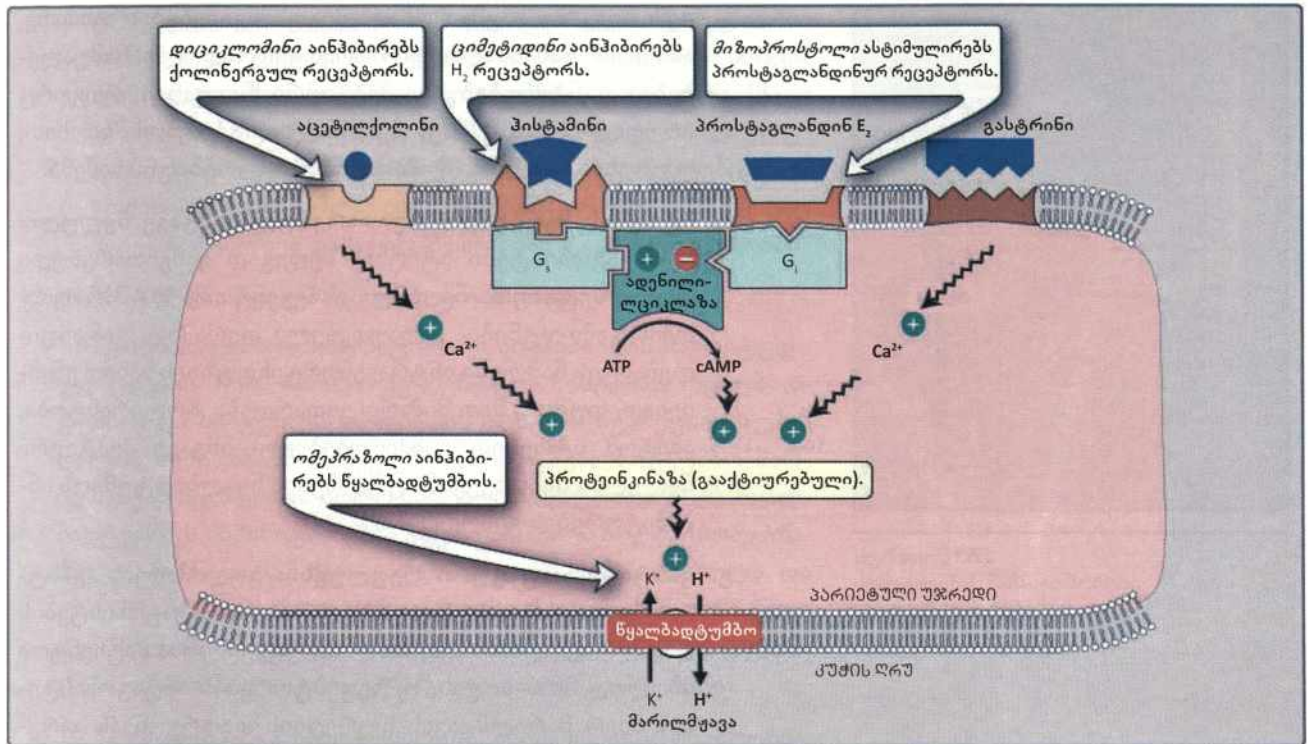
სურათი 31.3

კუჭის ლორწოვანი გარსის ინფიცირება *Helicobacter pylori*-ით.

გამოყენებას საჭიროებს. *Helicobacter pylori*-ით ინფიცირების დადგენა ხორციელდება ენდოსკოპური ბიოფსიით, ან სხვადასხვა არაინვაზიური მეთოდით – სეროლოგიური ტესტით, ან ამოსუნთქულ ჰაერში შარდოვანას განსაზღვრით (**სურათი 31.2**). **სურათზე 31.3** ნაჩვენებია ბიოფსიის შედეგად მიღებული მასალა, რომელზეც *Helicobacter pylori*-ით ინფიცირებული კუჭის ლორწოვანია ასახული. *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციის შედეგად ჩქარდება აქტიური პეპტიური წყლულის შეხორციების პროცესი და ქვეითდება დაავადების გამწვავების სიხშირე (15%-ზე დაბალი მაჩვენებელი, მაშინ როცა სეკრეციის დამთრგუნველი ტრადიციული საშუალებებით მკურნალობის შემთხვევაში მხოლოდ ერთი წლის განმავლობაში გამორების რისკი 60-100%-ია). სხვადასხვა ანტიმიკრობული საშუალებით კომბინირებული მკურნალობით შესაძლებელია *Helicobacter pylori*-ის წარმატებული ერადიკაცია (80-90%). ზოგადად, მონოდებულია მკურნალობის 2 კვირიანი სამმაგი რეჟიმი, რომელიც შედგება წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორის, ამოქსიცილინისა (პენიცილინის მიმართ ალერგიის შემთხვევაში მეტრონიდაზოლი) და კლარიტრომიცინისგან. მეორე ალტერნატივაა ოთხმაგი რეჟიმი (ბისმუტის სუბსალიცილატი + მეტრონიდაზოლი + ტეტრაციკლინი + წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორი). ოთხმაგი რეჟიმი რეკომენდებულია კლარიტრომიცინის მიმართ რეზისტენტობის შემთხვევაში. მკურნალობის აღნიშნული რეჟიმების შედეგად სრული ერადიკაციის სიხშირე 90%-ზე მეტია. ერთი ანტიმიკრობული საშუალებით მკურნალობა ნაკლებად ეფექტურია (ერადიკაციის სიხშირე 20-40%), გარდა ამისა, ასეთ შემთხვევაში მაღალია მიკროორგანიზმის რეზისტენტობის განვითარების რისკიც. ყოველივე ამის გამო, ანტიმიკრობული პრეპარატებით მონოთერაპია რეკომენდებული არ არის; აგრეთვე, არ არის რეკომენდებული ანტიბიოტიკის მეორე ანტიბიოტიკით ჩანაცვლება (უფრო ზუსტად, არ შეიძლება ამოქსიცილინის ჩანაცვლება ამპიცილინით, კლარიტრომიცინის – ერითრომიცინით, ტეტრაციკლინის – დოქსიციკლინით) [შენიშვნა: გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსი (გულძმარვა) არ არის ასოცირებული *Helicobacter pylori*-სთან, ამიტომ ანტიბიოტიკებით მკურნალობას არ ექვემდებარება].

ბ. H_2 – რეცეპტორების ანტაგონისტები და მარილმჟავას სეკრეციის რეგულაცია

მარილმჟავას სეკრეციას ასტიმულირებს აცეტილქოლინი, ჰისტამინი და გასტრინი (**სურათი 31.4**). შესაბამის რეცეპტორებთან აცეტილქოლინის, ჰისტამინისა და გასტრინის შეკავშირება იწვევს პროტეინკინაზას გააქტიურებას, ეს კი, თავის მხრივ, ასტიმულირებს H^+/K^+ ადენოზინ ტრიფოსფატაზა (ATP-აზა) წყალბადტუმბოს. წყალბადტუმბო ხელს უწყობს K^+ -ს წყალბადის იონზე (H^+) გაცვლასა და H^+ -ის კუჭის ღრუში სეკრეციას. H_2 -რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტები აინჰიბირებს ჰისტამინის H_2 -რეცეპტორებთან შეკავშირების



სურათი 31.4

კუჭის პარიეტული უჯრედების გავლენა მარილმჟავას სეკრეციაზე; აცეტილქოლინის, ჰისტამინის, პროსტაგლანდინ E_2 -ისა და გასტრინის გავლენა კუჭის პარიეტული უჯრედების მიერ მარილმჟავას სეკრეციაზე. G_s და G_i მემბრანული პროტეინებია, რომლებიც პასუხისმგებელია ადენილილ ციკლაზასთან შეკავშირებული რეცეპტორების მასტიმულირებელ თუ მაინჰიბირებელ ეფექტებზე.

პროცესს, რის გამოც თრგუნავს მარილმჟავას სეკრეციას. აშშ-ში გამოიყენება H_2 -ანტაგონისტების ოთხი პრეპარატი – ციმეტიდინი, რანიტიდინი, ფამოტიდინი და ნიზათიდინი. მათი ერთჯერადად მიღების შემდეგ მნიშვნელოვნად ქვეითდება მარილმჟავას ბაზალური, საკვებით სტიმულირებული და ლამის სეკრეცია (90%-ზე მეტი). H_2 -ანტაგონისტების ჯგუფის პირველი პრეპარატია ციმეტიდინი, მაგრამ ამჟამად მისი გამოყენება საკმაოდ შეზღუდულია, გვერდითი მოვლენებისა და მრავალი ნაშალთშორისი ურთიერთქმედების გამო.

- 1. მოქმედება:** H_2 -ანტაგონისტები სელექციურად მოქმედებს ნებისმიერი ლოკალიზაციის H_2 -რეცეპტორებზე (კუჭის, სისხლძარღვების და სხვ.), მაგრამ ვერ ახდენს გავლენას H_1 -რეცეპტორებზე. ისინი ჰისტამინის კონკურენტული, შექცევადი ანტაგონისტებია.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორების ფარმაცევტულ ბაზარზე გატანის შემდეგ შემცირდა H_2 -ანტაგონისტების კლინიკური გამოყენების სიხშირე.

ა. პეპტიური წყლული: ოთხივე პრეპარატს კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის პეპტიური წყლულის სამკურნალო თანაბარი ექტიუობა ახასიათებს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ *H. pylori*-ით განპირობებული პეპტიური წყლულის მხოლოდ ამ პრეპარატებით მკურნალობის

შემთხვევაში, საკმაოდ მაღალია გამწვავებების სიხშირე. ანთების სანინალმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით განპირობებული პეპტიური წყლულის, როგორც პროფილაქტიკის ისე, მკურნალობის თვალსაზრისით, უკეთესია წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორების დანიშვნა.

ბ. სტრესის შედეგად განვითარებული მწვავე წყლული:

H₂-ანტაგონისტები სტრესის შედეგად განვითარებული მწვავე პეპტიური წყლულის პრევენციისა და მართვის-თვის გამოიყენება. გადაუდებელი თერაპიის განყოფილებაში ეს ნამლები ინტრავენური ინფუზიის სახით ენიშნებათ. თუმცა, მათ მიმართ ვითარდება ტოლერანტობა, ამიტომ სტრესით განპირობებული მწვავე პეპტიური წყლულის შემთხვევაში უმჯობესია წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორების გამოყენება.

გ. გასტროეზოფაგური რეფლუქსი:

გულძმარვის (გასტროეზოფაგური რეფლუქსი) დროს H₂-ანტაგონისტების დაბალი დოზებით მკურნალობა ეფექტურია პაციენტთა მხოლოდ 50%-სთვის. H₂-რეცეპტორების ანტაგონისტების მიერ მარილმჟავას სეკრეციის დათრგუნვას გარკვეული დრო ესაჭიროება, შესაბამისად, მათი ეფექტი იგვიანებს და მინიმუმ 45 წუთის შემდეგ ვლინდება. ანტაციდები უფრო სწრაფად და ეფექტურად ანიიტრალებს მარილმჟავას, მაგრამ მათი ეფექტი დროებითია. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ამ დარღვევის სამკურნალოდაც უპირატესობა წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებს ენიჭება, განსაკუთრებით დაავადების მძიმე მიმდინარეობისას.

3. ფარმაკოკინეტიკა:

ორალურად მიღების შემდეგ H₂-ანტაგონისტები ორგანიზმში ფართოდ ნაწილდება (მათ შორის რძესა და პლაცენტაში) და ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა. ხელმისაწვდომია ციმეტიდინის, რანიტიდინისა და ფამოტიდინის ინტრავენური ფორმა. თირკმელების უკმარისობის დროს H₂-ანტაგონისტების ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება, ამიტომ აუცილებელია მათი დოზის კორექცია.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:

ზოგადად, H₂-ანტაგონისტები კარგი ამტანობით ხასიათდება. ციმეტიდინი არასტეროიდული ანტიანდროგენია, ამიტომ შესაძლოა, გამოიწვიოს ენდოკრინული ეფექტები (გინეკომასტია და გალაქტორეა). ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის სხვა პრეპარატებს არ ახასიათებს ციმეტიდინის მსგავსი ანტიანდროგენული და პროლაქტინის სეკრეციის მასტიმულირებელი ეფექტები. გვერდითი მოვლენები ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივ (კონფუზია, ჰალუცინაციები) ძირითადად ხანდაზმულ პაციენტებს აღენიშნებათ ან ციმეტიდინის ინ-

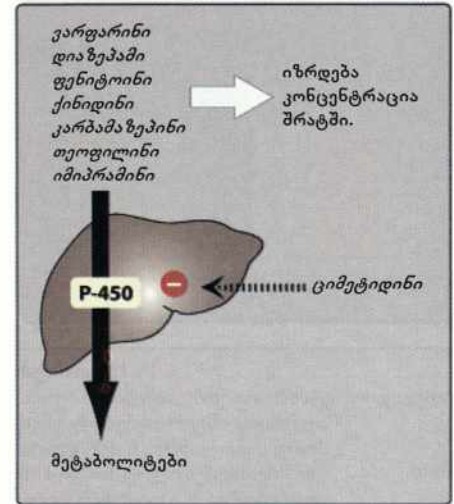
ტრავმური გამოყენების შემდეგ ვლინდება. ციმეტიდინი აინჰიბირებს ციტოქრომ P450 იზოენზიმებს, ამიტომ მრავალი წამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს [მაგ.: აინჰიბირებს ვარფარინის, ფენიტოინისა და კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმს (სურათი 31.5)]. H_2 -ანტაგონისტები აქვეითებს ყველა იმ წამლის ეფექტურობას, რომელთა შეწოვაც მჟავა გარემოზეა დამოკიდებული, მაგ.: კეტოკონაზოლის.

გ. H^+/K^+ -ATP-აზა წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები

წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები აინჰიბირებს პარიეტული უჯრედების H^+/K^+ -ATP-აზა ფერმენტულ სისტემას (წყალბადტუმბო) და თრგუნავს წყალბადის იონების სეკრეციას კუჭის ღრუში. მემბრანასთან შეკავშირებული წყალბადტუმბო მარილმჟავას სეკრეციის ბოლო საფეხურია (სურათი 31.4). წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებია დექსლანსოპრაზოლი, ესომეპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი, ომეპრაზოლი, პანტოპრაზოლი და რაბეპრაზოლი. გასტრო-ეზოფაგური რეფლექსის ხანმოკლე მკურნალობისთვის ხელმისაწვდომია რეცეპტის გარეშე გასაცემი ომეპრაზოლი, ესომეპრაზოლი და ლანსოპრაზოლი.

1. მოქმედება: წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები პრონამლებია. მარილმჟავა იწვევს მათ დეგრადირებას, ამიტომ ისინი ხელმისაწვდომია შემოგარსული ტაბლეტების სახით. თორმეტგოჯა ნაწლავის ტუტე გარემოში ტაბლეტს შორდება გარსი და ფუძე ბუნების პრონამალი ჯერ შეიწოვება, შემდეგ კი პარიეტული უჯრედების პატარა არხებისკენ ტრანსპორტირდება, სადაც აქტიურ ფორმად გარდაიქმნება. აქტიური ფორმა სტაბილური, კოვალენტური ბმით უკავშირდება H^+/K^+ -ATP-აზას ცისტეინურ ნაშთს. ფერმენტის რესინთეზს დაახლოებით 18 საათი ესაჭიროება. წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორების სტანდარტული დოზები 90%-ით აინჰიბირებს მარილმჟავას, როგორც ბაზალურ ისე, გამლიზიანებლებით განპირობებულ სეკრეციას. ლანსოპრაზოლის შემთხვევაში მარილმჟავას სეკრეცია წამლის მიღებიდან 1-2 საათში იწყებს დათრგუნვას, ხოლო ომეპრაზოლის შემთხვევაში კი, ოდნავ ადრე. შეწოვის დაჩქარების მიზნით, შექმნილია ომეპრაზოლისა და ნატრიუმის ბიკარბონატის კომბინირებული პრეპარატი, რომელიც რეცეპტის გარეშეც ხელმისაწვდომია.

2. თერაპიული გამოყენება: H_2 -ანტაგონისტებთან შედარებით, წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები გაცილებით ეფექტურად აინჰიბირებს მარილმჟავას სეკრეციას და, შესაბამისად, პეპტიური წყლულის შეხორცებასაც უწყობს ხელს, ამიტომ ეროზიული ეზოფაგიტის, აქტიური პეპტიური წყლულისა და პათოლოგიური ჰიპერსეკრეციული მდგომარეობების (მაგ.: გასტრინმაპროდუცირებელი სიმსივნით განპირობებული მარილმჟავას ჰიპერსეკრეცია – ზოლინგერ-ელისონის სინ-



სურათი 31.5
ციმეტიდინის წამალთშორისი ურთიერთქმედება.





გულისრევა



ფალარათი



თავის ტკივილი

მოვლენები
კუჭ-ნაწლავის
ტრაქტის მხრივძვლების მოტეხილობა
(ხანგრძლივი
გამოყენებისას
იზრდება ბარძაყის
ყელის, წინამხრისა
და მალევის
მოტეხილობის რისკი).

დრომი) მკურნალობისას უპირატესობა წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებს ენიჭება. გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსის დროს წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორების ერთჯერადი დოზა ეფექტურია მხოლოდ ნაწილობრივ. სიმპტომების კონტროლი უმჯობესდება მათი ორჯერადი მიღების, ან დილით წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორის, ხოლო საღამოთი კი H_2 -ანტაგონისტის დანიშვნისას. H_2 -ანტაგონისტი აქვეითებს წყალბადტუმბოს აქტივობას, წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორი კი მხოლოდ აქტიურ ფერმენტზე ახდენს გავლენას, ამიტომ H_2 -ანტაგონისტისა და წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორის მიღებას შორის გარკვეული ინტერვალის დაცვაა საჭირო. წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები ამცირებს ასპირინით ან ანთების სანინალმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით გამოწვეულ სისხლდენის რისკს, ამიტომ ისინი ამ პრეპარატებით განპირობებული წყლულის პრევენციისა და მკურნალობისთვის გამოიყენება. და ბოლოს, წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები *H. pylori*-ის ერადიკაციების კომბინირებული რეჟიმების ერთ-ერთი კომპონენტია.

3. ფარმაკოკინეტიკა: წყალბადტუმბოს ყველა ინჰიბიტორი ორალურად აქტიურია. მაქსიმალური ეფექტის მისაღწევად წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები საუზმემდე, ან ძირითად კვებამდე 30-60 წთ-ით ადრე ინიშნება [შენიშვნა: დექსლანსოპრაზოლი ორმაგად გახანგრძლივებული ფარმაცევტული ფორმის მიღება კვებასთან შესაბამისობას არ საჭიროებს]. *ესომეპრაზოლი*, *ლანსოპრაზოლი* და *პანტოპრაზოლი* ხელმისაწვდომია ინტრავენური საინექციო ხსნარის სახითაც. წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები ფერმენტ H^+/K^+ -ATP-აზასთან კოვალენტურ კავშირს ამყარებს და მიუხედავად მათი ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდებისა (მხოლოდ რამდენიმე საათი), ხანგრძლივი ეფექტით ხასიათდება. წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორების მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან და ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ზოგადად, პაციენტები კარგად ეგუებიან წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებით მკურნალობას. *იმეპრაზოლი* და *ესომეპრაზოლი* აინჰიბირებს CYP2C19-ს და ხელს უშლის *კლოპიდოგრელის* აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაქმნას. მიუხედავად იმისა, რომ ამ წამალთშორისი ურთიერთქმედების კლინიკური მნიშვნელობა საეჭვოა, კარდიოვასკულარული გართულებების რისკის გამო მაინც არ არის რეკომენდებული მათი ერთად გამოყენება. წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები ზრდის მოტეხილობების განვითარების რისკს, განსაკუთრებით ერთ წელზე ხანგრძლივად გამოყენებისას (**სურათი 31.6**). ვიტამინ B_{12} -ის შეწოვას მყავა გარემო ესაჭიროება, ამიტომ მარილმჟავას სეკრეციის დამთრგუნველი ნებისმიერი საშუალების (წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები, H_2 -ანტაგონისტე-

სურათი 31.6

წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორების არასასურველი მოვლენები

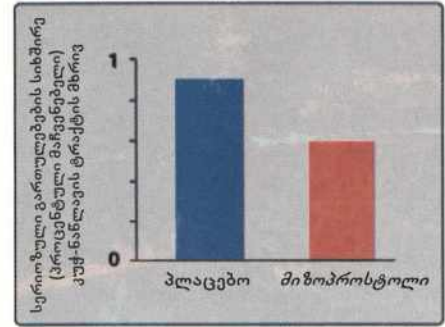
ბი) ხანგრძლივი გამოყენება ასოცირებულია ამ ვიტამინის მარაგის შემცირებასთან. კუჭის pH-ის ხანგრძლივად მატება კალციუმის კარბონატის ნაწარმების შენოვასაც აფერხებს. ლიმონმჟავას მარილების აბსორბცია არ არის დამოკიდებული კუჭის pH-ზე, ამიტომ მარილმჟავას სეკრეციის ინჰიბიტორებით ხანგრძლივი მკურნალობისას კალციუმის წყაროდ გამოიყენება კალციუმის ციტრატი. წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებით ამბულატორიული პაციენტების მკურნალობისას ხშირია ფაღარათისა და *Clostridium difficile*-ით განპირობებული კოლიტის შემთხვევები. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია პაციენტის ინფორმირება რამდენიმე დღის განმავლობაში ფაღარათის განვითარების შემთხვევაში, წამლის მიღების შეწყვეტისა და ექიმთან დაკავშირების აუცილებლობის შესახებ. დამატებითი არასასურველი მოვლენებია ჰიპომაგნეზემია და პნევმონიის მაღალი რისკი.

დ. პროსტაგლანდინები

კუჭის ლორწოვანში წარმოქმნილი პროსტაგლანდინ E_2 აინჰიბირებს მარილმჟავას სეკრეციას და ასტიმულირებს ლორწოსა და ბიკარბონატის წარმოქმნას (ციტოპროტექტორული ეფექტი). მედიკოსები ვარაუდობენ, რომ პროსტაგლანდინების დეფიციტი პეპტიური წყლულის ერთ-ერთი პათოგენეზური რგოლია. პროსტაგლანდინ E_1 -ის სტაბილური ანალოგი *მიზოპროსტოლი*, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით განპირობებული პეპტიური წყლულის პროფილაქტიკისთვის გამოიყენება (სურათი 31.7). პროფილაქტიკის მიზნით *მიზოპროსტოლის* გამოყენება რეკომენდებულია საშუალო და მაღალი რისკის პაციენტებისთვის (განსაკუთრებით ხანდაზმულები და ის პაციენტები, რომელთაც ანამნეზში პეპტიური წყლული აღენიშნებათ), რომლებიც იღებენ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს. პროსტაგლანდინების სხვა ანალოგების მსგავსად, *მიზოპროსტოლიც* იწვევს საშვილოსნოს შეკუმშვას, ამის გამო უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება ორსულებისთვის. *მიზოპროსტოლის* ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია დოზა-დამოკიდებული ფაღარათი და გულისრევა, რაც ზოგჯერ მისი გამოყენების შემზღუდველი ფაქტორია. აღსანიშნავია, რომ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით განპირობებული პეპტიური წყლულის პრევენციისთვის უპირატესობა წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებს ენიჭება.

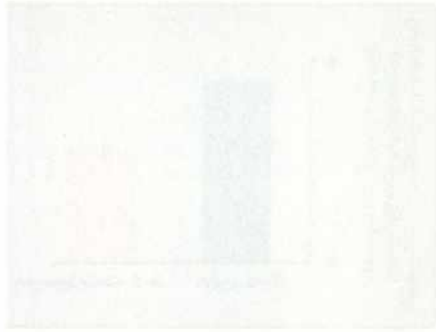
ე. ანტაციდები

ანტაციდები სუსტი ფუძე ბუნების ნაერთებია. მარილმჟავასთან მათი ურთიერთქმედების შედეგად წყალი და მარილი წარმოიქმნება, რის გამოც კუჭის მჟავიანობა ქვეითდება. ანტაციდები პეპსინის (პროტეოლიზური ფერმენტი) აქტივობასაც აქვეითებს, რადგან pH-ის 4-ზე მაღალი მნიშვნელობის პირობებში, პეპსინი აქტივობას კარგავს.



სურათი 31.7

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის დროს მიზოპროსტოლი აქვეითებს ამ პრეპარატებით განპირობებულ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაზიანების ინტენსივობას.



1. ქიმიურობა: ანტაციდები ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება ქიმიური შემადგენლობით, მარილმჟავას განეიტრალების უნარით, ნატრიუმის შემცველობით, გემოთი და ფასით. ანტაციდების ეფექტურობა დამოკიდებულია მარილმჟავას გამანეიტრალებელ მოცულობაზე, აგრეთვე, კუჭის მდგომარეობაზე (არის თუ არა სავსე). საქმე ის არის, რომ საკვები ახანგრძლივებს კუჭის დაცლის სიჩქარეს, რაც ანტაციდს უფრო დიდხანს მოქმედების საშუალებას აძლევს. ფართოდ გამოიყენება ალუმინისა ან მაგნიუმის მარილები – *ალუმინის ჰიდროქსიდი* და *მაგნიუმის ჰიდროქსიდი* $[Mg(OH)_2]$ (ცალკეულად ან კომბინირებული). ძალიან ხშირად მოიხმარება *კალციუმის კარბონატი* $[CaCO_3]$. მისი HCL-თან ურთიერთქმედებით CO_2 და $CaCl_2$ წარმოიქმნება. *ნატრიუმის ბიკარბონატის* $[NaHCO_3]$ სისტემური აბსორბცია გარდამავალ მეტაბოლურ ალკალოზს იწვევს, ამიტომ მისი ხანგრძლივად გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

2. თერაპიული გამოყენება: ალუმინისა და მაგნიუმის შემცველი ანტაციდები პეპტიური წყლულისა და რეფლუქს-ეზოფაგიტის სიმპტომური მკურნალობისთვის ინიშნება. ისინი ხელს უწყობს წყლულის შეხორცებას. მაქსიმალური ეფექტის მისაღწევად სასურველია ანტაციდების მიღება ყოველი კვების შემდეგ [შენიშვნა: კალციუმის დანამატის სახით, *კალციუმის კარბონატი* ოსტეოპოროზის სამკურნალოდაც გამოიყენება].

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ალუმინის ჰიდროქსიდი* იწვევს ყაბზობას, *მაგნიუმის ჰიდროქსიდი* კი ფალარათს. მათი კომბინირებული პრეპარატები არეგულირებს კუჭის მოქმედებას. თირკმელების ნორმალური ფუნქციის პირობებში კათიონების (Mg^{2+} , Al^{3+} და Ca^{2+}) აბსორბციის მხრივ არ იქმნება პრობლემა, მაგრამ თირკმელების უკმარისობის დროს ხდება მათი აკუმულაცია.

ვ. ლორწოვანი გარსის დამცავები (პროტექტორები)

ციტოპროტექტორული საშუალებები რამდენიმე მექანიზმით აძლიერებს ლორწოვანის დამცავ მექანიზმებს, რის შედეგადაც ხელს უშლის ლორწოვანი გარსის დაზიანებას, ამცირებს ანთებად პროცესს და ხელს უწყობს წყლულის შეხორცებას.

1. სუკრალფატი: *სუკრალფატი* ალუმინის ჰიდროქსიდისა და სულფატირებული სუკროზას ნაერთია. იგი უერთდება, როგორც ნორმალური ისე, დანეკროზებული ლორწოვანი გარსის ცილების დადებითად დამუხტულ ჯგუფებს. წარმოქმნის ეპითელურ უჯრედებთან კომპლექსურ გელს, ქმნის ფიზიკურ ბარიერს და იცავს ლორწოვანს პეპსინისა და მარილმჟავას ზემოქმედებისგან. *სუკრალფატი* თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის სამკურნალო და სტრესული წყლულის პრევენციის ეფექტური საშუალებაა, მაგრამ მრავალჯერა-

დი მიღების საჭიროება და წამალთშორისი მრავალი ურთიერთქმედება მისი ფართოდ გამოყენების შემზღუდველი ფაქტორებია. *სუკრალფატის* გააქტიურებას მჟავა გარემო ესაჭიროება, ამიტომ დაუშვებელია მისი გამოყენება H_2 - ანტაგონისტებთან, წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებთან, ან ანტაციდებთან ერთად. პაციენტები კარგად ეგუებიან სუკრალფატს, მაგრამ იგი უშლის ხელს მრავალი წამლის აბსორბციას. *სუკრალფატი* ვერ უზრუნველყოფს ანთების სანინაალმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით გამოწვეული წყლულის პრევენციას და არ უწყობს ხელს კუჭის წყლულის შეხორცებას.

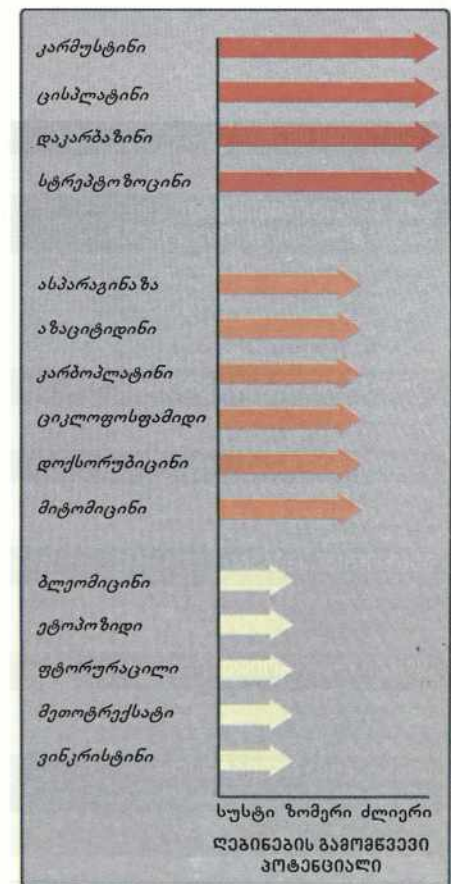
2. **ბისმუტის სუბსალიცილატი:** ეს ნაერთი *H. pylori*-ით განპირობებული პეპტიური წყლულის ოთხმაგი მკურნალობის ერთ-ერთი კომპონენტია. ანტიმიკრობულ აქტივობასთან ერთად, იგი თრგუნავს პეპსინის აქტივობას, ზრდის ლორწოს სეკრეციას და ლორწოვანის დანეკროზებული ქსოვილის გლიკოპროტეინებთან ურთიერთქმედების შედეგად, წყლულის კრატერის დამცავ აპკს წარმოქმნის.

III. ქიმიოთერაპიით განპირობებული ლეზიონების მართვისთვის განკუთვნილი საშუალებები

გულისრევა და ლეზინება პაციენტთათვის ძალზე უსიამოვნო შეგრძნებაა; იგი მრავალ მდგომარეობას ახასიათებს (მაგ.: ზღვის დაავადება, ორსულობა, პეპატიტი), მაგრამ მიუხედავად ამისა, მისი მართვა საჭიროა მხოლოდ ქიმიოთერაპიული საშუალებების ფონზე განვითარებული გულისრევისა და ლეზინების დროს. ქიმიოთერაპიის ფონზე პაციენტთა 70-80%-ს გულისრევა და ლეზინება აღენიშნებათ. ქიმიოთერაპიით განპირობებული ლეზინების აღმოცენებასა და ინტენსიურობაზე რამდენიმე ფაქტორი ახდენს გავლენას (*სურათი 31.8.*), მათ შორის, თვითონ ქიმიოთერაპიული საშუალების სპეციფიკა, მისი დოზა, ორგანიზმში შეყვანის გზა, მკურნალობის რეჟიმი და პაციენტის ფაქტორი. მაგ.: მამაკაცებსა და ხანდაზმულებთან შედარებით, ლეზინებისადმი უფრო მეტად მიდრეკილი არიან ახალგაზრდები და ქალები; პაციენტთა 10-40%-ში ლეზინება ქიმიოთერაპიის მოლოდინის დროსაც კი ვლინდება („მოლოდინის ლეზინება“). ლეზინება არა მარტო ცხოვრების ხარისხს აუარესებს, არამედ ზოგჯერ სიმსივნის პოტენციურად განკურნებადი მკურნალობის შეწყვეტის მიზეზიც ხდება. გარდა ამისა, არაკონტროლირებადი ლეზინება იწვევს დეჰიდრატაციას, მნიშვნელოვან მეტაბოლურ გადახრებსა და კვებით დარღვევებს.

ა. ლეზინების გამომწვევი მექანიზმები

ლეზინების რეფლექსურ ტრაექტორიას მნიშვნელოვნად განპირობებს ტვინის ღეროს ორი უბანი: „ტრიგერ ზონა“ და ლეზინების ცენტრი. ქემორეცეპტორული „ტრიგერ ზონა“ ლოკალიზებულია *area postrema*-ში (მეოთხე პარაკუჭის კუდის *circum-*



სურათი 31.8
სიმსივნის სამკურნალო საშუალებების ლეზინების გამომწვევი პოტენციალი.

საშუალებების ლებინების

I ფანოთიზინები
პროქლორპერაზინი კომააზინი
5-HT₂-სეროტონინის ტიპი 3 რეცეპტორების ბლოკატორები
დოლასეტრონი ანსემატი
გრანისეტრონი კიტარილი
ონდანსეტრონი ზოფრანი
პალონოსეტრონი ალოქსი
ჩანაცვლებული პანსეპიდები
მეტოკლოპრამიდი რამლანი
ბუტიროფანონები
დროპერიდოლი
პალოპერიდოლი პალმოლი
განსოვლიზაპინები
ალპრაზოლამი ქსანაქსი
ლორაზეპამი ატივანი
კორტიკოსტეროიდები
დექსამეტაზონი დეკადრონი
მეთილპრედნიზოლონი მადროლი
სუბსტანცია P/ნეიროკინინ-1 რეცეპტორების ბლოკატორები
აპრეპიტანტი ემანდი

სურათი 31.9

ქიმიოთერაპიით განპირობებული გულისრევისა და ლებინების სამკურნალო საშუალებები.

ventricula-ს სტრუქტურა). იგი ჰემატოენცეფალური ბარიერის გარეთ მდებარეობს, ამიტომ სისხლსა და თავ-ზურგტვინის სითხეში არსებული ნებისმიერი ქიმიური ნივთიერება უშუალო გავლენას ახდენს მასზე. მეორე მნიშვნელოვანი უბანი, ლებინების ცენტრი, მდებარეობს ლატერალურ რეტიკულურ ფორმაციაშია ლოკალიზებული. იგი ლებინების მოტორულ მექანიზმებს უწევს კოორდინაციას. ლებინების ცენტრი პასუხობს, აგრეთვე, ვესტიბულარული სისტემიდან, პერიფერიიდან (ხახა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი) და თავის ტვინის მაღალი სტრუქტურებიდან (ტვინის ღერო და კორტიკული სტრუქტურები) მომავალ აფერენტულ იმპულსებს. ზღვის დაავადებაში წამყვანი სწორედ ვესტიბულარული სისტემაა.

ბ. ქიმიოთერაპიული საშუალებების ლებინების გამომწვევი მექანიზმები

ქიმიოთერაპიული საშუალებები (ან მათი მეტაბოლიტები) უშუალოდ ზემოქმედებს ცნს-ზე და ააქტიურებს მედულარულ „ტრიგერ ზონას“, ან ლებინების ცენტრს. მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს, აგრეთვე, ზოგიერთი ნეირორეცეპტორებიც, მათ შორის ტიპი 2 დოფამინური (D₂) და ტიპი 3 სეროტონინული (5-HT₃) რეცეპტორები. ხშირად, ქიმიოთერაპიული საშუალების ფერი და სუნი (ან ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული ნებისმიერი გამღიზიანებელი) ააქტიურებს თავის ტვინის უმაღლეს ცენტრებს და იწვევს ლებინებას. ზოგიერთი ქიმიოთერაპიული საშუალება პერიფერიული მექანიზმით მოქმედებს – აზიანებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის უჯრედებს, რაც ხელს უწყობს სეროტონინის გამოთავისუფლებას წვრილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ენტეროქრომაფინური უჯრედებიდან. სეროტონინი ააქტიურებს ვაგუსურ რეცეპტორებს, აგრეთვე, შინაგანი ორგანოების აფერენტული ბოჭკოების 5-HT₃ რეცეპტორებს (მედულისაკენ სენსორული სიგნალის წამლები), რაც იწვევს ლებინებას.

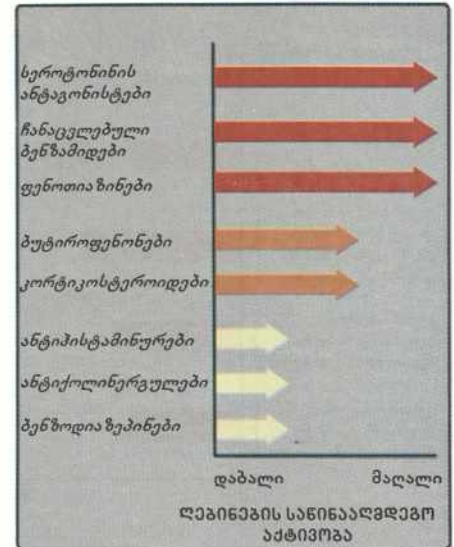
გ. ლებინების საწინააღმდეგო საშუალებები (ანტიემეტურები)

ლებინების რთული მექანიზმებიდან გამომდინარე, გასაკვირი არ არის ლებინების საწინააღმდეგო საშუალებების რამდენიმე ჯგუფის არსებობა (სურათი 31.9). ეს ფარმაცოლოგიური ჯგუფები ერთმანეთისგან ეფექტურობითაც განსხვავდება (სურათი 31.10). ანტიქოლინერგული საშუალებები, კერძოდ კი მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტი *სკოპოლამინი* და H₁-ანტაგონისტები (როგორებიც არის *დიფენჰიდრამინი*, *მეკლიზინი* და *ციკლიზინი*) მნიშვნელოვანი კომპონენტებია ზღვის დაავადების მკურნალობისა, მაგრამ ისინი არ არის ეფექტური უშუალოდ „ტრიგერ ზონაზე“ მოქმედი ნივთიერებებით განპირობებული ლებინების სამკურნალოდ. ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული გულის რევსა და ლებინების სამკურნალო წამალთა ძირითადი კატეგორიებია:

1. **ფენოთიაზინები:** ლეზიების საწინააღმდეგო საშუალებების (ანტიემეტურები) პირველი ჯგუფია და პრეპარატი, *პროქლორპერაზინის* მოქმედების ძირითადი მექანიზმი დოპამინური რეცეპტორების ბლოკადაა. იგი დაბალი და ზომიერი ემატოგენური პოტენციალის მქონე საშუალებებით (მაგ.: *ფტორურაცილი*, ან *დოქსორუბიკინი*) განპირობებული ლეზიების კორექციისათვის ინიშნება. პრეპარატის დოზის გაზრდასთან ერთად მისი ეფექტურობაც იზრდება, მაგრამ პრაქტიკაში ეს მეთოდი არ გამოიყენება, პრეპარატის დოზა-დამოკიდებული გვერდითი მოვლენების გამო.

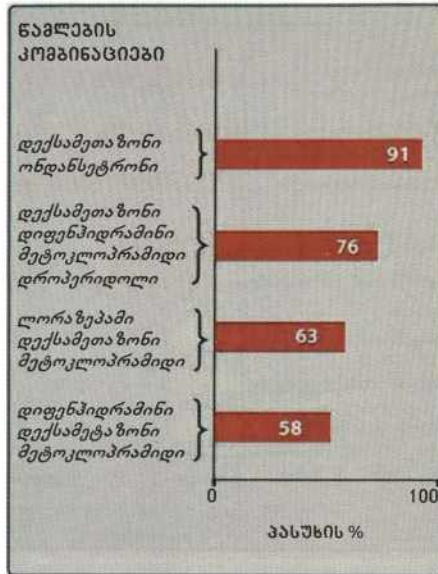
2. **5-HT₃ რეცეპტორების ანტაგონისტები:** ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული გულისრევისა და ლეზიების მკურნალობის მნიშვნელოვანი კომპონენტებია *ონდანსეტრონი*, *გრანისეტრონი*, *პალონოსეტრონი* და *დოლასეტრონი*. ისინი იწვევს პერიფერიული (ვისცერალური ვაგუსური აფერენტული ბოჭკოები) და ცენტრალური (ქემორეცეპტორული „ტრიგგერ ზონა“) 5-HT₃ რეცეპტორების სელექციურ ბლოკადას. მაღალი ეფექტურობისა და ხანგრძლივი მოქმედების გამო, ამ ჯგუფის პრეპარატები ფართოდ გამოიყენება ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული ლეზიების კორექციისთვის. ისინი ერთჯერადი დოზით (ორალურად ან ინტრავენურად) ინიშნება, უშუალოდ ქიმიოთერაპიის წინ. 5-HT₃ რეცეპტორების ანტაგონისტები ეფექტურად ხსნის ნებისმიერი ემატოგენური პრეპარატის ეფექტს. *გრანისეტრონისა* და *ონდანსეტრონის* ლეზიების პრევენციის ეფექტი *ცისპლატინით* ნამკურნალები პაციენტების 50-60%-ში ვლინდება. ისინი პოსტოპერაციული ლეზიების მართვის მიზნითაც ინიშნება. ეს ნივთიერებები ლეიქმში მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს ექვემდებარება, მაგრამ ლეიქმის უკმარსობის დროს დოზის კორექციას მხოლოდ *ონდანსეტრონი* საჭიროებს. 5-HT₃ რეცეპტორების ანტაგონისტები შარდთან ერთად ელიმინირდება. მათი ხშირი გვერდითი მოვლენაა თავის ტკივილი. *დოლასეტრონის* თერაპიული, *ონდანსეტრონის* კი მაღალი დოზებით გამოყენებისას შესაძლოა, გამოვლინდეს ისეთი ელექტროკარდიოგრაფიული ცვლილება, როგორიც არის QT ინტერვალის გახანგრძლივება. ამ მიზეზის გამო, ამჟამად *დოლასეტრონი* აღარ გამოიყენება ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული ლეზიების პროფილაქტიკისთვის.

3. **ჩანაცვლებული ბენზამიდები:** ლეზიების საწინააღმდეგო აქტივობით მახასიათებელი ჩანაცვლებული ბენზამიდების ერთ-ერთი პრეპარატის, *მეტოკლოპრამიდის* მაღალი დოზა ძალზე ეფექტურია ემატოგენური *ცისპლატინით* განპირობებული ლეზიების დროს. პაციენტთა 30-40%-ში იგი იწვევს ლეზიების პრევენციას, ხოლო მათ უმრავლესობაში კი, აქვეითებს ლეზიების ინტენსივობას. ანტიდოპამინერ-



სურათი 31.10

ლეზიების საწინააღმდეგო საშუალებების ეფექტურობა.



სურათი 31.11

ზოგიერთი ნაწლავის კომბინაციის ლებინების ეპიზოდების საწინააღმდეგო აქტიუბა ცისპლატინით ქიმიოთერაპიის პირველი 24 საათის განმავლობაში.

გული გვერდითი მოვლენები, მათ შორის სედაცია, ფარათი და ექსტრაპირამიდული სიმპტომები, მეტოკლოპრამიდის მაღალი დოზების გამოყენების შემზღუდველი ფაქტორებია. უნინ მეტოკლოპრამიდი გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსის სამკურნალო პროკინეტიკურ საშუალებად ითვლებოდა. სერიოზული არასასურველი მოვლენებისა და უფრო ეფექტური ნაწლავის (მაგ.: ნყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები) ხელმისაწვდომობის გამო, ამჟამად, იგი მხოლოდ დოკუმენტირებული გასტროპარეზის დროს ინიშნება.

4. ბუტიროფენონები: დროპერიდოლისა და ჰალოპერიდოლის მოქმედების მექანიზმი დოპამინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკადაა. ბუტიროფენონები ზომიერი ეფექტურობით გამორჩეული ანტიემეტური საშუალებებია. ხშირად, სედაციის მიზნით, დროპერიდოლი ენდოსკოპიის ან ქირურგიული პროცედურის წინ გამოიყენებოდა, ჩვეულებრივ ოპიოიდებთან ან ბენზოდიაზეპინებთან კომბინაციაში. აღსანიშნავია, რომ იგი იწვევს QT ინტერვალის გახანგრძლივებას, ამიტომ ყოველდღიურ პრაქტიკაში მისი გამოყენება ლიმიტირებულია და ის მხოლოდ სხვა საშუალებების არაადეკვატური ეფექტურობის შემთხვევაში ინიშნება. ცისპლატინით განპირობებული ლებინების დროს ჰალოპერიდოლის მაღალი დოზებით მკურნალობა თითქმის მეტოკლოპრამიდის მსგავსი ეფექტურობით ხასიათდება.

5. ბენზოდიაზეპინები: ლორაზეპამსა და ალპრაზოლამს ლებინების საწინააღმდეგო საკმაოდ დაბალი პოტენციური ახასიათებს. მათი სასურველი ეფექტი ბენზოდიაზეპინების სედაციურ, შფოთვის საწინააღმდეგო და ამნეზიურ თვისებებთან არის დაკავშირებული. იმავე თვისებების გამო, ბენზოდიაზეპინები „მოსალოდნელი ლებინების“ სამკურნალოდ ინიშნება. ცნს-ზე დამთრგუნველი ეფექტის გაძლიერების გამო, დაუშვებელია მათთან ერთად ალკოჰოლის მიღება.

6. კორტიკოსტეროიდები: დექსამეტაზონით და მეთილპრედნიზოლონით მონოთერაპია ეფექტურია მსუბუქი და ზომიერი ემეტოგენური ქიმიოთერაპიის დროს. თუმცა, ხშირად ისინი სხვა საშუალებებთან კომბინირებულად გამოიყენება. ამ პრეპარატების ლებინების საწინააღმდეგო მექანიზმი ცნობილი არ არის, მაგრამ შესაძლოა, ის დაკავშირებული იყოს პროსტაგლანდინების ბლოკადასთან.

7. სუბსტანცია P/ნეიროკინინ-1 რეცეპტორების ბლოკატორები: აპრეპიტანტის სამიზნეა თავის ტვინის ნეიროკინური რეცეპტორები. იგი აინჰიბირებს ბუნებრივი ნივთიერებების გავლენას ნეიროკინურ რეცეპტორებზე. აპრეპიტანტი მხოლოდ ზომიერი და მაღალი ემეტოგენური ქიმიოთერაპიის დროს ინიშნება. ის, ჩვეულებრივ, ორალურად გამოიყენება, დექსამეტაზონთან და 5-HT₃ რეცეპტორების ანტაგო-

ნისტებთან ერთად. პრეპარატი ექვემდებარება მნიშვნელოვან ღვიძლისმიერ მეტაბოლიზმს, ძირითადად CYP3A4 იზოფერმენტით, აქედან გამომდინარე, *აპრეპიტანტი* გავლენას ახდენს სხვა წამლების (მაგ.: *ვარფარინისა* და *ორალური კონტრაცეპტოვების*) მეტაბოლიზმზე.

8. კომბინირებული რეჟიმები: ღებინების საწინააღმდეგო საშუალებების ანტიემეტური ეფექტის გაძლიერების, ან მათი ტოქსიკურობის შემცირების მიზნით, ხშირად მიმართავენ ღებინების საწინააღმდეგო საშუალებების კომბინირებულ გამოყენებას (**სურათი 31.11**). კორტიკოსტეროიდები, კერძოდ კი *დექსამეტაზონი* ზრდის *მეტოლკოპრამიდის* მაღალი დოზების, 5-HT₃ რეცეპტორების ანტაგონისტის, *ფენოთოაზინის*, *ბუტიროფენონის*, ან *ბენზოდიამიპინის* ღებინების საწინააღმდეგო ეფექტს. ხშირად, *მეტოლკოპრამიდის* მაღალი დოზების გამოყენებასთან ასოცირებული ექსტრაპირამიდული რეაქციების შესამცირებლად ანტიჰისტამინური საშუალებები (მაგ.: *დიფენჰიდრამინი*) ინიშნება, ხოლო *მეტოლკოპრამიდით* განპირობებული ფაღარათის კორექციისთვის კი კორტიკოსტეროიდები გამოიყენება.

IV. ფაღარათის სამკურნალო საშუალებები

ფაღარათის გამომწვევი ძირითადი ფაქტორებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერისტალტიკის გახშირება და სითხის შეწოვის დაქვეითება. ფაღარათის სამკურნალო საშუალებებია პერისტალტიკის დამთრგუნველი პრეპარატები, ადსორბენტები, აგრეთვე, სითხეებისა და ელექტოლიტების ტრანსპორტის მამოდიფიცირებელი საშუალებები (**სურათი 31.12**).

ა. პერისტალტიკის დამთრგუნველი საშუალებები

ფაღარათის საკონტროლოდ ფართოდ გამოიყენება *დიფენოქსილატი* და *ლოპერამიდი*. ორივე მათგანი მეპერიდინის ანალოგია, ამიტომ ნაწლავებზე ოპიოიდის მსგავსად მოქმედებს, კერძოდ ააქტიურებს ენტერული ნერვული სისტემის პრესინაფსურ რეცეპტორებს და აინჰიბირებს აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას. აცეტილქოლინის ნაკლებობა კი, თავის მხრივ, აქვეითებს პერისტალტიკას. თერაპიული დოზებით გამოყენებისას ისინი არ ავლენს ანალგეზიურ აქტივობას. *დიფენოქსილატი* და *ლოპერამიდი* ხელს უწყობს ტოქსიკური მეგაკოლონის განვითარებას, ამიტომ უკუნაჩვენებია მათი გამოყენება ბავშვებისთვის, აგრეთვე, კოლიტის მძიმე მიმდინარეობის დროს.

ბ. ადსორბენტები

ფაღარათის საკონტროლოდ მოიხმარება ადსორბენტები – *ალუმინის ჰიდროქსიდი* და *მეთილცელულოზა*. სავარაუდოდ, ისინი ან ნაწლავური ტოქსინების, ან მიკროორგანიზმების

პერისტალტიკის დამთრგუნველი საშუალებები
დიფენოქსილატი + ატროპინი ლომონიდი ლოპერამიდი იმოდიონი A-D
ადსორბენტები
ალუმინიუმის ჰიდროქსიდი ალტარნაგალი მეთილცელულოზა ციტრასელი
სითხეებისა და ელექტოლიტების ტრანსპორტის მამოდიფიცირებელი საშუალებები
ბისმუტის სუბსალიცილატი პეპტო-ბისმოლი

სურათი 31.12

ფაღარათის სამკურნალო საშუალებები.

აბსორბციის გზით მოქმედებს და/ან ნაწლავის ლორწოვან გარსზე ქმნის დამცავ აპკს. პერისტალტიკის დამთრგუნველ საშუალებებთან შედარებით, ადსორბენტები გაცილებით დაბალი ეფექტურობით ხასიათდება. ისინი გავლენას ახდენს სხვა ნამღებების აბსორბციაზე.

გ. სითხისა და ელექტროლიტების ტრანსპორტზე მოქმედი საშუალებები

მოგზაურთა ფაღარათის სამკურნალოდ გამოიყენება *ბის-მუტის სალიცილატი*. იგი ამცირებს სითხის სეკრეციას ნაწლავებში. მისი მოქმედება შესაძლოა, განპირობებული იყოს სალიცილატური კომპონენტით, ან შემომგარსველი ეფექტით. *ბისმუტის სალიცილატი* შავად ლეზავს ენასა და ფეკალურ მასას.

V. საფაღარათი საშუალებები

ჩვეულებრივ, საფაღარათე საშუალებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში საკვების მოძრაობის დასაჩქარებლად ინიშნება. ისინი მოქმედების მექანიზმების მიხედვით კლასიფიცირდება (**სურათი 31.13**). საფაღარათე საშუალებები ამცირებს შიგთავსის ნაწლავებში გავლის დროს, ამიტომ ურთიერთქმედებს ცუდად აბსორბირებად, შენელებული მოქმედების, ან აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელ ორალურ პრეპარატებთან და ასუსტებს მათ ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს. მუდმივი გამოყენებისას ისინი ხელს უწყობს ელექტროლიტური დისბალანსის განვითარებას. ამ ნამღების უმრავლესობა დამოკიდებულების გამონევის უნარით ხასიათდება.

ა. გამაღიზიანებელი და მასტიმულირებელი საშუალებები

1. **სინემაქის ფოთოლი:** *სინემაქის ფოთოლი* ფართოდ გამოყენებული მასტიმულირებელი საფაღარათე საშუალებაა. მისი აქტიური ინგრედიენტია სენოსიდების ჯგუფი, რომელიც ანთრაქინონური გლიკოზიდების ბუნებრივი კომპლექსია. ორალურად მიღების შემდეგ, იგი 8-10 საათში იწყებს ნაწლავების ევაკუაციას. *სინემაქის ფოთოლი* ხელს უწყობს წყლისა და ელექტროლიტების სეკრეციას ნაწლავებში. ოპიოიდებით განპირობებული ყაბზობის სამკურნალოდ იგი *დოკუზატის* შემცველ დამარბილებელ საფაღარათე საშუალებებთან ერთად ინიშნება.

2. **ბისაკოდილი:** *ბისაკოდილი* მსხვილი ნაწლავის ძლიერი მასტიმულირებელი საშუალებაა. იგი ხელმისაწვდომია სუპოზიტორიებისა და შემომგარსული ტაბლეტების სახით. *ბისაკოდილი* უშუალო გავლენას ახდენს მსხვილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ნერვულ ბოჭკოებზე.

3. **აბუსალათინის ზეთი:** წვრილ ნაწლავში აბუსალათინის ზეთი *რეტინოლის მჟავად* გარდაიქმნება. ეს უკანასკნელი

გამაღიზიანებელი და მასტიმულირებელი საშუალებები

ბისაკოდილი **პირაქტორი, დულოქსანი**
აბუსალათინის ზეთი
სინემაქი **პას-ლაქსი, სენოკოტი**

ნაწლავის შიგთავსის გაფხრდელი საშუალებები

მეთილცელულოზა **ციტრუვლი**
პსილიუმი **მეტამუცილი, ფიზარალი**

გარეგანი და ოსმოსური საფაღარათე საშუალებები

მაგნიუმის ციტრატი **ციტრომა**
მაგნიუმის ჰიდროქსიდი **მაგნაზინის რაქ**
პოლიეთილენ გლიკოლი **ფიზალაქსი,**
გოლიტალი, მოვიპრაქი,
ნულიტალი, ტრილიტი
ლაქტულოზა **კონსტულოზა, ენდოლზა,**
განარალაქი, კრისტალოზა

ფაქალური მასის დამარბილებელი საშუალებები

დოკუზატი **კოლაქი, დოკუ-სოფტი**

ლუბრიკანტები

გლიცერინის სანთლები
მინერალური ზეთი

ქლორის არხაგის გამაქტიურებელი საშუალებები – ქატი

ლუბრიპროსტონი **ამიტოზა**

სურათი 31.13

ყაბზობის სამკურნალო საშუალებები.

ალიზიანებს ნაწლავს და სწრაფად ზრდის პერისტალტიკას. აბუსალათინის ზეთი საშვილოსნოს კუმშვას ასტიმულირებს, ამიტომ ორსულებისთვის მისი დანიშვნა მიზანშეწონილი არ არის.

ბ. ნაწლავების შიგთავსის მოცულობის გამზრდელი საფალარათე საშუალებები

ხილისა და ბოსტნეულის გადაუმუშავებელი ნაწილებიდან მიღებული ჰიდროფილური კოლოიდები ნაწლავების შიგთავსის მოცულობის გამზრდელი საფალარათე საშუალებებია. მსხვილ ნაწლავში ისინი წარმოქმნის გელებს, ინვეს წყლის შეკავებასა და ნაწლავების გადაჭიმვას, რითიც აძლიერებს პერისტალტიკას. იგივე მოქმედება ახასიათებს *მეთილცელულოზას*, *psyllium*-ის თესლებსა და *ქატოს*. ნაწლავების ობსტრუქციის პოტენციალის გამო, მწოლიარე ავადმყოფებში მათი გამოყენებისას სიფრთხილეა საჭირო.

გ. მარილოვანი და ოსმოსური საფალარათე საშუალებები

მარილოვანი საფალარათე საშუალებები, *მაგნიუმის ციტრატი* და *მაგნიუმის ჰიდროქსიდი*, არააბსორბირებადი მარილებია (ანიონები და კათიონები). ოსმოსის მეშვეობით ისინი ნაწლავებში აკავებს წყალს, ჭიმავს ნაწლავებს, ააქტიურებს პერისტალტიკას და რამდენიმე საათში ინვეს დეფეკაციას. *პოლიეთილენგლიკოლის* (PEG) შემცველი ელექტროლიტური ხსნარი რადიოლოგიური და ენდოსკოპური გამოკვლევისთვის ნაწლავების მომზადებისა და მსხვილი ნაწლავის გამორეცხვის მიზნით გამოიყენება. ხსნარის მოსამზადებელი PEG-ის ფხვნილი ხელმისაწვდომია რეცეპტის გარეშე. იგი ნაკლებად ინვეს ნაწლავის სპაზმს და მეტეორიზმს. ოსმოსური საფალარათე საშუალებებს მიეკუთვნება, აგრეთვე, ნახევრად სინთეზური დისაქარიდი *ლაქტულოზა*. იგი არ ექვემდებარება ნაწლავური ფერმენტების ზემოქმედებას და არ ჰიდროლიზდება. ორალურად მიღებულ *ლაქტულოზას* მსხვილი ნაწლავის ბაქტერიები გარდაქმნის რძის მჟავად, ჭიანჭველას მჟავად და ძმარმჟავად, რაც ზრდის ოსმოსურ წნევას, ინვეს სითხის დაგროვებას, ნაწლავების გადაჭიმვას, რბილი ფეკალური მასის წარმოქმნასა და დეფეკაციას. *ლაქტულოზა* აქვეითებს ამონიუმის დონეს, ამიტომ ლეიქლისმიერი ენცეფალოპათიის სამკურნალოდაც გამოიყენება.

დ. ფეკალური მასის დამარბილებელი საფალარათე საშუალებები (ემოლიენტები ან სურფაქტანტები)

ფეკალურ მასასთან ემულგირების შემდეგ, ზედაპირულად აქტიური საფალარათე საშუალებები არბილებს ფეკალურ მასას და აადვილებს მის გადაადგილებას ნაწლავებში. ამ ჯგუფს ეკუთვნის *დოკუზატის ნატრიუმი* და *კალციუმის მარილები*. მათი ეფექტის გამოვლენას დღეები სჭირდება, ამიტომ უპირატესად ყაბზობის პრევენციისათვის (და არა სამკურნალოდ) გამოიყენება. მინერალ-

ური ზეთის შეწოვის გაძლიერების გამო, მინერალურ ზეთებთან ერთად *დოკუზატის* მარილების გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის.

ე. ლუბრიკანტები (სრიალა გარსის წარმომქმნელი საფალარათე საშუალებები)

ლუბრიკანტებს ეკუთვნის *მინერალური ზეთები* და *გლიცერინის* სუპოზიტორიები. ისინი ხელს უწყობს მკვრივი ფეკალური მასების ნაწლავებში გადაადგილებას. ასპირაციისა და ლიპიდური ან ლიპოიდური პნევმონიის თავიდან აცილების მიზნით, რეკომენდებულია *მინერალური ზეთის* ვერტიკალურ პოზიციაში მიღება.

ვ. ქლორის არხების გამააქტიურებელი საშუალებები

ამ ჯგუფის ერთადერთი პრეპარატი – *ლუბიპროსტონი* ააქტიურებს ქლორის არხებს და ზრდის სითხის სეკრეციას ნაწლავის სანათურში. ეს აადვილებს ფეკალური მასების გადაადგილებას ნაწლავებში და უმნიშვნელოდ ცვლის ელექტროლიტურ წონასწორობას. *ლუბიპროსტონის* მიმართ არ ვითარდება არც ტოლერანტობა და არც დამოკიდებულება, ამიტომ იგი ქრონიკული ყაბზობის სამკურნალოდ გამოიყენება. გარდა ამისა, *ლუბიპროსტონი* სწრაფად მეტაბოლიზდება კუჭსა და მღივ ნაწლავში, ამიტომ წამალთშორისი ურთიერთქმედება თითქმის არ ახასიათებს.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

31.1. გულის შეგუბებითი უკმარისობით დაავადებულ 68 წლის ქალს დაუდგინდა საკვერცხის კიბო. მისი მკურნალობა დაიწყეს ცისპლატინით, მაგრამ პაციენტს განუვითარდა ძლიერი ლებინება. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი შეიძლება გამოვიყენოთ ამ პაციენტისთვის ლებინების შემსუბუქების მიზნით, გულის პრობლემების დამძიმების გარეშე?

- ა. დროპერიდოლი;
- ბ. დოლასეტრონი;
- გ. პროქლორპერაზინი;
- დ. დრონაბინოლი;
- ე. პალონოსეტრონი.

სწორი პასუხია ე: 5-HT₂ რეცეპტორების ანტაგონისტი პალონოსეტრონი ძალზე ეფექტურია ლებინების ისეთი მაღალი პოტენციალით მახასიათებელი წამლებით მკურნალობის დროსაც კი, როგორიც არის ცისპლატინი. დოლასეტრონიც ამ კატეგორიის წამალია, მაგრამ გულზე მისი სავარაუდო მოქმედების გამო, პაციენტისათვის მისი დანიშვნა სასურველი არ არის. დროპერიდოლიც მოქმედებს გულზე; გარდა ამისა, ამჟამად იგი ლებინების სამკურნალო მეორე რიგის პრეპარატად არის მიჩნეული და ოპიოიდებთან ან ბენზოდიამაზეპინებთან კომბინირებულად ინიშნება. ფენოთიაზინ პროქლორპერაზინის ლებინების საწინააღმდეგო ეფექტი საკმარისია მხოლოდ სუსტი ან ზომიერი ემეტოგენური წამლების გამოყენებისას.

31.2. 45 წლის ქალი უჩივის გამუდმებულ გულმარვასა და უსიამოვნო, მუჟავ გემოს შეგრძნებას. ექიმმა ივარაუდა გასტროენტეროგული რეფლუქსი, ამიტომ ურჩია მას, რომ საწოლის თავი აენია 6-8 ინჩით (დაახლოებით 15-20 სმ) მაღლა, ბოლო კეება დაესრულებინა ღამის ძილამდე რამდენიმე საათით ადრე და დღის განმავლობაში ხშირად მიეღო საჭმლის მცირე ულუფები. ორი კვირის შემდეგ მან კვლავ მიაკითხა ექიმის. მიუხედავად იმისა, რომ სიმპტომების ინტენსივობამ იკლო, იგი მაინც შენუხებულია. ექიმმა გადანყვიტა გამოუწეროს მას წამალი. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს დაუნიშნავდით ამ პაციენტს?

- ა. ანტაციდი, მაგ.: ალუმინიუმის ჰიდროქსიდი;
- ბ. დიციკლომინი;
- გ. ალპრაზოლამის მსგავსი შფოთვის საწინააღმდეგო საშუალება;
- დ. ესომეპრაზოლი.

31.3. ქორწინების მე-40 წლისთავის აღსანიშნავად დაოჯახებული წყვილი პერუში გაემგზავრა მაჩუპიჩუს დასათვალიერებლად. საკუთარი მოგზაურობების პრაქტიკიდან გამომდინარე, წყვილმა მიმართა ექიმს ფალარათის საწინააღმდეგო საშუალების შერჩევის მიზნით. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს ურჩევდით მათ?

- ა. ომეპრაზოლი;
- ბ. ლოპერამიდი;
- გ. ფამოტიდინი;
- დ. ლორაზეპამი.

31.4. 34 კვირის ორსულ 24 წლის ქალს დანიშნული აქვს წოლითი რეჟიმი. იგი უჩივის ყაბზობას. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს დაუნიშნავდით მას?

- ა. აბუსალათინის ზეთი;
- ბ. დოკუზატი;
- გ. მინერალური ზეთი;
- დ. ლოპერამიდი.

სწორი პასუხია დ: მიზანშეწონილია ამ პაციენტის მკურნალობა წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორით, რადგან იგი დააქვეითებს მარილმჟავას პროდუქციას და ხელს შეუწყობს გამოჯანმრთელებას. ეფექტური იქნება აგრეთვე H_2 -ანტაგონისტი, მაგრამ უპირატესობა მაინც წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებს ენიჭება. ანტაციდები აქვეითებს კუჭის მჟავიანობას, მაგრამ H_2 -ანტაგონისტებთან და წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებთან შედარებით, ხანმოკლეა. ანტიმუსკარინული საშუალება დიციკლომინი თეორიულად უნდა აქვეითებდეს მარილმჟავას წარმოქმნას, მაგრამ H_2 -ანტაგონისტებთან და წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებთან შედარებით, გაცილებით დაბალი ეფექტურობით ხასიათდება. შფოთვის საწინააღმდეგო საშუალებებმა შესაძლოა, გამოავლინოს ლებინების საწინააღმდეგო აქტივობა, მაგრამ ისინი არ მოქმედებს მარილმჟავას პროდუქციაზე.

სწორი პასუხია გ: ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის ანტიდიარეული აქტივობა მხოლოდ ლოპერამიდს ახასიათებს. ომეპრაზოლი წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორია, ფამოტიდინი H_2 -ანტაგონისტი, ლორაზეპამი კი სედაციური და შფოთვის საწინააღმდეგო ბენზოდიოზეპინია.

სწორი პასუხია ბ: მიუხედავად იმისა, რომ დოკუზატის ეფექტი იგვიანებს, იგი ზომიერი ყაბზობის სამკურნალო საშუალებაა, განსაკუთრებით ორსულთათვის. საშვილოსნოს კუმშვის გამომწვევი უნარის გამო, უკუნაჩვენებია აბუსალათინის ზეთის დანიშვნა ორსულებისთვის. ასპირაციის რისკის გამო, მწოლიარე პაციენტებს არ ენიშნებათ მინერალური ზეთი. ლოპერამიდი ფალარათის (და არა ყაბზობის) სამკურნალო საშუალებაა.

31.5. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი იწვევს ენის ფერის შეცვლას?

- ა. ამოქსიცილინი;
- ბ. ომეპრაზოლი;
- გ. ბისმუტის ნაერთები;
- დ. ლუბიპროსტონი.

სწორი პასუხია გ: ბისმუტის ნაერთები შავად ლეზავს ენას. პასუხებში მოცემულ სხვა პრეპარატებს ეს არასასურველი ეფექტი არ ახასიათებს.

31.6. ქიმიოთერაპიის წინა „მოსალოდნელი ლეზინების“ პრევენციის მიზნით პაციენტი იღებს ლორაზეპამს. ქვემოთ ჩამოთვლილი ნაერთებიდან რომელი არ უნდა დაენიშნოს ამ პაციენტს?

- ა. დოკუზატი;
- ბ. ონდანეტრონი;
- გ. პოლიეთილენ გლიკოლი;
- დ. ეთანოლი.

სწორი პასუხია დ: ეთანოლისა და ბენზოდი-აზეპინების ერთად გამოყენებამ (განსაკუთრებით, მაღალი დოზებით მიღების შემთხვევაში) შესაძლოა, გამოიწვიოს ცნობიერების დაბინდვა, სუნთქვის დათრგუნვა, ზოგჯერ კი სიკვდილიც. პასუხებში მოცემულ სხვა პრეპარატებს ალკოჰოლთან ურთიერთქმედება არ ახასიათებს.

31.7. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელს ახასიათებს ცუდი ამტანობა?

- ა. აბუსალათინის ზეთი;
- ბ. მეთილცელულოზა;
- გ. პოლიეთილენ გლიკოლი;
- დ. დოკუზატი.

სწორი პასუხია ა: აბუსალათინის ზეთი იწვევს ნაწლავების სპაზმს, რასაც ვერ ეგუებიან პაციენტები, განსაკუთრებით კი ხანდაზმულები. პასუხებში მოცემულ დანარჩენ სამ პრეპარატს კარგი ამტანობა ახასიათებს.

31.8. ხანდაზმულ ქალს გადატანილი აქვს მიოკარდიუმის ინფარქტი. მას ამჟამად აწუხებს გულძმარვა და იღებს სხვადასხვა წამალს, მათ შორის, ასპირინს, კლოპიდოგრელს, სიმვასტატინს, მეტოპროლოლსა და ლიზინოპრილს. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელი არ დაენიშნება ამ პაციენტს?

- ა. კალციუმის ციტრატი;
- ბ. ფამოტიდინი;
- გ. ომეპრაზოლი;
- დ. რანიტიდინი;
- ე. კალციუმის კარბონატი.

სწორი პასუხია გ: ომეპრაზოლი აინჰიბირებს კლოპიდოგრელის გარდაქმნას აქტიურ ფორმად, ამიტომ აქვეითებს კლოპიდოგრელის ეფექტურობას.

31.9. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელს ახასიათებს ექსტრაპირამიდული სიმპტომები?

- ა. მეტოკლოპრამიდი;
- ბ. ალპრაზოლამი;
- გ. აპრეპიტანტი;
- დ. ლოპერამიდი.

სწორი პასუხია ა: პასუხებში მოცემულ წამლებს შორის ექსტრაპირამიდული სიმპტომები დამახასიათებელია მხოლოდ მეტოკლოპრამიდისთვის. ამ ეფექტის მიზეზი დოპამინური რეცეპტორების ინჰიბირებაა.

31.10. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე მოქმედი ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომლის გამოყენებაა უკუნაჩვენები ორსულებისთვის?

- ა. კალციუმის კარბონატი;
- ბ. ფამოტიდინი;
- გ. ლანსოპრაზოლი;
- დ. მიზოპროსტოლი.

სწორი პასუხია დ: მიზოპროსტოლი ასტიმულირებს საშვილოსნოს შეკუმშვას, ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება ორსულობის დროს. სხვა საშუალებების გამოყენება შეიძლება ორსულებისთვის პეპტიური წყლულის ან ამ ორსულობისთვის დამახასიათებელი გულძმარვის სამკურნალოდ.

უროლოგიური დაავადებების სამკურნალო საშუალებები

კათერინ ვოგალ ანდერსონი

32

I. შესავალი

მამაკაცებში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული უროლოგიური დაავადებებია ერექციული დისფუნქცია და წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია. სექსუალური აქტივობის პერიოდში პენისის ერექციის შენარჩუნების გაძნელებას ერექციული დისფუნქცია ეწოდება. მას მრავალი ფიზიკური და ფიზიოლოგიური მიზეზი, იწვევს, მათ შორის სისხლძარღვოვანი დაავადება, დიაბეტი, წამლები, დეპრესია და წინამდებარე ჯირკალზე ქირურგიული ჩარევა. აშშ-ში ერექციული დისფუნქციას 30 მილიონზე მეტი მამაკაცი უჩივის. ასაკის მომატებასთან ერთად მამაკაცებს აღენიშნებათ წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია, ანუ ჯირკვლის ზომის გადიდება მალიგნიზაციის გარეშე. წინამდებარე ჯირკვლის ზომის გადიდებასთან ერთად მამაკაცებს ეწყებათ საშარდე სისტემის მხრივ უსიამოვნო სიმპტომები, რომლებიც მკვეთრად აუარესებს ცხოვრების ხარისხის. **სურათზე 32.1** მოცემულია ერექციული დისფუნქციისა და წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალო საშუალებები.

II. ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები

ერექციული დისფუნქციის მკურნალობის მეთოდებია პენისის იმპლანტები, *ალპროსტადილის* ინტრაპენილური ინექცია და ინტრაურეტრალური სუპოზიტორია, აგრეთვე, ფოსფოდიესთერაზა-5-ის (PDE-5) ინჰიბიტორები. ეფექტურობის, მოხერხებულობისა და უსაფრთხოების გამო, ამჟამად მამაკაცების ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებად ფოსფოდიესთერაზა-5-ის (PDE-5) ინჰიბიტორები ოთხი განიხილება – *სილდენაფილი*, *ვარდენაფილი*, *ტადალაფილი* და *ავენაფილი* [შენიშვნა: *სილდენაფილი* და *ტადალაფილი* ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიის დროსაც ინიშნება, მხოლოდ განსხვავებული დოზირების რეჟიმით].

ა. ფოსფოდიესთერაზას (PDE) ინჰიბიტორები

ფოსფოდიესთერაზას ოთხივე ინჰიბიტორს ერთნაირი ეფექტურობა და მსგავსი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს. ისინი ერთმანეთისაგან მხოლოდ მოქმედების ხანგრძლივო-

ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები

ალპროსტადილი **გუსე, კავერჯეპტი, ედასი**

ავენაფილი **სტენდრა**

სილდენაფილი **ვიაგრა**

ტადალაფილი **სიალის**

ვარდენაფილი **ლევიტრა, სტაქსინი**

α-ადრენოგლუტორები

ალფუზოზინი **უროქსატალი**

დოქსაზოზინი **კარდურა**

პრაზოზინი **მინიპრასი**

სილოდოზინი **რაააფლო**

ტამსულოზინი **ფლომასი**

ტერაზოზინი **პიტრინი**

5α-რედუქტაზას ინჰიბიტორები

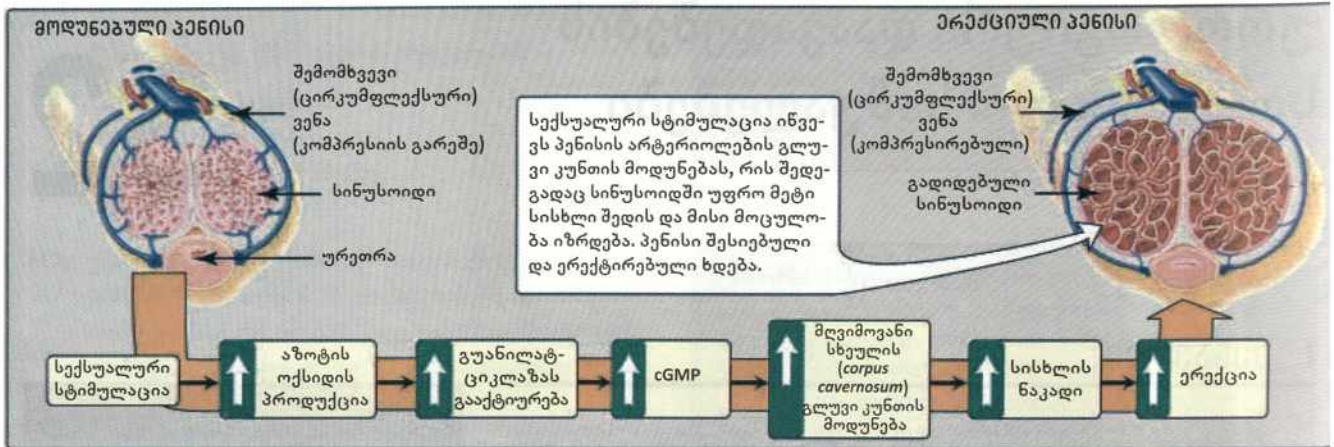
დუტასტერიდი **ავოდარტი**

ფინასტერიდი **პროპედი, პროსკარი**

სურათი 32.1

უროლოგიური დაავადებების სამკურნალო საშუალებები.





სურათი 32.2

პენისის ერექციის მექანიზმი. cGMP-ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატი.



სურათი 32.3

ფოსფოდიესტერაზას ინჰიბიტორების გავლენა ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) დონეზე მღვიმოვანი სხეულის (corpus cavernosum) გლუვი კუნთში. GTP - გუანოზინ ტრიფოსფატი.

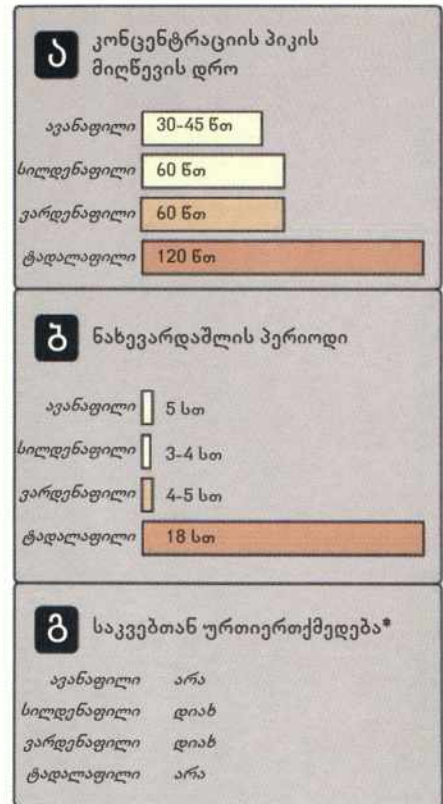
ბით, აბსორბციის ხარისხითა და საკვებთან ურთიერთქმედებით განსხვავდება.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** სექსუალური სტიმულაცია იწვევს მღვიმოვანი სხეულის (*corpus cavernosum*) გლუვი კუნთის მოდუნებას, რის გამოც იზრდება მღვიმოვანი სხეულის სისხლსავსეობა (სურათი 32.2). ამ საპასუხო რეაქციის მედიატორი აზოტის ოქსიდი (NO). აზოტის ოქსიდი (NO) ააქტიურებს გუანილატციკლაზას, რომელიც გუანოზინ ტრიფოსფატიდან (GTP) ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) წარმოქმნას უწყობს ხელს. ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატი (cGMP) ამცირებს უჯრედშიდა Ca^{2+} -ის კონცენტრაციას და იწვევს გლუვი კუნთის მოდუნებას. ციკლური ნუკლეოტიდების მოქმედების ხანგრძლივობა დამოკიდებულია ფოსფოდიესტერაზაზე. აღწერილია ფოსფოდიესტერაზას მინიმუმ 11 იზოენზიმი. *სილდენაფილი*, *ვარდენაფილი*, *ტადალაფილი* და *აენაფილი* აინჰიბირებს ფოსფოდიესტერაზა-5 იზოენზიმს, რომელიც პასუხისმგებელია მღვიმოვანი სხეულში (*corpus cavernosum*) ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) დეგრადაციაზე. ფოსფოდიესტერაზა-5-ის ინჰიბიტორების გავლენით იზრდება მღვიმოვანი სხეულის სისხლსავსეობა, სექსუალური სტიმულაციის ნებისმიერ დონეზე (სურათი 32.3). სექსუალური სტიმულაციის გარეშე ფოსფოდიესტერაზა-5-ის ინჰიბიტორების ეფექტი არ ვლინდება (რეკომენდებულ დოზებით მიღებისას).

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *სილდენაფილი* და *ვარდენაფილი* ერთმანეთის მგავსი ფარმაკოკინეტიკური პროფილით ხასიათდება. პაციენტმა ორივე პრეპარატი მოსალოდნელ სექსუალურ აქტივობაზე 1 საათით ადრე უნდა მიიღოს. ერექციული ფუნქციის ზრდა პრეპარატის მიღებიდან 4 საათის განმავლობაში გრძელდება. აქედან გამომდინარე, *სილდენაფილისა* და *ვარდენაფილის* მიღების დრო დამოკიდებულია

მოსალოდნელი სექსუალური აქტივობის დროზე – წამლის მიღება ისე უნდა დაიგეგმოს, რომ სექსუალური აქტი წამლის მიღებიდან 1-4 საათში განხორციელდეს. ორივე წამლის აბსორბციაზე გავლენას ახდენს საკვები, კერძოდ, მათ შეწევას ახანგრძლივებს ცხიმით მდიდარი პროდუქტები. ხელმისაწვდომია *ვარდენაფილის* ორალური დეზინტეგრირებული ტაბლეტი (ODT), რომლის შეწოვაზე ცხიმით მდიდარი საკვები არ ახდენს გავლენას, მაგრამ მის ბიოშელწევადობას აქვეითებს წყალი. აქედან გამომდინარე, ორალური დეზინტეგრირებული ტაბლეტი ენის ქვეშ თავსდება (მიიღება სითხის გარეშე). *ვარდენაფილის* შემოგარსულ ტაბლეტებთან შედარებით, ორალური დეზინტეგრირებული ტაბლეტების სისტემური ბიოშელწევადობა გაცილებით მაღალია, ამიტომ ისინი არ არის ურთიერთჩანაცვლებადი. *ტადალაფილის* მოქმედება მოგვიანებით იწყება (**სურათი 32.4**), მაგრამ მას გაცილებით ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს (დაახლოებით 18 საათი), ამიტომ დღეში ერთხელ ინიშნება (და არა საჭიროების დროს). გარდა ამისა, *ტადალაფილის* შეწოვაზე გავლენას არ ახდენს საკვები. ფოსფოდიესთერაზა-5-ის ინჰიბიტორებიდან *ავანაფილი* ყველაზე სწრაფად იწყებს მოქმედებას და იგი სექსუალურ აქტივობამდე 30 წუთით ადრე ინიშნება. ფოსფოდიესთერაზა-5-ის (PDE-5) ნებისმიერი ინჰიბიტორი ციტოქრომ P450 3A4 (CYP3A4) იზოენზიმით მეტაბოლიზდება. ღვიძლის დისფუნქციის შემთხვევაში, აუცილებელია დოზის კორექცია. თირკმელების მძიმე უკმარისობის დროს *სილდენაფილისა* და *ტადალაფილის* დოზა უნდა შემცირდეს, ხოლო *ავანაფილის* დღიური დოზის გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ფოსფოდიესთერაზა-5-ის ინჰიბიტორების ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი, სახის წამოწითლება, დისპეპსია და ცხვირის ღრუს ლორწოვანი გარსის შეშუპება. ამ გვერდითი მოვლენების ინტენსივობა დაბალია, ამიტომ მათ გამო მამაკაცები იშვიათად წყვეტენ მკურნალობას. ფოსფოდიესთერაზა-5-ის ინჰიბიტორებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს ფერადი მხედველობის დარღვევა (მწვანე/ლურჯი ფერის განსხვავების უნარის დაკარგვა), რაც სავარაუდოდ, ფერადი მხედველობისათვის ძალზე მნიშვნელოვანი ფერმენტის, ბადურას ფოსფოდიესთერაზა 6-ის (PDE-6) ინჰიბირებითაა გამოწვეული. ეს გვერდითი მოვლენა დოზა-დამოკიდებულია. *ტადალაფილი* არ უნდა მოქმედებდეს ფოსფოდიესთერაზა 6-ზე, რადგან მისი გამოყენებისას ფერადი მხედველობის დაღვევა ძალზე იშვიათად ხდება. ფოსფოდიესთერაზა-5-ის ინჰიბიტორების გამოყენებისას ვლინდება სმენის უეცარი დაკარგვა. ამ მოვლენის სავარაუდო მიზეზია ვაზოდილატაციით განპირობებული წნევის ცვლილება სინუსებში. *ტადალაფილი* ასოცირებულია წელის ტკივილთან და მიალგიასთან. სავარაუდოდ, ეს ჩონჩხის კუნთებში არსებული



სურათი 32.4

ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორების ზოგიერთი თვისება

*ცხიმთან საკვებთან ერთად მიღებისას ხანგრძლივდება კონცენტრაციის პიკის მიღწევის დრო.

ფოსფოდიესთერაზა-11-ის ინჰიბირებითაა გამოწვეული. სექსუალურ აქტივობასთან ასოცირებულია თანდაყოლილი კარდიული რისკი, აქედან გამომდინარე სიფრთხილეა საჭირო იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებსაც ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ან ამ დაავადებების რისკ-ფაქტორები აღენიშნებათ. დაუშვებელია ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორები დღეში ერთხელ მეტად გამოყენება ფოსფოდიესთერაზა 5-ის ნებისმიერ ინჰიბატორს პრი-აპიზმის (მტკივნეული, ხანგრძლივი ერექცია) გამოწვევის პოტენციური გააჩნია. ეს იშვიათი გვერდითი მოვლენა სამედიცინო გადაუდებელი მდგომარეობებს მიეკუთვნება.

4. **ნამალთშორისი ურთიერთქმედება:** ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორები აძლიერებს NO-ს ჰიპოტენზურ აქტივობას, ამიტომ დაუშვებელია ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორებისა და ორგანული ნიტრატების (მაგ.: *ნიტროგლიცერინი, იზოსორბიდ დინიტრეტი, ან იზოსორბიდ მონიტრეტი*) კომბინირებული დანიშვნა. ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორები აძლიერებს წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალო ალფა ადრენოგლუტინინის ჰიპოტენზურ ეფექტს, რის გამოც მათი ერთდროულად გამოყენება დიდ სიფრთხილეს საჭიროებს – თავდაპირველად, ფოსფოდიესთერაზა-5-ის ინჰიბიტორებით მკურნალობის დაწყებამდე, აუცილებელია ალფა (α) ადრენოგლუტინინის სტაბილური დოზის შენარჩუნება, ხოლო ფოსფოდიესთერაზა 5-ის ინჰიბიტორების მიღების დაწყება საჭიროა დაბალი დოზით. CYP3A4-ის ძლიერი ინჰიბიტორების (მაგ.: *პროტეაზების ინჰიბიტორები, კლარიტრომიცინი, რიტონავირი*) ფონზე ფოსფოდიესთერაზა-5-ის ინჰიბიტორების დოზა უნდა შემცირდეს.

ბ. ალპროსტადილი

ალპროსტადილი პროსტაგლანდინ E_1 -ს (PGE_1) სინთეზური ანალოგია. პროსტაგლანდინ E ადუნებს მღვიმოვანი ქსოვილის გლუვ კუნთს. ხელმისაწვდომია ალპროსტადილის ინტრაურეტრული სუპოზიტორები და საინექციო ფორმები. მიუხედავად იმისა, რომ ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორები ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია, ალპროსტადილი იმ პაციენტების სამკურნალოდ გამოიყენება, რომლებიც ამა თუ იმ მიზეზის გამო ვერ ეგუებიან ორალურ თერაპიას. ორალური საშუალებებისგან განსხვავებით, ალპროსტადილი ადგილობრივად მოქმედებს, რაც ამცირებს გვერდითი მოვლენების ალბათობას.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** ალპროსტადილი უცნობი მექანიზმით იწვევს გლუვი კუნთის მოდუნებას. სავარაუდოდ, იგი ზრდის ციკლური ამფ-ის კონცენტრაციას მღვიმოვან ქსოვილში, რის შედეგადაც აქტიურდება პროტეინ კინაზა; შედეგად, დუნდება ტრახეკულური გლუვი კუნთი და ფართოვდება მღვიმოვანი არტერიები. ერექციის საკანში სისხლის

ნაკადის მატება ხელს უშლის ვენური სისხლის გადინებას, იქმნება სისხლის „მახე“ და მიიღწევა ერექცია.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *ალპროსტადილი* თითქმის არ შეიწოვება. ხოლოსისტემური აბსორბციის შემთხვევაში კი ძალზე სწრაფად მეტაბოლიზდება. ინტრაურეტრული სუპოზიტორიის სახით გამოყენებისას *ალპროსტადილი* მოქმედებას იწყებს 5-10 წთ-ში, ინექციის სახით გამოყენებისას კი 2-25 წთ-ში. ერექციის ხანგრძლივობა 30-60 წთ-ია, ზოგ პაციენტში კი უფრო მეტიც.
3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ალპროსტადილი* სისტემურად არ შეიწოვება, ამიტომ არასასურველი მოვლენებიც იშვიათად ვლინდება. პროსტაგლანდინ E_1 -ით განპირობებული ვაზოდილატაციის გამო, შესაძლოა, გამოვლინდეს თავის ტკივილი, ან ჰიპოტენზია. *ალპროსტადილის* ადგილობრივი გვერდითი მოვლენებია ასოს, ურეტრისა და სათესლე ჯირკვლების ტკივილი. იშვიათია სისხლდენა შეყვანის ადგილიდან. *ალპროსტადილის* ინექცია პროვოცირებს ჰემატომას, ექიმოზს, გამონაყარს, შესაძლოა, გამოიწვიოს პრიაპიზმი.

III. წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია

წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ სამი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატები გამოიყენება: α ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები, 5- α რედუქტაზასა და ფოსფოდიესტერაზა-5-ის ინჰიბიტორები.

ა. α ადრენობლოკატორები

ტერაზოზინი, დოქსაზოზინი, ტამსულოზინი, ალფუზოზინი და *სილოდოზინი* α_1 -ადრენორეცეპტორებს სელექციური, კონკურენტული ანტაგონისტებია. ხუთივე პრეპარატი წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალო საშუალებაა (*სურათი 32.1*). წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ α_1 ადრენორეცეპტორების სელექციური ბლოკატორი *პრაზოზინი*ც ინიშნება, თუმცა, თანამედროვე გზამკვლევები ამ პრაქტიკას არ იზიარებს. ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ α_1 ბლოკატორების გამოყენების შესახებ ინფორმაციის მისაღებად იხ. *მე-7 თავი*.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** α_{1A} ადრენორეცეპტორები ლოკალიზებულია მხოლოდ წინამდებარე ჯირკვალში, α_{1B} – წინამდებარე ჯირკვალსა და სისხლძარღვებში, ხოლო α_{1D} კი, მხოლოდ სისხლძარღვებში. α_1 ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტები აინჰიბირებს წინამდებარე ჯირკვლის α_{1A} და α_{1B} ადრენორეცეპტორებს და იწვევს გლუვი კუნთის რელაქსაციას, რის შედეგადაც პაციენტი უკეთ შარდავს. *დოქსაზოზინი, ტერაზოზინი* და *ალფუზოზინი* აინჰიბირებს, როგორც α_{1A} ისე, α_{1B} ადრენორეცეპტორებს, ხოლო *ტამსუ-*

ლოზინი და სილოდოზინი α_{1A} ადრენორეცეპტორების მიმართ უფრო მეტად სელექციური პრეპარატებია. დოქსაზოზინი, ტერაზოზინი და ალფუზოზინი აინჰიბირებს α_{1A} და α_{1B} ადრენორეცეპტორებს, ისინი ადუნებს არტერიებისა და ვენების გლუვ კუნთს, აქვეითებს პერიფერიულ რეზისტენტობასა და არტერიულ წნევას. მათგან განსხვავებით, α_{1A} ადრენორეცეპტორების მიმართ უფრო სელექციური ტამსულოზინი და სილოდოზინი თითქმის არ მოქმედებს არტერიულ წნევაზე. ზოგადად, α ადრენორენობლოკატორები მინიმალურ გავლენას ახდენს გულის წუთმოცულობაზე, თირკმელების სისხლით მომარაგებასა და გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარეზე.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ α ადრენორენობლოკატორები კარგად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. საკვებთან ერთად მიღებისას იზრდება ტამსულოზინის, ალფუზოზინისა და სილოდოზინის შეწოვის ხარისხი, აქედან გამომდინარე, უმჯობესია მათი საკვებთან ერთად მიღება (ძირითადად ვახშამთან ერთად). დოქსაზოზინი, ალფუზოზინი, ტამსულოზინი და სილოდოზინი ციტოქრომ P450 (CYP450) სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება, სილოდოზინი P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატიც არის. ტერაზოზინი ღვიძლში მეტაბოლიზდება, მაგრამ CYP სისტემის მოქმედების გარეშე. α ადრენორენობლოკატორების საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდი 8-22 საათებს შორის მერყეობს, პლაზმაში პიკის მიღწევის დრო კი 1-4 სთ-ია. თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების შემთხვევაში, აუცილებელია სილოდოზინის დოზის კორექცია, მძიმე უკმარისობის დროს კი უკუნაჩვენებია ამ პრეპარატის მიღება.

3. **არასასურველი მოვლენები:** α ადრენობლოკატორებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს თავბრუსხვევა, ენერგიის დეფიციტი, ცხვირისმიერი სუნთქვის გაძნელება, თავის ტკივილი, ძილიანობა და ორთოსტატული ჰიპოტენზია (ფენოქსიბენზამინისა და ფენტოლამინისაგან განსხვავებით, გაცილებით დაბალი ხარისხით). ტამსულოზინი და სილოდოზინი უფრო სელექციურებია α_{1A} ადრენორეცეპტორების მიმართ, ამიტომ ნაკლებად მოქმედებს არტერიულ წნევაზე, თუმცა თავბრუსხვევა და ორთოსტატული მოვლენები მათაც ახასიათებს. ფენოქსიბენზამინისა და ფენტოლამინისაგან განსხვავებით, α_1 სელექციური ადრენობლოკატორები ნაკლებად მოქმედებს მამაკაცის სექსუალურ ფუნქციაზე, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ შესაძლოა გამოიწვიოს ეაკულაციის შეფერხება და რეტროგრადული ეაკულაცია, ეაკულატორული სადინრის რეცეპტორების ბლოკადისა და გლუვი კუნთის კუმშვადობის დაქვეითების გამო. თვალშიდა ოპერაციის მსვლელობისას ტამსულოზინმა შეიძლება გამოიწვიოს ფერადი გარსის არასტაბილურობა, ე.წ. „ვინრო გუგის სინ-



ორთოსტატული
ჰიპოტენზია



ტაქიკარდია



თავბრუსხვევა



სექსუალური
დისფუნქცია

სურათი 32.5

α ადრენორეცეპტორების
არასელექციური ბლოკატორების
გვერდითი მოვლენები.

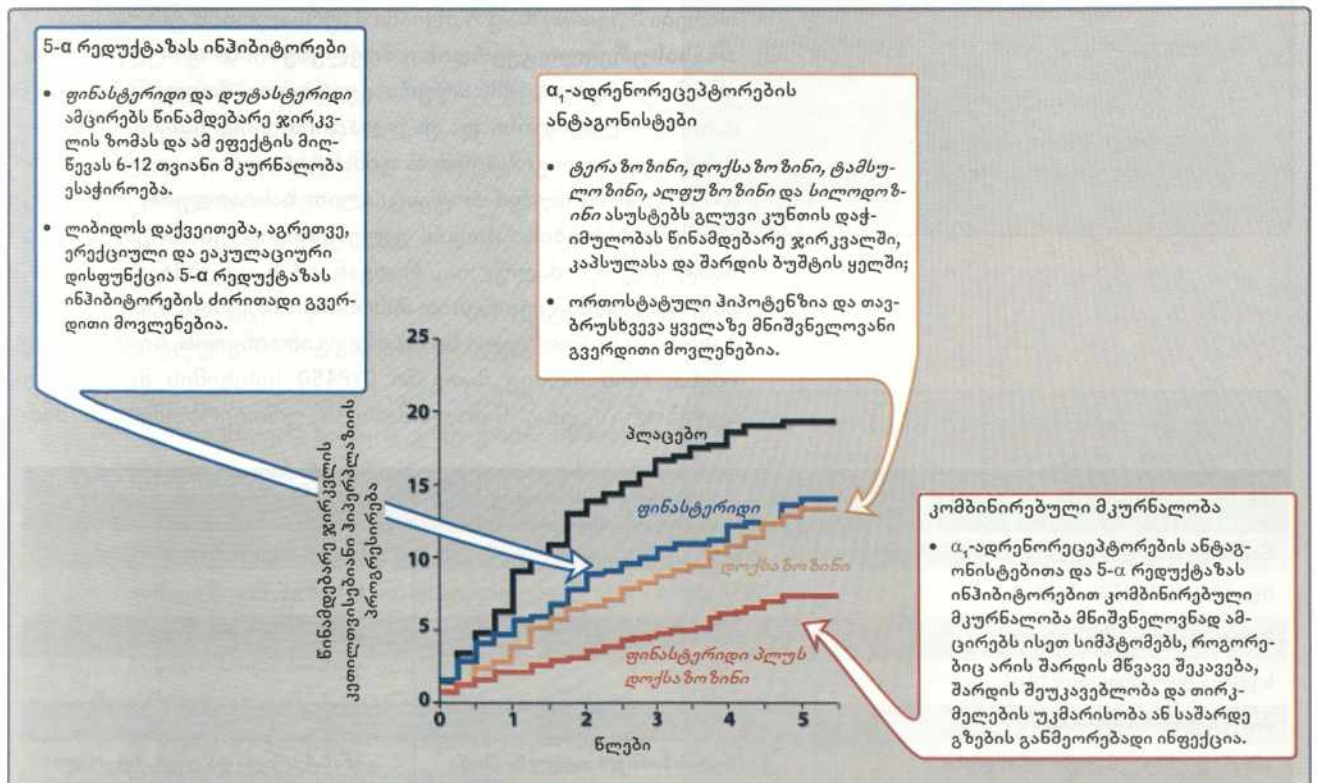
დროში“. **სურათზე 32.5** მოცემულია α ადრენოგლიკოპროტეინის ძირითადი არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

4. **წამალთშორისი ურთიერთქმედება:** ციტოქრომ CYP3A4-ისა და CYP2D6-ის მაინჰიბირებელი საშუალებები (მაგ.: *ვერაპამილი*, *დილტიაზემი*) ზრდის *დოქსაზოზინის*, *ალფუზოზინის*, *ტამსულოზინისა* და *სილოდოზინის* პლაზმურ კონცენტრაციას, ხოლო CYP სისტემის ინდუქტორები (მაგ.: *კარბამაზეპინი*, *ფენიტოინი*) კი აქვეითებს მას. *ალფუზოზინი* ახანგრძლივებს QT ინტერვალს, ამიტომ არ შეიძლება მისი გამოყენება იმავე არასასურველი მოვლენით მახასიათებელ წამლებთან ერთად (მაგ.: ანტიარითმიკების III კლასი და სხვ.). *სილოდოზინი* P გლიკოპროტეინის სუბსტრატია, ამიტომ P გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორი *ციკლოსპორინი*, ზრდის *სილოდოზინის* პლაზმურ კონცენტრაციას.

ბ. 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორები

ფინასტერიდი და *დუტასტერიდი* ფერმენტ 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორებია. თუ α ადრენო გლიკოპროტეინით მკურნალობისას წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სიმპტომების გაუმჯობესებას 7-10 დღე ესაჭიროება, 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორების ეფექტები 12 თვეში ვლინდება.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** *ფინასტერიდი* და *დუტასტერიდი* ფერმენტ 5- α რედუქტაზას აინჰიბირებს. ეს ფერმენტი პა-



სურათი 32.6

წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) მკურნალობა.

სუხისმგებელია ტესტოსტერონის დიჰიდროტესტოსტერონად გარდაქმნაზე. ანდროგენი დიჰიდროტესტოსტერონი ასტიმულირებს წინამდებარე ჯირკვლის ზრდას. *ფინასტერიდისა და დუტასტერიდის* მიერ დიჰიდროტესტოსტერონის კონცენტრაციის დაქვეითება ხელს უწყობს წინამდებარე ჯირკვლის შეჭმუხვნას და აადვილებს შარდვას. *დუტასტერიდი ფინასტერიდთან* შედარებით ძლიერია და მეტად აქვეითებს დიჰიდროტესტოსტერონის კონცენტრაციას. 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორები გავლენას ახდენს მხოლოდ ზომაში გადიდებულ წინამდებარე ჯირკვალზე, აქედან გამომდინარე, უმჯობესია 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორებისა და α_1 ადრენობლოკატორების კომბინირებული გამოყენება. **სურათზე 32.6 და 32.7** მოცემულია ამ ორი ჯგუფის პრეპარატებს შორის არსებული მნიშვნელოვანი განსხვავება. სკალპსა და შრატში დიჰიდროტესტოსტერონის კონცენტრაციის დაქვეითება აჩერებს თმების ცვენას, ამიტომ *ფინასტერიდი* და *დუტასტერიდი* ალოპეციის სამკურნალოდაც გამოიყენება.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** საკვები არ ახდენს გავლენას *ფინასტერიდისა და დუტასტერიდის* შეწოვაზე. ორივე მათგანი უკავშირდება პლაზმის ცილებს და CYP450 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება. *ფინასტერიდის* ნახევარდაშლის პერიოდი 6-16 საათია, *დუტასტერიდისა* კი ხანგრძლივია – სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევის შემდეგ ესაჭიროება 5 კვირა, რაც 6 თვიანი მკურნალობის ტოლფასია.
3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორებს სექსუალური გვერდითი მოვლენები ახასიათებს – ლიბიდოსა და ეაკულაციის დაქვეითება, გინეკომასტია და ოლიგოსპერმია. *ფინასტერიდი* და *დუტასტერიდი* ტერატოგენული პოტენციალით ხასიათდება. ორსული, ან შვილოსნობის ასაკის ქალებისთვის ეს პრეპარატები სასტიკად აკრძალულია, რადგან ამ წამლებმა შესაძლოა, ნაყოფის (განსაკუთრებით მამრობითი სქესის) სასქესო ორგანოების სერიოზული სიმახინჯე გამოიწვიოს. მიუხედავად იმისა, რომ ორივე მათგანი CYP450 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება, წამალთშორისი ურთიერთქმედება მათ

	ა ₁ ადრენოპეკატორების ანტაგონისტები	5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორები
წინამდებარე ჯირკვლის ზომის შემცირება	არა	დიახ
ეფექტის დაწყების პიკი	2-4- კვირა	6-12 თვე
PSA-ის დაქვეითება	არა	დიახ
სექსუალური დისფუნქცია	+	++
ჰიპოტენზიური ეფექტი	++	-
ხშირად გამოყენებული წამლები	ტამსულიპონი და ალფუზოზინი	ფინასტერიდი და დუტასტერიდი

სურათი 32.7

წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალო საშუალებების შედარებითი კლინიკური დახასიათება

ნაკლებად ახასიათებს. არ არის სწორი 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორებისა და ტესტოსტერონის ერთად გამოყენება, რადგან 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორები ხელს უშლის ტესტოსტერონის გარდაქმნას მის აქტიურ ფორმად, დიჰიდროტესტოსტერონად.

გ. ფოსფოდიესტერაზა-5-ის ინჰიბიტორები

წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ გამოიყენება ფოსფოდიესტერაზა 5-ის მხოლოდ ერთი ინჰიბიტორი, *ტადალაფილი*. წინამდებარე ჯირკვალსა და შარდის ბუშტში ექსპრესირებული ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბირება იწვევს ვაზოდილატაციას, აგრეთვე, წინამდებარე ჯირკვლისა და შარდის ბუშტის გლუვი კუნთის მოდუნებას, რაც, თავის მხრივ, წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მიმდინარეობის სიმპტომურ გაუმჯობესებას განაპირობებს.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

32.1. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორების მოქმედების მექანიზმის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები ზრდის პროსტაგლანდინების პროდუქციას;
- ბ. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები ზრდის აზოტის ოქსიდის ეფექტს;
- გ. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები ავიწროებს ერექციული საკნის სისხლძარღვებს;
- დ. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები ციკლური GMP-ის ანტაგონისტებია.

32.2. ერექციული დისფუნქციის სამკურნალოდ ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ერთ-ერთი ინჰიბიტორის შერჩევისას წამლის რომელ თვისებას გაითვალისწინებთ?

- ა. ტადალაფილი ყველაზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება;
- ბ. სილდენაფილის საკვებთან ერთად მიღებისას იზრდება მისი აბსორბცია;
- გ. ორალური დეჰინტეგრირებული და შემოგარსული ტაბლეტები არ შეიცავს ვარდენაფილის ექვივალენტური დოზას;
- დ. ავანაფილი ინიშნება სექსუალურ აქტივობამდე 1 საათით ადრე.

სწორი პასუხია ბ: ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები აინჰიბირებს GMP-ის დეგრადაციას, ამიტომ ზრდის აზოტის ოქსიდის ეფექტს. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები არ მოქმედებს პროსტაგლანდინების პროდუქციაზე. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები აფართოებს ერექციული საკნის სისხლძარღვებს. ფოსფოდიესტერაზა 5-ის ინჰიბიტორები აინჰიბირებს GMP-ის დეგრადაციას (და არა მის ეფექტს).

სწორი პასუხია გ: ვარდენაფილის ორალური დეჰინტეგრირებული ტაბლეტის მიღებისას პლაზმაში წამლის გაცილებით მაღალი კონცენტრაცია ვითარდება, ვიდრე შემოგარსული ტაბლეტით მკურნალობისას, ამიტომ ვარდენაფილის ეს ორი განსხვავებული ფარმაცევტული ფორმა არ შეიცავს ძირითადი ნივთიერების ეკვივალენტურ დოზას. ტადალაფილი ყველაზე ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება. საკვებთან ერთად სილდენაფილის მიღებისას მცირდება მისი აბსორბცია. ავანაფილი ყველაზე სწრაფად იწყებს მოქმედებას, ამიტომ შეიძლება მისი მიღება სექსუალურ აქტივობამდე 30 წთ-ით ადრე.

32.3. ერექციული დისფუნქციის სამკურნალოდ პაციენტი იღებს ფოსფოდიესთერაზა-5-ის ინჰიბიტორს. მას სტენოკარდიაც აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიანგიური საშუალებებიდან რომელი არ დაენიშნება ამ პაციენტს?

- ა. მეტოპროლოლი;
- ბ. დილტიაზემი;
- გ. ამლოდიპინი;
- დ. ნიტროგლიცერინი.

32.4. აღნიშნეთ ალპროსტადილის მოქმედების ზუსტი მექანიზმი.

- ა. ალპროსტადილი აინჰიბირებს ციკლურ გმფ-ს;
- ბ. ალპროსტადილი აინჰიბირებს აზოტის ოქსიდს;
- გ. ალპროსტადილი ზრდის ფოსფოდიესთერაზა 5-ის აქტივობას;
- დ. ალპროსტადილი ზრდის ციკლურ ამფ-ის დონეს.

32.5. ალპროსტადილი ადგილობრივად გამოიყენება. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი ალპროსტადილის ადგილობრივ გამოყენებასთან მიმართებაში?

- ა. ალპროსტადილის ადგილობრივად გამოყენება მისი სისტემური აბსორბციის შემცირების საშუალებას იძლევა;
- ბ. ალპროსტადილის ადგილობრივად გამოყენებისას იზრდება ნამალთშორისი ურთიერთქმედების რისკი;
- გ. ალპროსტადილი ადგილობრივად მალამოს სახით გამოიყენება;
- დ. ალპროსტადილის ადგილობრივად გამოყენება იწვევს ფერადი მხედველობის დარღვევას.

32.6. აღნიშნეთ ტერაზოზინის მოქმედების ზუსტი მექანიზმი

- ა. ტერაზოზინი აინჰიბირებს 5- α რედუქტაზას;
- ბ. ტერაზოზინი აინჰიბირებს α_{1A} ადრენორეცეპტორებს;
- გ. ტერაზოზინი აინჰიბირებს ფოსფოდიესთერაზა 5-ის აქტივობას;
- დ. ტერაზოზინი აინჰიბირებს α_{1A} და α_{1B} ადრენორეცეპტორებს.

სწორი პასუხია დ: ნიტრატებისა და ფოსფოდიესთერაზა 5-ის ინჰიბიტორების ერთად გამოყენებისას მაღალია სიცოცხლისთვის საშიში ჰიპოტენზიის რისკი. მიუხედავად იმისა, რომ მეტოპროლოლი, დილტიაზემი და ამლოდიპინი აქვეითებს არტერიულ წნევას, ამ პრეპარატებსა და ფოსფოდიესთერაზა 5-ის ინჰიბიტორებს შორის ურთიერთქმედება ნაკლებად მოსალოდნელია.

სწორი პასუხია დ: უცნობი მექანიზმით ალპროსტადილი (სინთეზური პროსტაგლანდინი) ზრდის ციკლური ამფ-ის დონეს და ადუნებს გლუვ კუნთს. იგი არ მოქმედებს ციკლურ გმფ-ზე, აზოტის ოქსიდსა და ფოსფოდიესთერაზა 5-ის აქტივობაზე.

სწორი პასუხია ა: ალპროსტადილის ადგილობრივად გამოყენებისას მისი სისტემური აბსორბცია მინიმალურია, ამიტომ მცირდება ნამალთშორისი ურთიერთქმედების რისკი. ალპროსტადილი ინექციის, ან ურეთრალური სუპოზიტორიის სახით გამოიყენება (და არა მალამოს სახით). ალპროსტადილის ადგილობრივად გამოყენებისას მინიმალურია მისი სისტემური აბსორბცია, ამასთანავე იგი არ მოქმედებს ფოსფოდიესთერაზა 6-ზე. ამ მიზეზების გამო, ადგილობრივად გამოყენებისას ალპროსტადილი არ მოქმედებს ფერად მხედველობაზე.

სწორი პასუხია დ: ტერაზოზინი აინჰიბირებს, როგორც α_{1A} ისე, α_{1B} ადრენორეცეპტორებს. ტერაზოზინი არ მოქმედებს არც 5- α რედუქტაზაზე და არც ფოსფოდიესთერაზა 5-ზე.

32.7. პაციენტმა უნდა დაიწყოს მკურნალობა ტერაზოზინით. იგი აღნიშნავს, რომ ძალზე მგძნობიარეა ნამღების, განსაკუთრებით კი, მათი გვერდითი მოვლენების მიმართ. ქვემოთ ჩამოთვლილი არასასურველი მოვლენებიდან რომლის გამოვლენაა მოსალოდნელი ამ პაციენტში?

- ა. ერექციული დისფუნქცია;
- ბ. გინეკომასტია;
- გ. თავბრუსხვევა;
- დ. ლებინება.

32.8. აღნიშნეთ ძირითადი განსხვავება ტერაზოზინსა და ტამსულოზინს შორის.

- ა. ტერაზოზინი აინჰიბირებს α_{1A} ადრენორეცეპტორებს, ტამსულოზინი კი – α_{1A} -სა და α_{1B} ;
- ბ. ტერაზოზინი აინჰიბირებს α_{1A} და α_{1B} ადრენორეცეპტორებს, ტამსულოზინი კი მხოლოდ α_{1A} -ს;
- გ. ტერაზოზინი აინჰიბირებს 5- α რედუქტაზას, ტამსულოზინი კი ფოსფოდიესტერაზა 5-ს;
- დ. ტერაზოზინის მიღება შესაძლებელია საკვებთან ერთად, ტამსულოზინი კი უზმოზე მიიღება.

32.9. ფინასტერიდის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ფინასტერიდი იწვევს მნიშვნელოვან ჰიპოტენზიას;
- ბ. ფინასტერიდი ტერატოგენულია და იწვევს ნაყოფის სიმახინჯეს;
- გ. ფინასტერიდის ეფექტი მკურნალობის დაწყებიდან 2 კვირაში ვლინდება;
- დ. ფინასტერიდი ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა.

32.10.70 წლის მამაკაცს წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია აღენიშნება. მიუხედავად იმისა, რომ იგი იღებს ტამსულოზინს, მაინც პროგრესირებს წინამდებარე ჯირკვლის ზომის ზრდა. გადანყდა მკურნალობის რეჟიმში დუტასტერიდის ჩართვა. ტამსულოზინთან ერთად იგი იღებს

სწორი პასუხია გ: α ადრენორეცეპტორების ბლოკადის გამო, ტერაზოზინის ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენა თავბრუსხვევაა (ის შესაძლოა ორთოსტატული ჰიპოტენზიით იყოს განპირობებული). α ადრენორეცეპტორების ბლოკატორებისთვის არ არის დამახასიათებელი ერექციული დისფუნქცია და გინეკომასტია. მიუხედავად იმისა, რომ ნებისმიერ წამალს შეუძლია გულისრევისა და ლებინების გამოწვევა, ტერაზოზინისათვის ყველაზე მეტად დამახასიათებელი გვერდითი მოვლენა თავბრუსხვევაა.

სწორი პასუხია ბ: ტამსულოზინი უფრო მეტად სელექციურია პროსტატაში ლოკალიზებული α_{1A} რეცეპტორების მიმართ. ტერაზოზინი აინჰიბირებს α_{1A} და α_{1B} ადრენორეცეპტორებს. არც ერთი მათგანი არ ახდენს გავლენას 5- α რედუქტაზასა და ფოსფოდიესტერაზა 5-ზე. ტამსულოზინი საკვებთან ერთად მიიღება, ტერაზოზინის მიღება კი, შესაჯერებელია კვებასთან.

სწორი პასუხია ბ: ფინასტერიდი აინჰიბირებს ტესტოსტერონის დიჰიდროტესტოსტერონად გარდაქმნას, ამიტომ შესაძლოა მან ნაყოფის (განსაკუთრებით მამრობითი სქესის) სასქესო ორგანოების სერიოზული სიმახინჯე გამოიწვიოს. ამ მიზეზის გამო, უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება ორსულებისთვის. α ბლოკატორებისგან განსხვავებით, 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორები არ იწვევს ჰიპოტენზიას. ფინასტერიდის ეფექტის გამოვლენას 12 თვე ესაჭიროება. და ბოლოს, ფინასტერიდი CYP450 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება (თირკმელების მეშვეობით არ გამოიყოფა).

სწორი პასუხია გ: დუტასტერიდი აინჰიბირებს ტესტოსტერონის გარდაქმნას აქტიურ ფორმად, დიჰიდროტესტოსტერონად, აქედან გამომდინარე, დუტასტერიდი არ აძლევს ტესტოსტერონს „მუშაობის“ საშუალებას. ჰიდროქლოროთიაზიდი არ ახდენს ზეგავლენას დუტა-

ჰიდროქლოროთიაზიდს, ტესტისტერონსა და სექსუალური აქტივობის წინ, ვარდენაფილს (საჭიროების მიხედვით). რომელ წამალთან არის მოსალოდნელი დუტასტერიდის წამალთშორისი ურთიერთქმედება?

- ა. ჰიდროქლოროთიაზიდი;
- ბ. ტამსულოზინი;
- გ. ტესტოსტერონი;
- დ. ვარდენაფილი.

სტერიდის მეტაბოლიზმზე, არც დუტასტერიდი მოქმედებს ჰიდროქლოროთიაზიდის ჰიპოტენზურ ეფექტზე. პროსტატის ზომის მატების სანინალმდეგოდ რეკომენდებულია 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორებისა და ტამსულოზინის კომბინირებული გამოყენება. ვარდენაფილი მხოლოდ საჭიროების მიხედვით არის დანიშნული და ამ ორ წამალს შორის ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება აღწერილი არ არის.

ანემიის სამკურნალო საშუალებები

კეტრინ ვოგელ ანდერსონი, პატრიკ კოგანი

I. შესავალი

ანემია ეწოდება მდგომარეობას, როდესაც ჰემოგლობინის პლაზმისმიერი კონცენტრაცია ნორმალურ მაჩვენებელზე დაბალია, რაც სისხლის მოცირკულირე წითელი უჯრედების რაოდენობის შემცირების ან სისხლის მოცულობის ერთეულში საერთო ჰემოგლობინის ძალიან დაბალი შემცველობის შედეგია. ანემიის ზოგადი ნიშნები და სიმპტომებია დაღლილობა, გულისცემის აჩქარება, ჰაერის უკმარისობის შეგრძნება, კანის სიფერმკრთაღე, თავბრუსხვევა და უძილობა. ანემია შეიძლება გამოწვეული იყოს სისხლის ქრონიკულად კარგვით, ძვლის ტვინის პათოლოგიით, გაძლიერებული ჰემოლიზით, ინფექციებით, სიმსივნით, ენდოკრინული უკმარისობებით, თირკმელების უკმარისობითა და სხვა მრავალი დაავადებით. ზოგი წამალი ტოქსიკურად მოქმედებს სისხლის უჯრედებზე, ჰემოგლობინის პროდუქციასა და სისხლმბად ორგანოებზე, ამიტომ ხშირად წამლებიც პროვოცირებს ანემიის განვითარებას. ნორმალური ერითროპოეზისთვის აუცილებელი ნივთიერებების დეფიციტი (რკინა, ფოლიუმის მჟავა, ციანოკობალამინი) ნუტრიციული (კვებითი) ანემიების მიზეზია. გენეტიკური ანემიები (მაგ.: ნამგლისებური ანემია) მედიკამენტოზურ მკურნალობას უკეთ ექვემდებარება (მაგ.: ჰიდროქსიშარდოვანა), ვიდრე მკურნალობას კვებითი დანამატებით და ბოლოს, შესაძლებელია ანემიის დროებითი კორექცია მთლიანი სისხლის ტრანსფუზიით. **სურათზე. 33.1** წარმოდგენილია ანემიის სამკურნალო საშუალებები.

II. ანემიის სამკურნალო საშუალებები

ა. რკინა

რკინის მარაგი ინახება ნაწლავის ლორწოვანი გარსის უჯრედებში, ღვიძლში, ელენთასა და ძვლის ტვინში ფერიტინის სახით (რკინა-პროტეინის კომპლექსი). ჰემოგლობინის პროდუქციისთვის, რკინა ძვლის ტვინში გადააქვს სატრანსპორტო პროტეინს, რომელსაც ტრანსფერინი ეწოდება. რკინის დეფიციტი ვითარდება მწვავე, ან ქრონიკული სისხლდენის შედეგად, აგრეთვე, რკინის არასაკმარისი მიღების გამო ბავშვებში, აქტიური ზრდის პერიოდში მოზარდებში, აგრეთვე ქალებში, რომლებსაც ანამნეზში ქარბი მენსტრუალური სისხლდენა, ან ხშირი ორსულობა აღენიშნებათ. აქედან გამომდინარე, რკინის დეფიციტი განპირობებულია რკინის უარყოფითი ბალანსით,

ანემიის მკურნალობა

ციანკობალამინი (ვიტამინი B₁₂)
დარბეპოეტინი არაწასპი
ეპოეტინ ალფა ეპოეტინი პროკრითი
ფოლიუმის მჟავა
რკინა დამსწერაში ინფექცი და სხვ.

ნეიტროპენიის მკურნალობა

ფილგასტიმი ნეპოგეპინი
პეგფილგრასტიმი ნეულასტა
სარგრამოსტიმი ლეუკინი
Tbo-ფილგრასტიმი გრანისინი

ნამგლისებური ანემიის მკურნალობა

ჰიდროქსიშარდოვანა დროქსია ჰიდრა
პენტოქსიფილინი ტრანსფერინი

სურათი 33.1

ანემიის სამკურნალო საშუალებები.

წმ



რაც მისი მარაგის გამოფიტვის, ან მისი არაადეკვატური მიღების შედეგია. რკინის დეფიციტის შედეგად ვლინდება ჰიპოქრომული, მიკროციტული ანემია (რკინის ნაკლებობა და პატარა ზომის ერითროციტები). ანემიისთვის დამახასიათებელი ზოგადი ნიშნებისა და სიმპტომების გარდა, რკინადეფიციტურმა ანემიამ შეიძლება გამოიწვიოს ე.წ. პიკა (პიკა – გაუკულმართებული მოთხოვნილება ყინულზე, კირზე, ქაღალდზე, კოილონიქია (ზემთ აპრეხილი თითები და ჩაზნექილი ფრჩხილები), წყლულები და ნახეთქები პირის კუთხეებში.

1. მოქმედების მექანიზმი

ჩვეულებრივ, რკინის დეფიციტი კარგად ექვემდებარება რკინის დანამატებით მკურნალობას. დაავადებათა კონტროლის ცენტრის რეკომენდაციით, რკინადეფიციტური ანემიის დროს ორალურად ინიშნება ელემენტური რკინა, დღეში 2-ჯერ ან 3-ჯერ, დღიური დოზით 150-180 მგ.

2. ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღების შემდეგ რკინა კარგად შეიწოვება. კუჭის მჟავა გარემოში იგი უფრო ხსნად, აღდგენილ ფორმად გარდაიქმნება. რკინის შეწოვა თორმეტგოჯა ნაწლავში მიმდინარეობს [შენიშვნა: შეწოვა დამოკიდებულია ორგანიზმში არსებულ რკინის მარაგზე – საკმარისი რაოდენობით რკინის არსებობის შემთხვევაში ნაკლები რკინა შეიწოვება, რკინის ნაკლებობის შემთხვევაში კი მისი შეწოვა უფრო ინტენსიურად მიმდინარეობს]. დოზის გაზრდასთან ერთად მცირდება შეწოვილი რკინის პროცენტული რაოდენობა, ამიტომ რეკომენდებულია დღიური დოზის 2-3 მიღებად დაყოფა. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, რკინის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფარმაცევტული ფორმაც, რომელიც დღეში ერთხელ ინიშნება. რკინის ორალური პრეპარატებია რკინის სულფატი, რკინის ფუმარატი, რკინის გლუკონატი, პოლისაქარიდ-რკინის კომპლექსი და რკინის კარბონილბული ფორმები. რკინის მაღალი შემცველობისა და დაბალი ფასის გამო, რკინის პრეპარატებს შორის ყველაზე ხშირად რკინის სულფატი გამოიყენება. რკინის სხვადასხვა პრეპარატი ელემენტურ რკინას განსხვავებული რაოდენობით შეიცავს (სურათი.33.2).

ხელმისაწვდომია რკინის პრეპარატების პარენტერული ფორმები, მაგ.: რკინის დექსტრანი, ნატრიუმ-რკინა-გლუკონატის კომპლექსი და რკინის სუკროზა. რკინის დექსტრანის ფაგოციტოზის შემდეგ, მაკროფაგები ათავისუფლებს რკინას დექსტრანის მოლეკულიდან. რკინის სუკროზის გამოყენებისას, სპეციფიკური გამცვლელი მექანიზმის დახმარებით რკინა გარდაიქმნება ტრანსფერინად. ანემიების პარენტერული მკურნალობის შედეგი სწრაფია, ხოლო ორალური ფორმების გამოყენებისას, დადებითი შედეგის მისაღწევად შეიძლება რამდენიმე კვირა გახდეს საჭირო.

რკინის პრეპარატი	საფირმო სახელი	ელემენტური რკინის რაოდენობა (%)	შენიშვნა
რკინის გლუკონატი	ფერგონი	12	ნაკლები რაოდენობით შეიცავს ელემენტურ რკინას; ტოლერანტობის თვალსაზრისით, რკინის სულფატის ანალოგიურია.
რკინის ამონიუმ ციტრატი	რკინის ციტრატი	18	ნაკლები ბიოშელწევადობით ხასიათდება; საჭიროებს ელემენტურ რკინად აღდგენას ნაწლავებში
რკინის სულფატი	ფერ-ინ-სოლი, ფოსოლი	20	ყველაზე ხშირად გამოყენებადი ორალური პრეპარატი; ეფექტურია, ახასიათებს კარგი ამტანობა და იაფია.
რკინის სულფატი, (უნჯლო)	Slow-FE	30	რკინის სულფატის გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ფორმა (დღეში 1-ჯერ), რკინის სულფატზე ძვირია
რკინის ფუმარატი	ფერეტი, ფერიმინი, ჰემოციტი	33	ეფექტურობისა და ამტანობის თვალსაზრისით. რკინის სულფატის ანალოგიურია. სხვებთან შედარებით, თითქმის არა აქვს გემო
კარბონილირებული რკინა	იკარი, ირკონი, რენატაბსი რკინით;	100	განმედილი რკინის მიკრონაწილაკები; კუჭში იხსნება და წარმოქმნის რკინის მარილმჟავას მარილს, რომელიც შეიწოვება; ხანგრძლივი აბსორბციის გამო, რკინის სხვა პრეპარატებთან შედარებით, ნაკლებად ტოქსიკურია (რკინის გამოთავისუფლება 1-2 დღე გრძელდება)
პოლისაქარიდ-რკინის კომპლექსი	ნიუ-აირონ 150, ნიფერექსი	100	არა აქვს სუნი და გემო. ბიოშელწევადობის თვალსაზრისით, რკინის სულფატის ანალოგიურია.

სურათი 33.2

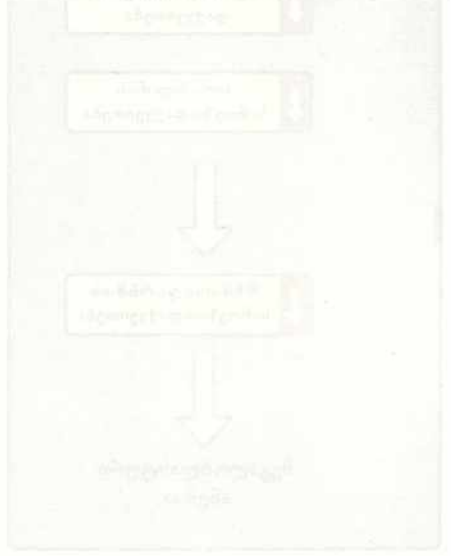
რკინის პრეპარატების დახასიათება

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

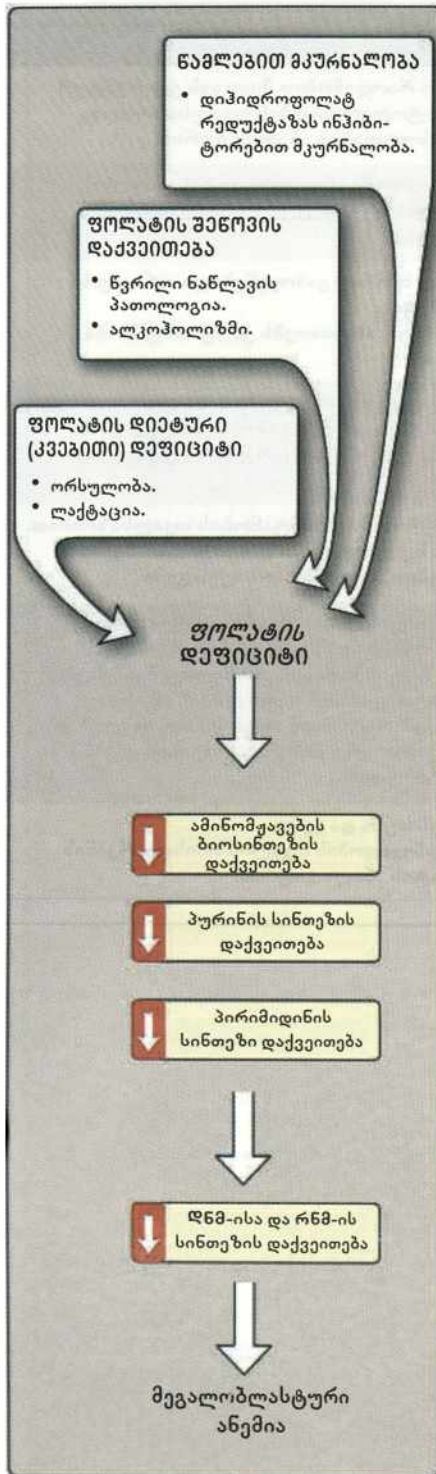
რკინის პრეპარატების ორალურად გამოყენებისას ყველაზე ხშირია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ადგილობრივი გაღიზიანებასთან ასოცირებული დარღვევები (მუცლის ტკივილი, ფალარათი, ყაბზობა და სხვ.) და განავლის შეფერვა მუქად. პარენტერული ფორმები ორალური ფორმების აუტანლობის შემთხვევაში ინიშნება. რკინის პარენტერულად მიღების დროს (ძირითადად, რკინის დექსტრანის გამოყენებისას), შეიძლება განვითარდეს ფატალური ჰიპერსენსიტიულობა და ანაფილაქსიური რეაქციები. ამიტომ, რკინის დექსტრანის გამოყენების წინ, პაციენტს უნდა მიეცეთ საცდელი დოზა. რკინის სიჭარბე იწვევს ტოქსიკურობას, რომლის მოხსნა შესაძლებელია ქელატების, მაგ.: დეფეროქსამინის გამოყენებით.

ბ. ფოლიუმის მჟავა (ფოლატი)

ფოლიუმის მჟავა ძირითადად დეფიციტური მდგომარეობების დროს გამოიყენება, რაც გამოწვეულია ამ ვიტამინის ნაკლებობით. ფოლატის დეფიციტი შეიძლება განვითარდეს:



ნაწილი 33.2
რკინის პრეპარატების დახასიათება



სურათი. 33.3

ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის მიზეზები და შედეგები.

1. მასზე გაზრდილი მოთხოვნის გამო (მაგ.: ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში); 2. მისი შეწოვის დაქვეითების გამო (განპირობებული წვრილი ნაწლავის პათოლოგიით); 3. ალკოჰოლიზმის დროს; 4. ფერმენტ დეჰიდროფოლატ რედუქტაზას ინჰიბიტორების გამოყენებისას (მაგ.: *მეთოტრექსატი*, *პირო-მეთამინი*, *ტრიმეტოპრიმი*). უკანასკნელ შემთხვევაში, მკურნალობისთვის გამოიყენება ვიტამინის აქტიური, ანუ ალდეგენილი ფორმა (მაგ.: *ფოლინის მჟავა*, ანუ *ლეუკოვორინ კალციუმი*, რომელიც ხელმისაწვდომია პარენტერული და ორალური ფორმების სახით). ფოლიუმის მჟავის დეფიციტის მთავარი შედეგი მეგალობლასტური ანემიაა (დიდი ზომის წითელი უჯრედები), რაც ასოცირებულია პურინებისა და პირიმიდინების სინთეზის დაქვეითებასთან და განპირობებულია სისხლმბადი ქსოვილის მიერ დნმ-ის წარმოქმნის, და შესაბამისად, პროლიფერაციის უნარის დაკარგვით (*სურათი.33.3*) [შენიშვნა: ვიტამინ B_{12} -ის დეფიციტთან ასოცირებული ნევროლოგიური გართულებების თავიდან ასაცილებლად, მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია მეგალობლასტური ანემიის მიზეზის დადგენა, რადგან როგორც ფოლატის ისე, ვიტამინ B_{12} -ის დეფიციტი ინვესს ერთნაირ სიმპტომებს].

ფოლიუმის მჟავა კარგად შეიწოვება დაუზიანებელ წვრილ ნაწლავში. ვიტამინის ჭარბი რაოდენობით მიღების შემთხვევაში, იგი შარდთან და განავალთან ერთად გამოიყოფა, ამიტომ, ორალურად გამოყენებისას, ფოლიუმის მჟავა არატოქსიკურია. მას არც მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენები აღენიშნება. მისი პარენტერალური გამოყენებისას აღწერილია ჰიპერსენსიტიულობის იშვიათი შემთხვევები.

გ. ციანოკობალამინი და ჰიდროქსიკობალამინი (ვიტამინი B_{12})

ვიტამინი B_{12} -ის დეფიციტი ვითარდება მისი არასაკმარისი რაოდენობით მიღებისას, თუმცა უფრო ხშირია ვიტამინის აბსორბციის დაქვეითება, რაც განპირობებულია კუჭის პარიეტული უჯრედების მიერ შინაგანი ფაქტორის წარმოქმნის უნარის დაკარგვით (პერნიციოზული ანემიის მსგავსად), ან ვიტამინის ნაწლავურ მიტაცებაში მონაწილე რეცეპტორების აქტივობის დაქვეითებით. შინაგანი ფაქტორი გლოკოპროტეინია, რომელსაც გამოიმუშავენ კუჭის პარიეტული უჯრედები და რომელიც აუცილებელია ვიტამინ B_{12} -ის შეწოვისათვის. ბარიატრიული ქირურგიული მკურნალობის (სიმსუქნის ქირურგიული მკურნალობა) შემდეგ პაციენტები საჭიროებენ ვიტამინი B_{12} -ის, *ციანოკობალამინის* მაღალი დოზების დანიშვნას სუბლინგვურად, ან პარენტერულად, თვეში ერთხელ. სწრაფი ეფექტისა და პლაზმის ცილებთან ბმის მაღალი უნარის გამო (პლაზმაში კონცენტრაცია დიდხანს ნარჩუნდება) უპირატესობა ენიჭება *ჰიდროქსიკობალამინის* ინტრამუსკულარულ ინექციას. ვიტამინი B_{12} -ის დეფიციტი შეიძლება განვითარდეს არასპეციფიკური მალაბსორბციული სინდრომის დროს და კუჭის რეზექციის

შემდეგ. ანემიისთვის დამახასიათებელი ზოგადი ნიშნები-სა და სიმპტომების გარდა, ვიტამინ B₁₂-ის დეფიციტით განპირობებული ანემია იწვევს სიარულის გაძნელებას, ნემსების ჩხვლეტის შეგრძნებას კიდურებში, დემენციასა და უკიდურეს შემთხვევებში, პარანოიას, ჰალუცინაციებს, ან შიზოფრენიას.

ვიტამინის მიღება შეიძლება ორალურად (კვებითი დეფიციტის შესავსებად), ინტრამუსკულარულად, ან ღრმა კანქვეშა ინექციის სახით (პერნიციოზული ანემიის სამკურნალოდ) [შენიშვნა: მხოლოდ ფოლიუმის მჟავას გამოყენებისას ჰემატოლოგიური დარღვევები ქრება და ვიტამინ B₁₂-ის დეფიციტი ინიღბება, რაც შემდგომში ვლინდება მძიმე ნევროლოგიური დარღვევითა და დაავადების პროგრესირებით. ამიტომ, სპეციფიკური მკურნალობის განსაზღვრის მიზნით, მეგალობლასტური ანემიის დროს, აუცილებელია მისი გამომწვევი მიზეზის დადგენა. არ შეიძლება მეგალობლასტური ანემიის მკურნალობა მხოლოდ ფოლიუმის მჟავით. ფოლიუმის მჟავასთან ერთად აუცილებელია ვიტამინ B₁₂-ის დანიშვნაც]. პერნიციოზული ანემიის შემთხვევაში, პაციენტის მკურნალობა მთელი სიცოცხლის განმავლობაში გრძელდება. ვიტამინ B₁₂ არატოქსიკურია დიდი დოზებით გამოყენების შემთხვევაშიც კი.

დ. ერითროპოეტინი და დარბეპოეტინი

თირკმელების პერიტუბულარული უჯრედები ჰიპოქსიის სენსორების ფუნქციას ასრულებს და მონაწილეობს გლიკოპროტეინ *ერითროპოეტინის* ჰიპოქსიის საპასუხო სინთეზსა და გამოთავისუფლებაში. *ერითროპოეტინი* (EPO) ასტიმულირებს ღეროვანი უჯრედების პროლიფერაციას პროერიტრობლასტებად, ხელს უწყობს ძვლის ტვინიდან რეტიკულოციტების გამოთავისუფლებას და ჰემოგლობინის ფორმირების ინიციაციას. აქედან გამომდინარე, *ერითროპოეტინი* არეგულირებს ძვლის ტვინში სისხლის წითელი უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენციაციას. ადამიანის *ერითროპოეტინი* (*ეპოეტინ ალფა*) მიღებულია რეკომბინატული ღწმ ტექნოლოგიით. იგი ეფექტურია თირკმელების დაავადებების ტერმინალურ სტადიაში განვითარებული ანემიის, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსულ ინფექციასთან ასოცირებული ანემიის, დღენაკლულთა ანემიის, ძვლის ტვინის დაავადებებისა და ზოგიერთი ონკოლოგიური დაავადების დროს განვითარებული ანემიების სამკურნალოდ. *ერითროპოეტინის* ხანგრძლივმოქმედი პრეპარატია *დარბეპოეტინი*, რომელიც სტრუქტურაში დამატებით ორი კარბოჰიდრატის ჯაჭვს შეიცავს, რაც ზრდის მის ბიოლოგიურ აქტივობას. აქედან გამომდინარე, *დარბეპოეტინი* უფრო დაბალი კლირენსით ხასიათდება და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი *ეპოეტინ-ალფას* ნახევარდაშლის პერიოდზე დაახლოებით სამჯერ ხანგრძლივია. მოქმედების გვიან დაწყების გამო, *ეპოეტინ ალფა* და *დარბეპოეტინი* მწვავე ანემიის სამკურნალოდ არ გამოიყენება. ადეკვატური პასუხის მისაღებად შესაძლოა,

საჭირო გახდეს რკინის დამატება. პაციენტებს, როლებსაც დიალიზით მკურნალობენ *ეპოეტინ ალფასა* და *დარბეპოეტინს* ჩვეულებრივ ინტრავენურად უნიშნავენ, ხოლო სხვა ყველა შემთხვევაში, უპირატესობა კანქვეშა ინექციას ენიჭება. ისინი კარგი ამტანობით ხასიათდება, მაგრამ ზოგ შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს ართრალგია და მოიმატოს არტერიულმა წნევამ [შენიშვნა: არტერიული წნვის მომატება გამოწვეული უნდა იყოს სისხლძარღვთა პერიფერიული რეზისტენტობის გაზრდით და/ან სისხლის სიბლანტის გაძლიერებით]. თუ *ეპოეტინ-ალფას* გამოყენებისას ჰემოგლობინის სამიზნე კონცენტრაციაა 11 გ/დლ-ზე, იზრდება სერიოზული კარდიო-ვასკულარული გართულებების (როგორებიც არის თრომბოზი და მძიმე ჰიპერტენზია) რისკი. ამასთანავე იზრდება სიკვდილის რისკი, მცირდება თანმხლები სიმსივნური დაავადების პროგრესირების დრო და გადარჩენის შანსი. ნებისმიერი პაციენტისთვის, რომელიც *ეპოეტინ-ალფათი*, ან *დარბეპოეტინით* მკურნალობს რეკომენდებულია მათი მინიმალური ეფექტური დოზის გამოყენება, რომელიც 12 გ/დლ-ზე მეტად არ გაზრდის ჰემოგლობინის დონეს. 2 კვირიან პერიოდში ჰემოგლობინის ზრდა არ უნდა აღემატებოდეს 1 გ/დლ-ს. *ჰემოგლობინის დონის* 10 გ/დლ-ზე მეტად გაზრდის შემთხვევაში, *ეპოეტინისა* და *დარბეპოეტინის* დოზა უნდა შემცირდეს, ან მკურნალობა უნდა შეწყდეს.

III. ნეიტროპენიის სამკურნალო საშუალებები

მიელოიდური ზრდის ფაქტორები, ან გრანულოციტების კოლონია-მასტიმულირებელი ფაქტორები (G-CSF), როგორებიც არის *ფილგრასტიმი*, *tbo-ფილგრასტიმი*, *პეგფილგრასტიმი* და გრანულოციტ-მაკროფაგ კოლონია მასტიმულირებელი ფაქტორები (GM-CSF), (*სარგრამოსტიმი*) ასტიმულირებს გრანულოციტების პროდუქციას ძვლის ტვინში. ისინი ხელს უწყობს ნეიტროფილების რაოდენობის მატებას და ამცირებს მძიმე ნეიტროპენიის ხანგრძლივობას. ეს ნივთიერებები ჩვეულებრივ პროფილაქტიკის მიზნით გამოიყენება, ქიმიოთერაპიისა და ძვლის ტრანსპლანტაციის შემდგომი ნეიტროპენიის რისკის შესამცირებლად. *ფილგრასტიმი* და *სარგრამოსტიმი* ინტრავენური და კანქვეშა ინექციის სახით მოიხმარება, ხოლო *tbo-ფილგრასტიმი* და *პეგფილგრასტიმი* კი მხოლოდ კანქვეშ. ხელმისაწვდომ პრეპარატებს შორის ძირითადი განსხვავება დოზირების სიხშირეშია: *ფილგრასტიმი*, *tbo-ფილგრასტიმი* და *სარგრამოსტიმი* დღეში ერთხელ ინიშნება, ქიმიოთერაპიიდან 24-72 საათის შემდეგ, მანამ, სანამ ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა (ANC) არ მიაღწევს 5,000-10,000 / μ L-ს. *პეგფილგრასტიმი* G-CSF-ის პეგილირებული ფორმაა, რომელიც სხვა ფორმებთან შედარებით ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება, რაც მისი ერთჯერადი დოზის სახით გამოყენების საშუალებას იძლევა, ქიმიოთერაპიიდან 24

საათის შემდეგ (და არა დღეში ერთხელ). *პეგფილგრასტიმის* გამოყენებისას არ არის აუცილებელი ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობის კონტროლი. ეფექტურობის, უსაფრთხოებისა და ამტანობის თვალსაზრისით ეს პრეპარატები ერთმანეთისგან არ განსხვავდება. მათი ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენა ძვლის ტკივილია.

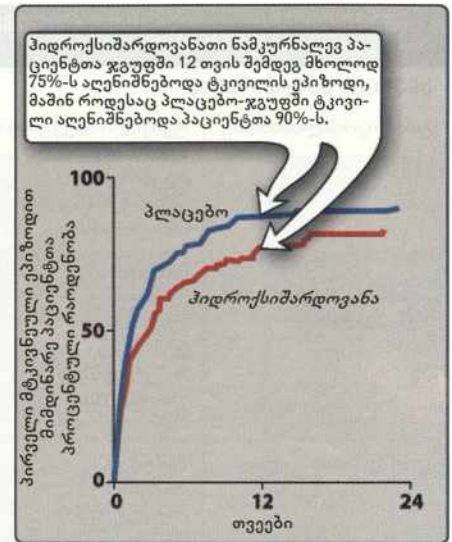
IV. ნამგლისებური ანემიის სამკურნალო საშუალებები

ა. ჰიდროქსიშარდოვანა

კლინიკურმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ *ჰიდროქსიშარდოვანა* ამცირებს ნამგლისებური ანემიის მტკივნეული გამწვავებების (კრიზის) სიხშირეს (**სურათი.33.4**). იგი, აგრეთვე, გამოიყენება ქრონიკული მიელოგენური ლეიკოზისა და ქემარატი პოლიციტემიის სამკურნალოდ. ნამგლისებური ანემიის დროს, *ჰიდროქსიშარდოვანა* ზრდის ფეტალური ჰემოგლობინის დონეს, რითიც აქვეითებს არანორმალური ჰემოგლობინ S-ის (HbS) რაოდენობას. ამ პროცესს რამდენიმე თვე სჭირდება. სამკურნალებ პაციენტებს უხანგრძლივებათ (HbS)-ის პოლიმერიზაციის დრო და აღარ უფითარდებათ ნამგლისებრი უჯრედების მიერ კაპილარების სანათურის დახშობითა და ქსოვილოვანი ანოქსიით განპირობებული მტკივნეული კრიზები. *ჰიდროქსიშარდოვანას* მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენებია ძვლის ტვინის სუპრესია და კანის ვასკულიტები. ნამგლისებური ანემიის მკურნალობისას *ჰიდროქსიშარდოვანას* გამოყენება გამოცდილი ექიმის მეთვალყურეობით უნდა განხორციელდეს.

ბ. პენტოქსიფილინი

პენტოქსიფილინი მეთილქსანტინის ნაწარმია. მას „რეოლოგიურ მოდიფიკატორს“ უწოდებენ. იგი ზრდის სისხლის წითელი უჯრედების დეფორმირებადობას (აუმჯობესებს ერთროციტების მოქნილობას) და აქვეითებს სისხლის სიბლანტეს. შედეგად, პერიფერიული სისხლძარღვების რეზისტენტობა ქვეითდება, სისხლის მიმოქცევა უმჯობესდება და პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადებების შემთხვევაში იზრდება ქსოვილების ოქსიგენაცია. იგი გამოიყენება გარდამავალი კოჭლობის სამკურნალოდ, სიმპტომების ზომიერი კონტროლისთვის. *პენტოქსიფილინის* ექიმები ზოგჯერ ცერებროვასკულარული უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებს უნიშნავენ, ფსიქოპათოლოგიური სიმპტომების გასაუმჯობესებლად, თუმცა ეს ჩვენება არ არის დამტკიცებული. შესწავლილია მისი მოქმედება დიაბეტური ანგიოპათიის, გარდამავალი იშემიური შეტევების, ქვედა კიდურების ტროპიკული წყლულის, ნამგლისებური ანემიის, ინსულტისა და რეინოს ფენომენის დროს. ხელმისაწვდომია *პენტოქსიფილინის* ხანგრძლივად



სურათი 33.4

ჰიდროქსიშარდოვანას ეფექტები ნამგლისებური უჯრედების პროცენტულ შემცველობაზე პირველი მტკივნეული კრიზით მიმდინარე ნამგლისებური ანემიის დროს.

მედიკამენტი	არასასურველი მოვლენა	ნამალთმორისი ურთიერთქმედება	მონიტორინგის პარამეტრები
ანემიის მკურნალობა			
ციანოკობალამინი/ B_{12}	ტკივილი ინექციის ადგილზე ართრალგია თავბრუსხვევა ნაზოფარინგიტი ანაფილაქსია	წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები აქვეითებს ვიტამინ B_{12} -ის შეწოვას	ვიტამინი B_{12} , ფოლატი, რკინა.
ერიტროპოეტინი/ ეპოეტინ ალფა	შეშუპება ქავილი გულისრევა ღებინება ჰიპერტენზია თრომბოზი CVA	დარბეპოეტინ ალფასთან ერთად გამოყენებისას იზრდება არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკი.	H/H შრატის ფერიტინი, არტერიული წნევა.
დარბეპოეტინ ალფა	შეშუპება ქოშინი ჰიპერტენზია CV თრომბოზი	ეპოეტინ ალფასთან ერთად გამოყენებისას იზრდება არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკი.	H/H შრატის ფერიტინი არტერიული წნევა
ფოლიუმის მჟავა	ცუდი გემოს შეგრძნება გულისრევა ცნობიერების დარღვევა გალიზიანებადობა	ქოლესტირამინი მოქმედებს აბსორბციაზე	CBC შრატის ფოლატი
რკინა	ქავილი გულისრევა ღებინება ფაღარათი თავის ტკივილი ანაფილაქსია	დეფეროქსამინი და დიმერკაპროლი აქცევს რკინას ქელატად.	H/H შრატის რკინა TIBC ტრანსფერინი რეტიკულოციტების რაოდენობა.
ნამგლისაგური ანემიის მკურნალობა			
ჰიდროქსიშარდოვანა	მიელოსუპრესია კანის წყლულები მეორადი ლეიკემია	აივ ინფექციის სამკურნალო საშუალებებთან ერთად გამოყენებისას ჰიდროქსიშარდოვანა აქვეითებს CD_4 რაოდენობას სალიცილატებთან ერთად გამოყენებისას იზრდება სისხლდენის რისკი	CBC
პენტოქსიფილინი	გულისრევა ღებინება თრომბოციტოპენია სიყვითლე ანაფილაქსია	კეტოროლაკი – ზრდის სისხლდენის რისკს; გინგო-ბილობა – ზრდის ანტითრომბოციტულ ეფექტს.	CBC

CVA-ცერებროვასკულარული შემთხვევა; H/H-ჰემოგლობინი და ჰემატოკრიტი; CBC-პერიფერიული სისხლის სრული ანალიზი; N/V/D-გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი; TIBC= რკინის შეკავშირების საერთო მოცულობა.

სურათი 33.5

ანემიის მართვისთვის გამოყენებული მედიკამენტები

გამომათავისუფლებელი ტაბლეტები, რომლებიც ინიშნება დღეში 3-ჯერ საკვებთან ერთად. არასასურველი რეაქციები ძირითადად ასოცირებულია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტთან და მათი ინტენსივობა მცირდება პრეპარატის საკვებთან ერთად გამოყენებისას.

სურათზე 33.5. ნარმოდგენილია ანემიის მართვისთვის გამოყენებული საშუალებები.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

33.1. ქვემოთ ჩამოთვლილი კვებითი დეფიციტებიდან, რომელი არ იწვევს ანემიას?

- ა. ვიტამინი B_{12} -ის (ციანოკობალამინი) დეფიციტი;
- ბ. ფოლიუმის მჟავას დეფიციტი;
- გ. ვიტამინ D-ს დეფიციტი;
- დ. რკინის დეფიციტი.

33.2. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი შეიცავს პროცენტულად ყველაზე მეტ ელემენტურ რკინას?

- ა. რკინის სულფატი;
- ბ. კარბონილური რკინა;
- გ. რკინის გლუკონატი;
- დ. რკინის ამონიუმციტრატი.

33.3. 56 წლის ქალს დაუდგინდა მეგალობლასტური ანემია. ანამნეზში აღენიშნება ალკოჰოლიზმი. ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელია საუკეთესო არჩევანი ამ პაციენტისთვის?

- ა. ორალური ვიტამინ B_{12} ;
- ბ. პარენტერული ვიტამინ B_{12} ;
- გ. ორალური ფოლატი;
- დ. ორალური ფოლატი ორალურ ვიტამინ B_{12} -სთან ერთად.

33.4. 60 წლის ქალმა მიმართა ექიმს თავბრუსხვევისა და დაღლილობის ჩივილებით. ლაბორატორიული გამოკვლევებით პაციენტს დაუდგინდა რკინა-დეფიციტური ანემია, რის გამოც მას ესაჭიროება მკურნალობა რკინის პრეპარატებით. ჩამოთვლილ რეჟიმებს შორის რომელია ყველაზე მეტად მისაღები ამ პაციენტისთვის?

- ა. რკინის ფუმარატის 325 მგ 1-ჯერ დღეში;
- ბ. რკინის გლუკონატის 256 მგ 1-ჯერ დღეში;
- გ. პოლისაქარიდ-რკინის კომპლექსის 150 მგ, დანაწილებული დღეში 2-ჯერ – 3-ჯერ მისაღებად;
- დ. რკინის სულფატის 325 მგ, დანაწილებული დღეში 2-ჯერ – 3-ჯერ მისაღებად.

სწორი პასუხია: ბ. ვიტამინ D-ს დეფიციტი არ იწვევს ანემიას. ყველა დანარჩენი (ვიტამინი B_{12} -ის, ფოლიუმის მჟავასა და რკინის დეფიციტი) ხელს უწყობს ანემიის განვითარებას.

სწორი პასუხია: ბ. რკინის სულფატი შეიცავს 20%-ს (ან მისი უწყლო პრეპარატი 30%-ს), რკინის გლუკონატის შეიცავს ელემენტური რკინის 12%-ს; რკინის ამონიუმის ციტრატი კი 18%-ს. ყველაზე მეტს – 100%-ს, შეიცავს კარბონილ-ირებული რკინა.

სწორი პასუხია: დ. პაციენტს ანამნეზში აღენიშნება ალკოჰოლიზმი, რაც ფოლიუმის მჟავის დეფიციტით განპირობებულ ანემიის არსებობაზე მიუთითებს. თუმცა, მხოლოდ ფოლატით მკურნალობის შემთხვევაში, სისხლის სურათი სწორდება და ინილება ვიტამინი B_{12} -ის დეფიციტი, რომელიც მომავალში სერიოზულ ნევროლოგიურ დარღვევებს განაპირობებს. სპეციფიკური მკურნალობის შერჩევისთვის აუცილებელია მეგალობლასტური ანემიის გამომწვევი მიზეზის დადგენა, მისი მკურნალობა მხოლოდ ფოლატით, არასწორია. ასე, რომ საუკეთესო არჩევანია ფოლიუმის მჟავასა და ვიტამინ B_{12} -ის ერთად დანიშვნა.

სწორი პასუხია: დ. რკინადეფიციტური ანემიის სამკურნალოდ ელემენტური რკინის რეკომენდებული დღიური დოზაა 150 მგ, დანაწილებული დღეში 2-ჯერ – 3-ჯერ მისაღებად; რკინის სულფატის 325 მგ შეიცავს დაახლოებით 65 მგ ელემენტალურ რკინას; რკინის ფუმარატის 325 მგ შეიცავს ელემენტური რკინის 107 მგ-ს; რკინის გლუკონატის 256 მგ შეიცავს ელემენტური რკინის 30 მგ-ს, ხოლო პოლისაქარიდ-რკინის კომპლექსის 150 მგ შეიცავს 150 მგ ელემენტურ რკინას.

33.5. 63 წლის ქალს თირკმელების ქრონიკული დაავადების ფონზე განვითარებული ანემიის გამო (ჰემოგლობინი იყო 8.6 გ/დლ), სამკურნალოდ დაენიშნა ეპოეტინ ალფა. მკურნალობის დაწყებიდან 8 დღის შემდეგ, ჰემოგლობინის დონე გაიზარდა 11.3გ/დლ-მდე. რატომ არის მიზანშეწონილი ეპოეტინ ალფას მიღების შეწყვეტა?

- ა. ჰემოგლობინის დონე 12გ/დლ-ზე მეტი და მისი მატება 1გ/დლ-ზე მეტად 2 კვირაზე ნაკლებ პერიოდში, ასოცირდება კარდიოვასკულარულ გართულებებთან და გადარჩენის შანსის შემცირებასთან;
- ბ. ეპოეტინ ალფა ეფექტური არ არის და ამდენად ანემიის სამკურნალოდ უპრიანია სხვა მედიკამენტის დანიშვნა;
- გ. დარბეპოეტინ ალფასთან შედარებით, ეპოეტინ ალფას ნაკლები ეფექტურობა ახასიათებს, ამდენად მაქსიმალური ეფექტის მისაღწევად ეპოეტინ ალფა უნდა ჩანაცვლდეს დარბეპოეტინით;
- დ. ეპოეტინ ალფა არ გამოიყენება თირკმელების ქრონიკული უკმარისობისას განვითარებული მეორადი ანემიის სამკურნალოდ.

33.6. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი ამცირებს ნამგლისებრი ანემიისას მტკივნეული კრიზისის განვითარების სიხშირეს?

- ა. ეპოეტინ ალფა;
- ბ. ფილგრასტიმი;
- გ. ჰიდროქსიშარდოვანა;
- დ. სარგრამოსტიმი.

სწორი პასუხია: ა. პასუხი „ბ“ არასწორია, ვინაიდან მკურნალობის შემდეგ ჰემოგლობინმა მოიმატა. რაც იმას ნიშნავს, რომ პაციენტს აღენიშნებოდა ეპოეტინ ალფაზე დადებითი დინამიკა, რადგან პასუხი „გ“ არასწორია, ვინაიდან, არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება ანემიის სამკურნალოდ რომელიმე ერთი პრეპარატის უპირატესობის შესახებ. პასუხი „დ“ არასწორია, ვინაიდან, ეპოეტინ ალფა გამოიყენება თირკმელების ქრონიკული უკმარისობით განპირობებული მეორადი ანემიის სამკურნალოდ.

სწორი პასუხია გ. კლინიკური მტკიცებულებების მიხედვით, ჰიდროქსიშარდოვანა გამოიყენება ნამგლისებური ანემიის მტკივნეული კრიზისების ეპიზოდების სიხშირისა და სიმძიმის შესამსუბუქებლად. თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის დროს განვითარებული მეორადი ანემიის, აიჰ ინფექციის, ძვლის ტვინის დაავადებებისა და სხვა დარღვევებისას ეპოეტინ ალფა ხელს უწყობს ჰემოგლობინის მატებას და სისხლის წითელი უჯრედების პროდუქციას. ფილგრასტიმი და სარგრამოსტიმი ასტიმულირებს გრანულოციტების გამომუშავებას ძვლის ტვინში, შესაბამისად, ზრდის ნეიტროფილების რაოდენობას და ამცირებს მძიმე ნეიტროპენიის ხანგრძლივობას.

კანის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები

თომას ა. პანაველილი

34

I. შესავალი

კანი სხეულის ყველაზე დიდი სისტემაა. ის მრავალ სასიცოცხლოდ აუცილებელ ფუნქციას ითავსებს. კანი არის სხეულის დამცავი ბარიერი, არეგულირებს ტემპერატურას, ანეიტრალებს ინფექციებსა და ტოქსიკურ ნივთიერებებს. კანი ვიტამინ D-ს წყაროა. ამასთანავე, იგი უზრუნველყოფს მრავალ შეგრძნებას, მათ შორის, შეხების, ტემპერატურის, სექსუალური სიამოვნებისა და ტკივილის. კანის ისეთი დაავადებები, როგორებიც არის აკნე და დერმატიტი, ადამიანთა ექიმთან მიმართვის ხშირი მიზეზია. კანის დაავადებების (მათ შორის ინფექციების) სამკურნალო საშუალებების გამოყენება შეიძლება, როგორც ადგილობრივად ისე, სისტემურად. ეს დამოკიდებულია დაავადების ბუნებასა და სიმძიმეზე. წიგნის მოცემულ თავში განხილულია კანის ყველაზე გავრცელებული დაავადებების (აკნე, ბაქტერიული ინფექცია, ეკტოპარაზიტული ინფექცია, პსორიაზი და სხვ.) სამკურნალო საშუალებები. *Acne vulgaris*-ს სამკურნალო და ადგილობრივი ანტიბაქტერიული საშუალებები მოცემულია **სურათზე 34.1** [შენიშვნა: კანის სოკოვანი ინფექციების სამკურნალო საშუალებები განხილულია **42-ე თავში**].

II. ადგილობრივი პრეპარატები

კანი შედგება ორი ძირითადი შრისგან – ეპიდერმისისა და დერმისაგან (**სურათი 34.2**). ეპიდერმისი წარმოდგენილია მრავალი ფენით. მისი ფუნქციაა პათოგენებისაგან დაცვა. ეპიდერმისის უკიდურესად გარეთა ფენა, *stratum corneum*, კანის ლიპოფილური, კერატინული შრეა. დერმა ლოკალიზებულია ეპიდერმისისა და კანქვეშა ქსოვილის შორის და იგი შემაერთებელქსოვილოვანი წარმონაქმნია. დერმა სპეციალიზებულ სტრუქტურებსაც შეიცავს, საოფლე და ცხიმოვან ჯირკვლებს, თმის ფოლიკულსა და სისხლძარღვებს.

კანის დაავადებების სამკურნალოდ ადგილობრივი პრეპარატების გამოყენება მოსახერხებელია, ისინი ამასთანავე, სისტემური არასასურველი მოვლენების მინიმუმამდე შემცირების საშუალებასაც იძლევა. ეს პრეპარატები ადგილობრივი ფარმაცევტული ფორმების სახით გამოიყენება, მაგ.: სპრეი, ფხვნილი, ლოსიონი, კრემი, პასტა, პრეპარატი გაჟღენთილი დოლბანდი,

ACNE VULGARIS-ს სამკურნალო საშუალებები

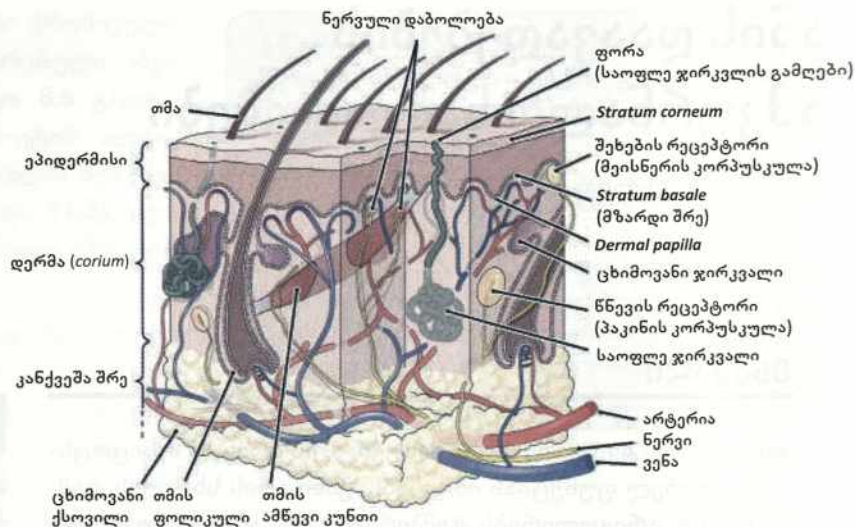
ადაპალენი **დიფერინი**
აზელაის მჟავა **აზალაქსი**
ბენზოილ პეროქსიდი **სხვადასხვა**
იზოტრეტინოინი **სხვადასხვა**
ტაზაროტენი **ტაზორაკი**
ტრეტინოინი **რეტინ-A**

ადგილობრივი ანტიბაქტერიული საშუალებები

ბაციტრაცინი
კლინდამიცინი **კლაციდინი**
დაპსონი **მაკსონი**
ერიტრომიცინი **ბანეზამიცინი**
გენტამიცინი
მუპიროცინი **გაქტროგანი**
ნეომიცინი (ბაციტრაცინთან და
პოლიმიქსინ B-სთან ერთად) **სამმარი**
ანტიბიოტიკი
რეტაპამულინი **ალტაგაქსი**

სურათი 34.1

აკნეს სამკურნალო და ანტიბაქტერიული
ადგილობრივი საშუალებები.



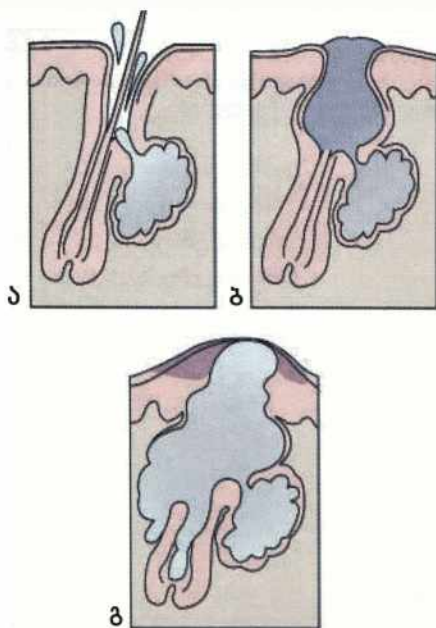
სურათი 34.2

კანის განაკვეთი

მალამო და ქაფი. ადგილობრივი საშუალებების ბიოშელწევადობა და კანზე ლოკალური თერაპიული ეფექტის გამოვლენა დამოკიდებულია პრეპარატის ფუძეზე (თუ რომელია ძირითადი ინგრედიენტი – ცხიმი თუ წყალი), აგრეთვე, მათი დატანების ადგილზე შემაკავებელ ფიზიკურ ფაქტორებზე (მაგ.: ემპლასტროს სახით). ადგილობრივი საშუალებების თერაპიული ეფექტურობა დამოკიდებულია *stratum corneum*-ის სისქეზე, ნამლის კონცენტრაციასა და განვლადობაზე, დოზირების სიხშირესა და სხვა ფაქტორებზე, მაგ.: პაციენტის ასაკსა და კანის მდგომარეობაზე.

III. აკნეს სამკურნალო საშუალებები

აკნე (*Acne vulgaris*) კანის საკმაოდ გავრცელებული დაავადებაა. მისთვის დამახასიათებელია კანზე მუწუკების, კომედონებისა და პუსტულების გაჩენა, ზოგჯერ კი წარმოიქმნება ნოდულები, ქერცლი და ნაწიბურები (სურათი 34.3). კომედონები კანში არსებული თმის ფოლიკულებია, ისინი ღია (შავთავიანი) და დახურულია (თეთრთავიანი). აკნე თმის ფოლიკულისა და ცხიმოვანი ჯირკვლის შემცველი კანის სტრუქტურის, *pilosebaceous*-ის, ალტერნაციის გამო ვითარდება. ანდროგენები ასტიმულირებს ცხიმის მაპროდუცირებელ ცხიმოვან ჯირკვლებს. ეს კი იწვევს ფოლიკულების კერატინიზაციასა და ობსტრუქციას. კანის ნორმალური ფლორის კომპონენტი *Propionibacterium acnes* გადადის დახურულ ფორაში და იქ მრავლდება, რაც იწვევს კანის გაწითლებასა და ანთებას. კანზე ჩნდება პაპილარული, პუსტულური ან ცისტური აკნე. აკნეს მკურნალობა მოიაზრებს ცხიმის წარმოქმნის შემცირებას ან *Propionibacterium acnes* ზრდის კონტოლს [შენიშვნა: ორალური კონტრაცეპტივები აქვეითებს თავისუფალი ანდროგენების დონეს სისხლში, ამიტომ ამცირებს აკნეს სიმპტომებს (იხ. 26-ე თავი)].



სურათი 34.3

Acne vulgaris.

- ა. ნორმალური ცხიმის ჯირკვალი და თმის ფოლიკული.
- ბ. კომედონის ფორმაცია.
- გ. პუსტულის ფორმაცია.

ა. რეტიონიდები

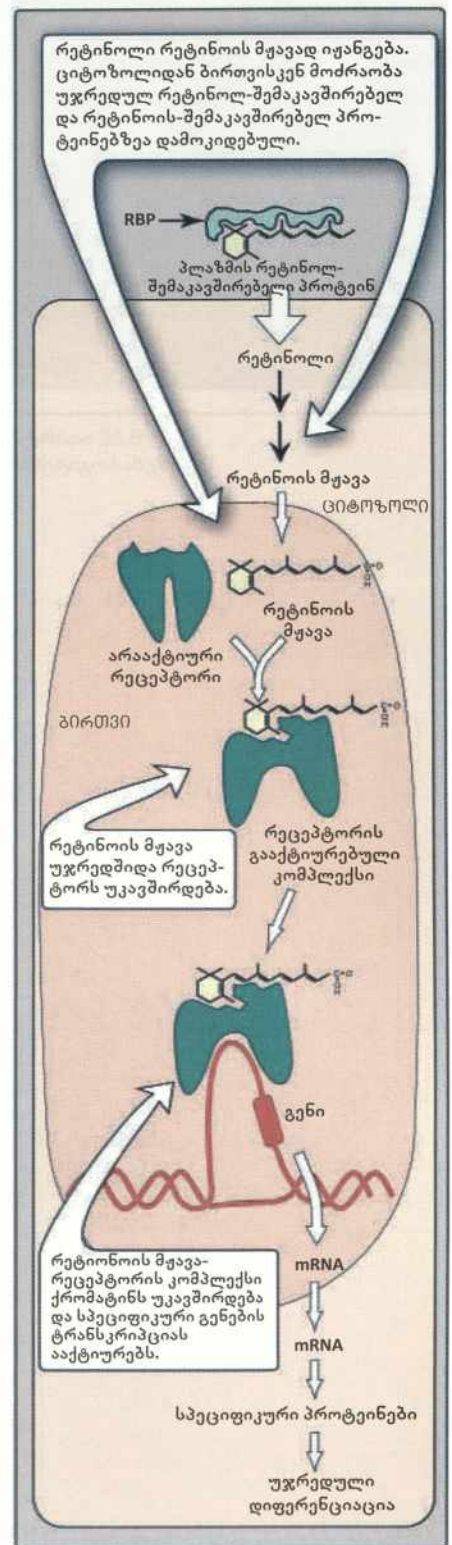
რეტიონიდები ვიტამინ A-ს ნაწარმებია. ისინი კანის მრავალი დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება, მათ შორის აკნეს, ფსორიაზისა და კანის ფოტოდაბერების. *ტრეტინოინი* და *იზოტრეტინოინი* აკნეს სამკურნალო რეტიონოიდების პირველი თაობის პრეპარატებია. მესამე თაობის რეტიონოიდებს ეკუთვნის *ადაპალენი* და *ტაზაროტენი*. რეტიონოიდების მესამე თაობა, პირველ თაობასთან შედარებით, ნაკლებად ალიზიანებს კანს და უფრო ეფექტურია, ამიტომ კომედონური და ანთებადი აკნეს სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. *იზოტრეტინოინის* გარდა, ყველა მათგანი ადგილობრივად გამოიყენება, *იზოტრეტინოინი* კი ორალური პრეპარატია. არასასურველი მოვლენების გამო, *იზოტრეტინოინი* მხოლოდ მძიმედ მიმდინარე ცისტური აკნეს სამკურნალოდ ინიშნება.

1. მოქმედების მექანიზმი: რეტიონოიდები ჩართულია მრავალ ბიოლოგიურ აქტივობაში, მათ შორის, უჯრედების პროლიფერაციასა და დიფერენცირებაში, იმუნურ ფუნქციაში, ანთებასა და კანის ცხიმის (*sebum*-ის) პროდუქციაში. პირველი თაობისგან განსხვავებით, მესამე თაობის რეტიონოიდები არ მონაწილეობს *sebum*-ის პროდუქციაში. მათ კომედონური და ანთების საწინააღმდეგო თვისებები ახასიათებს. რეტიონოიდების მოლეკულური მოქმედება დამოკიდებულია რეტინოის მჟავას ბირთვულ რეცეპტორზე. რეცეპტორთან შეკავშირების შემდეგ რეტიონოიდები ტრანსკრიპციის ფაქტორის ფუნქციას ასრულებს და ტრანსკრიპციის დაწყებას უწყობს ხელს (სურათი 34.4).

2. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: რეტიონოიდების არასასურველი გვერდითი მოვლენებია კანის გალიზიანება, სიმშრალე და აქერცვლა. მათ ფოტოსენსიტიურობაც ახასიათებს, ამიტომ პაციენტებმა თავი უნდა დაიცვან მზისგან. სხვა არასასურველი მოვლენებია – ლორწოვანი გარსებისა და თვალის სიმშრალე. ორალური *იზოტრეტინოინის* გამოყენებისას გამოვლენილია სუიციდის, ან მისი მცდელობის შემთხვევები. გარდა ამისა, *იზოტრეტინოინი* და სხვა რეტიონოიდების ორსულობის პერიოდში გამოყენება ასოცირებულია ნაყოფის სიმახინჯეებთან, ამიტომ ორსულებისთვის მათი გამოყენება დაუშვებელია.

ბ. ბენზოილ პეროქსიდი

ბენზოილ პეროქსიდი მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის, ანთების გარეშე მიმდინარე აკნეს სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია. იგი იწვევს ფორების გახსნას, ამასთანავე, *P. acnes* საწინააღმდეგო ანტისეპტიკური ეფექტი ახასიათებს. *ბენზოილ პეროქსიდი* ადგილობრივად გამოიყენება და ხელმისაწვდომია აკნეს საწინააღმდეგო მრავალი პრეპარატის (აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე, თუ რეცეპტით გასაცემი) სახით.



სურათი 34.4

რეტინოიდების მექანიზმი [შენიშვნა: რეტინოის მჟავას კომპლექსი დიმიერია, მაგრამ გამარტივების მიზნით იგი ნაჩვენებია მონომერის სახით. RBP – რეტინოლის შემაკავშირებელი პროტეინი].

მისი ადგილობრივი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია კანის სიმშრალე, აქერვცლა და გაღიზიანება.

გ. სალიცილის მჟავა

ადგილობრივად გამოყენების დროს, *სალიცილის მჟავა* (β-ჰიდროქსი მჟავა) გადადის *pilosebaceous*-ში. მისი ექსფოლიანტურობა განაპირობებს კომედონის გასუფთავებას. *სალიცილის მჟავის* კომედოლიზური ეფექტი, რეტინოიდების კომედოლიზურ ეფექტთან შედარებით, გაცილებით დაბალია. *სალიცილის მჟავას* ანთების საწინააღმდეგო ზომიერი ეფექტი ახასიათებს, მაღალი დოზებით გამოყენების შემთხვევაში კი, კერატოლიზურია. *სალიცილის მჟავა* აკნეს მსუბუქი მიმდინარეობის დროს ინიშნება და მრავალი პროდუქტის სახით (მაგ.: სახის დასაბანი საშუალება და წამლით გაჟღენთილი დოლბანდი) გაიცემა აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე. მისი ადგილობრივი არასასურველი მოვლენებია კანის სიმშრალე, მსუბუქი აქერვცლა და ადგილობრივი გაღიზიანება.

დ. აზელაის მჟავა

აზელაის მჟავა (დიკარბოქსილის მჟავა) *P.acnes* საწინააღმდეგო ანტიბაქტერიული აქტივობითა და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტით ხასიათდება. ის ანტიკომედოგენური საშუალებაა, რომელიც აწესრიგებს კერატინიზაციას. *აზელაის მჟავა*, ადგილობრივი პრეპარატების სახით, გამოიყენება მსუბუქი და ზომიერი ანთებითი აკნეს სამკურნალოდ. *აზელაის მჟავა* კარგი ამტანობით ხასიათდება და მისი ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენა მხოლოდ კანის მსუბუქი გაღიზიანებაა.

ე. ანტიბიოტიკები

P. acnes გრამ-დადებითი ჩხირია. იგი იწვევს კანის ანთებად დაზიანებას. კანის დაზიანებით მიმდინარე აკნეს ზომიერი ან მძიმე ფორმის დროს, *P.acnes* ზრდის ინჰიბირების მიზნით გამოიყენება ანტიბიოტიკების ადგილობრივი ან ორალური ფორმები. ხელმისაწვდომია *ერიტრომიცინისა* და *კლინდამიცინის* (უპირატესობა ენიჭება) ადგილობრივი ფორმები. მკურნალობის ეფექტურობის გასაძლიერებლად, შესაძლებელია ანტიბიოტიკებისა და ბენზოილ პეროქსიდის, ან რეტინოიდების კომბინირებული დანიშვნა. აკნეს სამკურნალოდ ხელმისაწვდომია სინთეზური სულფონის, *დაპსონის* (იხ. 41-ე თავი) ადგილობრივი ფორმა, გელის სახით. *დაპსონის* აკნეს საწინააღმდეგო მოქმედების მექანიზმი უცნობია [შენიშვნა: მოზრდილების აკნეს სამკურნალოდ (რომელიც *rosacea*-ს სახელითაც არის ცნობილი) ადგილობრივი ფორმის სახით *მეტრონიდაზოლი* გამოიყენება]. აკნეს ზომიერი და მძიმე ფორმების დროს ანტიბიოტიკები ორალურადაც ინიშნება. *მინოციკლინი*, *დოქსიციკლინი* და *ერიტრომიცინი* აკნეს სამკურნალო ორალური ანტიბიოტიკებია. *ერიტრომიცინი* იშვიათად ინიშნება კუჭ-ნაწ-

ლავის ტრაქტის მხრივ არასასურველი გვერდითი მოვლენების გამო. თითოეული ანტიბიოტიკი განხილულია დეტალურად წიგნის ქიმიოთერაპიის ნაწილის შესაბამის თავში.

IV. ანტიბაქტერიული ადგილობრივი საშუალებები

სტაფილოკოკი და სტრეპტოკოკი ინვევს მრავალ ჩირქოვან ინფექციას, მათ შორის, ფოლიკულიტს, აბსცესს, ფასციიტს, ცელულიტს, იმპეტიგოსა და სხვ. გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები მრავლდება, ვრცელდება და ინვევს საკმაოდ სერიოზულ სისტემურ ინფექციებს, რომლებიც მხოლოდ კანზე გამოვლენით არ შემოიფარგლება.



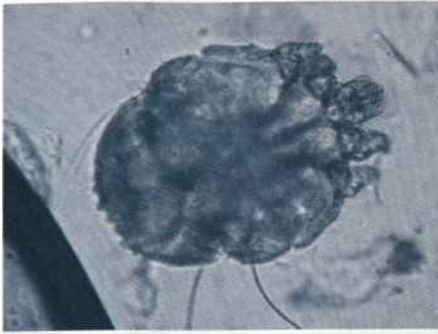
სურათი 34.5
იმპეტიგო სახეზე.

ა. გრამ-დადებითი ინფექციები

პეპტიდური ანტიბიოტიკი, *ბაციტრაცინი*, გრამ-დადებითი მრავალი ორგანიზმის საწინააღმდეგო აქტივობით ხასიათდება. სისტემური გამოყენებისას იგი ძალზე ტოქსიკურია, ამიტომ *ბაციტრაცინი* ძირითადად ადგილობრივად ინიშნება. მას ხშირად იყენებენ კანის ინფექციის პრევენციისთვის დამწვრობისა და კანის დაზიანების დროს. ის *ნეომიცინთან* და/ან *პოლიმიქსინთან* სინთეზირებული მრავალი მზა კომბინირებული ფარმაცევტული პროდუქტის შემადგენელი კომპონენტია (იხ. ქვემოთ). ცილების სინთეზის ინჰიბიტორი *მუპიროცინი* იმპეტიგოსა (სტრეპტოკოკით ან სტაფილოკოკით განპირობებული კანის კონტაგიოზური ინფექცია; **სურათი 34.5**) და გრამ-დადებითი ორგანიზმებით (მათ შორის, მეთიცილინ რეზისტენტული *Staphylococcus aureus*) განპირობებული კანის სხვა სერიოზული ინფექციების სამკურნალო საშუალებაა. ცილების სინთეზის ახალი ინჰიბიტორი, *რეტაპამულინი* იმპეტიგოს სამკურნალოდ ინიშნება. მას საკმაოდ უმნიშვნელო ადგილობრივი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს: კანის ლოკალური რეაქციები.

ბ. გრამ-უარყოფითი ინფექციები

ციკლური ჰიდროფობური პეპტიდი *პოლიმიქსინ B* აზიანებს გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების უჯრედულ მემბრანებს. როგორც აღინიშნა, ადგილობრივ პროდუქტებში იგი ხშირად სინთეზირებულია *ნეომიცინთან* და *ბაციტრაცინთან* („სამმაგი ანტიბიოტიკი“) და კანის დაზიანებისას ინფექციის პრევენციისათვის ინიშნება. კომბინირებული *ნეომიცინი* და გრამ-უარყოფითი გენტამიცინი (*Pseudomonas*, *E. coli*, and *Klebsiella*) მიკროორგანიზმებით გამოწვეული ინფექციების სამკურნალო საშუალებებია. ამ პრეპარატების ადგილობრივად გამოყენება იშვიათად ინვევს სისტემურ გვერდით მოვლენებს. ნეომიცინი იშვიათად ინვევს დერმატიტსა და სხვა ჰიპერსენსიტიულ რეაქციებს.



სურათი 34.6

მუნის გამომწვევი ტკიპა.

V. ექტოპარაზიტული ინფექციების სამკურნალო საშუალებები

ცხოველთა კანზე დაბუდებულ პარაზიტებს ექტოპარაზიტები ეწოდება. პედიკულოზი (ტილებით ინფიცირება) და მუნი (*Sarcoptes scabiei*, human mite-ით განპირობებული. **სურათი 34.6**) ყველაზე ხშირი ექტოპარაზიტული ინფექციებია. ტილებით ინფიცირება შესაძლოა, გამოიწვიოს თავის ტილმა (*Pediculus capitis*), ტანის ტილმა (*Pediculus corporis*) ან ბოქვენის ტილმა (*Phthirus pubis*). ექტოპარაზიტული ინფექციების სამკურნალო საშუალებები მოცემულია **სურათზე 34.7**. ხელმისაწვდომია ციკლოპექსანის ნაწარმის, *ლინდანეს* მალამო და შამპუნი. პარაზიტის მიერ *ლინდანეს* შენოვის შემდეგ პრეპარატი ინვეს პედიკულოციდურ და სკაბიციდურ ეფექტს. სინთეზური პირეთროიდ პერმეთრინი ტილებთან მიმართებაში ნეიროტოქსიკური ეფექტით ხასიათდება. მისი 1%-იანი პრეპარატები აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გაიცემა, ხოლო სკაბიესის სამკურნალო 5%-იანი პრეპარატი კი მხოლოდ რეცეპტით. *ლინდანეს* ნეიროტოქსიკური ეფექტის გამო, დატილიანების საწინააღმდეგო მკურნალობისას უპირატესობა *პერმეთრინის* ენიჭება [შენიშვნა: დატილიანებისა და სკაბიესის სამკურნალო ალტერნატიული საშუალებაა ორალური *ივერმექტინი* (**იხ. 44-ე თავი**)]. *სინერგისტული პირეთრინები* (*პირეთრინები პიპერონილ ბუტოქსიდთან* ერთად) თავისა და ბოქვენის მიდამოს დატილიანების საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებებია. ისინი აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გაიცემა. *პირეთრინები* პესტიციდებია, ხოლო *პიპერონილ ბუტოქსიდი* კი არ აძლევს ტილს *პირეთრინების* მეტაბოლიზმის საშუალებას, აქედან გამომდინარე, აძლიერებს *პირეთრინების* ეფექტურობას. ტოქსიკურობის დაბალი რისკის გამო, ეს კომბინირებული პრეპარატი პედიკულოზის სამკურნალო პირველი რიგის საშუალებაა. საკაბიციდური *კროტამიტონი* ქავილის საწინააღმდეგო ეფექტითაც ხასიათდება. *კროტამიტონის* მოქმედების მექანიზმი უცნობია.

VI. პიგმენტური დარღვევების სამკურნალო საშუალებები

ჰიდროქინონი და *მეთოქსალენი* პიგმენტური დარღვევების სამკურნალო საშუალებებია. ისინი პიგმენტირებული კანისა და ვიტილიგოს სამკურნალოდ გამოიყენება.

ა. ჰიდროქინონი

ჰიდროქინონი კანის გამათეთრებელი ადგილობრივი საშუალებაა. იგი ამცირებს ქორფლთან და ორსულთან ქლოაზმასთან თუ მელანზმასთან ასოცირებულ პიგმენტაციას. ის ადგილობრივ რეტინოიდებთან ერთად გამოიყენება კანის ფოტოდაზიანების ნიშნების საწინააღმდეგოდ. *ჰიდროქინონი* აინჰიბირებს მელანინის სინთეზისთვის აუცილებელ ფერმენტს,

ექტოპარაზიტოციდები

კროტამიტონი **პურასკი**

ლინდანე

პერმეთრინი **ელიმიტა, ნიქსი**პირეთრინები **RID**

პიგმენტური დაავადებების სამკურნალო საშუალებები

ჰიდროქინონი **სხვადასხვა**მეთოქსალენი **ოქსორალენი**

პსორიაზის სამკურნალო საშუალებები

აციტრეტინი **სორიატანე**კალციპოტრიენი **დოვონეასი, სორილუასი**კალციტრიოლი **ვიკტიალი**ტაზაროტენი **ტაზორაკი**

კერატოლიზური საშუალებები

კოალ ტარი **ოქსიპორი, სკიტარა**სალიცილის მჟავა **სალაქსი**

ტრიკომანული საშუალებები

ფინასტერიდი **პროპეცია**მინოქსიდილი **როგინე**

სურათი 34.7

კანის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები.

ტიროზინაზას. *ჰიდროქინონი* სრულად ათეთრებს კანს და 4%-იანი პრეპარატის სახით ინიშნება. სავარაუდოდ, იგი კანცეროგენულია, ამიტომ უფრო მაღალი კონცენტრაციით, ან მოქმედების გახანგრძლივების მიზნით ამ პრეპარატის დიდი რაოდენობით გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის. კანის ადგილობრივი გაღიზიანება *ჰიდროქინონის* ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა. *ჰიდროქინონის* ბენზილ ეთერი *მონობენზონი* ზოგჯერ ვიტილიგოსთან (კანის დეპიგმენტური დაავადება; **სურათზე 34.8**) ასოცირებული კანის ფერის შეცვლის სამკურნალოდ გამოიყენება. *მონობენზონი* იწვევს კანის პერმანენტულ დეპიგმენტაციას, ამიტომ თითქმის ამოღებულია ფარმაცევტული მიმოქცევიდან.



სურათი 34.8

ყველაზე ხშირად ვიტილიგო ხელის გულზე შეინიშნება.

ბ. მეთოქსალენი

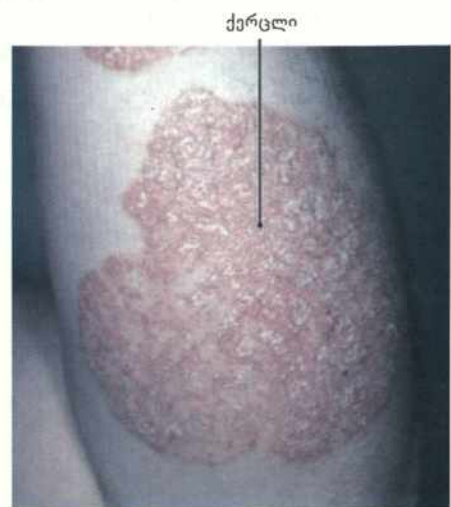
მეთოქსალენი ფოტოაქტიური ნაერთია (პსორალენი). იგი ასტიმულირებს მელანოციტებს და რეპიგმენტაციურ საშუალებად გამოიყენება ვიტილიგოს დროს. ულტრაიისფერი სხივები იწვევს მის ფოტოაქტივაციას, რაც აინჰიბირებს დნმ-ის რეპლიკაციას. ამ მეთოდს PUVA ეწოდება (პსორალენი პლუს ულტრაიისფერი გამოსხივება). *მეთოქსალენი* აინჰიბირებს უჯრედების პროლიფერაციას და ხელს უწყობს ეპითელური უჯრედების დიფერენცირებას. მსუბუქი ფორმის ვიტილიგოს დროს *მეთოქსალენი* ადგილობრივად გამოიყენება ემპლასტროს სახით; მძიმე, გავრცელებული ფორმის დროს კი, ორალურად ინიშნება. კანის დაბერებისა და შესაძლო კანცეროგენობის გამო, იგი ძალზე ფრთხილად მოიხმარება.

VII. ფსორიაზის სამკურნალო საშუალებები

ფსორიაზი კანის საკმაოდ გავრცელებული დაავადებაა. მას ერითემული, აქერცლილი ლაქები ახასიათებს (**სურათი 34.9**). ვლინდება ეპიდერმული უჯრედების გაძლიერებული პროლიფერაციით. გენეტიკურ ფაქტორებთან ერთად, ფსორიაზს T-უჯრედებით განპირობებული იმუნური კომპონენტიც ახასიათებს. პაციენტთა უმრავლესობას ფსორიაზის მსუბუქი ან ზომიერი ფორმა აღენიშნება, რომლის სამართავად გამოიყენება რეტინოიდები, ვიტამინ D-ს ანალოგები, კერატოლიზური საშუალებები (**სურათი 34.7**) და კორტიკოსტეროიდები. უფრო მძიმე ფორმები საჭიროებს სისტემურ მკურნალობას ფოტოთერაპიით (*მეთოქსალენი*, შემდეგ კი UVA, ან მხოლოდ UVA), მეთოტრექსატით, ციკლოსპორინით ან ბიოლოგიური პასუხის მამოდიფიცირებელი საშუალებებით (მაგ.: *ეტანერცეპტი*, *ადალიმუმები*; **იხ. თავი 36-ე, 46-ე, 47-ე**).

ა. რეტინოიდები

ადგილობრივი რეტინოიდი *ტაზაროტენი* ლაქოვანი ფსორიაზის სამკურნალოდ გამოიყენება. მას სხვა რეტინოიდების მსგავსი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს. მეორე თაობის რეტინოიდი *აციტრეტინი* ინიშნება ორალურად პუსტულური



სურათი 34.9

ფსორიაზი. დიდი, აქერცლილი, ერითემატოზური ფოლაქი.

ფსორიაზის სამკურნალოდ იგი *ეტრეტინატის* (რომელიც აღარ გამოიყენება) მეტაბოლიტია, რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი 120 დღეა. ეთანოლი ზრდის *აციტრეტინის* *ეტრეტინატად* ტრანსესტერიფიცირების პროცესს, ამიტომ მკურნალობის პერიოდში დაუშვებელია ეთანოლის მიღება. სხვა რეტინოიდების მსგავსად, *აციტრეტინიც* ტერატოგენულია, ამიტომ ქალები მკურნალობის შემდგომი 3 წლის განმავლობაში (ხანგრძლივი ტერატოგენული პოტენციალის გამო) უნდა მოერიდონ დაორსულებას. ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია ქეილიტი, ქავილი, კანის აქერცლვა და ჰიპერლიპიდემია.

ბ. ვიტამინ D-ს ანალოგები

კალციპოტრიენი და *კალციტრიოლი* ვიტამინ D₃-ის სინთეზური ანალოგებია. ისინი ადგილობრივად გამოიყენება ფოლაქოვანი ფსორიაზის სამკურნალოდ. ისინი აინჰიბირებს კერატინოციტების პროლიფერაციას, ამასთანავე, აძლიერებს კერატინოციტების დიფერენცირებას. ხანგრძლივი გამოყენებისას მათი თერაპიული ეფექტი არ მცირდება. ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში აღწერილია კალციუმის დონის გარდამავალი ზრდა. არასასურველი გვერდითი მოვლენებია – ქავილი, სიმშრალე, წვის შეგრძნება და ერითემა.

გ. კერატოლიზური საშუალებები

ლოკალიზებული (განსაკუთრებით თავის არეში) ფსორიაზის ეფექტური სამკურნალო საშუალებები კერატოლიზური *კოალტარი* და *სალიცილის მჟავა*. ისინი კორტიკოსტეროიდების კანში შეღწევადობას უწყობს ხელს. *კოალტარი* აინჰიბირებს უჯრედების ჭარბ პროლიფერაციას. სავარაუდოდ, მას ანთების სანიანალმდეგო ეფექტიც ახასიათებს. კოსმეტიკურად მიუღებლობის გამო, ისინი არ სარგებლობენ პოპულარობით და ამჟამად ჩანაცვლებულია ახალი ადგილობრივად მოქმედი საშუალებებით.

VIII. ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდები

კორტიკოსტეროიდები (გლუკოკორტიკოსტეროიდები) იმუნოსუპრესიული და ანთების სანიანალმდეგო ეფექტებით ხასიათდება. ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდები ფსორიაზის, ეგზემის, კონტაქტური დერმატიტის, კანის ქავილითა და ანთებით მიმდინარე სხვა დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება. ისინი ლოკალურად, ადგილობრივად ინიშნება. კორტიკოსტეროიდები უჯრედშიდა რეცეპტორების მეშვეობით მოქმედებს. ისინი მრავალი ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის ინიციატორებია, ამიტომ მრავალფეროვანი ეფექტებით ხასიათდება. კორტიკოსტეროიდების მოქმედების მექანიზმი არაქილონის მჟავას კასკადისა და მრავალი ციტოკინის წარმოქმნის დათრგუნვაა. ისინი ანთებად უჯრედებზეც მოქმედებს (**იხ. 27-ე თავი**). ფსორიაზის დროს ისინი ეპიდერმული უჯრედების მიტოზს აინჰიბირებს. ხელმისაწვდომია კორტიკოსტეროიდების მრავალი ადგილობრივი

ფორმა. ისინი ერთმანეთისგან მოქმედების სიმძლავრითა და ფარმაცევტული ფორმებით განსხვავდება (სურათი 34.10). მათი უწყვეტი მოხმარებისას შესაძლოა, გამოვლინდეს ტაქიფილაქსია (განმეორებითი, ხშირი გამოყენებისას საპასუხო რეაქციის დაქვეითება, ტოლერანტობა). ტოლერანტობის თავიდან ასაცილებლად რეკომენდებულია სხვადასხვა კორტიკოსტეროიდის პერიოდულად ჩანაცვლება ან გამოყენების სიხშირის გაიშვიათება. არასასურველი მოვლენები: კანის ატროფია (გათხელება), სტრია, პურპურა, აკნეს ფორმის დაზიანება, დერმატიტი, ლოკალური ინფექცია და ჰიპოპიგმენტაცია. ბავშვების კანის დიდ უბანზე ძლიერი კორტიკოსტეროიდების დატანება იწვევს სისტემურ ტოქსიკურობას, მათ შორის, ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ლერძის დათრგუნვასა და ზრდის შეფერხებას.

სუსტი	ზომიერი	ძლიერი	ძალიან ძლიერი
ალკომეტაზონის დიპროპიონატი 0,05% (კრემი, მალამო)	ბეტამეტაზონის დიპროპიონატი 0,05% (კრემი)	ამცინონიდი 0,1% (კრემი, ლოსიონი, მალამო)	ბეტამეტაზონის დიპროპიონატი 0,05% (მალამო, გელი)
კლოკორტოლონის პივალატი 0,1%-იანი ხსნარი	დეზონიდი 0,05% (კრემი)	ბეტამეტაზონის დიპროპიონატი 0,05% (კრემი, ლოსიონი)	კლობეტაზოლის პროპიონატი 0,05% (კრემი, გელი, მალამო)
ჰიდროკორტიზონის ფუძე ან აცეტატი 0,25%-დან 2,5% -მდე (მალამო, კრემი)	დეზოქსიმეტაზონი 0,05% (კრემი)	დეზოქსიმეტაზონი 0,05% (მალამო)	დიფლორაზონის დიაცეტატი 0,05% (მალამო)
ტრიამცინოლონის აცეტონიდი 0,025% (კრემი, ლოსიონი ან მალამო)	ფლუცინოლონი აცეტონიდი 0,025% (კრემი, მალამო)	დიფლორაზონის დიაცეტატი 0,05% (მალამო, კრემი)	ფლუოცინონიდი 0,1% (კრემი)
	ფლურანდრენოლიდი 0,025%-დან 0,5% -მდე (კრემი, მალამო)	ფლუოცინონიდი 0,05% (კრემი, გელი, მალამო, ხსნარი)	ფლურანდრენოლიდი 0,05% (ლოსიონი)
	ფლუტიკაზონის პროპიონატი 0,005%-დან 0,05% -მდე (კრემი, მალამო)	ჰალცინონიდი 0,1% (კრემი, მალამო)	ჰალობეტაზოლი 0,05% (კრემი, მალამო)
	ჰიდროკორტიზონის ბუტირატი 0,1% (კრემი, მალამო, ხსნარი)	ტრიამცინოლონის აცეტონიდი 0,5% (კრემი, მალამო)	
	ჰიდროკორტიზონის ვალერატი 0,2% (კრემი, მალამო)		
	მომეტაზონის ფუროატი 0,1% (კრემი, მალამო, ლოსიონი)		
	ტრიამცინოლონის აცეტონიდი 0,1%-დან 0,2%-მდე (მალამო, კრემი)		

სურათი 34.10

სხვადასხვა სიძლიერის ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდები

IX. ტრიქოგენული საშუალებები

ტრიქოგენული საშუალებები *მონოქსიდილი* და *ფინასტერიდი* ანდროგენული ტიპის ალოპეციის („მამაკაცის ტიპის სიმელოტი“) სამკურნალო საშუალებებია. არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალო პრეპარატმა *მინოქსიდილმა* გამოავლინა თმის ზრდის მასტიმულირებელი თვისება. თავდაპირველად, ეს არასასურველ გვერდით მოვლენად ითვლებოდა, ამჟამად კი აღიარებულია ალოპეციის სამკურნალო თერაპიულ ეფექტად. თმის ცვენის სამკურნალოდ ხელმისაწვდომია *მინოქსიდილის* ფარმაცევტული პროდუქტები ქაფის, ან ხსნარის სახით (გაცივმა რეცეპტის გარეშე). ადგილობრივი მკურნალობის დროს იგი არ აქვეითებს სისტემურ არტერიულ წნევას. *მონოქსიდილი* ეფექტურად აჩერებს თმის ცვენას როგორც მამაკაცებში ისე, ქალებში, ზოგჯერ თმის ზრდასაც ასტიმულირებს. მოქმედების მექანიზმი სრულად არ არის შესწავლილი, თუმცა, სავარაუდოდ, თუნდაც ნაწილობრივ, ეს თმის ციკლის მოსვენების ფაზის დამოკლება უნდა იყოს. თმის ზრდადობის ეფექტის შენარჩუნების მიზნით რეკომენდებულია პრეპარატის უწყვეტი გამოყენება.

ფინასტერიდი ტესტოსტერონის დიჰიდროტესტოსტერონად გარდაქმნაზე პასუხისმგებელი ფერმენტის, 5- α რედუქტაზას, ორალური ინჰიბიტორია. ეს ფერმენტი ტესტოსტერონს გარდაქმნის ძლიერ ანდროგენად, დიჰიდროტესტოსტერონად. დიჰიდროტესტოსტერონის მაღალი კონცენტრაცია ხელს უწყობს თმის ფოლიკულის დაპატარავებასა და გაქრობას. *ფინასტერიდი* აქვეითებს დიჰიდროტესტოსტერონის კონცენტრაციას სკალპსა და შრატში, ანუ აინჰიბირებს ანდროგენული ალოპეციის საკვანძო ეტიოლოგიურ ფაქტორს [შენიშვნა: *ფინასტერიდის* დიდი დოზები წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ გამოიყენება (იხ. 32-ე თავი)]. არასასურველი გვერდითი მოვლენებია – ლიბიდოსა და ეაკულაციის დაქვეითება, აგრეთვე, ერექციული დისფუნქცია. ორსული ან შვილოსნობის ასაკის ქალებისთვის ამ პრეპარატის მიღება აკრძალულია, რადგან იგი იწვევს მამრობითი სქესის ნაყოფის ჰიპოსპადიას. თმის ცვენის შემთხვევაში ეფექტის შენარჩუნების მიზნით უწყვეტად გამოიყენება (*ფინასტერიდიც მინოქსიდილის მსგავსად*).

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

34.1. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი აკნეს სამკურნალოდ იზოტრეტინოინის გამოყენების შესახებ?

- ა. აკნეს სამკურნალოდ იზოტრეტინოინი ინტრავენურად გამოიყენება;
- ბ. იზოტრეტინოინი უშუალოდ მოქმედებს მემბრანულ რეცეპტორებზე;
- გ. დიდი დოზებით გამოყენებისას იზოტრეტინოინი არაპირდაპირი მოქმედებით ზრდის *Propionibacterium acne*-ს რაოდენობას;
- დ. იზოტრეტინოინი ააქტიურებს პროსტაგლანდინ E_2 -სა და კოლაგენაზას, რაც განაპირობებს ანთების გამწვავებას;
- ე. მახინჯი ნაყოფით მშობიარობის მაღალი რისკის გამო, უკუნაჩვენებია იზოტრეტინოინის გამოყენება ორსულებისთვის.

34.2. 3 წლის ბიჭუნას საბავშვო ბაღში გადაედო მუნი. შეარჩიეთ მისთვის ყველაზე მისაღები სამკურნალო საშუალება.

- ა. აზელაის მჟავა;
- ბ. მუპიროცინი;
- გ. პერმეთრინი;
- დ. ანტიბიოტიკების „სამმაგი მალამო“.

34.3. ფსორიაზის მძიმე მიმდინარეობისას, რომელი ორალური პრეპარატი ინიშნება ულტრაიისფერი სხივებით დასხივების წინ?

- ა. მეთოქსალენი;
- ბ. ჰიდროქინონი;
- გ. ფინასტერიდი;
- დ. მონოქსიდილი;
- ე. ტაზაროტენი.

სწორი პასუხია ე: ძუძუმწოვართა ემბრიოგენეზში რეტინოის მჟავა მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს. რეტინოის მჟავას მაღალი კონცენტრაცია ტერატოგენულია. ამ ეფექტის ზუსტი მოლეკულური მექანიზმი უცნობია.

სწორი პასუხია გ: პერმეთრინი ადგილობრივი სკაბიციდური საშუალებაა და ნეიროტოქსიკურობის დაბალი რისკის გამო, უპირატესობა სწორედ მას ენიჭება. აზელაის მჟავა აკნეს სამკურნალო ადგილობრივი საშუალებაა. მუპიროცინი და ანტიბიოტიკების „სამმაგი მალამო“ კანის ბაქტერიული ინფექციების (და არა მუნის) სამკურნალო საშუალებებია.

სწორი პასუხია ა: ფსორიაზის მძიმე მიმდინარეობისას ავადმყოფს თავდაპირველად ეძლევა მეთოქსალენი, შემდეგ ენიშნება ულტრაიისფერი სხივებით დასხივება. პასუხებში მოცემული სხვა პრეპარატები არ არის ფსორიაზის მძიმე მიმდინარეობის სამკურნალო პრეპარატები. ჰიდროქინონი ადგილობრივი დეპიგმენტაციის საშუალებაა, რომელიც კანის ფოტოდაბერების დროს ინიშნება. ფინასტერიდი ალოპეციის სამკურნალო ორალური მედიკამენტია, მონოქსიდილი კი ალოპეციის ადგილობრივი მკურნალობისათვის გამოიყენება. ტაზაროტენი აკნეს ან ფსორიაზის ადგილობრივი სამკურნალო საშუალებაა.

34.4. ქვემოთ ჩამოთვლილი მტიცებულებებიდან რომელია სწორი ტრიქოგენული საშუალებებთან მიმართებაში?

- ა. მონოქსიდილი ამცირებს მიკროციკულაციას თმის ფოლიკულის გარშემო, შესაბამისად, აქვეითებს კანის მომარაგებას სისხლით;
- ბ. ადგილობრივად გამოყენებისას მინოქსიდილი ხშირად იწვევს ორთოსტატულ ჰიპოტენზიას;
- გ. ფინასტერიდი აინჰიბირებს 5- α რედუქტაზას, ფერმენტს, რომელიც პასუხისმგებელია ტესტოსტერონის დიჰიდროტესტოსტერონად გაქდაქმნაზე;
- დ. ლიბიდოს გაზრდა ფინასტერიდის გვერდითი მოვლენაა;
- ე. ფინასტერიდით ალოპეციის 6 თვიანი მკურნალობა სრულიად საკმარისია სრულად განკურნებისთვის.

სწორი პასუხია გ: ანდროგენული ალოპეცია ასოცირებულია დიჰიდროტესტოსტერონის კონცენტრაციასთან. ფინასტერიდი კი ტესტოსტერონის დიჰიდროტესტოსტერონად გარდაქმნისთვის საჭირო ფერმენტის/ტესტოსტერონის დიჰიდროტესტოსტერონად გარდაქმნელი ფერმენტის – 5- α რედუქტაზას ინჰიბიტორია. ალოპეციის სანინალმდეგო ეფექტის შესანარჩუნებლად რეკომენდებულია ფინასტერიდის უწყვეტი გამოყენება.

ძვლის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები

კარენ ვალენ

35

I. შესავალი

ოსტეოპოროზი, პეჯეტის დაავადება და ოსტეომალაცია ძვლის დაავადებებია. ოსტეოპოროზს ახასიათებს ძვლის მასის პროგრესული შემცირება და ჩონჩხის რიგიდობა. ოსტეოპოროზის დროს ხშირია ძვლების მოტეხილობის შემთხვევები, რაც ხანშიშესულთა ინვალიდობის ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზია. ოსტეოპოროზი ხანდაზმულ ასაკში ქალებსაც ემართებათ და მამაკაცებსაც, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ოსტეოპოროზით გაცილებით ხშირად ავადობენ პოსტმენოპაუზური ქალები. პეჯეტის დაავადება ძვლის რემოდელირების პათოლოგიაა. პეჯეტის დაავადების დროს ირღვევა ძვლის ფორმირების პროცესი, ვლინდება ძვლების გადიდება, ან დეფორმაცია. ოსტეოპოროზისგან განსხვავებით, პეჯეტის დაავადების დროს, დეფორმაციას განიცდის ერთი ან რამდენიმე ძვალი. პაციენტები უჩივიან ძვლის ტკივილს, დეფორმაციას ან მოტეხილობას. ოსტეომალაციის (ანუ ძვლის დარბილების) ყველაზე ხშირი მიზეზია ვიტამინ D-ს დეფიციტი [შენიშვნა: ბავშვების ოსტეომალაციას რაქიტი ეწოდება]. ძვლის დაავადებებს შორის ოსტეოპოროზი ყველაზე ფართოდაა გავრცელებული, ამიტომ ნიგნის მოცემული თავი სწორედ ამ დაავადებაზეა ფოკუსირებული (სურათი 35.1.).

II. ძვლის რემოდელირება

ძვლის რემოდელირება მთელი ცხოვრების განმავლობაში მიმდინარეობს. ზრდასრული ადამიანის ჩონჩხის 10% ყოველწლიურად განიცდის განახლებას. ძვლის რემოდელირების მიზანია დაზიანებული ძვლის მოშორება და მისი ჩანაცვლება, გარდა ამისა, კალციუმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნება. უჯრედებს, რომლებიც ანადგურებს ძვალს ოსტეოკლასტები ეწოდება. ზემოთ აღწერილ პროცესს ძვლის რეზორბცია ეწოდება. რეზორბციის შემდეგ, ოსტეობლასტები, ანუ „ძვლის მშენებელი“ უჯრედები, ახალ ძვალს ასინთეზირებს. ძვლის მინერალიზაციის პროცესში ახალ ძვალში ლაგდება კალციუმის ფოსფატის კრისტალები, ანუ ჰიდროქსიapatiti. ძვლის მინერალიზაცია აუცილებელია მისი სიმკვრივისათვის. ბოლოს, ძვლის რემოდელირების ხელახლა დაწყებამდე, ძვალი გადადის მოსვენების ფაზაში. თუ რეზორბცია აჭარბებს

ოსტეოპოროზის სამკურნალო საშუალებები

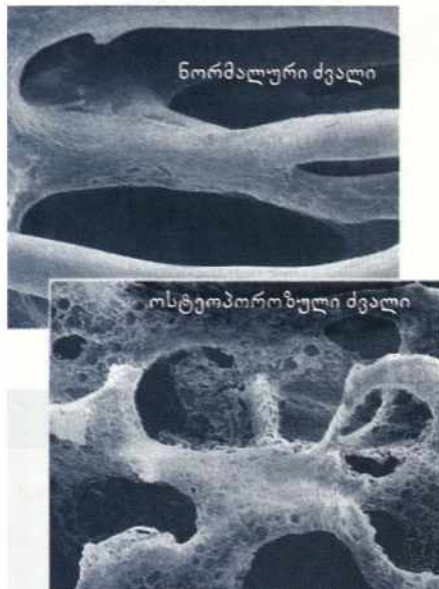
ალენდრონატი ფოზამაქსი, ბინოსტო
კალციტონინი ფორტიკალი, მიაკალცინი
დენოზუმაბი პროლია
იბანდრონატი ბონევი
რიზედრონატი აკტონელი, ატალვია
რალოქსიფენი ევისტა
ტერიპარატიდი ფორტო
ზოლედრონის მჟავა რეკლასტ, ზომეტა

ძვლის რემოდელირების პროცესის დარღვევების სამკურნალო საშუალებები

ეტიდრონატი
პამიდრონატი
ტილუდრონატი სკელიდი

სურათი 35.1

ოსტეოპოროზისა და ძვლის სხვა დაავადებების სამკურნალო საშუალებები.



სურათი 35.2

ოსტეოპოროზისათვის დამახასიათებელი ძვლის მორფოლოგიური ცვლილებები.

რემოდელირებას, მაშინ ვლინდება ძვლის დანაკარგი. **სურათზე 35.2** ნაჩვენებია ოსტეოპოროზისთვის დამახასიათებელი ძვლის მორფოლოგიური ცვლილებები.

III. ოსტეოპოროზის სამკურნალო საშუალებები

პოსტმენოპაუზური ქალებისთვის ძვლის დანაკარგის საწინააღმდეგო არამედიკამენტური სტრატეგია კალციუმითა და ვიტამინ D-თი მდიდარი დიეტის დაცვა, წონის დაკლების (ან შენარჩუნების) მიზნით ფიზიკური ვარჯიში და თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტაა. გარდა ამისა, პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ ოსტეოპოროზის რისკი, არ უნიშნავენ ძვლის მასის დამატებითელ საშუალებებს, მაგ.: გლუკოკორტიკოსტეროიდებს [შენიშვნა: გლუკოკორტიკოიდებით (მაგ.: პრედნიზონი, დლიური დოზით 5 მგ. ან სხვა გლუკოკორტიკოიდი პრედნიზონის ეკვივალენტური დოზით) მკურნალობის სამთვიანი კურსის (ან უფრო ხანგრძლივი) მიმდინარეობისას, ძალზე მაღალია ოსტეოპოროზის განვითარების რისკი]. **სურათზე 35.3** მოცემულია იმ წამლების ნუსხა, რომლებიც ასოცირებულია ძვლის დაკარგვასთან, ან მოტეხილობის მაღალ ალბათობასთან. ოსტეოპოროზის ფარმაკოლოგიური მკურნალობა ესაჭიროებათ პოსტმენოპაუზურ ქალებსა და მამაკაცებს (50 წლის ასაკს ზემოთ), რომლებსაც ანამნეზში ძვლის ოსტეოპოროზული მოტეხილობა ან ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაბალი მაჩვენებელი (ახალგაზრდა ინდივიდზე 2,5 სტანდარტული დევიაციით ან მეტად დაბალი), ან კი ძვლის დაბალი მასა და მომავალი მოტეხილობის მაღალი ალბათობა აღენიშნებათ.

ა. ბისფოსფონატები

ბისფოსფონატებს ეკუთვნის *ალედრონატი*, *იბანდრონატი*, *რიზედრონატი* და *ზოლენდრონის მუჟა*. ისინი პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის პრევენციისა და მკურნალობის არჩევის პრეპარატებია. *ეტიდრონატთან*, *პამიდრონატთან* და *ტილუდრონატთან* ერთად ეს პრეპარატები ქმნის წამლების მნიშვნელოვან ჯგუფს, რომელიც ძვლის ისეთი დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება, როგორიც არის ოსტეოპოროზი, პეჯეტის დაავადება, ძვლის მეტასტაზები და ავთვისებიანი სიმსივნით განპირობებული ჰიპერკალცემია.

1. მოქმედების მექანიზმი: ბისფოსფონატები ამცირებს ძვლის ოსტეოკლასტურ რეზორბციას, ძირითადად რამდენიმე მექანიზმით: ოსტეოკლასტების აპოპტოზის (უჯრედების პროგრამირებული სიკვდილი) გაზრდისა და ოსტეოკლასტების ფუნქციისთვის აუცილებელი ქოლესტეროლის ბიოსინთეზის ინჰიბირების გზით. ბისფოსფონატების მიერ ძვლის ოსტეოკლასტური რეზორბციის დაქვეითება ოსტეოპოროზული ძვლის მასის მცირე, მაგრამ შესამჩნევ მატებას განაპირობებს, ეს კი ამცირებს ოსტეოპოროზული ძვლის მოტეხილობის რისკს. ხანგრძლივად და უწყვეტად მიღების

ალუმინიუმის შემცველი ანტაციდები
კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებები (მაგ.: ფენიტოინი)
არომატაზას ინჰიბიტორები
ფუროსემიდი
გლუკოკორტიკოიდები
ჰეპარინი
მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი
წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორები
სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები
თიაზოლიდინედიონები
თიროიდული ჰორმონი (გადაჭარბებული ჩანაცვლება)

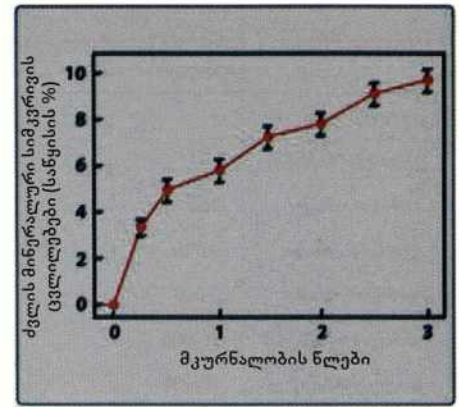
სურათი 35.3

ძვლის დაკარგვის ან მოტეხილობების რისკის გაზრდასთან ასოცირებული წამლების ნუსხა.

შემთხვევაში, *ალედრონატის* სასურველი ეფექტი რამდენიმე წლის განმავლობაში გრძელდება (**სურათი 35.4**), თუმცა, წამლის მიღების შეწყვეტის შემთხვევაში, მკურნალობით მიღწეული ეფექტი თანდათან კლებულობს.

2. ფარმაკოკინეტიკა: *ალედრონატი*, *რიზედრონატი* და *იბანდრონატი* ოსტეოპოროზის სამკურნალო ორალური პრეპარატებია და ისინი დღეში ერთხელ, კვირაში ერთხელ, ან თვეში ერთხელ ინიშნება [დოზებს შორის ინტერვალის განსაზღვრა დამოკიდებულია წამალზე (**სურათი 35.5**)]. მათი ორალური აბსორბცია ძალზე დაბალია, 1%-ზე ნაკლები. პრეპარატთა შეწოვაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს საკვები, ამიტომ მიღების წესი ზუსტად უნდა იყოს დაცული (**სურათი 35.5**). ბისფოსფონატებისაგან პლაზმა სწრაფად თავისუფლდება, ძვლის ჰიდროქსიპატიტთან მათი ხარბად შეკავშირების გამო; ძვალთან შეკავშირების შემდეგ კი ბისფოსფონატების კლირენსი უფრო ნელა მიმდინარეობს და ეს პროცესი საათებიდან წლებამდე გრძელდება. ორგანიზმიდან მათი ელიმინაცია ძირითადად თირკმლისმიერი კლირენსის მეშვეობით ხორციელდება, ამიტომ თირკმელების მძიმე უკმარისობის დროს უკუნაჩვენებია ბისფოსფონატების გამოყენება. ორალური ბისფოსფონატების აუტანლობის შემთხვევაში, ოსტეოპოროზის სამკურნალო ალტერნატივა *იბანდრონატის* ან *ზოლედრონის მჟავას* ინტრავენური ინექციაა.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: მათი ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია ფალარათი, მუცლის, ძვლებისა და კუნთების ტკივილი. *ალედრონატი*, *რიზედრონატი* და *იბანდრონატი* ინვევს ეზოფაგიტსა და საყლაპავის დაწყლულებას. საყლაპავის გაღიზიანების თავიდან აცილების მიზნით, ბისფოსფონატის მიღების შემდეგ აუცილებ-



სურათი 35.4

ალედრონატით მკურნალობის ეფექტი წლის მალეების ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე.

ბისფოსფონატი	ფარმაცევტული ფორმა	მიღების სიხშირე
ალედრონატი	ორალური ტაბლეტი	ყოველდღიურად ან კვირაში ერთხელ
იბანდრონატი	ორალური ტაბლეტი ინტრავენური	ყოველდღიურად ან თვეში ერთხელ 3 თვეში ერთხელ
რიზედრონატი	ორალური ტაბლეტი ორალური გახანგრძლივებული ტაბლეტი	ყოველდღიურად ან კვირაში ერთხელ თვეში ერთხელ, ან ორჯერ
ზოლედრონის მჟავა	ინტრავენური	წელიწადში ერთხელ
ორალური ბისფოსფონატების მიღების წესები		
- ბისფოსფონატების ტაბლეტები მიიღება მხოლოდ წყალთან ერთად [6-8 უნცია (3/4 – 1 ჩაის ჭიქა)]. - კვებამდე, სხვა წამლის ან ნებისმიერი სითხის მიღებამდე სულ მცირე 30 წთ-ით ადრე (<i>იბანდრონატის</i> შემთხვევაში 60 წთ-ით ადრე) [შენიშვნა: <i>რიზედრონატის</i> გახანგრძლივებული ტაბლეტები უნდა მიიღოთ დაუყოვნებლივ საუზმის შემდეგ]. - ტაბლეტის მიღების შემდეგ დაუშვებელია დახრა, ან დანოლა და აუცილებელია ფეხზე დგომა 30 წთ-ის განმავლობაში (<i>იბანდრონატის</i> შემთხვევაში 60 წთ-ის განმავლობაში).		

სურათი 35.5

ოსტეოპოროზის სამკურნალო ბისფოსფონატების ფარმაცევტული ფორმები და მათი მიღების წესები.

ბისფოსფონატი	ანტირეზორბციული აქტივობა
ეტიდრონატი	1
ტილუდრონატი	10
პამიდრონატი	100
ალენდრონატი	1 000
რიზედრონატი	5 000
იბანდრონატი	10,000
ზოლედრონის მჟავა	10,000

სურათი 36.6

ზოგიერთი ბისფოსფონატის ანტირეზორბციული აქტივობა.

ლია მინიმუმ 30 წთ-ის განმავლობაში ფეხზე დგომა (იბადრონატის შემთხვევაში კი, 60 წთ.). ბისფოსფონატების მაღალი დოზებით ავთვისებიან სიმსივნესთან ასოცირებული ჰიპერკალცემიის ინტრავენური მკურნალობისას აღწერილია ყბის ძვლის ოსტეონეკროზის შემთხვევები. ძალზე იშვიათად, მაგრამ ბისფოსფონატებით ხანგრძლივი მკურნალობის დროს აღწერილია ატიპური მოტეხილობების შემთხვევები. *ეტიდრონატი* ერთადერთი პრეპარატია, რომელიც ხანგრძლივი, უწყვეტი მკურნალობისას ოსტეომალაციას იწვევს. **სურათზე 35.6** მოცემულია ბისფოსფონატების შედარებითი დახასიათება მათი სიძლიერის მიხედვით.

ბ. ესტროგენული რეცეპტორების სელექციური მოდულატორები

მენოპაუზის შემდეგ ესტროგენის დონე ქვეითდება, რაც ხელს უწყობს ოსტეოკლასტების გააქტიურებას, აგრეთვე, ძვლის მასის სწრაფად შემცირებას. პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ძვლის დანაკარგის პრევენციისთვის ეფექტურია ჩანაცვლებითი თერაპია ესტროგენებით, მაგრამ ენდომეტრიული კიბოს (ინტაქტური საშვილოსნოს პირობებში პროგესტინის გარეშე ესტროგენის გამოყენებისას) სარძევე ჯირკვლის კიბოს, ინსულტის, ვენური თრომბოემბოლიზმისა და კორონარული არტერიების დაავადების მაღალი რისკის გამო, ამჟამად მიჩნეულია, რომ პოსტმენოპაუზური პერიოდის ქალებში ოსტეოპოროზის პირველადი პრევენციისათვის ესტროგენის გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის. ოსტეოპოროზის პრევენციისა და მკურნალობისათვის ესტროგენული რეცეპტორების სელექციური მოდულატორი *რალოქსიფენი* გამოიყენება. იგი ძვალზე ესტროგენის მსგავსად მოქმედებს, ხოლო სარძევე ჯირკვალსა და ენდომეტრიუმზე კი ესტროგენული რეცეპტორების ანტაგონისტად. ბისფოსფონატების აუტანლობის შემთხვევაში, *რალოქსიფენი* პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის სამკურნალო პირველი რიგის ალტერნატიული პრეპარატია. *რალოქსიფენი*, ენდომეტრიუმის კიბოს რისკის გარეშე ზრდის ძვლის სიმკვრივეს. გარდა ამისა, *რალოქსიფენი* ამცირებს სარძევე ჯირკვლის ინვაზიური კიბოს რისკს, აგრეთვე, აქვეითებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაციას შრატში. მისი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია – წამოწმება სიმსხურვალის შეგრძნებით, ფეხების ტკივილი და ესტროგენების მსგავსი ვენური თრომბოემბოლიზმის რისკი.

გ. კალციტონინი

ქალებისთვის, 5 წლიანი მენოპაუზის შემდეგ, რეკომენდებულია ოსტეოპოროზის მკურნალობა ორავალის *კალციტონინის* ინტრავენური ინექციით. *კალციტონინი* ამცირებს ძვლის რეზორბციას, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ის ბისფოსფონატებთან შედარებით, ნაკლებად ეფექტურია. ოსტეოპოროზული მოტეხილობის დროს ტკივილის შემცირება *კალციტონინის*

უნიკალური თვისებაა. აქედან გამომდინარე, სასურველია კალციტონინის გამოყენება მალეების მოტეხილობის დროს. ხელმისაწვდომია კალციტონინის ინტრანაზალური და პარენტერული ფორმები, თუმცა ოსტეოპოროზის სამკურნალოდ პარენტერული ფარმაცევტული ფორმა იშვიათად გამოიყენება. ინტრანაზალური ფორმის ხშირი არასასურველი მოვლენაა რინიტი და სხვა ნაზალური სიმპტომები. პეჯეტის დაავადების კალციტონინით ხანგრძლივი მკურნალობის დროს პრეპარატის ეფექტების მიმართ ვითარდება რეზისტენტობა. კალციტონინთან ასოცირებულია ავთვისებიანი სიმსივნის რისკი, ამიტომ იგი მხოლოდ ოსტეოპოროზის სამკურნალო სხვა საშუალებების აუტანლობის შემთხვევაში ინიშნება.

დ. დენოზუმები

მონოკლონური ანტისხეული დენოზუმები აინჰიბირებს ოსტეოკლასტების წარმოქმნასა და მათ ფუნქციას. მისი სამიზნეა ნუკლეური ფაქტორ კაპპა-B ლიგანდის რეცეპტორის აქტივატორი. ოსტეოპოროზის სამკურნალოდ დენოზუმები ენიშნებათ იმ ქალებს (პოსტმენოპაუზურ პერიოდში), რომლებსაც მოტეხილობების მაღალი რისკი აღენიშნებათ. ის 6 თვეში ერთხელ გამოიყენება, კანქვეშა ინექციის სახით. დენოზუმები ასოცირებულია ინფექციის, დერმატოლოგიური რეაქციების, ჰიპოკალცემიის, ყბის ძვლის ოსტეონეკროზისა და ატიპური მოტეხილობების რისკთან. ამ გართულებების გამო, იგი არ არის ოსტეოპოროზის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატი და მხოლოდ იმ ქალებს ენიშნებათ, რომლებსაც მოტეხილობის მაღალი რისკი აღენიშნებათ (ოსტეოპოროზის სამკურნალო სხვა საშუალებების აუტანლობის ან მათ მიმართ ტოლერანტობის შემთხვევაში).

ე. ტერიპარატიდი

ადამიანის პარათიროიდული ჰორმონის რეკომბინანტული სეგმენტი ტერიპარატიდი ყოველდღიური კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება ოსტეოპოროზის სამკურნალოდ. ტერიპარატიდი ძვლის ფორმაციის მასტიმულირებელი მექანიზმით მოქმედი ერთადერთი პრეპარატია. ოსტეოპოროზის სამკურნალო სხვა ნამლები ძვლის რეზორბციის დამთრგუნველი საშუალებებია. ძვლის ფორმაციაზე ტერიპარატიდის მასტიმულირებელი მექანიზმი ოსტეობლასტების გააქტიურებაა. ვირთაგვებზე ექსპერიმენტული კვლევისას დადგინდა, რომ ტერიპარატიდი ოსტეოსარკომის მაღალი რისკით ხასიათდება. ამ პრეპარატის უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შესახებ 2 წელზე ხანგრძლივი მონაცემები არ მოგვეპოვება. ტერიპარატიდი მხოლოდ იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც მოტეხილობების მაღალი რისკი აღენიშნებათ ან მათ ვინც ვერ ეგუება ოსტეოპოროზის სამკურნალო სხვა პრეპარატებს.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

35.1. ბისფოსფონატების ფარმაკოკინეტიკის შესახებ ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი?

- ა. ორალურად მიღების შემდეგ ბისფოსფონატები კარგად შეიწოვება;
- ბ. საკვები და წამლები დიდ გავლენას ახდენს ბისფოსფონატების შეწოვაზე;
- გ. ბისფოსფონატები ძირითადად ციტოქრომ P450 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება;
- დ. ბისფოსფონატების საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდი 4-6 საათია.

35.2. 65 წლის ქალს დაუსვეს პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის დიაგნოზი. ანამნეზში მას არც ძვლის მოტეხილობა და არც სხვა რაიმე დაავადებები არ აღენიშნება. აღნიშნეთ ამ პაციენტის ოსტეოპოროზის მართვისთვის შესაბამისი სამკურნალო საშუალება.

- ა. ალენდრონატი;
- ბ. კალციტონინი;
- გ. დენოზუმაბი;
- დ. რალოქსიფენი;
- ე. ტერიპარატიდი.

35.3. 55 წლის ქალს პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის დიაგნოზი დაუსვეს. იგი ეთანოლზეა დამოკიდებული, აღენიშნება ღვიძლის ალკოჰოლური დაავადება, ეროზიული ეზოფაგიტი და ჰიპოთირეოიდიზმი. ქვემოთ ჩამოთვლილ უკუჩვენებათა შორის რომელია ამ პაციენტისთვის ბისფოსფონატების დანიშვნის ძირითადი უკუჩვენება?

- ა. ასაკი;
- ბ. ეროზიული ეზოფაგიტი;
- გ. ღვიძლის ალკოჰოლური დაავადება;
- დ. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება.

სწორი პასუხია ბ: ორალურად მიღებული ბისფოსფონატების შეწოვის პოტენციალი დაბალია (1%-ზე ნაკლები) და საკვები, აგრეთვე, სხვა წამლებიც, კიდევ უფრო მეტად აქვეითებს მათ შეწოვას. პლაზმიდან ბისფოსფონატები ძირითადად ძვალთან შეკავშირებითა და თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება (და არა ციტოქრომ P450 სისტემით მეტაბოლიზმის გზით). ზოგიერთი მათგანის ნახევარდაშლის პერიოდი წლების განმავლობაში მიმდინარეობს.

სწორი პასუხია ა: გამოყენების წინააღმდეგ ჩვენების არარსებობის შემთხვევაში, ბისფოსფონატები პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. ალტერნატიული საშუალებებია კალციტონინი და რალოქსიფენი, მაგრამ ისინი უფრო დაბალი ეფექტურობით ხასიათდება (განსაკუთრებით არავერტებრული მოტეხილობების დროს). ტერიპარატიდი და დენოზუმაბი სარეზერვო პრეპარატებია და მხოლოდ იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებიც ტოლერანტულნი არიან ოსტეოპოროზის სამკურნალო სხვა საშუალებების მიმართ.

სწორი პასუხია გ: ბისფოსფონატები აღიზიანებს საყლაპავს, ამიტომ ეროზიული ეზოფაგიტის დროს მათი დანიშვნა დაკავშირებულია გართულებებთან. ასაკი და ღვიძლის დაავადებები ბისფოსფონატების დანიშვნას არ უშლის ხელს (ორგანიზმიდან ბისფოსფონატები ძირითადად თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა). ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებაც არ არის ბისფოსფონატების დანიშვნისთვის უკუჩვენებები, თუმცა, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონით ზეაგრესიულმა ჩანაცვლებითმა თერაპიამ შესაძლოა, ოსტეოპოროზი გამოიწვიოს.

35.4. 70 წლის ქალს ოსტეოპოროზის სამკურნალოდ თვეში ერთხელ იბანდრონატი დაენიშნა. მკურნალობის შესახებ რომელი ინფორმაციის ცოდნაა აუცილებელი ამ პაციენტი-სათვის?

- ა.** იბანდრონატის შეწოვის ხარისხის ასა-მაღლებლად აუცილებელია მისი მიღება ფორთოხლის წვენთან ერთად;
- ბ.** კუჭის გაღიზიანების თავიდან აცილების მიზნით, წამალი მიიღება კვების შემდეგ;
- გ.** წამლის მიღებიდან 60 წთ-ის განმავ-ლობაში საჭიროა ფეხზე დგომა;
- დ.** არასასურველი მოვლენებია სისხლის შედედების უნარის გაზრდა და ფეხების კრუნჩხვა.

სწორი პასუხია გ. იბანდრონატის მიღებიდან 60 წთ-ის განმავლობაში პაციენტი ფეხზე უნდა იდგეს (სხვა ბისფოსფონატების შემთხვევაში 30 წთ-ის განმავლობაში). იბანდრონატი უნდა მიიღოს უზმოზე, აუცილებლად წყალთან ერ-თად. რალოქსიფენისგან განსხვავებით, ბის-ფოსფონატები არ იწვევს სისხლის შედედების უნარის გაზრდასა და ფეხების კრუნჩხვას.

ანთების საწინააღმდეგო, სიცხის დამწვევი და ანალგეზიური სამკურნალო საშუალებები

ერიკ დიტრიხი, ნიკოლას კარისი და თომას ა. პანაველილი

I. შესავალი

ანთება ორგანიზმის ნორმალური, დამცველი რეაქციაა. იგი ქსოვილების ფიზიკური ტრავმით, ქიმიური ნაერთებით ან მიკრობიოლოგიური აგენტებით დაზიანების საპასუხოდ ვითარდება. ანთება სხეულის ძალისხმევას, რომელიც მიმართულია მაინფიცირებადი ორგანიზმების ინაქტივაციის ან განადგურებისკენ, გამლიზიანებლებისგან გათავისუფლებისკენ. ის ქსოვილების აღდგენის საფუძველია. სრული განკურნების შემდეგ, როგორც წესი, ანთებადი პროცესიც ქრება. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ზოგჯერ, იმუნური სისტემის შეუსაბამო გააქტიურებამაც შეიძლება გამოიწვიოს ანთება, რაც ხელს უწყობს იმუნო-მედიტირებული, დაავადებების განვითარებას მათ შორის, რევმატიოიდიული ართრიტის. ჩვეულებრივ, იმუნური სისტემა განასხვავებს „თავისას“ და „სხვისას“. რევმატიოიდიული ართრიტის დროს კი, სისხლის თეთრი უჯრედები სინოვიუმს (ძვლისა და ხრტილის მკვებავი ქსოვილი) აღიქვამს, როგორც უცხო და მასზე ანთებად შეტევას იწყებს. თეთრი უჯრედების გააქტიურება ასტიმულირებს T ლიმფოციტებს (იმუნური სისტემის უჯრედული ნაწილი), რომლებიც პროცესში რთავს მონოციტებსა და მაკროფაგებს და ააქტიურებს მათ. ისინი სინოვიალურ ღრუში ასეკრეტირებს პროანთებად ციტოკინებს, მათ შორის, სიმსივნის ნეკროზულ ფაქტორს (TNF α) და ინტერლეიკინს (IL-1). ციტოკინების გამოთავისუფლება იწვევს: 1) ჰისტამინის, კინინების და ვაზოდილატატორული პროსტაგლანდინების გამოთავისუფლებას, რაც ზრდის ენდოთელიუმის უჯრედულ ინფილტრაციას; 2) ჰეპატოციტების მიერ C რეაქტიული ცილის პროდუქციის მატებას; 3) ქონდროციტების (ხრტილის შემანარჩუნებელი უჯრედები) მიერ პროტეოლიზური ფერმენტების პროდუქციასა და გამოთავისუფლებას; 4) ზრდის ოსტეოკლასტების აქტივობას (ოსტეოკლასტები ძვლის რეზორბციას არეგულირებენ), რაც იწვევს ძვლის ფოკალურ ეროზიებსა და სახსრების გარშემო ძვლის დემინერალიზაციას; 5) სისტემურ მანიფესტაციას ზოგიერთ ორგანოში, მაგ.: გულში. T ლიმფოციტების გააქტიურებასთან ერთად, რევმატიოიდიული ფაქტორისა (ანთების მარკერის) და სხვა ავტოანტისხეულების პროდუქციაში B ლიმფოციტებიც მონაწილეობს და ინარჩუნებს ანთებად პროცესს. ეს დაცვითი რეაქციები ხელს უწყობს ქსოვილების დაზიანების პროგრესირებას, რაც იწვევს სახსრების დაზიანებას, ეროზიებს, ფუნქციურ

36

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAIDs)

ასპირინი ბაიერ, გუშარინ, ეპოტრინ
ცელეკოქსიბი ცელეპრაქს
დიკლოფენაკი კატაფლამ, ფლუპატორ,
კენსადილ, ვოლტარენი

დიფლუნისალი დოლომიდი
ეტოდოლაკი

ფენოპროფენი ნალგინი

ფლურბიპროფენი ანსაიდი

იბუპროფენი ადვილ, გოტრინი

ინდომეტაცინი ინდომეცინი

კეტოროლაკი აკულარი, აკუპილინი,
ტორადოლი

კეტოპროფენი

მეკლოფენამატი

მეფენამის მჟავა პონსალი

მელოქსიკამი მოვიაკი

მეთილ სალიცილატი მოვიაკი ვინგაბარბინი
ოილი

ნაბუმეტონი

ნაპროქსენი ალვემ, ანაპროქსი,

ნაპროსინი

ოქსაპროზინი დეიპრო

პიროქსიკამი ფალდეინი

სალსალატი

სულინდაკი კლინორილი

ტოლმეტინი ტოლმეტინის ნატრიუმი

სხვა ანალგეზიური საშუალებები

აცეტამინოფენი (პარაცეტამოლი)

ოპიოიდი, ტაილანოლი

სურათი 36.1

ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები

NSAIDs – ანთების საწინააღმდეგო

არასტეროიდული საშუალებები;

COX – ციკლოქსიგენაზა.

**რეკომენდებული ართრიტის
სამკურნალო საშუალებები**

აბატაცეპტი **ორანცი**
 ადალიმუმები **ჰუმირა**
 ანაკინრა **კინერატი**
 ცეტროლიზუმები **ციმონი**
 ეტანერცეპტი **ენვარლი**
 გოლიმუმები **სიმონი**
 ჰიდროქსიკლოროკინი **პლაჰვინილი**
 ინფისიმაბი **რემიკად**
 ლეფლუნომიდი **არავა**
 მეთოტრექსატი **რევატრასი, ტრემსალი**
 რიტუქსიმაბი **რიტუსანი**
 ტოკილიზუმები **აკტემრა**
 ტოფაციტინიბ **ქსელჯანსი**

ჰოდაგრის სამკურნალო საშუალებები

ალოპურინილი **ჰილოპრიმი**
 კოლხიკინი **კოლკრისი**
 პეგლოტიკაზე **კრისტაქსა**
 პრობენეციდი **განეპიდი**

სურათი 36.1 (გაგრძელება)

ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები.

დარღვევას, ტკივილსა და პაციენტის ცხოვრების ხარისხის გაუარესებას. რეკომენდებული ართრიტის ფარმაკოლოგიური მართვა მოიაზრებს ანთების საწინააღმდეგო და/ან იმონუსუპრესულ საშუალებების გამოყენებას. მათი მოხმარების მიზანია ანთებისა და ტკივილის შემცირება, ამასთანავე, დაავადების პროგრესირების შეჩერება, ან შენელება. წიგნის მოცემულ თავში განხილულია (**სურათი 36.1**) ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAIDs), და **ცელეკოქსიბი** (COX-2-ის ინჰიბიტორი), **აცეტამინოფენი** და დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტირევმატიული საშუალებები (DMARDs).

II. პროსტაგლანდინები

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAIDs) თრგუნავს პროსტაგლანდინების სინთეზს. აქედან გამომდინარე, NSAID-ების მოქმედების მექანიზმის გასაგებად აუცილებელია პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზისა და ფიზიოლოგიური ფუნქციის ცოდნა. პროსტაგლანდინები უჯერი ცხიმოვანი მჟავას ნაწარმებია. ისინი შეიცავს ნახშირბადის 20 ატომს, რაც მოიცავს ციკლური რგოლის სტრუქტურას [შენიშვნა: ამ ნაერთებს ზოგჯერ ეიკოზანოიდებს უწოდებენ; „ეიკოზა“ ნახშირბადის 20 ატომს ნიშნავს].

ა. პროსტაგლანდინების, როგორც ადგილობრივი მედიატორების როლი

პროსტაგლანდინები და მათი მსგავსი ნაერთები თითქმის ყველა ქსოვილში წარმოიქმნება – მცირე რაოდენობით, ან ძალზე სწრაფად (საჭიროების მიხედვით). ჩვეულებრივ, ისინი ლოკალურად მოქმედებს იმავე ქსოვილზე, რომელშიც წარმოიქმნება. პროსტაგლანდინები ძალზე სწრაფად მეტაბოლიზდება მოქმედების ადგილზე, აქედან გამომდინარე, ისინი სისხლში არასდროს ცირკულირებს საკმარის რაოდენობით. მსგავსი ლიპიდებია თრომბოქსანი და ლეიკოტრიენები. პროსტაგლანდინები, თრომბოქსანი და ლეიკოტრიენები ერთი და იმავე პრეკურზორიდან სინთეზირდება.

ბ. პროსტაგლანდინების სინთეზი

არაქიდონის მჟავა პროსტაგლანდინებისა და მისი მსგავსი ნაერთების პირველადი პრეკურზორია. არაქიდონის მჟავა მემბრანების ფოსფოლიპიდების კომპონენტია. ქსოვილების ფოსფოლიპიდებიდან არაქიდონის მჟავა ფოსფოლიპაზა A₂-ის მეშვეობით თავისუფლდება. ამ პროცესს აკონტროლებს ჰორმონები და სხვა მასტიმულირებელი კომპონენტები. ეიკოზანოიდების სინთეზი არაქიდონის მჟავიდან ორი – ციკლოოქსიგენაზური და ლიპოქსიგენაზური გზით ხორციელდება.

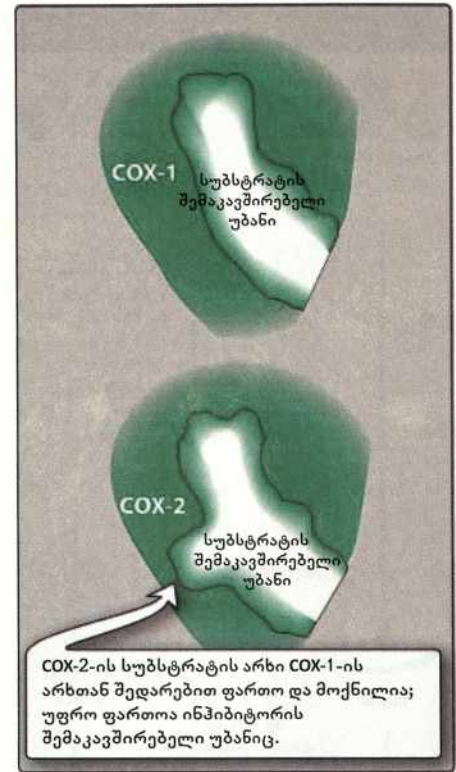
1. ციკლოოქსიგენაზური გზა: ციკლური სტრუქტურის ნებისმიერი ეიკოზანოიდი (პროსტაგლანდინები, თრომბოქსანი

და პროსტაციკლინი) ციკლოოქსიგენაზური გზით სინთეზირდება. აღწერილია ციკლოოქსიგენაზას ორი იზოფორმა: ციკლოოქსიგენაზა-1 (COX-1) პროსტაგლანდინების ფიზიოლოგიურ სინთეზზე პასუხისმგებელი, ხოლო ციკლოოქსიგენაზა-2 (COX-2) კი, ქრონიკული დაავადების დროს ერთვება პროცესში და ანთების უბანში აძლიერებს პროსტაგლანდინების სინთეზს. COX-1 კონსტიტუციური ფერმენტია, რომელიც ნორმალურ უჯრედულ პროცესებს არეგულირებს, მაგ.: კუჭის ციტოპროტექციას, ვასკულურ ჰომეოსტაზს, თრომბოციტების აგრეგაციას, რეპროდუქციულ და თირკმელების ფუნქციებს. კონსტიტუციურად COX-2 ექსპრესირებულია თავის ტვინში, თირკმელებსა და ძვლებში, სხვა ადგილებში მისი ექსპრესია კი მხოლოდ ქრონიკული ანთების დროს მატულობს. ამ ორ იზოფერმენტს შეკავშირების განსხვავებული ფორმის უბნები აქვს. ამ ფაქტმა COX-2-ის სელექციური ინჰიბიტორების შექმნას შეუწყო ხელი (სურათი 36.2). ანთების მედიატორები, როგორებიც არის TNF α და IL-1, აძლიერებს COX-2-ის ექსპრესიას, გლუკოკორტიკოიდები კი იწვევს ამ პროცესის ფარმაკოლოგიურ ინჰიბირებას, რაც COX-2-ის კიდევ ერთი განმასხვავებელი თვისებაა (სურათი 36.3). ამ თვისებით აიხსნება გლუკოკორტიკოსტეროიდების ანთების საწინააღმდეგო მნიშვნელოვანი ეფექტი.

2. **ლიპოქსიგენაზური გზა:** ალტერნატიულად, არაქიდონის მჟავადან ლეიკოტრიენების წარმოქმნაში რამდენიმე ლიპოქსიგენაზა მონაწილეობს (სურათი 36.3). ლეიკოტრიენების საწინააღმდეგო საშუალებები, როგორებიც არის *ზილეუტონი*, *ზაფირლუკასტი* და *მონტელუკასტი* ასთმის სამკურნალო პრეპარატებია (იხ. 29-ე თავი).

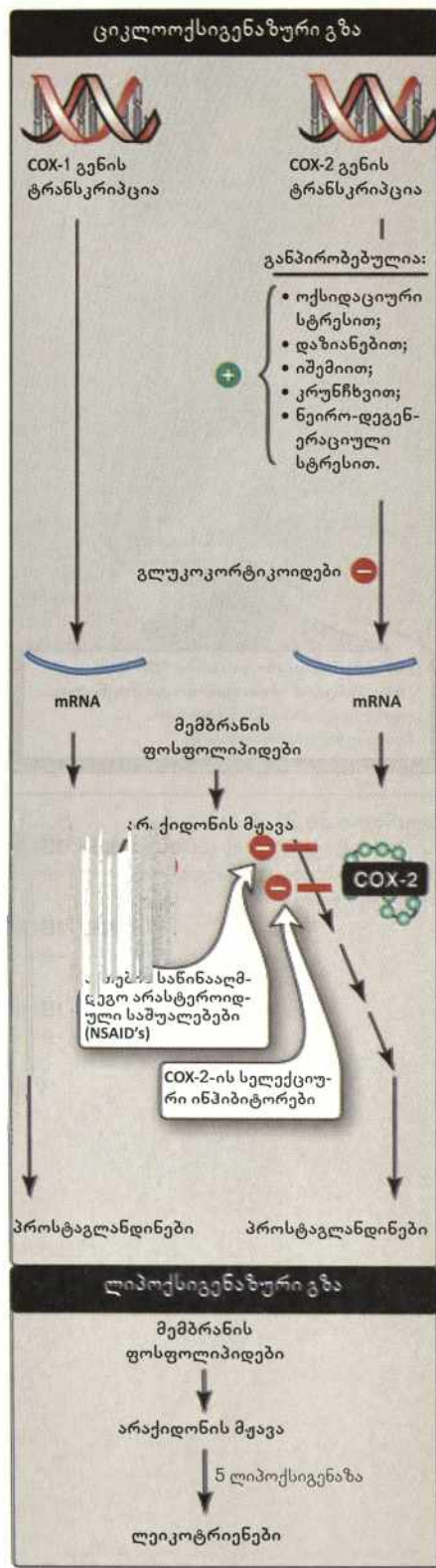
გ. პროსტაგლანდინების ეფექტები

პროსტაგლანდინები მრავალფეროვანი ეფექტებით გამოირჩევა, რომელთა ხასიათიც მათ მიმართ მგრძნობიარე, G-პროტეინთან შეწყვილებული რეცეპტორების ლოკალიზაციაზე დამოკიდებული (ისინი სხვადასხვა უჯრედების მემბრანებზეა ლოკალიზებული). უჯრედებში ენდოგენურად წარმოშობილი პროსტაგლანდინები და მათი მეტაბოლიტები ლოკალური სასიგნალო სისტემების სახით მოქმედებს და უჯრედების სპეციფიკური ტიპის საპასუხო რეაქციებს არეგულირებს. მათ მრავალფეროვანი ფუნქციის შესრულება შეუძლია. საპასუხო რეაქციის ტიპი მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, მათ შორის, მოქმედების ადგილზე არსებულ ქსოვილსა და სპეციფიკურ ფერმენტზე. მაგ.: ქსოვილის დაზიანებისას თრომბოციტებიდან გამოთავისუფლდება თრომბოქსან A₂ (TXA₂), რომელიც ხელს უწყობს თრომბოციტების აგრეგაციასა და ლოკალურ ვაზოკონსტრიქციას. ენდოთელურ უჯრედებში გამოთავებული პროსტაციკლინი (PGI₂) კი საპირისპირო ეფექტებით ხა-



სურათი 36.2

ციკლოოქსიგენაზების (COX-1 და COX-2) აქტიური უბნების განსხვავებული სტრუქტურები.



სურათი 36.3

პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების სინთეზი. COX – ციკლოქსიგენაზა.

სიათდება: იგი იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციის შეფერხებასა და ლოკალურ ვაზოდილატაციას. სისხლძარღვებსა და თრომბოციტებზე მათი საბოლოო ეფექტი ამ ორი პროსტანოიდის წონასწორობაზეა დამოკიდებული.

დ. პროსტაგლანდინების თერაპიული გამოყენება

პროსტაგლანდინები დიდ ფუნქციას ასრულებს ტკივილის, ანთებისა და ცხელების მოდულირებაში. ისინი მრავალ ფიზიოლოგიურ პროცესსაც აკონტროლებს, მაგ., კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მარლმეფასა და ლორწოს სეკრეციას, საშვილოსნოს კუმშვასა და თირკმელების სისხლით მომარაგებას. პროსტაგლანდინები ალერგიისა და ანთების ქიმიური მედიატორებიცაა. აქედან გამომდინარე, ისინი ქვემოთ განხილული დაავადების დროს გამოიყენება.

ე. ალპროსტადილი

ალპროსტადილი პროსტაგლანდინ E_1 -ს (PGE_1) სინთეზური ანალოგია. პროსტაგლანდინ E_1 სათესლე ვეზიკულებში, მღვიმოვან ქსოვილში, პლაცენტასა და ნაყოფის არტერიულ სადინარში წარმოიქმნება. თერაპიულიდ, ალპროსტადილი ერექციული დისფუნქციის სამკურნალოდ, ან გულის მანკით დაავადებულ ახალშობილებში გამოიყენება, ქირურგიულ ჩარევამდე არტერიული სადინრის ღია მდგომარეობაში შენარჩუნების მიზნით. ორსულობის პერიოდში, PGE_1 ინარჩუნებს ნაყოფის არტერიულ სადინარს, რომელიც მშობიარობის შემდეგ სწრაფად იხურება, ეს კი ხელს უწყობს ფილტვებსა და გულს შორის ნორმალურ ცირკულაციას. ალპროსტადილის ინფუზია ინარჩუნებს სადინრის ღია მდგომარეობას (როგორც მუცლადყოფნის პერიოდში), რაც ქირურგიულ ჩარევამდე დროის მოგების საშუალებას იძლევა. ერექციული დისფუნქციის სამკურნალოდ ალპროსტადილის გამოყენების შესახებ დეტალური ინფორმაცია მოცემულია წიგნის 32-ე თავში.

ვ. ლუბიპროსტონი

ლუბიპროსტონი PGE_1 -ის ნაწარმია და იგი ქრონიკული იდ-იოპათური, აგრეთვე, ოპიოიდებით განპირობებული ყაბზობისა და ყაბზობით მიმდინარე გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის სამკურნალოდ გამოიყენება. ლუბიპროსტონი ასტიმულირებს ნაწლავების სანთურის ეპითელიუმის ქლორის არხებს და ზრდის ნაწლავური სითხის სეკრეციას (იხ. 31-ე თავი). გულის-რევა და ფაღარათი ლუბიპროსტონის ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია (სურათი 36.4). საკვებთან ერთად წამლის მიღება ამცირებს ლებინების შეგრძნებას.

ზ. მიზოპროსტოლი

მიზოპროსტოლი PGE_1 -ის ანალოგია და ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების მუდმივი გამოყენების სგან გაღიზიანებული ლორწოვანის დაცვის მიზნით ინიშნება. მიზოპროსტოლი კუჭის პარიეტალური უჯრედების პროსტა-

გლანდინურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს და აქვეითებს მარილმჟავას სეკრეციას. უფრო მეტიც, *მიზოპროსტოლი* ლორწოსა და ბიკარბონატის სეკრეციასაც უწყობს ხელს, ამიტომ მას ციტოპროტექციული თვისებაც ახასიათებს. ეფექტების ეს კომბინაცია ამცირებს ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით განპირობებული კუჭის წყლულის სიხშირეს [შენიშვნა: ხელმისაწვდომია *დიკლოფენაკი*-სა და *მიზოპროსტოლის* კომბინირებული პროდუქტი]. *მიზოპროსტოლი* ურთიერთქმედებს საშვილოსნოს პროსტაგლანდინურ რეცეპტორებთან და აძლიერებს საშვილოსნოს შეკუმშვას, ამიტომ იგი სამეანო პრაქტიკაშიც გამოიყენება, მშობიარობის დასაჩქარებლად. *მიზოპროსტოლი* იწვევს აბორტს, ამიტომ იგი ორსულებს არ ენიშნებათ. ფაღარათი და მუცლის ტკივილი *მიზოპროსტოლის* გამოყენების შემზღუდავი გვერდითი მოვლენებია.

თ. პროსტაგლანდინის (F_{2a}) ანალოგები

ბიმატოპროსტი, *ლატანოპროსტი*, *ტაფლოპროსტი* და *ტრაკოპროსტი* პროსტაგლანდინ F_{2a} -ს ანალოგებია. ისინი ღია კუთხოვანი გლაუკომის სამკურნალოდ გამოიყენება. პროსტაგლანდინების რეცეპტორებთან შეკავშირების შემდეგ, ისინი ააქტიურებს უვეოსკლერულ დინებას და აქვეითებს თვალში წნევას. პროსტაგლანდინ F_{2a} -ს ანალოგები დღეში ერთხელ გამოიყენება ოფთალმოლოგიური ხსნარის სახით. თვალში დაწვევების თვალსაზრისით, ისინი *ტიმოლოლის* ტოლფასია. *ბიმატოპროსტი* ხელს უწყობს წამწამების ზრდასა და გაშუქებას, ამიტომ წამწამების ჰიპოტრიქოზის დროსაც მოიხმარება. ოკულარული რეაქციებია მხედველობის დაბინდვა, ფერადი გარსის ფერის შეცვლა (იზრდება ყავისფერი პიგმენტაცია), წამწამების გახშირება და გაშუქება, თვალის გაღიზიანება და უცხო სხეულის არსებობის შეგრძნება.

ი. პროსტაციკლინის (PGI_2) ანალოგები

ბუნებრივი პროსტაციკლინის ფარმაცევტული პროდუქტი *ეპოპროსტენოლი* და პროსტაციკლინის სინთეზური ანალოგები (*ილოპროსტი* და *ტრეპროსტინილი*) ეფექტურად აფართოებს ფილტვების სისხლძარღვებს, ამიტომ ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ გამოიყენება. ისინი პროსტაციკლინის მსგავსად მოქმედებს ენდოთელურ უჯრედებზე, ამიტომ მნიშვნელოვნად აქვეითებს ფილტვების არტერიულ რეზისტენტობას, შესაბამისად, ზრდის კარდიულ ინდექსსა და ჟანგბადით მომარაგებას. ყველა მათგანს ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. *ეპოპროსტენოლი* და *ტრეპროსტინილი* უწყვეტი ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება. ხელმისაწვდომია *ტრეპროსტინილის* ორალური, ინჰალაციური და კანექვეშა საინფუზიო ფორმები. ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის გამო, საინჰალაციო *ილოპროსტის* ხშირი მიღებაა საჭირო (**სურათი 36.5**). მათი ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერ-

გულისრევა

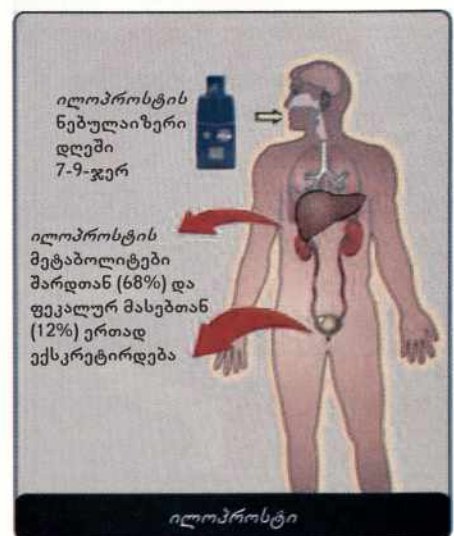


ფაღარათი



სურათი 36.4

ლუბიპროსტონის არასასურველი მოვლენები.



სურათი 36.5

ილოპროსტის ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია.



თავბრუსხვევა



თავის ტკივილი



სახის ჰიპერემია



გულის წასვლა

სურათი 36.6

ილოპროსტის გვერდითი მოვლენები.

დითი მოვლენებია თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, ჰიპერემია და გულის წასვლა (**სურათი 36.6**). *ილოპროსტის* ინჰალაციას თან ახლავს ბრონქოსპაზმი და ხველება.

III. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAID's)

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAID's) ქიმიურად განსხვავებული ნაერთების ჯგუფია. მათ სხვადასხვაგვარი ანტიპირეტული (სიცხის დამწვევი), ანალგეზიური და ანთების საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს. ამ ფარმაკოლოგიურ ჯგუფში ერთიანდება სალიცილის მჟავას ნაწარმები (*ასპირინი, დიფლუნისალი და სალსალატი*), პროპიონის მჟავა (*იბუპროფენი, ფენოპროფენი, ფულბიპროფენი, კეტოპროფენი, ნაპროქსენი და ოქსაპროზინი*), ძმარმჟავა (*დიკლოფენაკი, ეტიდოლოაკი, ინდომეტაცინი, კეტოროლაკი, ნაბუმეტონი, სულინდაკი და ტოლმეტინი*), ენოლის მჟავა (*მელოქსიკამი, პიროქსიკამი*), ფენამატები (*მეფენამის მჟავა, მეკლოფენამატი*) და COX-2-ის სელექციური ინჰიბიტორები (*ცელეკოქსიბი*). ისინი აინჰიბირებს პროსტანოიდების ბიოსინთეზის პირველი საფეხურის მაკატალიზებელ ფერმენტს, ციკლოოქსიგენაზას. შესაბამისად, ქვეითდება პროსტაგლანდინების სინთეზი, რაც იწვევს, როგორც სასურველ ისე, არასასურველ მოვლენებს [ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ერთმანეთისაგან ეფექტურობითა და უსაფრთხოებით განსხვავდება, რაც COX-1-ისა და COX-2-ის მიმართ მათი სელექციურობით აიხსნება: COX-2-ის დათრგუნვა იწვევს ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეზიურ ეფექტებს, ხოლო COX-1-ის დათრგუნვასთან ასოცირებულია კარდიოვასკულური დაავადებების პრევენცია და უმრავლესი არასასურველი მოვლენა].

ა. ასპირინი და ანთების საწინააღმდეგო სხვა საშუალებები

ასპირინი ტრადიციული ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებაა, თუმცა მისი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი მხოლოდ მაღალი დოზებით გამოყენებისას ვლინდება. ის იშვიათად ინიშნება მაღალი დოზებით, უფრო ხშირად ნიშნავენ დაბალი დოზით, ისეთი კარდიოვასკულური დაავადებების პრევენციისათვის, როგორებიც არის მიოკარდიუმის ინფარქტი და ინსულტი. ხშირად, *ასპირინი* დიფერენცირებულია ანთების საწინააღმდეგო სხვა არასტეროიდული საშუალებებისგან, რადგან იგი ციკლოოქსიგენაზას აქტივობის შეუქცევადი ინჰიბიტორია.

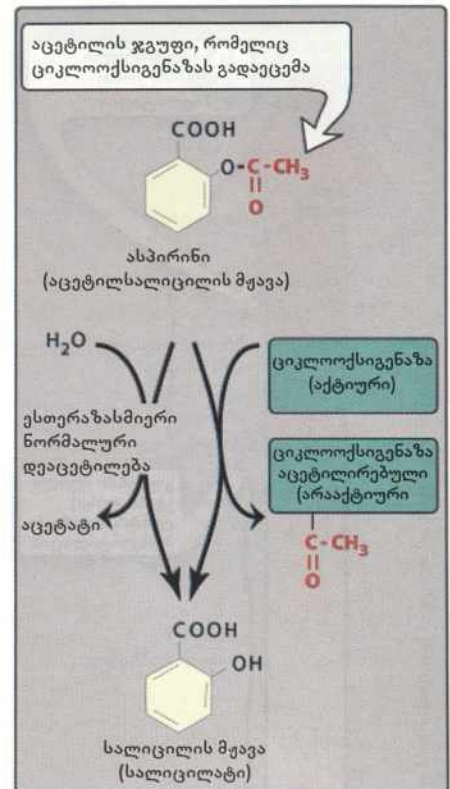
1. მოქმედების მექანიზმი: სუსტი ორგანული მჟავა *ასპირინი* იწვევს ციკლოოქსიგენაზას შეუქცევად აცეტილირებას (ანუ, ინაქტივაციას; **სურათი 36.7**). ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული სხვა ნებისმიერი საშუალება ციკლოოქსიგენაზას შექცევადი ინჰიბიტორია. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული ნებისმიერი პრეპარატი (მათ შორის *ას-*

პირინიცი), განაპირობებს სამ ძირითად თერაპიულ ეფექტს: ამცირებს ანთებას (ანთების საწინააღმდეგო), ტკივილსა (ანალგეზიური) და აქვეითებს სხეულის ტემპერატურას (ანტიპირეტული ეფექტი; **სურათი 36.8**), თუმცა, როგორც ზემოთ აღინიშნა, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული ყველა საშუალება თანაბრად ეფექტური არ არის.

ა. ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება: ციკლოოქსიგენაზას ინჰიბირებისას ქვეითდება პროსტაგლანდინების სინთეზი, პროსტაგლანდინები კი ანთების ასპექტების მოდულატორებია (ანთების მედიატორებია). მართალია NSAID-ები აინჰიბირებს ანთებას ართრიტის დროს, მაგრამ ვერ აფერხებს დაავადების პროგრესირებას და მათ არც რემისიის გამოწვევა შეუძლია.

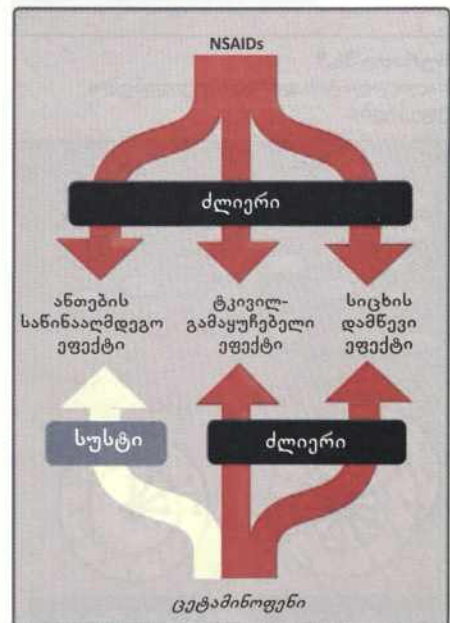
ბ. ანალგეზიური მოქმედება: სავარაუდოდ, PGE_2 ზრდის ნერვული დაბოლოებების მგრძნობელობას ბრადიკინინის, ჰისტამინისა და ანთების დროს ლოკალურად გამოთავისუფლებული სხვა ქიმიური მედიატორების მიმართ. PGE_2 -ის სინთეზის დაქვეითება ამცირებს ტკივილის შეგრძნებას. COX-2 მხოლოდ ანთებისა და ქსოვილების დაზიანების დროს ექსპრესირდება, ამიტომ ფიქრობენ, რომ NSAID-ების ანალგეზიური ეფექტი სწორედ ამ ფერმენტის ინჰიბირებით უნდა იყოს განპირობებული. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ ყველა საშუალებას ეკვივალენტური ანალგეზიური ეფექტი ახასიათებს. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ძვალ-კუნთოვან დაავადებებთან ასოცირებული მსუბუქი და ზომიერი ტკივილის მართვისთვის გამოიყენება. გამოწვევის კეტოროლაკი, რომელიც ხანმოკლე პერიოდით ინიშნება ძლიერი ტკივილის დროს.

გ. ანტიპირეტული მოქმედება: PGE_2 -ის სინთეზის მატება ალაგზნებს ჰიპოთალამუსის თერმორეგულაციის ცენტრს, რაც ზრდის სხეულის ტემპერატურას. PGE_2 -ის სინთეზის მასტიმულირებული ფაქტორებია ცხელების მაპროდუცირებელი ენდოგენური ნაერთები (პიროგენები), როგორებიც არის სისხლის გააქტიურებული თეთრი უჯრედებიდან გამოთავისუფლებული ციტოკინები. სისხლის თეთრი უჯრედები ინფექციის, ჰიპერტენზიის, ავთვისებიანი სიმსივნის ან ანთების დროს აქტიურდება. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ამცირებს PGE_2 -ის სინთეზსა და გამოთავისუფლებას, ამიტომ ცხელების დროს აქვეითებს სხეულის ტემპერატურას. არსებითად, ეს აგენტები „თერმოსტატის“ ნორმალური ფუნქციის აღდგენას ემსახურება: ფებრილურ პაციენტებში ისინი ზრდის სითბოს გაცემას (პერიფერიული ვაზოდილატაციისა და ოფლიანობის გაზრდის გამო), და სწრაფად აქვეითებს სხეულის ტემპერატურას. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებე-



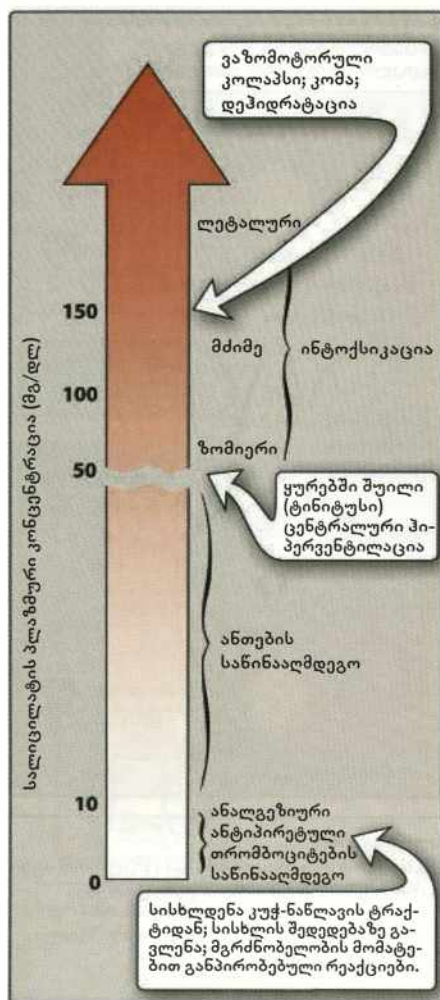
სურათი 36.7

ასპირინის მეტაბოლიზმი და ციკლოოქსიგენაზას ასპირინისმიერი აცეტილირება.



სურათი 36.8

აცეტამინოფენისა და ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების (შსს) ეფექტები.



სურათი 36.9

სალიცილატის დოზადამოკიდებული ეფექტები.

ბი სხეულის ნორმალურ ტემპერატურაზე გავლენას არ ახდენს.

2. თერაპიული გამოყენება:

ა. ანთების საწინააღმდეგოდ და ანალგეზიისთვის: ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ოსტეოართროიტის, პოდაგრისა და რევმატიული ართროიტის სამკურნალოდ გამოიყენება. ისინი ხშირად მოიხმარება თავის ტკივილის დროს, აგრეთვე, ართრალგიით, მიალგიითა და დისმენორეით გამოწვეული ტკივილების გასაყურებლად. ავთვისებიან სიმსივნეებთან ასოცირებული ტკივილის დროს ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ოპიოიდებთან ერთად ინიშნება, რაც ოპიოიდების დაბალი დოზით გამოყენების საშუალებასაც იძლევა. სალიცილატების ანალგეზიური აქტივობა მათი დაბალი დოზებით გამოყენების შემთხვევაშიც ვლინდება, ხოლო ანთების საწინააღმდეგო ეფექტის მისაღწევად ამ პრეპარატების მაღალი დოზებია საჭირო (**სურათი 36.9**), მაგ.: ანალგეზიისათვის ინიშნება *ასპირინის* 325 მგ-იანი ორი ტაბლეტი, დღეში ოთხჯერ, ხოლო ანალგეზიასთან ერთად, ანთების საწინააღმდეგო ეფექტის მისაღწევად საჭიროა 12-20 ტაბლეტის მიღება ყოველდღიურად.

ბ. ანტიპირეტული: *ასპირინი*, *იბუპროფენი* და *ნაპროქსენი* აქვეითებს სხეულის ტემპერატურას [შენიშვნა: რეიეს სინდრომის განვითარების მაღალი რისკის გამო, *ასპირინი* არ ინიშნება ვირუსული ინფექციების დროს (ჩუტყვავილა, ან გრიპი), აგრეთვე 20 წლამდე ასაკის პაციენტებში (რეიეს სინდრომი დროს ვითარდება უმძიმესი ჰეპატიტი ცერებრული შეშუპებით, რაც ხშირად სიკვდილით მთავრდება)].

გ. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროს *ასპირინი* თრომბოციტების აგრეგაციის დასაბრუნებლად გამოიყენება. *ასპირინის* დაბალი დოზა აინჰიბირებს თრომბოქსანის (TXA_2) COX-1-ით განპირობებულ სინთეზს. თრომბოქსანის (TXA_2) დაქვეითება ასუსტებს ვაზოკონსტრიქციასა და თრომბოციტების აგრეგაციას, შესაბამისად, ამცირებს კარდიოვასკულური დაავადებების რისკს. პროფილაქტიკური მიზნით *ასპირინის* დაბალი დოზების (325 მგ-ზე ნაკლები; ზოგადად, ეს ითვალისწინებს 75-დან 162 მგ-მდე დოზას, მაგრამ ხშირად იყენებენ 81 მგ-ს) გამოყენება საჭიროა შემდეგი მიზნების მისაღწევად: 1) ანამნეზში არასტაბილური სტენოკარდიის, ან მიოკარდიუმის გადატანილი ინფარქტის არსებობისას – კარდიო-ვასკულარული გართულების რისკისა და/ან ლეტალობის შემცირება; 2) ანამნეზში გარდამავალი იშემიის, ან ინსულტის არსებობისას – გარდამავალი იშ-

ემიის შეტევებისა და ინსულტის, ან ლეტალობის რისკის შემცირება; 3) ანამნეზში ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის ან დიაბეტის არსებობისას – კარდიო-ვასკულარული გართულების რისკის ან ლეტალობის შემცირება. ასპირინი ციკლოქსიგენაზას შეუქცევადი ინჰიბიტორია (სურათი 36.10), ამიტომ თრომბოციტებზე მისი გავლენა ამ უჯრედის სიცოცხლის მთელ ციკლზე ვრცელდება. თრომბოციტების განახლების პროცესი უწყვეტია, ამიტომ თრომბოციტების აგრეგაციის დამთავრებული ეფექტის შესანარჩუნებლად, ასპირინის დაბალი დოზა მუდმივად გამოიყენება. მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტისა და სხვადასხვა რევასკულარიზაციული პროცედურების დროს ასპირინის დაბალი დოზა მწვავე შემთხვევებშიც გამოიყენება, ლეტალობის რისკის შესამცირებლად.

დ. გარეგანი გამოყენება: აკნეს, კანის გაუხეშების, კალუზებისა და კანის მეჭეჭების სამკურნალოდ სალიცილის მჟავა ადგილობრივად გამოიყენება. მეთილსალიცილატი (*Gaultheria procumbens*-ის ზეთი) ართრიტების სამკურნალო, აგრეთვე სპორტსმენებისათვის განკუთვნილი გარეგანი მალამოების ერთ-ერთი კომპონენტია.

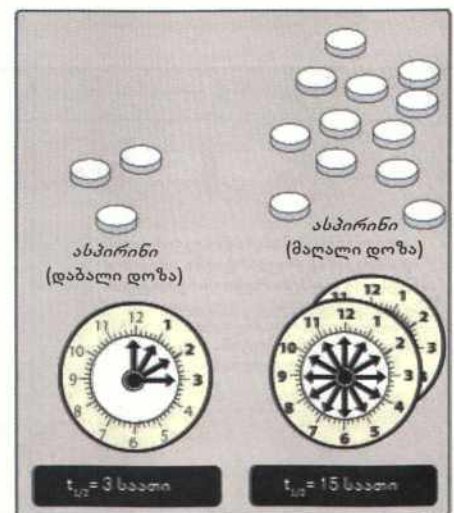
3. ფარმაკოკინეტიკა:

ა. ასპირინი: ორალურად მიღების შემდეგ, ასპირინი სწრაფად დეაცეტილირდება ესთერაზებით და წარმოიქმნება სალიცილატი. არაიონიზებული სალიცილატები პასიურად შეიწოვება, ძირითადად, წვრილი ნაწლავების ზედა ნაწილებიდან. უმჯობესია ტაბლეტები გაიხსნას ნაწლავის მაღალი pH-ის პირობებში. სალიცილატები (დიფლუნილისა გარდა) ადვილად კვეთს ჰემატოენცეფალურ და პლაცენტურ ბარიერებს. ისინი ინტაქტური კანიდანაც შეიწოვება (განსაკუთრებით მეთილსალიცილატი). სალიცილატები ღვიძლში მეტაბოლიზდება, წყალში ხსნადი კონიუგატების წარმოქმნით. კონიუგატები ორგანიზმიდან სწრაფად გამოიყოფა თირკმელების მეშვეობით. სალიცილატები პირველი რიგის ელიმინაციას ექვემდებარება და მათი ნახევარდაშლის პერიოდი 3,5 საათია. ანთების საწინააღმდეგო დოზით გამოყენებისას (დღიური 4 გ-ზე მეტი) ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის გზა ჯერდება, ელიმინაცია ნულოვანი რიგის კინეტიკით იცვლება და ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება (15 საათი და მეტი) (სურათი 36.11). სალიცილატი ორგანული მჟავაა, ამიტომ იგი შარდში სეკრეტირდება და გავლენას ახდენს შარდმჟავას ექსკრეციაზე. ასპირინის დაბალი დოზების გამოყენებისას (დღიური 2 გ-ზე ნაკლები) ქვეითდება შარდმჟავას სეკრეცია, მაღალი დოზების გამოყენებისას, შარდმჟავას სეკრეცია ზოგჯერ იზრდება, ზოგჯერ



სურათი 36.10

ასპირინი შეუქცევადად აინჰიბირებს თრომბოციტების ციკლოქსიგენაზა 1-ს.



სურათი 36.11

დოზის გავლენა ასპირინის ნახევარდაშლის პერიოდზე.



კი არ იცვლება. აქედან გამომდინარე, ასპირინი არ ენიშნებათ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ პოდაგრა, განსაკუთრებით მათ, ვინც იღებს პრობენეციდს.

ბ. ანთების საწინააღმდეგო სხვა არასტეროიდული საშუალებები: ორალურად მიღების შემდეგ, NSAID-ების უმრავლესობა კარგად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. ისინი სისხლის პლაზმის ცილებთან შეკავშირებულ მდგომარეობაში ცირკულირებს. მათი უმრავლესობა ღვიძლში მეტაბოლიზდება, უმეტესად არააქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით, ნაწილს (მაგ.: ნაბუმეტონი და სულინდაკი) აქტიური მეტაბოლიტებიც ახასიათებს. აქტიური ნაშალი და მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით ექსკრეტირდება.

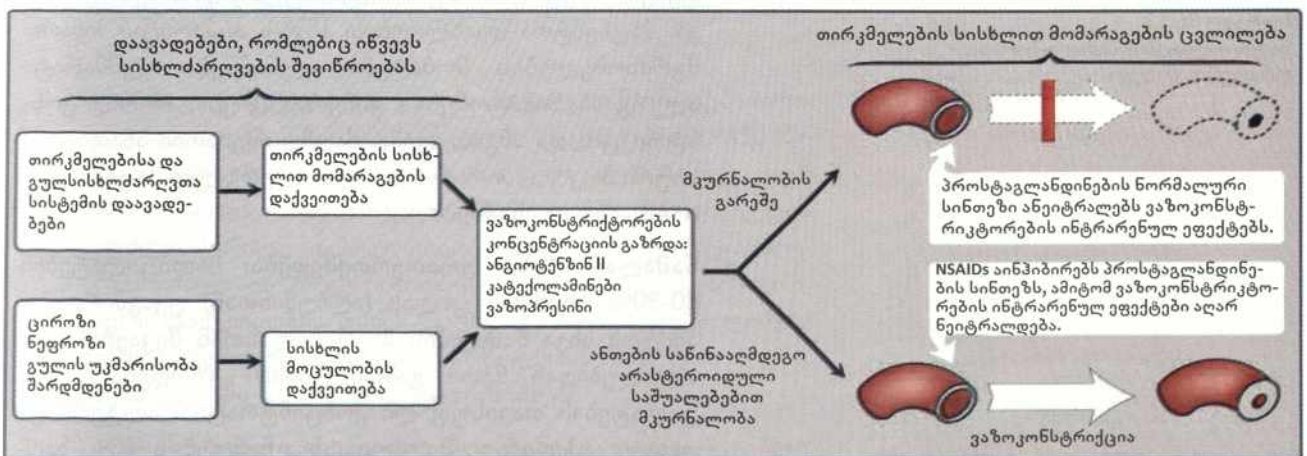
4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ქვემოთ აღნიშნული არასასურველი მოვლენების გამო, რეკომენდებულია ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების მაქსიმალურად მცირე ეფექტური დოზითა და უმოკლესი ვადით დანიშვნა.

ა. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი: ყველაზე ხშირია არასასურველი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ. ამ მოვლენათა დიაპაზონი ძალზე ფართოა: დისპეპსიიდან – სისხლდენამდე. ჩვეულებრივ, პროსტაციკლინი (PGI₂) აინჰიბირებს მარილმჟავას სეკრეციას, ხოლო პროსტაგლანდინები (PGE₂ და PGF_{2α}) ასტიმულირებს დამცავი ლორწოს სინთეზს კუჭსა და ნაწლავებში. COX-1-ის ინჰიბიტორები აქვეითებს პროსტაგლანდინების სასარგებლო დონეს, რაც იწვევს მარილმჟავას სეკრეციის გაზრდას და დამცავი ლორწოს სინთეზის დათრგუნვას, აქედან გამომდინარე, ზრდის კუჭის ლორწოვანის დაწყლულებისა და სისხლდენის რისკს. შესაბამისად, COX-1-ის მიმართ უფრო მეტად სელექციურ საშუალებებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ არასასურველი მოვლენების რისკიც უფრო მეტად ახასიათებს. ამ გვერდითი მოვლენების თავიდან აცილების მიზნით, NSAID-ები საკვებთან, ან სითხესთან ერთად ინიშნება. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ გართულებების მაღალი რისკისკენ მიდრეკილ პაციენტებს NSAID-ები წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორებთან, ან მიზოპროსტოლთან, ერთად ენიშნებათ (იხ. 31-ე თავი).

ბ. სისხლდენის რისკი (ანტითრომბოციტური ეფექტი): თრომბოქსანი (TXA₂) ააქტიურებს თრომბოციტების აგრეგაციას, პროსტაციკლინი (PGI₂) კი თრგუნავს ამ პროცესს. ასპირინი COX-1-ის შეუქცევადი ინჰიბიტორია. თრომბოციტები უბირთვო უჯრედებია და ფერმენტის სინთეზის უნარი არ გააჩნია. ამიტომ, ასპირინის გავლენა თრომბოქსანის სინთეზზე ცოცხალ თრომბოციტზე

მუდმივად ასახულია (ის ცოცხლობს 3-7 დღე). ანთების საწინააღმდეგო სხვა არასტეროიდული საშუალებები COX-1-ის შექცევადი ინჰიბიტორებია. თრომბოქსანის სინთეზის დაქვეითება უარყოფითად მოქმედებს თრომბოციტების აგრეგაციაზე (თრომბის წარმოშობის პირველი საფეხური), რაც სისხლდენის დროზეც აისახება (ხანგრძლივდება). ამ მიზეზის გამო, ქირურგიული პროცედურის წინ (მინიმუმ 1 კვირით ადრე) უნდა შეწყდეს ასპირინის მიღება. თრომბოციტების აგრეგაციის დათრგუნვის მიზნით NSAID-ებიდან მხოლოდ ასპირინი გამოიყენება, თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ სხვა NSAID-ებიც ახანგრძლივებს სისხლდენის დროს [შენიშვნა: რაც მეტად სელექციურია პრეპარატი COX-2-ის მიმართ, მით ნაკლებად მოქმედებს თრომბოციტების აგრეგაციასა და სისხლდენის ხანგრძლივობაზე]. ასპირინისა და NSAID-ების ერთად გამოყენებისას, NSAID-ები ხელს უშლის ასპირინისა და ციკლოოქსიგენაზას ურთიერთქმედებას. აქედან გამომდინარე, პაციენტმა, რომელიც კარდიოპროტექციისთვის იღებს ასპირინს, მაქსიმალურად უნდა შეზღუდოს ნებისმიერი NSAID-ის გამოყენება.

- გ. ზეგავლენა თირკმელებზე: NSAID-ები აფერხებს თირკმელების სისხლნაკადის შემანარჩუნებელი ეიკოზანოიდების, PGI_2 -ისა და PGE_2 -ის სინთეზს (სურათი 36.12). პროსტაგლანდინების სინთეზის დაქვეითება იწვევს ნატრიუმისა და წყლის შეკავებას, რაც ზოგ პაციენტში შეშუპებით ვლინდება. მაღალი რისკით ხასიათდება პაციენტები, რომლებსაც ანამნეზში გულის უკმარისობა, ან თირკმელების დაავადებები აღენიშნებათ. NSAID-ების ეს გვერდითი მოვლენა აქვეითებს ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების სასურველ ეფექტებს.



სურათი 36.12

პროსტაგლანდინების სინთეზის დათრგუნვის ეფექტი თირკმელებზე.
NSAIDs – ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები.



სურათი 36.13

სალიცილატების წამალთშორისი ურთიერთქმედება.

დ. ზეგავლენა გულზე: ასპირინის მსგავსი, COX-1-ის მიმართ ძალზე სელექციური პრეპარატები, აქვეითებს თრომბოქსანის (TXA₂) წარმოქმნას და დადებითად მოქმედებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე. ამის საპირისპიროდ, COX-2-ის მიმართ სელექციური პრეპარატები ზრდის კარდიოვასკულური გართულებების რისკს, სავარაუდოდ, პროსტაციკლინის (PGI₂) COX-2-ით განპირობებული სინთეზის დათრგუნვის გამო. კარდიოვასკულური გართულებები გულისხმობს მიოკარდიუმის ინფარქტისა და ინსულტის რისკს, რაც დამახასიათებელია ნებისმიერი NSAID-სთვის (გარდა ასპირინისა). აქედან გამომდინარე, პაციენტებს, რომელთაც კარდიოვასკულური რისკ ფაქტორი აღენიშნებათ NSAID (ასპირინის გარდა) შეზღუდულად უნდა მიიღონ, ხოლო NSAID-ის აუცილებლობის შემთხვევაში უპირატესობა ნაპროქსენს ენიჭება, რადგან ეს არასასურველი ეფექტი ამ პრეპარატს ყველაზე ნაკლებად აქვს გამოხატული. ზოგადად, NSAID-ები ინიშნება მაქსიმალურად დაბალი დოზითა და მინიმალური ხანგრძლივობით.

ე. სხვა არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ციკლოოქსიგენაზას ინჰიბიტორებია, ამიტომ ისინი პროსტაგლანდინების სინთეზს აქვეითებს, ლეიკოტრიენების სინთეზზე კი არ მოქმედებს. უფრო მეტიც, მათი გამოყენებისას წონასწორობა არაქიდონის მჟავას ლიპოქსიგენაზური ციკლისკენ იხრება, ამიტომ შესაძლოა, ლეიკოტრიენების სინთეზი გაიზარდოს კიდევ, რაც ასთმის მიმდინარეობის გამწვავებას იწვევს. ამ მიზეზის გამო, ასთმის პაციენტებში ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები დიდი სიფრთხილით ინიშნება. ცნს-ის მხრივ არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი, ყურებში შუილი (ტინიტუსი) და თავბრუსხვევა. პაციენტთა დაახლოებით 15%-ს ასპირინის მიმართ მგრძნობელობის მომატება აღენიშნება. ჭეშმარიტი ალერგიის სიმპტომებია ჭინჭრის ციება, ბრონქოკონსტრიქცია და ანგიოედემა. ძალზე იშვიათია ანაფილაქსიური შოკი. ასპირინის მიმართ ალერგიულ პაციენტებს NSAID-ები არ ენიშნებათ.

ვ. წამალთშორისი ურთიერთქმედება: სალიცილატების 80-90% პლაზმის ცილას (ალბუმინთან) უკავშირდება, ამიტომ სხვა წამლების მიერ ცილასთან შეკავშირების ადგილებიდან მათი გამოძევებისას იზრდება სალიცილატების თავისუფალი კონცენტრაცია. ალტერნატიულად, ასპირინისა და შეუძლია სხვა წამლების (მაგ., ვარფარინის, ფენიტოინის, ან ვალპროის მჟავას) კავშირის გაწყვეტა ცილასთან და ამ წამლების თავისუფალი კონცენტრაციის გაზრდა (სურათი 36.13).

ზ. ტოქსიკურობა: სალიცილატებით მოწამვლის მიმდინარეობა შესაძლოა იყოს ზომიერი და მძიმე. ზომიერს ეწოდება „სალიცილიზმი“ და მას ახასიათებს გულისრევა, ღებინება, ჰიპერვენტილაცია. თავის ტკივილი, კონფუზია, თავბრუსხვევა და ტინიტუსი. სალიცილატების მაღალი დოზებით გამოყენება იწვევს მძიმე მოწამვლას (**სურათი 36.9**), რომელსაც ახასიათებს მოუსვენრობა, დელირიუმი, ჰალუცინაციები, კრუნჩხვა, კომა, მეტაბოლური აციდოზი. სუნთქვის უკმარისობის განვითარების დროს მაღალია ლეტალობის რისკი. განსაკუთრებული რისკის წინაშე არიან ბავშვები, რადგან მათთვის სალიცილატის 10 გრ. სასიკვდილო დოზაა.

თ. ორსულობა: NSAID-ების უმრავლესობა, ორსულობის პირველი ორი ტრიმესტრის განმავლობაში, C რისკ-კატეგორიას მიეკუთვნება [შენიშვნა: ორსულობის პერიოდში, ანალგეზიური ან ანტიპირეტული ეფექტების საჭიროებისას უპირატესობა აცეტამინოფენს ენიჭება]. მესამე ტრიმესტრში მათი გამოყენება დაუშვებელია, ნაყოფის არტერიული სადინარის ნაადრევად დახურვის მაღალი რისკის გამო.

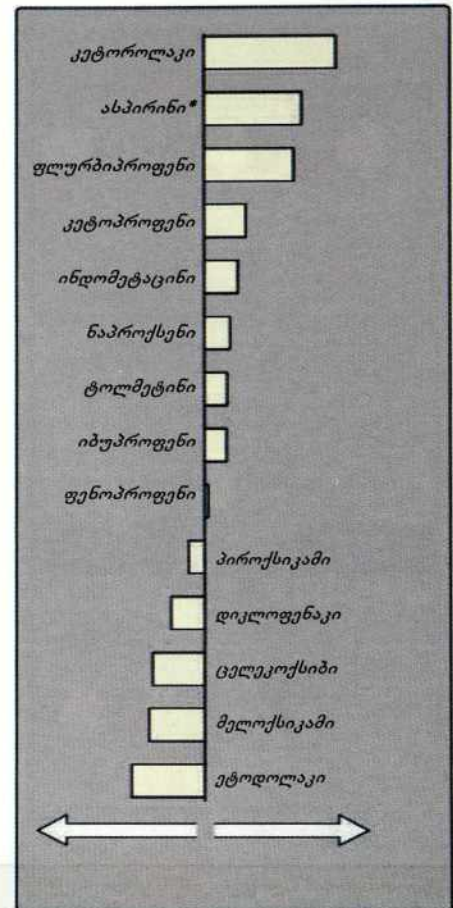
ბ. ცელეკოქსიბი

COX-2-ის სელექციურ ინჰიბიტორის ცელეკოქსიბს, COX-1-თან შედარებით, COX-2-ის მიმართ გაცილებით მაღალი აფინურობა ახასიათებს (**სურათი 36.14**). ასპირინის მიერ COX-1-ის ინჰიბირებისაგან განსხვავებით (რაც სწრაფია და შეუქცევადი), COX-2-ის ინჰიბირება შექცევადია.

1. თერაპიული გამოყენება: ცელეკოქსიბი რევმატიოიდული ართრიტისა და ოსტეოართრიტის სამკურნალოდ, აგრეთვე, მსუბუქი და ზომიერი ტკივილის დროს გამოიყენება. ცელეკოქსიბს ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების მსგავსი ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი ახასიათებს.

2. ფარმაკოკინეტიკა: ცელეკოქსიბი კარგად შეიწოვება ორალურად მიღების შემდეგ. იგი ლვიძლის ციტოქრომ P450 (CYP2C9) სისტემით მეტაბოლიზდება. ცელეკოქსიბი ფეკალურ მასებთან და შარდთან ერთად გამოიყოფა. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 11 საათია, ამიტომ იგი დღეში ერთხელ, ან ორჯერ ინიშნება. ლვიძლის ფუნქციის ზომიერი დაქვეითების დროს ცელეკოქსიბი ნაკლები დოზით გამოიყენება, ლვიძლისა და თირკმელების მძიმე დაზიანების შემთხვევაში კი, პრეპარატი არ ინიშნება.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: თავის ტკივილი, დისპეპსია, ფაღარათი და მუცლის ტკივილი ცელეკოქსიბის ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია. ასპირინის გარეშე, ცელეკოქსიბი, ნებისმიერი NSAID-თან შედარებით



სურათი 36.14

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების შედარებითი სელექციურობა ციკლოქსიგენაზას მიმართ. მონაცემებზე ნაჩვენებია მათი IC80-ის ფარდობა (ნაშლის კონცენტრაცია, რომელიც იწვევს ციკლოქსიგენაზას 80%-ის დათრგუნვას).

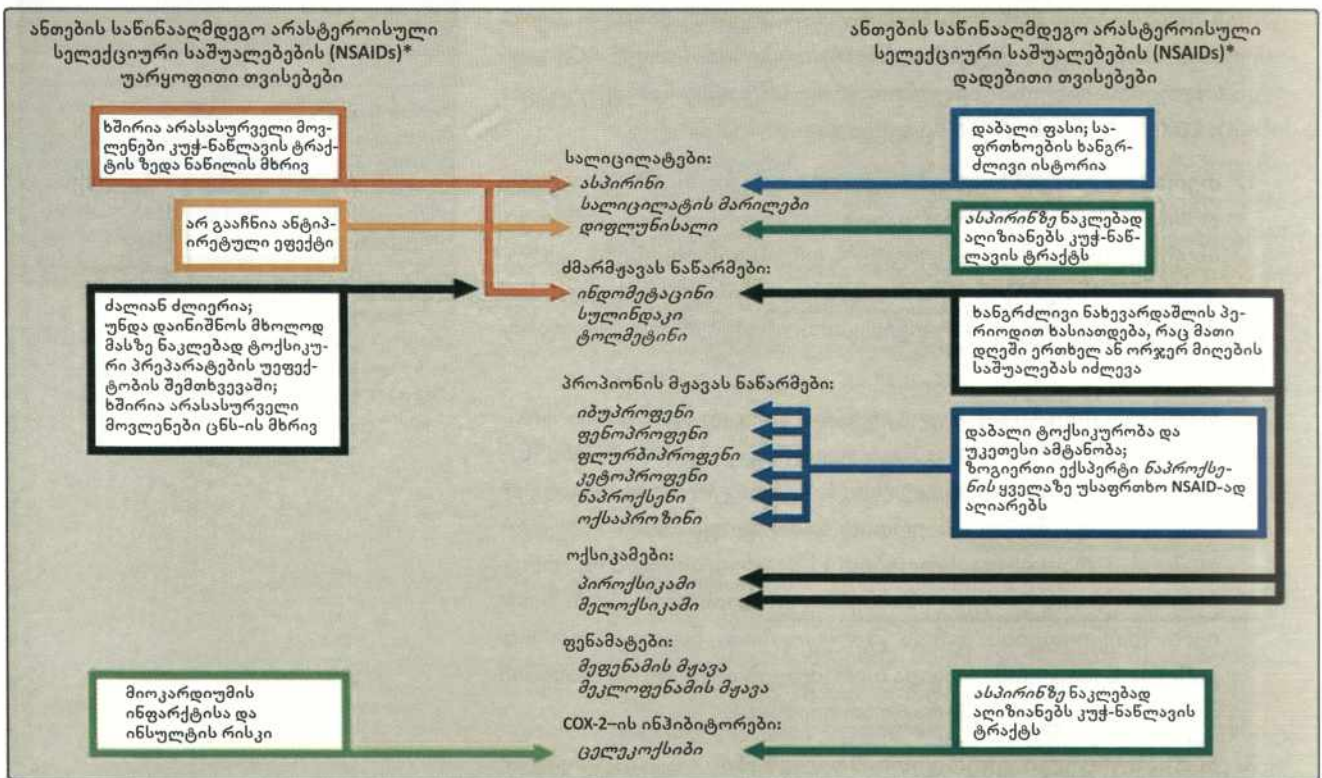
* ასპირინის დაბალი დოზები გაცილებით მეტად სელექციურია COX-1-ის მიმართ (IC₅₀), გრაფიკზე კი ასპირინის მაღალი დოზებია ასახული, რაც არ შეესაბამება ასპირინის არც გამოყენების ჩვენებას და არც მის სელექციურობას.

გაცილებით იშვიათად იწვევს სისხლდენასა და დისპეპსიას. თუმცა, მისი ეს დადებითი თვისება *ასპირინთან* ერთად გამოყენებისას იკარგება. აქედან გამომდინარე, *ცელეკოქსიბი* არ ენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებიც კარდიოვასკულური რისკის გამო იღებენ *ასპირინს*. სხვა NSAID-ების მსგავსად, *ცელეკოქსიბისაც* კარდიოვასკულური რისკი ახასიათებს. ანამნეზში სულფონამიდების მიმართ ალერგიული რეაქციების არსებობისას *ცელეკოქსიბი* ძალზე ფრთხილად გამოიყენება. სიფრთხილეა საჭირო ანამნეზში *ასპირინის* ან არასელექციური NSAID-ის მიმართ ანაფილაქტიკური რეაქციების არსებობისას, რადგან *ცელეკოქსიბიც* იმავე რეაქციებს იწვევს. CYP2C9 იზოენზიმის ინჰიბიტორები, როგორებიც არის *ფლუკონაზოლი* და *ფლუვასტატინი*, ზრდის *ცელეკოქსიბის* პლაზმისმიერ კონცენტრაციას.

სურათზე 36.15 შეჯამებულია ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების (NSAID) ცალკეული პრეპარატები დადებითი და უარყოფითი თერაპიული თვისებები.

IV. აცეტამინოფენი

აცეტამინოფენი (N-აცეტილ-p-ამინოფენოლი, ან APAP) აინჰიბირებს პროსტაგლანდინების სინთეზს ცნს-ში, ამიტომ ის მხოლოდ სიცხის დამწევი და ანალგეზიური ეფექტებით გამოირჩევა. იგი ნა-



სურათი 36.15

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAIDs). **ასპირინის* გარდა, ეს ფარმაკოლოგიური ჯგუფი ზრდის მიოკარდიუმის ინფარქტისა და ინსულტის რისკს.

კლებად მოქმედებს პერიფერიული ქსოვილების ციკლოქსიგენაზაზე (პერიფერიული ინაქტივაციის გამო), ამიტომ ძალზე სუსტი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტით ხასიათდება. აცეტამინოფენი საერთოდ არ მოქმედებს თრომბოციტების ფუნქციაზე, ამიტომ არ ზრდის სისხლდენის დროს. იგი არ მიეკუთვნება ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების (NSAID) ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს.

ა. თერაპიული გამოყენება

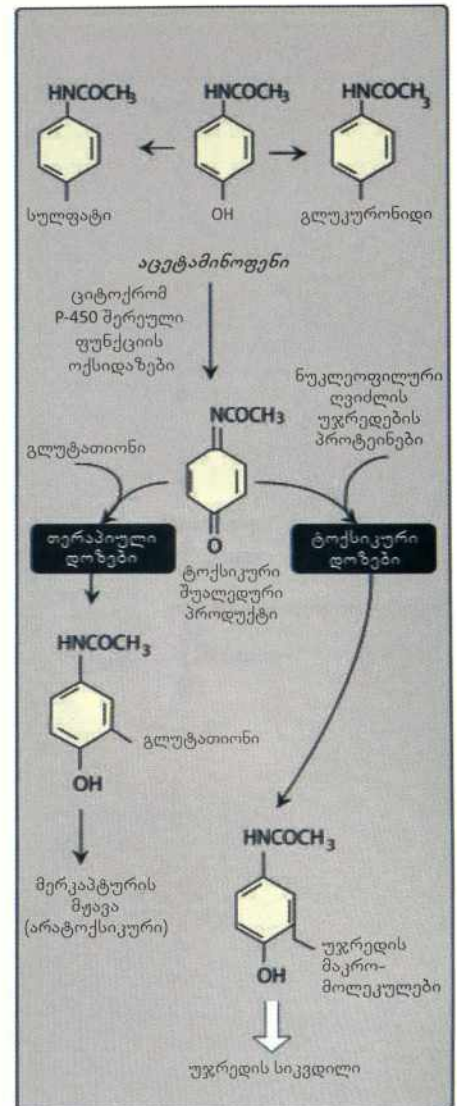
სიცხის დამწევი და ანალგეზიური ეფექტების თვალსაზრისით, აცეტამინოფენი NSAID-ების ძალზე ხელსაყრელი ჩამნაცვლებელია, განსაკუთრებით კი, სისხლდენისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ არასასურველი მოვლენების მაღალი რისკით მახასიათებელ იმ პაციენტებში, რომლებსაც არ ესაჭიროებათ NSAID-ების ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები. ბავშვებისთვის (ანალგეზიური/ანტიპირეტული ეფექტების საჭიროებისას) აცეტამინოფენი არჩევის პირველი რიგის პრეპარატია, განსაკუთრებით ვირუსული ინფექციების დროს (რადგან ასპირინის გამოყენებისას მაღალია „რეიეს სინდრომის“ რისკი).

ბ. ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღების შემდეგ აცეტამინოფენი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სწრაფად შეიწოვება. იგი ნაწლავების სანათურის უჯრედებსა და ჰეპატოციტებში მნიშვნელოვან პრესისტემურ ელიმინაციას ექვემდებარება. ჩვეულებრივ, ღვიძლში აცეტამინოფენი არააქტიურ გლუკურონიდებულ და სულფირებულ მეტაბოლიტებს წარმოქმნის. აცეტამინოფენის ნაწილი ჰიდროქსილდება, რის შედეგადაც ძალზე რეაქტიული მეტაბოლიტი, N-აცეტილ-p-ბენზოქინონიმინი (NAPQI) წარმოიქმნება. იგი სულფჰიდრილურ ჯგუფებთან ურთიერთქმედებს და აზიანებს ღვიძლს. აცეტამინოფენის ნორმალური დოზების გამოყენებისას NAPQI ურთიერთქმედებს ღვიძლში წარმოქმნილი გლუტათიონის სულფჰიდრილურ ჯგუფებთან და არატოქსიკურ ნაერთებს წარმოქმნის (სურათი 36.16). აცეტამინოფენი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. ხელმისაწვდომია აცეტამინოფენის ინტრავენური და რექტალური ფორმები.

გ. არასასურველი მოვლენები

ნორმალური თერაპიული დოზებით გამოყენებისას აცეტამინოფენს არასასურველი მოვლენები თითქმის არ ახასიათებს. მისი მაღალი დოზებით მიღებისას იფიქტება გლუტათიონის მარაგი და გროვდება აცეტამინოფენის რეაქტიული მეტაბოლიტი, NAPQI. იგი ღვიძლის ცილების სულფჰიდრილურ ჯგუფებს კოვალენტური კავშირებით უკავშირდება (სურათი 36.16), რაც იწვევს სიცოცხლისთვის მეტად საშიშ მდგომარეობას, ღვიძლის ნეკროზს. აცეტამინოფენის ჰეპატოტოქსიკურობის რისკი განსაკუთრებით მაღალია ღვიძლის დაავადებების



სურათი 36.16

აცეტამინოფენის მეტაბოლიზმი.

ან ვირუსული ჰეპატიტის დროს, აგრეთვე ალკოჰოლის მუდმივი მომხმარებლებისთვის [შენიშვნა: *N*-აცეტილციკლინი შეიცავს სულფჰიდრილურ ჯგუფებს და ტოქსიკურ მეტაბოლიტს (NAPQI-ს) მათთან ურთიერთქმედების უნარი აქვს, ამიტომ იგი ანტიდოტის სახით გამოიყენება *აცეტამინოფენის* დოზის გად-აჭარბების შემთხვევაში (იხ. 48-ე თავი)]. ღვიძლის მძიმე დაზიანების დროს *აცეტამინოფენი* არ ინიშნება.

V. დაავადების მამოდიფიცირებალი ანტირევმატიული საშუალებები (DMARDs)

დაავადების მამოდიფიცირებალი ანტირევმატიული საშუალებები (DMARDs) რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო პრეპარატებია. ისინი აფეხებს დაავადების მიმდინარეობას, ხელს უწყობს რემისიას და ამცირებს სახსრებისა და დაზიანებული ქსოვილების დესტრუქციას. ამ ჯგუფის პრეპარატებით მკურნალობის დაწყება საჭიროა რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზის დასმიდან 3 თვეში, დაავადების პროგრესირების ადრეულ სტადიაზე შეჩერების მიზნით. რევმატოიდული ართრიტის სიმპტომური მკურნალობისათვის ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები და კორტიკოსტეროიდები გამოიყენება.

ა. წამლის შერჩევა

დაავადების მამოდიფიცირებალი ანტირევმატიული საშუალებების ეფექტურობა და უსაფრთხოება პაციენტთაშორისი ვარიაბელობით ხასიათდება, ამიტომ ზოგჯერ საჭირო ხდება სხვადასხვა წამლის გამოცდა. დაავადების დაბალი აქტივობის შემთხვევაში დასაშვებია მკურნალობის დაწყება მონოთერაპიით (*მეთოტრექსატი*, *ლეფლუნომიდი*, *ჰიდროქსიკლოროკინი* ან *სულფასალაზინი*). დაავადების ზომიერი ან მაღალი აქტივობის, ან მონოთერაპიით არაადეკვატური შედეგის მიღების შემთხვევაში კი მკურნალობა იცვლება ან მეთოტრექსატით და ერთ-ერთი DMARDs-ის კომბინაციით, ან კი, TNF-ის საწინააღმდეგო საშუალებებით (*ადალიმუმები*, *ცერტოლიზუმები*, *ეტანერცეპტი*, *გოლიმუმები* და *ინფლიქსიმები*). დაავადების უფრო შორს წასული ფორმების სამკურნალოდ რეკომენდებულია სხვა ბიოლოგიური თერაპია (მაგ.: *აბატაცეპტი*, *რიტუქსიმები*). ამ საშუალებების უმრავლესობა ორსულებს არ ენიშნება.

ბ. მეთოტრექსატი

რევმატოიდული და ფსორიაზული ართრიტების მკურნალობის ქვაკუთხედია *მეთოტრექსატი* მონოთერაპია, ან მისი კომბინირებულად გამოყენება სხვა წამლებთან. ფოლის მჟავას ანტაგონისტი *მეთოტრექსატი* აინჰიბირებს ციტოკინების წარმოქმნასა და პურინული ნუკლეოტიდების ბიოსინთეზს, ამიტომ ის იმუნოსუპრესიული და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტებით ხასიათდება. იგი დაავადებაში ჩართულ სახსრებში ახალი ერო-

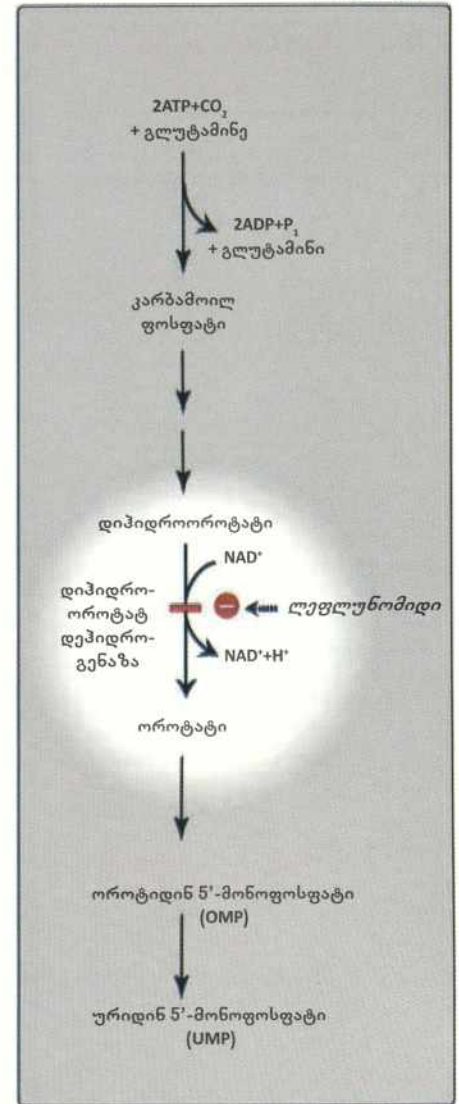
ზიების წარმოშობასაც უშლის ხელს. *მეთოტრექსატის* ეფექტურობის გამოვლენას 3-6 კვირა ესაჭიროება. *მეთოტრექსატის* მაქსიმალური დოზების არაეფექტურობის შემთხვევაში, რეკომენდებულია მკურნალობის კურსში სხვა DMARD-ის ჩართვა. *მეთოტრექსატის* არასასურველი გვერდითი მოვლენების პრევენციის მიზნით, იგი დაბალი დოზებით ინიშნება (გაცილებით უფრო დაბალი დოზებით, ვიდრე სიმსივნეების მკურნალობისას) და უფრო იშვიათად მიიღება (კვირაში ერთხელ). ლორწოვანი გარსის დაწყლულება და ლებინება *მეთოტრექსატის* დაბალი დოზების ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია. *მეთოტრექსატის* მუდმივი გამოყენებისას ვლინდება ციტოპენია (სისხლის თეთრი უჯრედების რაოდენობის შემცირება), ღვიძლის ციროზი და პნევმონიის მსგავსი მწვავე სინდრომი [შენიშვნა: *მეთოტრექსატის* შემდეგ *ლეიკოვერინის* (ფოლინის მჟავა) დღეში ერთხელ მიღება ამცირებს *მეთოტრექსატის* არასასურველი მოვლენების ინტენსივობას. ფართოდ გავრცელებული ერთ-ერთი მეთოდია *მეთოტრექსატისგან თავისუფალ* დღეებში ფოლის მჟავას გამოყენება]. რეკომენდებულია ღვიძლის ფერმენტებისა და პერიფერიული სისხლის სრული სურათის მონიტორინგი, აგრეთვე, ინფექციის ნიშნებისა და სიმპტომების დროულად აღმოჩენა.

გ. ჰიდროქსიკლოროქინი

ჰიდროქსიკლოროქინი ზომიერი მიმდინარეობის რევმატოიდული ართრიტის ადრეულ სტადიაზე ინიშნება, *მეთოტრექსატთან* ერთად. *ჰიდროქსიკლოროქინი* ნითელი მგლურასა და მალარიის სამკურნალოდაც გამოიყენება. ავტოიმუნური დაავადებების მიმდინარეობაზე *ჰიდროქსიკლოროქინის* მოქმედების მექანიზმი უცნობია. მისი ეფექტების გამოვლენას 6 კვირიდან – 6 თვემდე პერიოდი ესაჭიროება. დაავადების მამოდიფიცირებელ ანტირევმატიულ საშუალებებს შორის *ჰიდროქსიკლოროქინი* ყველაზე ნაკლებად მოქმედებს ღვიძლსა და იმუნურ სისტემაზე. იგი აზიანებს თვალს და ინვესს შეუქცევად ცვლილებებს ბადურაზე, აგრეთვე, წარმოქმნის დეპოზიტებს რქოვანაში. მას ცნს-ისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ არასასურველი მოვლენებიც ახასიათებს. *ჰიდროქსიკლოროქინი* უცვლის ფერს კანს და ინვესს გამონაყარს.

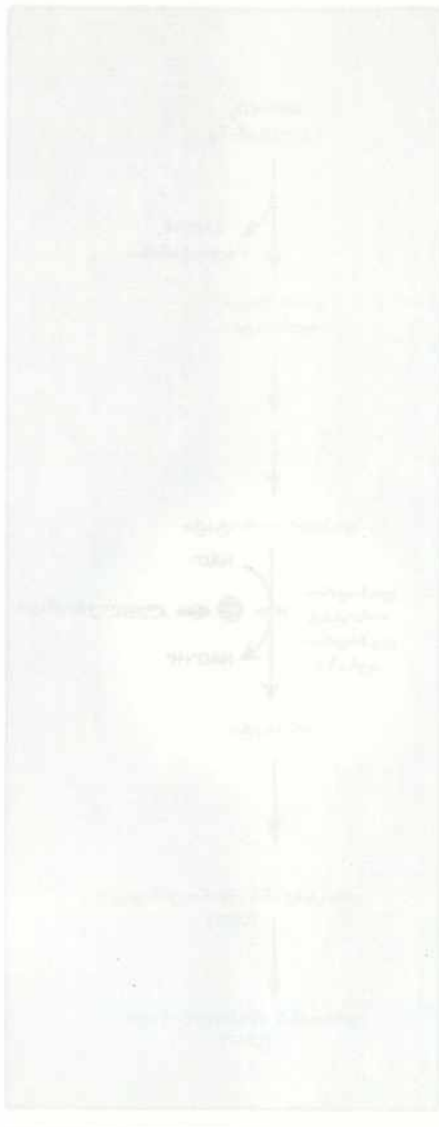
დ. ლეფლუნომიდი

იმუნომამოძლიერებელი საშუალება *ლეფლუნომიდი* მოქმედებს დიჰიდროოროტატ დეჰიდროგენაზაზე და აჩერებს აუტოიმუნოლიმფოციტების წარმოქმნას. გააქტიურებული ლიმფოციტების პროლიფერაცია დმნ-ის უწყვეტ სინთეზს საჭიროებს. პირიმიდინები და პურინები დმნ-ის სამშენებლო მასალაა, დიჰიდროოროტატ დეჰიდროგენაზა კი აუცილებელი ფერმენტია პირიმიდინის სინთეზისთვის. ბიოტრანსფორმაციის შემდეგ *ლეფლუნომიდი* შექცევადად აინჰიბირებს დიჰიდროოროტატ დეჰიდროგენაზას (სურათი 36.17). იგი



სურათი 36.17

ლეფლუნომიდის მოქმედების მექანიზმი.



რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო საშუალებაა. ინიშნება *მეთოტრექსატთან* ერთად, ან მის გარეშე. თავის ტკივილი, ფალარათი და გულისრევა *ლეფლუნომიდის* ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია. სხვა გვერდითი მოვლენებია სხეულის წონის დაქვეითება, ალერგიული რეაქციები (გრიპის მსგავსი სინდრომი და გამონაყარი), ალოპეცია და ჰიპოკალემია. ჰეპატოტოქსიკურობის რისკის გამო, ღვიძლის დაავადებების დროს *ლეფლუნომიდის* დანიშვნა რეკომენდებული არ არის. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია ღვიძლის ფერმენტებისა და პერიფერიული სისხლის სრული სურათის მონიტორინგი, აგრეთვე, ინფექციის ნიშნებსა და სიმპტომების დროულად აღმოჩენა.

ე. მინოციკლინი

DMARDs-ს ეკუთვნის ტეტრაციკლინების ჯგუფის ანტიბიოტიკი *მინოციკლინი*. მიუხედავად იმისა, რომ *მინოციკლინი* რევმატოიდული ართრიტის ნაადრევი სტადიის სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა, ის არ არის პირველი რიგის სამკურნალო პრეპარატი. *მინოციკლინი* მონოთერაპიის სახით, ან სხვა DMARDs-თან კომბინირებულად ინიშნება.

ვ. სულფასალაზინი

სულფასალაზინი რევმატოიდული ართრიტის ზომიერი მიმდინარეობის დროს, ნაადრევ სტადიაზე ინიშნება, *მეთოტრექსატთან* და/ან *ჰიდროქსიკლოროკინთან* ერთად. მისი ეფექტი 1-3 თვეში ვლინდება. *სულფასალაზინის* გამოყენება ასოცირებულია ლეიკოპენიასთან, მოქმედების მექანიზმი (რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო) უცნობია.

ზ. გლუკოკორტიკოიდები

გლუკოკორტიკოიდები (იხ. 27-ე თავი) ანთების სანინალმდეგო ძლიერი საშუალებებია. რევმატოიდული ართრიტის დროს ისინი, ერთი მხრივ, სიმპტომური მკურნალობის მიზნით გამოიყენება, მეორე მხრივ, კი დროის გასახანგრძლივებლად DMARDs-ის ეფექტის გამოვლენამდე. რეკომენდებულია გლუკოკორტიკოიდების დოზის დაქვეითება პერიოდულად, ზოგჯერ კი მიღების შეწყვეტაც, გლუკოკორტიკოიდების ხანგრძლივ გამოყენებასთან ასოცირებული არასასურველი მოვლენების პრევენციის მიზნით.

VI. რევმატოიდული ართრიტის ბიოლოგიური თერაპია

რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში დიდ როლს ასრულებს პროანთებითი ციტოკინები, IL-1 და TNF- α . სინოვიალური მაკროფაგებისმიერი სეკრეციის შემდეგ IL-1 და TNF- α ასტიმულირებს სინოვიალურ უჯრედებს. ეს უჯრედები იწყებს პროლიფერაციას და კოლაგენაზას სინთეზს. ფერმენტი კოლაგენაზა აზი-

ნებს ხრტილს, პროვოცირებს ძვლის რეზორბციას და თრგუნავს პროტეოგლიკანის სინთეზს. TNF- α -ს ინჰიბიტორები (*ადალიმუმ-აბი, ცერტოლიზუმაბი, ეტანერცეპტი, გოლიმუმაბი*, და *ინფლიქსიმაბი*) ამცირებს რევმატოიდული ართრიტის სიმპტომების ინტენსივობას, სტრუქტურული დაზიანების პროგრესირებას და აუმჯობესებს ფიზიკურ ფუნქციას. კლინიკური გაუმჯობესება მკურნალობის დაწყებიდან 2 კვირაში ვლინდება. DMARDs-ის მგავსად, მკურნალობის გაგრძელების ან შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღება მხოლოდ მკურნალობის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ შეიძლება. TNF- α -ს ერთ-ერთი ინჰიბიტორით მკურნალობის უეფექტობის შემთხვევაში, მკურნალობა იცვლება და გრძელდება TNF- α -ს სხვა ინჰიბიტორით, ან არა-TNF ბიოლოგიური თერაპიით (*აბატაცეპტი, რიტუქსიმაბი, ტოცილიზუმაბი, ტოფაციტინიბი*). TNF- α -ს ინჰიბიტორებთან ერთად დასაშვებია ნებისმიერი DMARDs-ის გამოყენება, არა-TNF ბიოლოგიური თერაპიის გარდა (ინფექციის განვითარების მაღალი რისკის გამო).

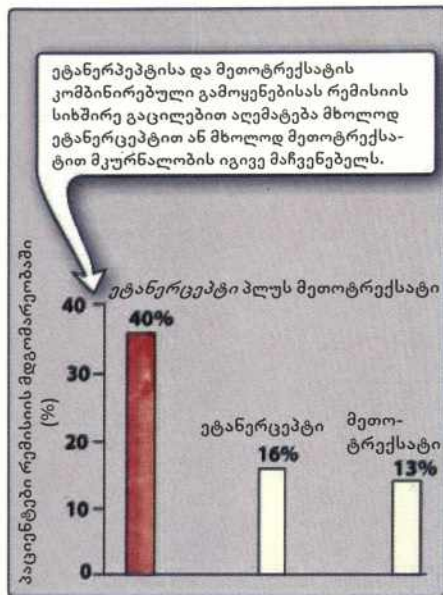
TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდი ინფექციის (ტუბერკულოზი და სეფსისი, აგრეთვე, ოპორტუნისტული სოკოვანი ინფექცია) განვითარების რისკით ხასათდება. შესაძლოა, გამოვლინდეს პანციტოპენია. TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდში დაუშვებელია ცოცხალი ვაქცინის გამოყენება. სიფრთხილეა საჭირო გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტთა მკურნალობისას, რადგან TNF- α -ს ინჰიბიტორები იწვევს და ან/აუარესებს გულის უკმარისობის მიმდინარეობას. TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდში აღწერილია ლიმფომისა და სხვა სიმსივნეების შემთხვევები. TNF- α -ს ინჰიბიტორებისა და სხვა ბიოლოგიური მკურნალობის დახასიათება განხილულია ქვემოთ.

ა. ადგილიმუმაბი

რეკომბინანტული მონოკლონური ანტისხეული ადალიმუ-
მაბი უკავშირდება TNF- α -ს, ხელს უშლის ზედაპირულ უჯრე-
დებთან მის ურთიერთქმედებას და აკარგვინებს TNF- α -ს ენ-
დოგენურ აქტივობას. ადალიმუმაბი ზომიერი და მძიმე მიმდინ-
არეობის რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ გამოი-
ყენება (მონოთერაპიის სახით ან მეთოტრექსატთან ერთად),
აგრეთვე, რეკომენდებულია მისი მოხმარება ფსორიაზული არ-
თრიტის, მანკილოზირებული სპონდილიტის და კრონის დაა-
ვადების დროს. ორგანიზმში ადალიმუმაბი შეჰყავთ კანქვეშ,
კვირაში ერთხელ, ან ორ კვირაში ერთხელ. იგი ინვევს თავის
ტკივილს, გულისრევას, აგრანულოციტოზს, გამონაყარს, ინ-
ექციის ადგილობრივ რეაქციებს, ზრდის ინფექციების რისკს
(მაგ.: საშარდე გზების, ზედა სასუნთქი გზების და სინუსიტის).

ბ. ცერტოლიზუმაზ პეგოლი

TNF- α -ის უნიკალური ბლოკატორი ცერტილიზუმაბი შეიცავს ჰუმანიზირებული ანტისხეულების Fab ფრაგმენტს და TNF- α -ის ბიოლოგიური მოქმედების ძლიერი გამანეიტრალებელი საშუალებაა. იგი კომბინირებულია პოლიეთილენ გლი-



სურათი 36.18

რევმატოიდული ართრიტის რემისიის სიხშირე მკურნალობიდან 1 წლის შემდეგ.

კოლთან (პეგილებული) და 2 კვირაში ერთხელ გამოიყენება, კანქვეშა ინექციის სახით. მას ადალიმუმაბის მსგავსი გამოყენების ჩვენებები და არასასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს.

გ. ეტანერცეპტი

გენეტიკური ინჟინერიის შედეგად მიღებული ხსნადი, რეკომბინანტული, ადამიანის რეცეპტორის ჰიბრიდული ცილა ეტანერცეპტი უკავშირდება TNF- α -ს და ხელს უშლის მის ურთიერთქმედებას ზედაპირულ რეცეპტორებთან. იგი ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ ინიშნება (მონოთერაპიის სახით ან მეთოტრექსატთან ერთად). მისი გამოყენება რეკომენდებულია ფსორიაზისა და მანკილოზირებული სპონდილიტის დროსაც. დაავადების პროგრესირების შეჩერების, ფუნქციის გაუმჯობესებისა და რემისიის მიღწევის თვალსაზრისით (სურათი 36.18). ეტანერცეპტისა და მეთოტრექსატის კომბინირებული გამოყენება გაცილებით ეფექტურია, ვიდრე მათი ცალკე-ცალკე მოხმარება. ეტანერცეპტი კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება, კვირაში ორჯერ. ჩვეულებრივ, პრეპარატს პაციენტები კარგად ეგუებიან. TNF- α -ის ინჰიბიტორების მსგავსად, ეტანერცეპტიც ზრდის ინფექციის, სინსინისა და გულის უკმარისობის რისკს.

დ. გოლიმუმები

გოლიმუმები ანეიტრალებს TNF- α -ის ბიოლოგიურ აქტივობას, მასთან შეკავშირებისა და ზედაპირულ რეცეპტორებთან მისი ურთიერთქმედების ინჰიბირების გზით. იგი კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება, თვეში ერთხელ, მეთოტრექსატთან, ან არაბიოლოგიურ სხვა DMARD-თან ერთად. გოლიმუმები ზრდის ღვიძლის ენზიმებს. ქრონიკულ მატარებლებში შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰეპატიტ-B-ს რეაქტივაცია. TNF- α -ის სხვა ინჰიბიტორების მსგავსად, ეტანერცეპტიც ზრდის სინსინისა და სერიოზული ინფექციის რისკს.

ე. ინფლიქსიმაბი

ქიმურული მონოკლონური ანტისხეული ინფლიქსიმაბი ადამიანისა და თავის რეგიონებისაგან შედგება. ანტისხეული სპეციფიკურად უკავშირდება TNF- α -ს და ხელს უშლის მის ურთიერთქმედებას რეცეპტორებთან. მეთოტრექსატის მონოთერაპიის არაეფექტურობის შემთხვევაში მკურნალობის კურსში ინფლიქსიმაბის რთავენ. პრეპარატის სანინალმდეგო ანტისხეულების განვითარებისა და მისი ეფექტურობის დაქვეითების გამო, ინფლიქსიმაბით მონოთერაპია რეკომენდებული არ არის. ფსორიაზული ნადები და ართრიტი, წყლულოვანი კოლიტი, მანკილოზირებული სპონდილიტი და კრონის დაავადება ინფლიქსიმაბის დამატებითი გამოყენების ჩვენებებია. ინფლიქსიმაბი ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება 8 კვირაში ერთხელ. ინფუზიის რეაქციებია ცხელება, შემცივნება,

ქავილი და ჭინჭრის ციება. აღწერილია აგრეთვე ინფექციების (მაგ.: პნევმონია, ცელულიტი და ლატენტური ტუბერკულოზის გააქტივება), ლეიკოპენიისა და ნეიტროპენიის შემთხვევები.

ვ. აბატაცეპტი

T ლიმფოციტების გააქტიურებას ორი რეაქცია ესაჭიროება: 1) ანტიგენის შემცველი უჯრედის (მაკროფაგი ან B უჯრედები) ურთიერთქმედება T უჯრედის რეცეპტორთან; 2) ანტიგენის შემცველი უჯრედის CD80/CD86 ცილის ურთიერთქმედება T უჯრედის CD28-თან. *აბატაცეპტი* ხსნადი რეკომბინანტული ჰიბრიდული ცილაა, რომელიც კონსურენციას უწევს CD28-ს და არ აძლევს მას CD80/CD86-სთან შეკავშირების საშუალებას, რითიც ხელს უშლის T უჯრედების გააქტიურებას. *აბატაცეპტი* ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ გამოიყენება, DMARD-ით და TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის უეფექტობის შემთხვევაში. *აბატაცეპტი* ინტრავენური ინფუზიის სახით ინიშნება 4 კვირაში ერთხელ. მისი ხშირი არასასურველი მოვლენებია თავის ტკივილი, ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები, ნაზოფარინგიტი და გულისრევა. სერიოზული ინფექციის მაღალი რისკის გამო, TNF- α -ის ინჰიბიტორებთან ერთად *აბატაცეპტის* გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

ზ. რიტუქსიმაბი

სრულყოფილი იმუნური პასუხი ძვლის ტვინის B ლიმფოციტებზეა დამოკიდებული. თუმცა, რევმატოიდული ართრიტის დროს B უჯრედები სინოვიუმში ანთებით პროცესს ინარჩუნებს, რადგან 1) აქტიურებს T ლიმფოციტებს, 2) იმუშავებს აუტოანტისხეულებსა და რევმატოიდულ ფაქტორს და 3) აწარმოებს პროანთებად ციტოკინებს, TNF- α -სა და IL-1-ს. გენეტიკური ინჟინერიით მიღებული თავი/ადამიანის ქიმერული მონოკლონური ანტისხეული *რიტუქსიმაბი* ნორმალური და პათოგენური B ლიმფოციტების ზედაპირზე ლოკალიზებული CD20-ის სანინალმდეგოდ არის მიმართული. იგი იწვევს B უჯრედების გამოფიტვას. *რიტუქსიმაბი* მეთოტრექსატთან ერთად გამოიყენება ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ, TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში. იგი ინტრავენური ინფუზიის სახით ინიშნება 16-24 კვირაში ერთხელ. ინფუზიით განპირობებული მძიმე რეაქციების შესამცირებლად, ინფუზიამდე 30 წთ-ით ადრე საჭიროა მეთილპრედნიზოლონის მიღება. ინფუზიის რეაქციები (ურტიკარია, ჰიპოტენზია და ანგიოედემა) ყველაზე ხშირი გართულებაა და როგორც წესი, პირველი ინფუზიის დროს ვლინდება.

თ. ტოსილიზუმაბი

მონოკლონური ანტისხეული *ტოსილიზუმაბი* IL-6-ის რეცეპტორის ინჰიბიტორია. იგი ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის

რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ გამოიყენება ინტრავენური ინფუზიის სახით, 4 კვირაში ერთხელ, ან მონოთერაპიის სახით, ან *მეთოტრექსატთან*, ან არაბიოლოგიურ სხვა DMARD-თან ერთად.

ი. ტოფასიტინაბი

იმუნური უჯრედები ანთების მედიატორების უჯრედულ მემბრანებთან დაკავშირების შემდეგ აქტიურდება. უჯრედშიდა ფერმენტები, იანუს კინაზები, ამ პროცესის მოდულატორებია. ციტოკინები, ზრდის ფაქტორი, ინტერფერონები, ინტერლეიკინები და ერითროპოეტინი ააქტიურებს იანუს კინაზებს, შესაბამისად, იმუნურ სისტემასაც. *ტოფასიტინაბი* იანუს კინაზას ორალური ინჰიბიტორია. იგი *მეთოტრექსატის* არაეფექტურობის, ან აუტანლობის დროს ინიშნება, ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ. *ტოფასიტინაბის* მეტაბოლიზმი CYP3A4-ით ხორციელდება, ამიტომ ამ იზოენზიმის ინჰიბიტორებთან ან ინდუქტორებთან ერთად გამოყენებისას აუცილებელია დოზის კორექცია. ანემიის რისკის გამო, *ტოფასიტინაბით* მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა პერიფერიული სისხლის სურათის შემოწმება, რადგან პაციენტის ჰემოგლობინის მაჩვენებელი 9გ/დლ-ზე მაღალი უნდა იყოს, ხოლო ლიმფოციტებისა და ნეიტროფილების მაჩვენებლები კი ნორმის ფარგლებს არ უნდა სცდებოდეს. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია პერიფერიული სისხლის სურათის პერიოდული მონიტორინგი. *ტოფასიტინაბით* მკურნალობა ზრდის მეორადი სიმსივნეების, ოპორტუნისტული ინფექციის, თირკმელებისა და ღვიძლის დისფუნქციის რისკს.

კ. ანაკინრა

ანთებადი სტიმულის საპასუხოდ გამომუშავდება IL-1, რომელიც მრავალი იმუნოლოგიური პასუხის მედიატორია – იგი ხელს უწყობს ხრტილის დეგრადაციას და ასტიმულირებს ძვლის რეზორბციას. *ანაკინრა* IL-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტია. ის ერთი ან მეტი DMARD-ის არაეფექტურობის დროს გამოიყენება ზომიერი და მძიმე მიმდინარეობის რევმატოიდული ართრიტის სიმპტომური მკურნალობისთვის. *ანაკინრათი* მკურნალობა ასოცირებულია ნეიტროპენიასთან, ამიტომ იგი იშვიათად ინიშნება.

VII. პოდაგრის სამკურნალო საშუალებები

პოდაგრა მეტაბოლური დარღვევაა. მას ჰიპერურიკემია ახასიათებს (შარდმჟავას დონის გაზრდა სისხლში). ჰიპერურიკემია განაპირობებს შარდმჟავა ნატრიუმის კრისტალების ჩალაგებას ქსოვილებში, განსაკუთრებით სახსრებსა და თირკმელებში. ჰიპერურიკემია ყოველთვის არ იწვევს პოდაგრას, მაგრამ პოდა-

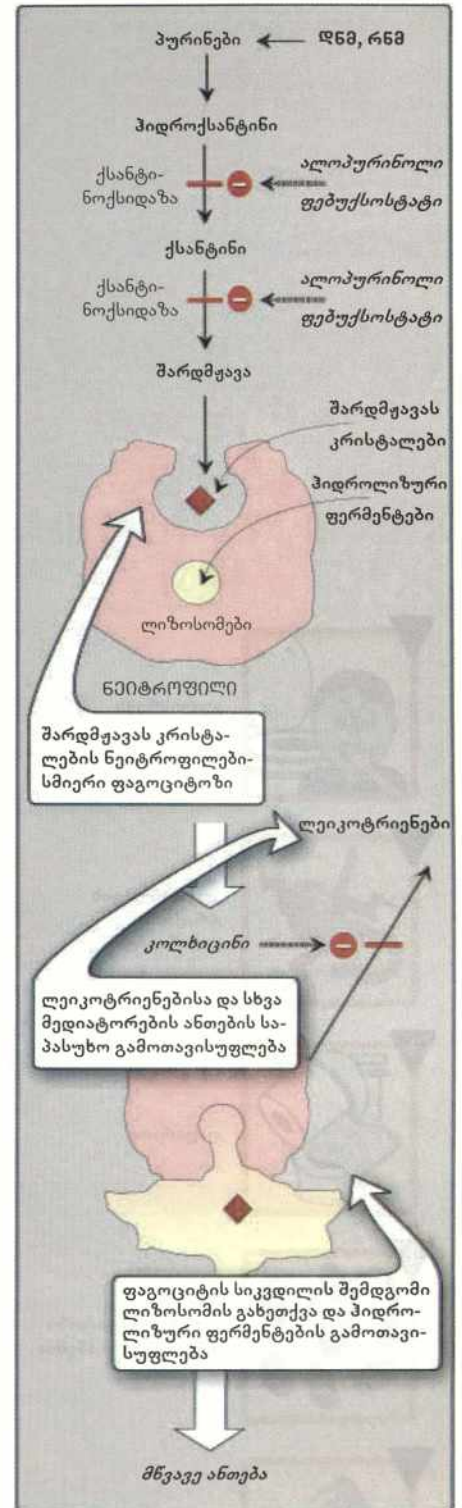
გრის ნებისმიერი შემთხვევა ჰიპერურიემით მიმდინარეობს. შარდმჟავა მარილების კრისტალების დეპოზიცია ხელს უწყობს ანთებადი პროცესის განვითარებას შარდმჟავას კრისტალების შთანთქმელი გრანულოციტების ინფილტრაციით (**სურათი 36.19**). ჰიპერურიემიის მიზეზია შარდმჟავას ჭარბ პროდუქციასა და/ან თირკმელების მიერ შარდმჟავას ელიმინაციას შორის წონასწორობის დარღვევა. პოდაგრის მკურნალობის სტრატეგიებია სისხლში შარდმჟავას გაჯერებად ნერტილზე (6 მგ/დღ) დაბალი დონის შენარჩუნება და შარდმჟავა მარილების კრისტალების დეპოზიციის პრევენცია. ამ მიზნების მისაღწევად გამოიყენება შარდმჟავას სინთეზის ინჰიბიტორები, ან შარდმჟავას ექსკრეციის მატების მაპროვოცირებელი საშუალებები.

ა. მწვავე პოდაგრის სამკურნალო საშუალებები

პოდაგრის მწვავე შეტევის პროვოცირება მრავალი მიუხეობით ხდება, მათ შორის ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარების გამო, პურინებით მდიდარი საკვების მიღებითა და თირკმელების დაავადებების არსებობისას. პოდაგრული მწვავე ართრიტის სამართავად ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAID), კორტიკოსტეროიდები და კოლხიცინი გამოიყენება. მიუხედავად იმისა, რომ ანთების საწინააღმდეგო ნებისმიერი არასტეროიდული საშუალება ტკივილისა და ანთების საწინააღმდეგო მსგავსი ეფექტებით ხასიათდება, კლასიკურ არჩევის პრეპარატად მაინც *ინდომეტაციინი* ითვლება. მწვავე მდგომარეობის დროს მიზანშეწონილია კორტიკოსტეროიდების სახსარშიდა (ინტრარარტიკულური) ინექცია (როდესაც პროცესში ჩართულია ერთი ან ორი სახსარი). პროცესში მრავალი სახსრის ჩართვის შემთხვევაში რეკომენდებულია კორტიკოსტეროიდებით სისტემური თერაპია. თუ ანამნეზში პაციენტს პოდაგრის მწვავე შეტევა წელიწადში ორჯერ აღენიშნება, ან ანამნეზში მითითებულია თირკმელების დაავადებები, შარდკენჭოვანი დაავადება, აგრეთვე, სახსრებში, ძვლებში, ხრტილსა და სხვა სტრუქტურებში შარდმჟავა მარილების კრისტალების არსებობა, მაშინ მიზანშეწონილია პროფილაქტიკური მკურნალობა შარდმჟავას დამაქვეითებელი პრეპარატებით.

ბ. ქრონიკული პოდაგრის სამკურნალო საშუალებები

შარდმჟავას დამაქვეითებელი საშუალებებით ქრონიკული პოდაგრის პროფილაქტიკური მკურნალობის მიზანია დაავადების გართულებების პრევენცია და შეტევების გაიშვიათება. მკურნალობის სტრატეგიებია ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბიტორებით შარდმჟავას სინთეზის დათრგუნვა, ან ურიკოზურული საშუალებებით შარდმჟავას ექსკრეციის მომატება. პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებებია შარდმჟავას კონცენტრაციის დამაქვეითებლები – ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბიტორები (*ალოპურინოლი, ფებუქსოსტატი*). ამ ჯგუფის პრეპარატების



სურათი 36.19

შარდმჭავას როლი პოდაგრული ანთების შემთხვევაში.

უეფექტობის ან აუტანლობის შემთხვევაში ურიკოზურული საშუალებები (*პრობენეციდი*) ინიშნება [შენიშვნა: შარდმჟავას შრატისმიერი კონცენტრაციის მკვეთრი ცვლილების გამო, შარდმჟავას დამაქვეითებლებით მკურნალობის დაწყებამ შესაძლოა, გაამწვავოს დაავადების მიმდინარეობა. ამის გამო, შარდმჟავას დამაქვეითებლებთან ერთად უნდა დაინიშნოს პოდაგრის მწვავე შეტევის პროფილაქტიკური საშუალებები (*კოლხიციინის* დაბალი დოზა, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, ან კორტიკოსტეროიდები), მინიმუმ 6 თვით].

გ. კოლხიციინი

მცენარეული ალკალოიდი *კოლხიციინი* პოდაგრის მწვავე შეტევის სამკურნალო საშუალებაა. მას არც ურიკოზურული და არც ანალგეზიური თვისებები არ გააჩნია, თუმცა პოდაგრის მწვავე შეტევის დროს ტკივილებს აყუჩებს.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** *კოლხიციინი* უკავშირდება მიკროტუბულების ცილას, ტუბულინს, და ხელს უწყობს მის დეპოლიმერიზაციას, რაც არღვევს უჯრედულ ფუნქციებს, მაგ.: გრანულოციტების მობილურობას. აქედან გამომდინარე, *კოლხიციინი* ხელს უშლის დაზიანების კერაში გრანულოციტების მიგრაციას. გარდა ამისა, უკავშირდება მიტოზურ თითისტარს და თრგუნავს უჯრედების გაყოფას.

2. **თერაპიული გამოყენება:** *კოლხიციინი* მხოლოდ პოდაგრის სპეციფიკური ანთების საწინააღმდეგო ეფექტით ხასიათდება და პოდაგრის მწვავე შეტევის დროს, 12 საათში ხსნის ტკივილს [შენიშვნა: ეფექტის მისაღწევად, *კოლხიციინის* მიღება საჭიროა შეტევის დაწყებიდან 36 საათში]. ამჟამად, მწვავე შეტევის დროს, უკეთესი უსაფრთხოების პროფილის გამო, ტკივილის შესამცირებლად უპირატესობა NSAID-ს ენიჭება. *კოლხიციინი* შარდმჟავას დამაქვეითებელ საშუალებებთან ერთად მწვავე შეტევების პროფილაქტიკის მიზნითაც ინიშნება.

3. **ფარმაკოკინეტიკა:** *კოლხიციინის* ორალურად გამოიყენება. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან იგი სწრაფად შეიწოვება. *კოლხიციინი* ნალველში რეცირკულირებს და ორგანიზმიდან გამოიყოფა შეუცვლელი სახით, ფეკალურ მასებსა და შარდთან ერთად.

4. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *კოლხიციინი* იწვევს გულისრევას, ღებინებას, მუცლის ტკივილსა და ფაღარათს (*სურათი 36.20*). მისი მუდმივად გამოყენება ასოცირებულია მიოპათიასთან, ნეიტროპენიასთან, აპლასტიურ ანემიასა და ალოპეციასთან. ორსულებს *კოლხიციინი* არ ინიშნებათ. მისი გამოყენებისას სიფრთხილეა საჭირო იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებსაც ღვიძლისა და თირკმელების



გულისრევა



კუჭ-ნაწლავის
ტრაქტის
გალიზიანება



ფაღარათი



აგრანულოციტოზი
აპლასტიური ანემია



ალოპეცია

სურათი 36.20

კოლხიციინის არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

დისფუნქცია, აგრეთვე, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები აღენიშნებათ. CYP3A4-ის ინჰიბიტორებთან (კლარიტრომიცინი, იტრაკონაზოლი და პროტეაზას ინჰიბიტორები) ერთად გამოყენება კოლხიციინის დოზის კორექციას საჭიროებს. თირკმელების მძიმე უკმარისობის შემთხვევაში კოლხიციინი დაბალი დოზით ინიშნება.

დ. ალოპურინოლი

ქსანტინ ოქსიდაზას კონკურენტული ინჰიბიტორი ალოპურინოლი პურინის ანალოგია. ქსანტინ ოქსიდაზა შარდმჟავას ბიოსინთეზის ბოლო ორი საფეხურის კატალიზატორია (სურათი 36.19), აქედან გამომდინარე, ალოპურინოლი აქვეითებს შარდმჟავას პროდუქციას.

- 1. თერაპიული გამოყენება:** ალოპურინოლი ეფექტურად აქვეითებს შარდმჟავას დონეს და პოდაგრისა და მეორადი ჰიპერურიკემიის (მაგ.: პურინების დიდი რაოდენობით წარმომქმნელ სიმსივნესთან ასოცირებული, ქიმიოთერაპიის შემდგომი, თირკმელების დაავადებები) სამკურნალოდ გამოიყენება.
- 2. ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ ალოპურინოლი სრულად შეიწოვება. მისი პირველადი მეტაბოლიტია ალოქსანტინი (ოქსიპურინოლი), რომელიც ასევე ქსანტინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორია, 15-18 საათიანი ნახევარდაშლის პერიოდით, აქედან გამომდინარე, ეფექტის შენარჩუნება შესაძლებელია პრეპარატის დღეში ერთელ მიღებით. ალოპურინოლი და მისი აქტიური მეტაბოლიტი ორგანიზმიდან ფეკალურ მასებთან და შარდთან ერთად გამოიყოფა. კრეატინინის ინდექსის 50 მლ/წთ-ზე დაბალი მაჩვენებლის შემთხვევაში, ალოპურინოლის დოზა უნდა შემცირდეს.
- 3. არასასურველი მოვლენები:** პაციენტების უმრავლესობა კარგად ეგუება ალოპურინოლით მკურნალობას. მისი ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია ჰიპერსენსიტიური რეაქციები (მათ შორის გამონაყარი), განსაკუთრებით თირკმელების დისფუნქციის დროს. მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში მწვავე შეტევების სიხშირე შესაძლოა გაიზარდოს, ამიტომ რეკომენდებულია ალოპურინოლის გამოყენება NSAID-თან, კოლხიციინთან ან კორტიკოსტეროიდებთან ერთად. ალოპურინოლი ზემოქმედებს 6-მერკაპტოპურინის, აზათიოპრინისა და თეოფილინის მეტაბოლიზმზე, ამიტომ მათთან ერთად მოხმარებისას ამ ნაწილების დოზა უნდა შემცირდეს.

ე. ფებუქსოსტატი

ქსანტინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორი ფებუქსოსტატი სტრუქტურულად არ არის ალოპურინოლის მსგავსი, თუმცა გამოყენების იმავე ჩვენებებითა და წამალთშორისი ურთიერთქმედებების

მედებებით ხასიათდება. *ფებუქსოსტატის* არასასურველი მოვლენებიც *ალოპურიინოლის* გვერდითი მოვლენების მსგავსია, მაგრამ *ფებუქსოსტატი* ჰიპერსენსიტიური რეაქციებისა და გამონაყარის უფრო დაბალი რისკით ხასიათდება. თირკმელები *ფებუქსოსტატს* უფრო ნაკლებად გამოყოფს, ამიტომ თირკმელების დისფუნქცია არ საჭიროებს დოზის კორექციას.

ვ. პრობენეციდი

სუსტი ორგანული მჟავა *პრობენეციდი* ურიკოზურული საშუალებაა. იგი თირკმელების პროქსიმალურ მილაკებზე მოქმედებს და შარდმჟავას რეაბსორბციაზე პასუხისმგებელ (შარდმჟავას ანიონზე გამცვლელ) ცილას აინჰიბირებს. თერაპიული დოზით მიღებისას ის თრგუნავს შარდმჟავას რეაბსორბციას თირკმელების პროქსიმალურ მილაკებში. ამასთანავე, აინჰიბირებს *პრობენეციდი-პენიცილინის* მილაკოვან სეკრეციასაც და ზოგჯერ β -ლექტამური ანტიბიოტიკების კონცენტრაციის გაზრდის მიზნითაც გამოიყენება. იგი *მეთოტრექსატის*, *ნაპროქსენის*, *კეტოპროფენისა* და *ინდომეტაციინის* ექსკრეციასაც აქვეითებს. კრეატინინის ინდექსის 50 მლ/წთ-ზე დაბალი მაჩვენებლის შემთხვევაში, *პრობენეციდის* დანიშვნა არ არის რეკომენდებული.

ზ. პეგლოტიკაზი

პეგლოტიკაზი ფერმენტების ურატ ოქსიდაზას, ან ურიკაზას რეკომბინანტული ფორმაა. იგი ხელს უწყობს შარდმჟავას ალანტოინად გარდაქმნას. ალანტოინი წყალში ხსნადი, არატოქსიკური მეტაბოლიტია, რომელიც უშუალოდ თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა. *პეგლოტიკაზი* ინიშნება სტანდარტული თერაპიის (ქსანტინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობა) არაეფექტურობის შემთხვევაში, ინტრავენური ინფუზიის სახით, ყოველ 2 კვირაში ერთხელ.

შაკიკი		კლასტერი		დაძაბულობის ტიპის	
ოჯახური ანამნეზი	დიახ	არა	დიახ	დიახ	დიახ
სქესი	ქალებში მეტად	მამაკაცებში მეტად	ქალებში მეტად	ქალებში მეტად	ქალებში მეტად
დასაწყისი	ვარიანტული	ძილის დროს	სტრესის დროს	სტრესის დროს	სტრესის დროს
ლოკალიზაცია	ჩვეულებრივ, ცალმხრივი	ერთი თვალის უკან, ან გარშემო	ბილატერალური, თავის გარშემო	ბილატერალური, თავის გარშემო	ბილატერალური, თავის გარშემო
სიმძაფრე	მოპულსირე, მფეთქავი	მტანჯველი, ბასრი, მდგრადი	ყრუ, მუდმივი, მოჭერილი ხასიათის	ყრუ, მუდმივი, მოჭერილი ხასიათის	ყრუ, მუდმივი, მოჭერილი ხასიათის
ხანგრძლივობა	2-72 საათიანი	15-90 წთ-იანი ეპიზოდი	ეპიზოდის მიმდინარეობა 30 წთ-დან 7დღემდე	ეპიზოდის მიმდინარეობა 30 წთ-დან 7დღემდე	ეპიზოდის მიმდინარეობა 30 წთ-დან 7დღემდე
ასოცირებული სიმპტომები	ვიზუალური აურა, სინათლისა და ხმაურის მიმართ მგრძნობელობის მომატება, სახის სიფერმკრთაღე, გულისრევა და ლებინება	ცალმხრივი ან ორმხრივი ოფლიანობა, სახის სინითლე, ცხვირის ლორწოვანის შეშუპება, ცრემლდენა, გუგის ცვლილებები	სინათლისა და ხმაურის ზომიერი აუტანლობა, უმადობა	სინათლისა და ხმაურის ზომიერი აუტანლობა, უმადობა	სინათლისა და ხმაურის ზომიერი აუტანლობა, უმადობა

სურათი 36.21

შაკიკის, კლასტერისა და დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილის შედარებითი დახასიათება.

VIII. თავის ტკივილის სამკურნალო საშუალებები

თავის ტკივილი ყველაზე გავრცელებული ფორმებია შაკიკი, დაძაბულობისა და კლასტერული ტიპის თავის ტკივილი. ამ სამი ტიპის თავის ტკივილის განმასხვავებელი სიმპტომები მოცემულია **სურათზე 36.21**.

მაგ.: შაკიკს პულსირებული, მფეთქავი თავის ტკივილი ახასიათებს, კლასტერული თავის ტკივილი კი მტანჯველი, ბასრი და მდგრადია. ეს ორი აღწერილობა მკვეთრად განსხვავდება დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილისგან, რომელიც ყრუ, მუდმივი და მოჭერითი ხასიათისაა. შაკიკის მძიმე მიმდინარეობისას პაციენტები უჩივიან თვეში ხუთამდე მწვავე შეტევას, უნილატერალური (ცალმხრივ) ზომიერი ან ძლიერი თავის ტკივილით. თავის ტკივილი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს პაციენტის ცხოვრების ხარისხსა და ჯანდაცვის ხარჯებზე. თავის ტკივილის მართვა მოიცავს გამ-ლიზიანებლის თავიდან აცილებას (მაგ.: ალკოჰოლი, შოკოლადი, სტრესი), შეტევის მომხსნელი საშუალებების გამოყენებას, ხოლო ხშირი ან ძლიერი შეტევების არსებობისას კი შაკიკის პროფილაქტიკურ მკურნალობასაც საჭიროებს (**სურათი 36.22**).

ა. შაკიკის ტიპები

განასხვავებენ შაკიკის ორ ძირითად ტიპს: I – „შაკიკი აურის გარეშე“. იგი იწყება აურის გარეშე, ძლიერი უნილატერალური პულსირებული ტკივილით, რომლის ხანგრძლივობაც, ჩვეულებრივ, 2-დან 72 სთ-მდეა. ხშირად, ამ ტიპის თავის ტკივილი მძიმდება ფიზიკური დატვირთვის დროს და მას თან ახლავს გულისრევა, ლებინება, ფოტოფობია („სინათლის შიში“ – სინათლის მიმართ მგრძნობელობის მომატება) და ფონოფობია („ბგერის შიში“ – ხმაურის მიმართ მგრძნობელობის მომატება). პაციენტების უმრავლესობას აურა არ აღენიშნება.

II ტიპი – „შაკიკი აურით“. ტკივილამდე, შეტევა იწყება აურით, ნევროლოგიური სიმპტომებით, რომლებიც შესაძლოა იყოს ვიზუალური (განათებები, ზიგზაგის მსგავსი ხაზები, ციმციმი), 20-40 წთ-ის ხანგრძლივობით. პაციენტთა 15%-ს აღენიშნება აურა, რაც დიაგნოზის დასმას აადვილებს. აურითა და მის გარეშე მიმდინარე შაკიკით განპირობებული თავის ტკივილი ერთნაირი ხასიათისაა. ქალებში შაკიკის სიხშირე სამჯერ აღემატება მამაკაცებში შაკიკის სიხშირეს.

ბ. შაკიკის თავის ტკივილის ბიოლოგიური საფუძველი

აურით მიმდინარე შაკიკის პირველი მანიფესტაციის მიზეზია ნეირონული აქტივობის დეპრესია, მისი გავრცელება თავის ტვინის ჰემისფეროს უკიდურესად უკანა ნაწილში და თანამხლები ჰიპოფერდუზია. თავის ტვინის ქერქის ზედაპირიდან ჰიპოფერდუზია თანდათან მომიჯნავე უბნებისკენ ვრცელდება. სისხლძარღვოვანი ცვლილება ფუნქციურ დარღვევასაც

თრიკტანაგი

ალმოტრიპტანი **აქსერტი**
ელეტრიპტანი **რელპაქსი**
ფროვატრიპტანი **ფროვა**
ნარატრიპტანი **ამიგრე**
რიზატრიპტანი **მაქსალტი**
სუმატრიპტანი **იმიტრაქს, ალფუმა**
ზოლმეტრიპტანი **ზომიგი**

ჭვავის რძის ალკალოიდაი

დიჰიდროერგოტამინი **მიგრანალი,**
სხვადასხვა

ანთების საწინააღმდეგო

არასტეროიდული საშუალებები

ასპირინი **ბაიარი, გუფარინი, ეპოტრინი**
იბუპროფენი **ადვილი, მოტრინი**
ინდომეტაცინი **ინდოცინი**
კეტოროლაკი **ტორადოლი**
ნაპროქსენი **ალევე, ანაპროქსი, ნაპროსინი**

პროფილაქტიკური საშუალებები

კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებები
ბეტა-ბლოკატორები
კალციუმის არხების ბლოკერები
ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები

სურათი 36.22

შაკიკის სამკურნალო საშუალებები.

ინვევს. ჰიპოპერფუზია აურის მთელ ფაზას მოიცავს და ტკივილის ფაზაშიც გადადის. აურის გარეშე მიმდინარე შაკიკის დროს ჰიპოპერფუზია არ ხდება. თუმცა, შაკიკის ორივე ტიპისთვის დამახასიათებელი თავის ტკივილი შესაძლოა, დაკავშირებული იყოს ექსტრაკრანიალური და ინტრაკრანიალური არტერიების გაფართოებასთან და შედეგად, ნეიროპატიური მოლეკულების (სუბსტანცია P, ნეიროკინინი A და კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდე) გამოთავისუფლებასთან.

გ. მწვავე შაკიკის სიმპტომური მკურნალობა

შაკიკის მწვავე მკურნალობა იყოფა არასპეციფიკურ (სიმპტომურ) და სპეციფიკურ მკურნალობად. არასპეციფიკურ მკურნალობაში მოიაზრება ანალგეზიური (მაგ.: ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები – NSAID) და ლეზინების საწინააღმდეგო საშუალებების (მაგ.: *პროკლორპერაზინი*) გამოყენება. შაკიკის ძლიერ შეტევას დროს, ოპიოიდები მხოლოდ მაშინ ინიშნება როდესაც სხვა საშუალებები შეტევას ვერ ხსნის. შაკიკის სპეციფიკური მკურნალობა ტრიპტანებისა და ჭვავის რქის ალკალოიდების მიღებას გულისხმობს. ისინი სეროტონინული 5-HT_{1B/1D} და 5-HT_{1D} რეცეპტორების აგონისტებია. სავარაუდოდ, სეროტონინული 5-HT₁ რეცეპტორების გააქტიურება ინვევს ან ვაზოკონსტრიქციას, ან კრანიალური სისხლძარღვების მაინერვირებელი სამწვერა ნერვიდან პროანთებითი ნეიროპეპტიდების გამოთავისუფლების ინიშობრებას.

1. ტრიპტანები: ამ ჯგუფის პრეპარატებია *ალმოტრიპტანი*, *ელეტრიპტანი*, *ფროვატრიპტანი*, *ნარატრიპტანი*, *რიზატრიპტანი*, *სუმატრიპტანი* და *ზოლმეტრიპტანი*. ტრიპტანების პირველი პრეპარატია *სუმატრიპტანი*, ამიტომ იგი ამ ჯგუფის პროტოტიპული წამალია. პაციენტთა 70%-ს *სუმატრიპტანი* ეფექტურად შველის. ის მნიშვნელოვნად ამცირებს მწვავე შაკიკის თანმხლები თავის ტკივილის ინტენსივობას. ტრიპტანები სეროტონინის აგონისტებია. ისინი გავლენას ახდენს იმ სეროტონინულ რეცეპტორებზე, რომლებიც ლოკალიზებულია ინტრაკრანიალური სისხლძარღვების მაინერვირებელ წვრილ პერიფერიულ ნერვებზე. ტრიპტანებისთვის თითქმის არ არის დამახასიათებელი *დიჰიდროერგოტამინის* თანმხლები გულისრევა და *ერგოტამინის* თანმხლები ვაზოკონსტრიქცია (იხ. ქვემოთ). *სუმატრიპტანი* კანქვეშ, ინტრანაზალურად ან ორალურად გამოიყენება (ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, *სუმატრიპტანი*-სა და *ნაპროქსენის* კომბინირებული პროდუქტი). *ზოლმეტრიპტანი* ინტრანაზალურად ან ორალურად ინიშნება [შენიშვნა: ნებისმიერი სხვა ტრიპტანი ორალურად გამოიყენება]. პარენტერული გზით შეყვანისას *სუმატრიპტანი* 20 წთ-ში იწყებს მოქმედებას, ორგანიზმში ორალური გზით მოხვედრისას კი 1-2 სთ-ში. მას ხანმოკლე ეფექტი ახასიათებს, ნახევარდაშლის 2 საათიანი პერიოდით. თავის ტკივილი

ჩვეულებრივ, *სუმატრიპტანის* ერთჯერადი მიღებიდან 24-48 საათის განმავლობაში არ ყუჩდება, ამიტომ უმრავლეს შემთხვევაში საჭირო ხდება *სუმატრიპტანის* მეორე დოზის მიღება. ტრიპტანებს შორის *ფროვატრიპანი* ყველაზე ხანგრძლივად მოქმედი პრეპარატია. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 24 სთ-ია. ტრიპტანების ეფექტურობას ინდივიდ-თაშორისი ვარიაბელობა ახასიათებს, ამიტომ ეფექტის მი-ღწევამდე ზოგჯერ საჭირო ხდება რამდენიმე ტრიპტანის გამოცდა. ტრიპტანები იწვევს არტერიული წნევის მატე-ბასა და გართულებებს გულის მხრივ, შესაბამისად, მათი დანიშვნის წინ აუცილებელია რისკ-ფაქტორების (მაგ.: კორონარული არტერიების დაავადება) გათვალისწინება. ტრიპტანების სხვა არასასურველი მოვლენებია ტკივილისა და ზეწოლის შეგრძნება გულ-მკერდის, კისრის, ყელისა და ყბების არეში, აგრეთვე, თავბრუსხვევა და სისუსტე.

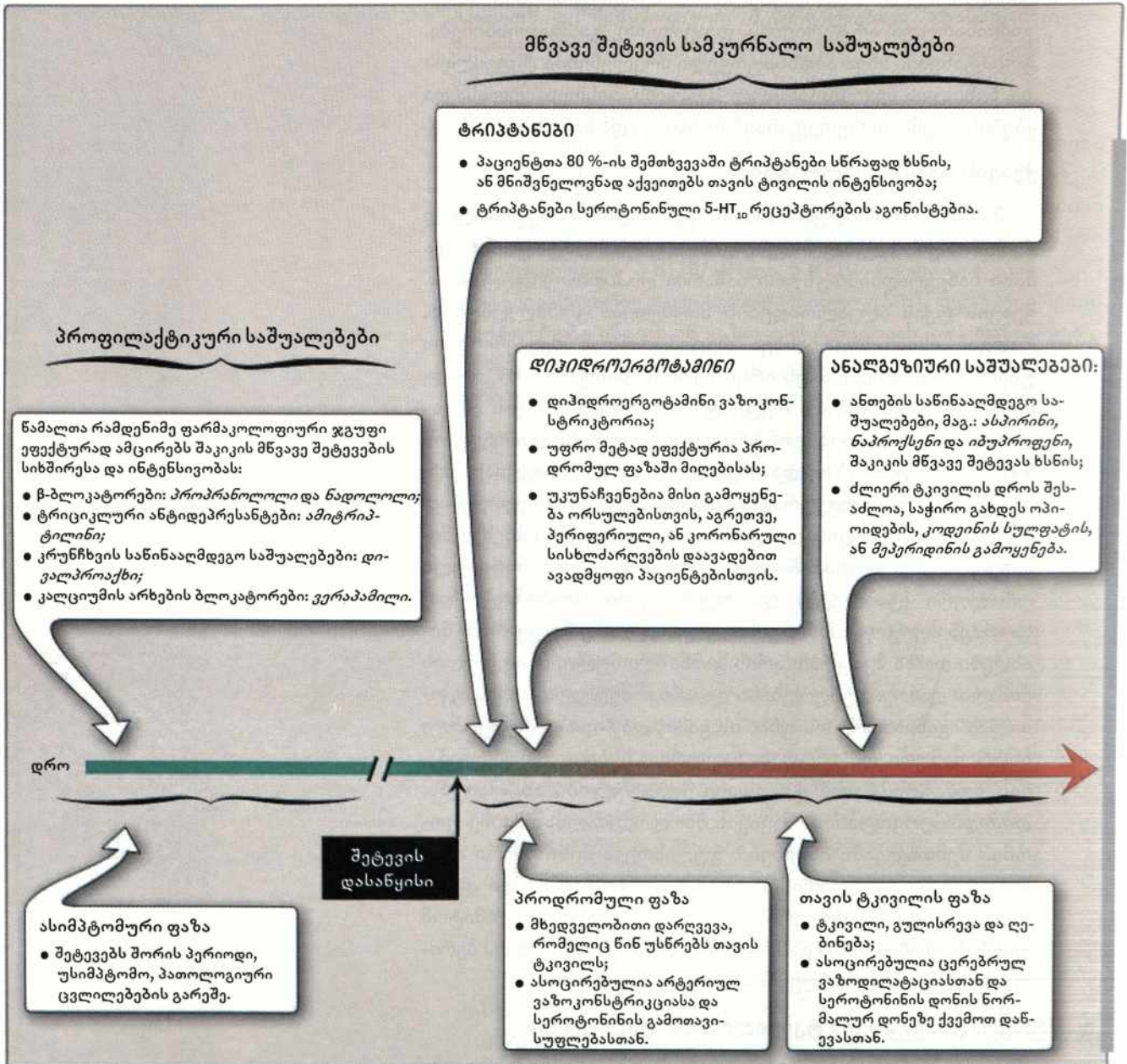
2. ჭვავის რქის ალკალოიდები

შაკიკის თანმხლები თავის ტკივილის სამკურნალოდ ჭვავის რქის ალკალოიდები გამოიყენება: *ერგოტამინი* და მისი ნახევრადსინთეზური ნაწარმი *დიჰიდროერგოტამინი*. ჭვავის რქის ალკალოიდების მოქმედება კომპლექსურია, რადგან ისინი სხვადასხვა რეცეპტორთან შეკავშირების უნარით ხასიათდება. ეს არის სეროტონინული 5-HT₁, α -ად-რენო და დოპამინური რეცეპტორები. ჭვავის რქის ალკა-ლოიდები მოქმედებს ინტრაკრანიალური სისხლძარღვების 5-HT₁-რეცეპტორებზე და იწვევს ვაზოკონსტრიქციას. *ერ-გოტამინი* სუბლინგვურად ინიშნება. იგი განსაკუთრებით ეფექტურია შეტევის დაწყებისთანავე მიღებისას. ხელმი-საწვდომია *ერგოტამინისა* და *კოფეინის* კომბინირებული ორალური (ტაბლეტი) და რექტალური (სუპოზიტორია) ფორმები. *ერგოტამინის* ერთ დღეში და/ან ერთ კვირაში მი-საღები დოზა მკაცრად არის განსაზღვრული, მისი წამლის მიმართ დამოკიდებულებისა და „რიკოშეტული თავის ტკი-ვილის“ განვითარების უნარის გამო. *დიჰიდროერგოტამინი* ინტრავენური და ინტრანაზალური გზებით გამოიყენება. მას *სუმატრიპტანის* ტოლფასი ეფექტურობა ახასიათებს. *დიჰიდროერგოტამინი* შაკიკის მხოლოდ ძალიან მძიმე ფო-რმის შემთხვევაში ინიშნება. გულისრევა მისი ხშირი არა-სასურველი გვერდითი მოვლენაა. *ერგოტამინი* და *დიჰი-დროერგოტამინი* ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორებია, ამიტომ უკუნაჩვენებია მათი გამოყენება სტენოკარდიისა და პერი-ფერიული სისხლძარღვების დაავადების დროს.

დ. შაკიკის ტიპის თავის ტკივილის პროფილაქტიკა

შაკიკის პროფილაქტიკური მკურნალობის ჩვენებაა: თვეში ორი ან მეტი მწვავე შეტევა, ძალზე ძლიერი თავის ტკივილის, ან სერიოზული ნევოლოგიური ნიშნების არსებობა. β -ადრენო-

ბლოკატორები შაკიკის პროფილაქტიკის ეფექტური არჩევის პრეპარატებია (**სურათი 36.23**). საკმაოდ ეფექტურია პროპრანოლოლი და სხვა β -ბლოკერები (მეტოპროლოლი, ატენოლოლი და ნადოლოლი). მათი ალტერნატივაა კალციუმის არხების ბლოკატორი ვერაპამილი. შაკიკის პროფილაქტიკისთვის ასევე გამოიყენება კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებები (დივალპროაქსი) და ანტიდეპრესანტები (ტრიციკლები). ანტიდეპრესანტები განსაკუთრებით ეფექტურია თანმხლები დეპრესიის შემთხვევაში.



სურათი 36.23

შაკიკის ტიპის თავის ტკივილის სამკურნალო და პროფილაქტიკური საშუალებები.

ე. კლასტერული და დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილის საწინააღმდეგო წამლები

კლასტერული და დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილის სიმპტომური მკურნალობისთვის გამოიყენება ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები NSAIDs (მაგ.: ნაპროქსენი და იბუპროფენი), აცეტამინოფენი და ასპირინი. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, აცეტამინოფენისა და/ან ასპირინის კოფეინთან კომბინირებული მზა ფორმები [შენიშვნა: კოფეინი აძლიერებს აცეტამინოფენისა და/ან ასპირინის ცენტრალურ ეფექტებს]. დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილის დროს ეფექტურია, აგრეთვე, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმის ბუტალბიტალისა და აცეტამინოფენის, ან ასპირინის, შემცველი კომბინირებული ფორმის (ზოგჯერ ეს კომბინირებული პრეპარატი კოფეინსაც შეიცავს) მიღება. ჟანგბადის 100%-იანი ინჰალაცია და ტრიპტანები (განსაკუთრებით სუმატრიპტანი) კლასტერული ტიპის თავის ტკივილის სამკურნალო პირველი რიგის სტრატეგიაა.

სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

36.1. 64 წლის მამაკაცს გოლფის თამაშის შემდეგ დაეწყო ზომიერი ინტენსივობის კუნთებისა და წელის ტკივილი. იგი აღნიშნავს, რომ ტკივილის საწინააღმდეგოდ მიიღო აცეტამინოფენი, რომელმაც ვერ უშველა. ანამნეზით აღნიშნება დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, პეპტიური წყლული (ნამკურნალები) და გულის იშემიური დაავადება. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით მკურნალობის რეჟიმებიდან რომელს დაუნიშნავდით ამ პაციენტს?

- ა. ცელეკოქსიბი;
- ბ. ინდომეტაციინი ომეპრაზოლთან ერთად;
- გ. ნაპროქსენი ომეპრაზოლთან ერთად;
- დ. ნაპროქსენი.

სწორი პასუხია გ: პაციენტს წყლულის გამწვავების მაღალი რისკი აღენიშნება, ამიტომ უპრიანია COX-2-ის მიმართ სელექციური პრეპარატისა და წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორის ერთად დანიშვნა, შესაბამისად, პასუხი **დ** (მხოლოდ ნაპროქსენი) არასწორია. პაციენტი მაღალი კარდიო-ვასკულარული რისკით ხასიათდება, ამიტომ მისთვის არ არის რეკომენდებული ცელეკოქსიბისა და ინდომეტაციინის დანიშვნა. ცნობილია, რომ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს შორის, კარდიო-ვასკულარული რისკის თვალსაზრისით, ყველაზე უსაფრთხო ნაპროქსენია.

36.2. აღნიშნეთ ტოფაცეცინაბის რევმატოიდული ართრიტის საწინააღმდეგო მოქმედების ზუსტი მექანიზმი.

- ა. TNF- α ინჰიბიტორი;
- ბ. იანუს კინაზას ინჰიბიტორი;
- გ. IL-ის რეცეპტორის ბლოკერი;
- დ. დიჰიდროფოლატ რედუქტაზას ინჰიბიტორი.

სწორი პასუხია ბ: TNF- α ინჰიბიტორი ეტანერცეპტია, IL-ის რეცეპტორის ბლოკერი ტოცილიზუმაბია, დიჰიდროფოლატ რედუქტაზას ინჰიბიტორი კი მეთოტრექსატია. თოფაცეცინაბის აინჰიბირებს იანუს კინაზა-1-ს და 3-ს, უფრო ნაკლებად კი 2-საც.

36.3. 64 წლის მამაკაცს პოდაგრის მწვავე შეტევის სიმპტომები აღენიშნება. ექიმმა გადაწყვიტა სიმპტომური მკურნალობის დანიშვნა. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი არ დააკმაყოფილებს მკურნალობის ამ სტრატეგიას, რადგან ვერ მოხსნის სიმპტომებს და პოდაგრულ ტკივილს?

- ა. ნაპროქსენი;
- ბ. კოლხიცინი;
- გ. პრობენციდი;
- დ. პრედნიზონი.

სწორი პასუხია გ: პრობენციდი ურიკოზურული საშუალებაა და იგი პოდაგრის შეტევის პროფილაქტიკისთვის ინიშნება, შარდმუცას კონცენტრაციის დაქვეითების მიზნით. ის არ ინიშნება არც მწვავე შეტევის მიმდინარეობისას და არც პოდაგრის მწვავე შეტევის სრულად შეწყვეტამდე. ნაპროქსენი, კოლხიცინი და პრედნიზონი ამცირებს პოდაგრასთან ასოცირებულ ტკივილსა და ანთებას.

36.4. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომლის გამოყენება არ შეიძლება პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადების დროს?

- ა. ერგოტამინი;
- ბ. ასპირინი;
- გ. აცეტამინოფენი;
- დ. ნაპროქსენი;
- ე. იბუპროფენი.

სწორი პასუხია ა: პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადების დროს უკუნაჩვენებია ერგოტამინის გამოყენება, მისი სისხლძარღვთა შემავიწროებელი ძლიერი უნარის გამო.

ანტიმიკრობული საშუალებებით მკურნალობის ზოგადი პრინციპები

ჯემ კისგენი

37

I. შესავალი

ანტიმიკრობული საშუალებებით მკურნალობა ადამიანის ორგანიზმსა და მიკროორგანიზმებს შორის არსებულ ბიოქიმიური სხვაობას ეფუძნება. ანტიმიკრობული საშუალებების ინფექციის გამომწვევის სანინალმდეგო ეფექტის საფუძველი სელექციური ტოქსიკურობაა, რაც იმას ნიშნავს, რომ ისინი მიკროორგანიზმებზე მოქმედებს დამაზიანებელად ან დამლუპველად, „მასპინძლის“ უჯრედების დაზიანების გარეშე. სელექციური ტოქსიკურობა, უმრავლეს შემთხვევაში, შეფარდებითია და არა აბსოლუტური, ამიტომ ანტიმიკრობული მკურნალობისგან მაქსიმალური ეფექტისა და უსაფრთხოების მისაღწევად აუცილებელია წამლის პლაზმურ კონცენტრაციაზე მეთვალყურეობა.

II. ანტიმიკრობული საშუალებების სელექცია

კონკრეტული სიტუაციისთვის ყველაზე შესაბამისი ანტიმიკრობული საშუალების შესარჩევად აუცილებელია დადგინდეს: 1. რომელი მიკროორგანიზმით არის განპირობებული დაავადება (მიკროორგანიზმის იდენტიფიკაცია); 2. კონკრეტული აგენტის მიმართ მიკროორგანიზმის მგრძნობელობა; 3. ინფექციის ლოკალიზაცია; 4. პაციენტის ფაქტორები; 5. ინფექციის სამკურნალო საშუალების უსაფრთხოება; 6. მკურნალობის კურსის ღირებულება. თუმცა აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი მძიმე ავადმყოფი საჭიროებს ემპირიულ მკურნალობას (წამლის გადაუდებელ დანიშვნას ბაქტერიის იდენტიფიკაციამდე და ანტიმიკრობული საშუალების მიმართ მისი მგრძნობელობის დადგენამდე).



სურათი 37.1

მიკრობებით განპირობებული დაავადებების დიაგნოსტიკისთვის გამოყენებული ზოგიერთი ლაბორატორიული ტექნიკა.

ა. მაინფიცირებელი ორგანიზმების იდენტიფიკაცია

წამლის რაციონალური შერჩევისთვის მნიშვნელოვანია მიკროორგანიზმების თვისებების ცოდნა. ზოგჯერ, პათოგენის ბუნების სწრაფად შესაფასებლად, გრამის წესით შეღებვას მიმართავენ. ეს მეთოდი გვეხმარება ორგანიზმის სტერილურ სითხეებში (მაგ.: თავ-ზურგტვინის, პლევრალური, სინოვიალური, პერიტონეალური სითხეები და შარდი) მიკროორგანიზმების არსებობის დადგენაში. თუმცა, ზოგადად, საბოლოო დიაგნოზისა და ანტიმიკრობული საშუალებისადმი ბაქტერიის მგრძნობელობის განსასაზღვრავად სასურველია მაინფიცირებელი ორგანიზმის კულტივირება. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია ნიმუშის აღება მკურნალობის დაწყებამდე. მიკროორგანიზმის საბოლოო იდენტიფიკაციისთვის საჭიროა სხვა ლაბორატორიული ტექნიკის გამოყენებაც, როგორც არის მიკროორგანიზმის ანტიგენის, რნმ-ის, ან დნმ-ის აღმოჩენა, აგრეთვე, მიკროორგანიზმის მიმართ „მასპინძლის“ ანთებითი ან იმუნური საპასუხო რეაქციის დადგენა (სურათი 37.1).

ბ. ემპირიული მკურნალობა მიკროორგანიზმის იდენტიფიკაციამდე

იდეალურ სიტუაციაში, ინფექციის სამკურნალო საშუალების შერჩევა მხოლოდ მიკროორგანიზმის იდენტიფიკაციისა და ანტიმიკრობული საშუალების მიმართ მისი მგრძნობელობის შესწავლის შემდეგ უნდა მოხდეს. მაგრამ, მძიმე ინფექციის შემთხვევაში, მკურნალობის დაწყება შესაძლოა, სიცოცხლისათვის საშიში აღმოჩნდეს, ამიტომ აუცილებელია ემპირიული მკურნალობის დაწყება.

1. **დრო:** უცნობი ეტიოლოგიის მწვავე ინფექცია – მაგ.: ნეიტროპენიული პაციენტის (ნეიტროფილების რაოდენობის შემცირება ზრდის ინფექციების მიმდებლობას), ან მენინგიტის (თავისა და ზურგის ტვინის გარსის ანთება) შემთხვევა გადაუდებელ მკურნალობას საჭიროებს. მკურნალობა იწყება ლაბორატორიული ანალიზებისთვის ნიმუშების აღების შემდეგ, მაგრამ მათი შედეგების მიღებამდე.

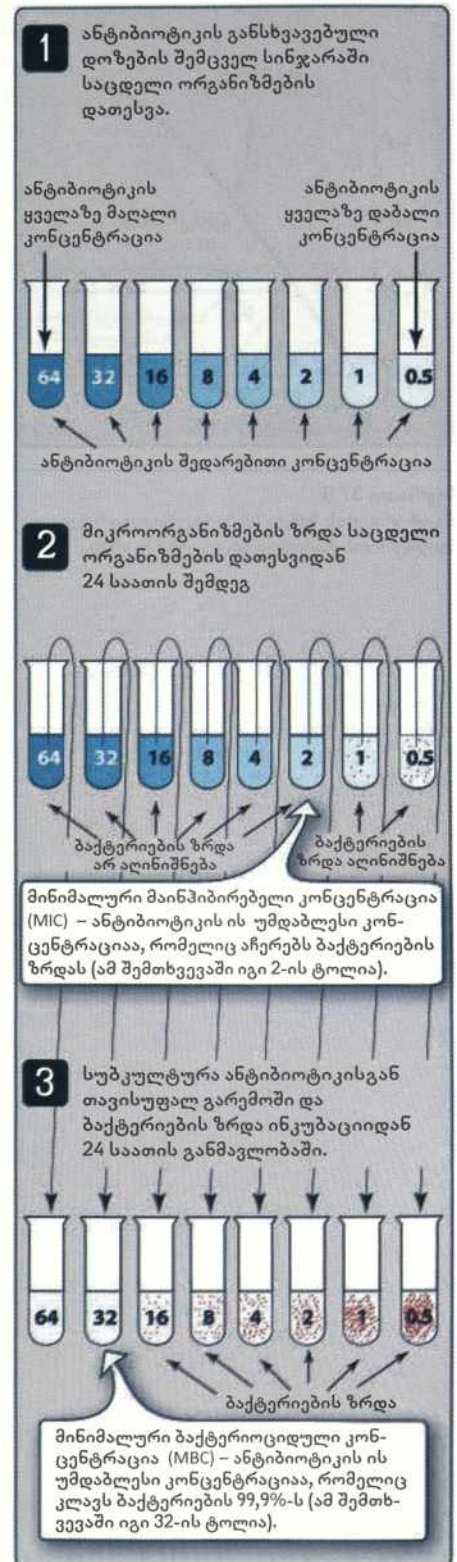
2. **წამლის შერჩევა:** ანტიმიკრობული საშუალებების მიმართ მიკროორგანიზმების მგრძნობელობაზე მონაცემების არარსებობის შემთხვევაში, წამლის შერჩევა ხდება ინფექციის ლოკალიზაციისა და ანამნეზის (მაგ.: ინფორმაცია პაციენტის გადატანილი ინფექციების, მოგზაურობისა და ასაკის, ჩატარებული ანტიმიკრობული თერაპიისა და იმუნური სტატუსის შესახებ, აგრეთვე, მნიშვნელოვანია იმის დადგენა ინფექცია ჰოსპიტალურია თუ საზოგადოებაში გავრცელებული) მიხედვით. სერიოზული ინფექციის შემთხვევაში, როდესაც გამომწვევი მიკროორგანიზმი უცნობია, ან სავარაუდოა პოლიმიკრობული ინფექციის არსებობა, მკურნალობა ხშირად ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკით იწყება. წამლის

შერჩევისას შესაძლოა, ვიხელმძღვანელოთ, აგრეთვე, კონკრეტულ ჰოსპიტალთან ასოცირებული კონკრეტული ორგანიზმით. მაგ.: ახალშობილის თავ-ზურგტვინის სითხეში გრამდადებითი კოკების არსებობისას სავარაუდოა, რომ გამომწვევი *პენიცილინ G*-ს მიმართ მგრძნობიარე *Streptococcus agalactiae*-ია (B ჯგუფი) და არა *Streptococcus pneumoniae* (პნევმოკოკი). ამისგან განსხვავებით, 40 წლის პაციენტის თავ-ზურგტვინის სითხეში აღმოჩენილი გრამ-დადებითი კოკები უფრო მეტად *Streptococcus pneumoniae*-ია. ხშირად, ეს ორგანიზმები რეზისტენტულია *პენიცილინ G*-ს მიმართ და ასეთ შემთხვევაში საჭიროა მესამე თაობის ცეფალოსპორინების (*ცეფტრიასონი*) მაღალი დოზების ან ვანკომიცინის გამოყენება.

გ. ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკებისადმი მგრძნობელობის დადგენა

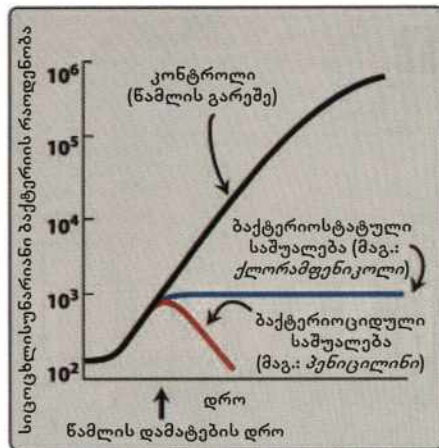
ანტიბაქტერიული მკურნალობის შერჩევის ორიენტირია პათოგენის კულტივირება და სპეციფიკური ანტიბიოტიკის მიმართ მისი მგრძნობელობის დადგენა. გარკვეული ანტიბიოტიკის მიმართ ზოგიერთი პათოგენის (მაგ.: *Streptococcus pyogenes* და *Neisseria meningitidis*) მგრძნობელობის წინასწარ განსაზღვრა ადვილია. მათგან განსხვავებით გრამ-უარყოფითი ბაცილებისა (*enterococci*) და სტაფილოკოკის შტამების უმრავლესობის მგრძნობელობის წინასწარ განსაზღვრა (ანტიბიოტიკის მიმართ) შეუძლებელია, ამიტომ მკურნალობის რაციონალურად შერჩევისთვის აუცილებელია ანტიბიოტიკების მიმართ მათი მგრძნობელობის დადგენა უშუალოდ მკურნალობის წინ. ექსპერიმენტულად შესაძლებელია ანტიბიოტიკების მინიმალური მაინჰიბირებელი და ბაქტერიოციდული კონცენტრაციების დადგენა (სურათი 37.2).

1. ბაქტერიოსტატული და ბაქტერიოციდული წამლები: ანტიმიკრობული საშუალებები ბაქტერიოსტატულ და ბაქტერიოციდულ პრეპარატებად იყოფა. პაციენტის შრატში გარკვეული დონის განვითარების შემდეგ, ბაქტერიოსტატული საშუალებები აჩერებს ბაქტერიების ზრდასა და გამრავლებას და ხელს უშლის ინფექციის გავრცელებას, იმავდროულად, მასპინძლის იმუნური სისტემა აუვნებელყოფს და აელიმინირებს მიკროორგანიზმებს. თუ ანტიმიკრობული საშუალების მიღება იმუნური სისტემის მიერ მიკროორგანიზმების სრულად მოშორებამდე წყდება, მაშინ განსაკუთრებულად სიცოცხლისუნარიანმა ორგანიზმებმა შესაძლოა, ინფექციის მეორე ციკლის განვითარება გამოიწვიოს. ბაქტერიოციდული საშუალებები დამლუპველად მოქმედებს ბაქტერიებზე პაციენტის შრატში გარკვეული დონის განვითარების შემდეგ. აგრესიული ანტიმიკრობული მოქმედების გამო, ისინი მძიმე ინფექციების სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. **სურათზე 37.3** ნაჩვენებია ბაქტერიო-



სურათი 37.2

მინიმალური მაინჰიბირებელი (MIC) და მინიმალური ბაქტერიოციდული (MBC) კონცენტრაციების განსაზღვრა.



სურათი 37.3

ბაქტერიების ზრდაზე ბაქტერიოციდული და ბაქტერიოსტატული ეფექტები in vitro.



ციდული საშუალების მიერ ბაქტერიების ზრდის შეჩერების ლაბორატორიული ექსპერიმენტი. აღსანიშნავია, რომ სიცოცხლისუნარიანი ორგანიზმები ბაქტერიოსტატული საშუალების თანაარსებობის პირობებშიც გვხვდება. ამისგან განსხვავებით, მიკროორგანიზმებზე დამლუპველად მოქმედი ბაქტერიოციდული საშუალებები ამცირებს ბაქტერიების საერთო რაოდენობას. მართალია, ეს კლასიფიკაცია პრაქტიკულია, მაგრამ იგი საკმაოდ მარტივია, რადგან ერთი და იგივე ანტიბიოტიკი შესაძლოა, ერთი მიკროორგანიზმზე ბაქტერიოციდულად მოქმედებდეს, ხოლო მეორეზე კი ბაქტერიოსტატულად. მაგ.: *ლინე ზოლიდი Staphylococcus aureus*-ისა და *enterococci*-ის მიმართ ბაქტერიოსტატულია, *S. pneumoniae*-ის მიმართ კი, ბაქტერიოციდული.

2. მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია (MIC): ანტიმიკრობული საშუალების უმცირეს კონცენტრაციას, რომლის პირობებშიც წყდება მიკროორგანიზმების ხილული ზრდა ინკუბაციიდან 24 საათის შემდეგ, მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია (MIC) ეწოდება. იგი ანტიბიოტიკის მიმართ მიკროორგანიზმის *in vitro* მგრძნობელობის რაოდენობრივი საზომია და პრაქტიკაში ანტიმიკრობული მკურნალობის ოპტიმიზაციისთვის გამოიყენება. კომპიუტერულმა ავტომატიზაციამ უფრო მეტად დააზუსტა შედეგები და შეამცირა მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაციის დადგენისათვის საჭირო დრო, ამიტომ ეს მეთოდი კლინიკურ ლაბორატორიებში ყველაზე ფართოდ გამოიყენება.

3. მინიმალური ბაქტერიოციდული კონცენტრაცია: ანტიმიკრობული საშუალების უმცირეს კონცენტრაციას, რომელიც განზავებულ ბულიონში ინკუბაციიდან ერთი ღამის შემდეგ მიკროორგანიზმების კოლონიების რაოდენობის 99,9%-ით დაქვეითებას იწვევს, მინიმალური ბაქტერიოციდული კონცენტრაცია (MBC) ეწოდება (სურათი 37.2) [შენიშვნა: ხანგრძლივი და შრომატევადი პროცედურების საჭიროების გამო, კლინიკურ ლაბორატორიებში მინიმალური ბაქტერიოციდული კონცენტრაცია არ დგინდება].

დ. მკურნალობის შესარჩევად ინფექციის ლოკალიზაციის ცოდნის აუცილებლობა: ჰემატო-ენცეფალური ბარიერი

მაინფიცირებელი მიკროორგანიზმების ეფექტური ერადიკაციისთვის აუცილებელია ინფექციის კერაში ანტიბიოტიკის ადეკვატური კონცენტრაციის განვითარება. ქსოვილებისკენ ნამლის ტრანსპორტი სხვადასხვა ხარისხის განვლადობით მახასიათებელი კაპილარების მეშვეობით ხორციელდება. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი ქსოვილის (წინამდებარე და სათესლე ჯირკვლები, პლაცენტა, თვალის მინისებური სხეული და ცნს) კაპილარების სტრუქტურა ნამლის გავრცელების ბუნებრივი ბარიერია. განსაკუთრებით საინტერესოა ცნს-ის კაპილარე-

ბი, რომლებიც წარმოქმნის და ინარჩუნებს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. ეს ბარიერი წარმოდგენილია ერთმანეთთან მჭიდროდ დაკავშირებული ენდოთელური ერთშრიანი ცილინდრული უჯრედებით. პათარა და ლიპოფილური მოლეკულების გარდა, იგი არც ერთ მოლეკულას არ აძლევს სისხლიდან ცნს-ში გადავლის საშუალებას. ანტიბაქტერიული საშუალებების თავ-ზურგტვინის სითხეში მოხვედრა და კონცენტრაციის შემცირება გარკვეულ ფაქტორებზეა დამოკიდებული:

- 1. წამლის ცხიმში ხსნადობა:** წამლის ცნს-ში გადასვლის მთავარი განმსაზღვრელი ფაქტორი მისი ცხიმში ხსნადობაა. მაგ.: ცხიმში ხსნადი წამლები, როგორებიც არის *კლორამფენიკოლი* და *მეტრონიდაზოლი*, ადვილად გადადის ცნს-ში, მაშინ როდესაც ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები, მაგ.: *პენიცილინი*, ფიზიოლოგიური pH-ის პირობებში იონიზირებულ მდგომარეობაში იმყოფება, შესაბამისად, მათი ცხიმში ხსნადობაც დაბალია, ამიტომ ჩვეულებრივ, ინტაქტური ჰემატოენცეფალური ბარიერის პირობებში *პენიცილინის* ცნს-ში გადასვლა შეზღუდულია. ინფექციის შემთხვევაში (მაგ.: მენინგიტი), ანთებადი პროცესის არსებობისას ბარიერის ლოკალური განვლადობა იზრდება და ზოგიერთი ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკი თავ-ზურგტვინის სითხეში დიდი რაოდენობით ხვდება.
- 2. წამლის მოლეკულური წონა:** დაბალი მოლეკულური წონის ნაერთები ჰემატოენცეფალურ ბარიერს ადვილად გადის და პირიქით, მაღალი მოლეკულური წონის ნაერთები (მაგ.: *ვანკომიცინი*), მენინგეალური ანთების დროსაც კი ძნელად გადადის ბარიერს.
- 3. წამლის ცილებთან შეკავშირების უნარი:** თავ-ზურგტვინის სითხეში წამლის მოხვედრას ხელს უშლის პლაზმის ცილებთან მისი მაღალი ბმის უნარი. აქედან გამომდინარე, თავ-ზურგტვინის სითხეში წამლის პენეტრაციისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს პლაზმაში წამლის თავისუფალი ფრაქციის არსებობას (და არა წამლის ტოტალურ კონცენტრაციას).

ე. პაციენტის ფაქტორები

ანტიმიკრობული საშუალების შერჩევის დროს დიდი ყურადღება ექცევა პაციენტის ზოგად მდგომარეობას. მაგ.: პაციენტის იმუნური სისტემის სტატუსს, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციურ მდგომარეობას, სისხლის მიმოქცევასა და ასაკს. ქალებისთვის ანტიმიკრობული საშუალების შერჩევაზე დიდ გავლენას ახდენს ორსულობა და ლაქტაცია.

იმუნური სისტემა: ორგანიზმიდან მაინფიცირებული მიკრობების ელიმინაცია დამოკიდებულია ინტაქტურ იმუნურ სისტემაზე. პაციენტის იმუნოკომპეტენციაზე გავლენას ახდენს ალკოჰოლის ქრონიკული მოხმარება, დიაბეტი, ადამია-



ნის იმუნოდეფიციტის გამომწვევი ვირუსი, კვების დეფიციტი, აუტოიმუნური დაავადებები, ორსულობა, ხანდაზმული ასაკი და იმუნოსუპრესული ნამლებით მკურნალობა. მაინფიცირებული ორგანიზმების სრული ელიმინაციისთვის, ამ კატეგორიის პაციენტებს ესაჭიროებათ ანტიმიკრობული საშუალებების ჩვეულებრივ დოზებზე მაღალი დოზები, ან უფრო ხანგრძლივი მკურნალობის კურსის დანიშვნა.

2. თირკმელების დისფუნქცია: თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება იწვევს ზოგიერთი ანტიმიკრობული საშუალების დაგროვებას ორგანიზმში. ანტიმიკრობული საშუალების დოზისა და დოზირების რეჟიმის ზედმინეწებით შერჩევა წამლის აკუმულაციისა და, შესაბამისად, გვერდითი მოვლენების პრევენციის საწინდარია. დოზირების რეჟიმის კორექციისთვის აუცილებელია მეთვალყურეობა, თირკმელების ფუნქციაზე, რომლის ინდექსადაც დადგენილია შრატში კრეატინინის დონის მაჩვენებელი. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი ანტიბიოტიკის (მაგ.: *ვანკომიცინი*, ამინო-გლიკოზიდები) უსაფრთხოდ გამოყენებისთვის უმჯობესია მისი შრატისმიერი კონცენტრაციის კონტროლი: პრეპარატის კონცენტრაციის მაქსიმალური და მინიმალური დონეების დადგენა [შენიშვნა: ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება მოფუნქციონირე ნეფრონების რაოდენობა. აქედან გამომდინარე, ხანდაზმულ პაციენტებში განსაკუთრებით მაღალია თირკმელების მეშვეობით ელიმინირებადი წამლის აკუმულირების რისკი].

3. ღვიძლის დისფუნქცია: ღვიძლის თანმხლები დაავადების დროს უკუნაჩვენებია იმ ანტიმიკრობული საშუალებების დანიშვნა, რომლებიც გროვდება ღვიძლში, ან ორგანიზმიდან ღვიძლის მეშვეობით ელიმინირდება (მაგ.: *ერიტრომიცინი* და *დოქსიციკლინი*).

4. დაბალი პერფუზია: გარკვეული ანატომიური უბნის სისხლის მიმოქცევის დაქვეითება (მაგ.: დიაბეტის დროს ქვედა კიდურები) ახანგრძლივებს ანტიბიოტიკის სათანადო რაოდენობის ამ კერამდე გადატანის პროცესს, რაც ძალზე აძნელებს ინფექციის მკურნალობას.

5. ასაკი: ახალშობილებს სუსტად აქვთ განვითარებული თირკმლისმიერი და ღვიძლისმიერი ელიმინაცია, რის გამოც ჩვილები ძალზე მგრძნობიარენი არიან *კლორამფენიკოლი*-სა და სულფონამიდების ტოქსიკური მოვლენების მიმართ. ტეტრაციკლინები გავლენას ახდენს ძვლის ზრდაზე, ქინოლონები კი სახსრებზე, ამიტომ პატარა ბავშვებისთვის მათი დანიშვნა რეკომენდებული არ არის. ხანდაზმულებს დაქვეითებული აქვთ თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქცია, რაც მოქმედებს ზოგიერთი ანტიბიოტიკის ფარმაცოკინეტიკაზე.

6. ორსულობა და ლაქტაცია: პლაცენტას მრავალი ანტიბიოტიკი კვეთს. ისინი რძის მეშვეობით ხვდება ძუძუმწოვარა ჩვილის ორგანიზმში. **სურათზე 37.4** ნაჩვენებია ორსულთათვის ანტიბიოტიკების რისკ-კატეგორიები აშშ-ს წამლისა და საკვები პროდუქტების მარეგულირებელი სააგენტოს (FDA) მონაცემების მიხედვით. **სურათზე 37.4** მარტივად არის წარმოდგენილი ყოველი რისკ-კატეგორიის მაგალითი, მაგრამ გასათვალისწინებელია რომ მოცემული სია არ მოიცავს ყველა ანტიბიოტიკს. ჩვეულებრივ, რძეში ანტიბიოტიკის დაბალი კონცენტრაცია ვითარდება, მაგრამ ახალშობილის ორგანიზმში შეიძლება ამ კონცენტრაციამაც შექმნას გარკვეული პრობლემები.

7. მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული მიკროორგანიზმებით განპირობებული ინფექციების რისკ-ფაქტორები: მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული პათოგენებით განპირობებული ინფექციების ემპირიული მკურნალობა გულისხმობს ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკების გამოყენებას. ამ პათოგენებით გამოწვეული ინფექციების რისკ-ფაქტორებია: წინა 90 დღის განმავლობაში ჩატარებული ანტიბიოტიკოთერაპია, წინა 90 დღის განმავლობაში 2 კვირიანი (და მეტი) ჰოსპიტალიზაცია, 5 დღიანი (და მეტი) ხშირი ჰოსპიტალიზაცია, საზოგადოებაში ან ადგილობრივ ჰოსპიტალში მიკრობთა მაღალი რეზისტენტობა (შეაფასეთ ჰოსპიტალის ანტიბიოტიკოგრაფიის მიხედვით) და იმუნოსუპრესიული დაავადება/ან მკურნალობა.

კატეგორია	აღწერა	წამალი
A	ნაყოფს არ აზიანებს	
B	ადამიანებზე კონტროლირებადი კვლევებით არ არის დადგენილი ნაყოფზე დაზიანებელი გავლენის რისკი; ცხოველებზე ექსპერიმენტებით დადგენილია პოტენციური ტოქსიკურობის რისკი	ბეტა-ლაქტამები; ბეტა-ლაქტამები ინჰიბიტორებთან ერთად; ცეფალოსპორინები; აზტრეონამი; კლინდამიცინი; ცხოველებზე ექსპერიმენტებით დადგენილია პოტენციური ტოქსიკურობის რისკი
C	ცხოველებზე ექსპერიმენტებით აღმოჩენილია ნაყოფზე ტოქსიკური გავლენა; ადამიანების შემთხვევაში რისკი არ გამოვლენილა.	ლორამფენიკოლი; ფტორინოლინი; კლარიტრომიცინი; ტრიმეთოპრიმი; ვანკომიცინი; გენტამიცინი; ტრიმეთოპრიმი/სულფამეთოქსაზოლი.
D	ადამიანებში ინვეზს ნაყოფზე ტოქსიკურ გავლენას, მაგრამ სარგებელი აჭარბებს რისკს.	ტეტრაციკლინი; ამინოგლიკოზიდები (გენტამიცინის გარდა).
X	ადამიანებში ინვეზს ნაყოფზე ტოქსიკურ გავლენას და სარგებელი არ აჭარბებს რისკს; ორსულობაში გამოყენება რეკომენდებული არ არის.	

სურათი 37.4

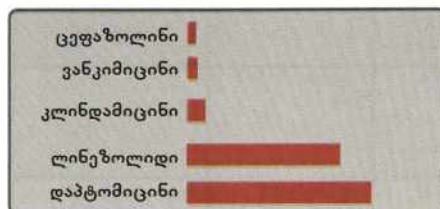
ნაყოფზე ანტიმიკრობული საშუალებების გავლენის რისკი აშშ-ს წამლისა და საკვები პროდუქტების მარეგულირებელი სააგენტოს (FDA) მონაცემების მიხედვით.

ვ. ანტიმიკრობული საშუალების უსაფრთხოება

მრავალი ანტიბიოტიკი, მაგ.: პენიცილინები, ფარმაკოლოგიურ არსენალში არსებულ ნებისმიერ წამალზე უფრო დაბალი ტოქსიკურობით ხასიათდება, რადგან ისინი მოქმედებს მხოლოდ მიკროორგანიზმის ზრდისთვის აუცილებელ უბანზე. სხვა ანტიმიკრობული საშუალებები კი (მაგ.: *ქლორამფენიკოლი*) არ გამოირჩევა მიკროორგანიზმებზე სპეციფიკური მოქმედებით და ისინი სერიოზული ტოქსიკურობის გამომწვევი მაღალი პოტენციალით ხასიათდება, ამიტომ მხოლოდ სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება [შენიშვნა: როგორც უკვე განვიხილეთ, წამლის უსაფრთხოების განმსაზღვრელი მხოლოდ მისი ბუნება არ არის. ხშირად, პაციენტის ფაქტორიც ქმნის ტოქსიკურობისადმი განწყობას].

ზ. მკურნალობის ღირებულება

ამა თუ იმ ინფექციის დროს ხშირად რამდენიმე წამალი ერთნაირად ეფექტურად მოქმედებს, მაგრამ ფასით მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისგან. მაგ.: *მეთიცილინ-რეზისტენტული Staphylococcus aureus (MRSA)* სამკურნალოდ ჩამოთვლილი ანტიბიოტიკებიდან ერთ-ერთი ინიშნება: *ვანკომიცინი*, *კლინდამიცინი*, *დაპტომიცინი*, ან *ლიზინოლიდი*. მიუხედავად



სურათი 37.5

სტაფილოკოკური (*Staphylococcus aureus*) ინფექციების სხვადასხვა ანტიბიოტიკით მკურნალობის კურსის ღირებულება.

III. ორგანიზმში შეყვანის გზები

ზომიერი ინფექციის ამბულატორიული მკურნალობისას უპირატესობა ორალურ პრეპარატებს ენიჭება. ორალური ანტიბიოტიკები ფასის მიხედვითაც უფრო მეტად ხელმისაწვდომია პაციენტებისთვის, მაგრამ განსაკუთრებულად სერიოზული ინფექციების შემთხვევებში მათი გამოყენება საკმარისი არ არის. ჰოსპიტალში მყოფ, მძიმე პაციენტებს, რაც შეიძლება სწრაფად უნდა ჩაუტარდეთ სანყის ინტრავენური მკურნალობა, რომელიც სწრაფადვე ჩანაცვლება ორალური პრეპარატით. გასათვალისწინებელია, რომ ზოგიერთი ანტიბიოტიკი (როგორიც არის *ვანკომიცინი*, *ამინოგლიკოზიდები* და *ამფოტერიცინ B*) კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან იმდენად ცუდად შეიწოვება, რომ ორალურად მიღებისას შრატში მათი ადეკვატური დონე ვერ ვითარდება. ნაწლის ინტრავენური გამოყენება რეკომენდებულია: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ანტიბიოტიკების ცუდად შეწოვის შემთხვევაში, მძიმე ინფექციების დროს და როდესაც აუცილებელია შრატში ანტიბიოტიკის მაღალი კონცენტრაციის სწრაფად მიღწევა.

IV. რაციონალური მკურნალობის კრიტერიუმები

ანტიმიკრობული საშუალებების რაციონალური დოზირების შერჩევა ნაწლების ფარმაკოდინამიკურ (ნაწლის კონცენტრაცია-სა და ანტიმიკრობული ეფექტის ურთიერთდამოკიდებულება) და ფარმაკოკინეტიკურ (ორგანიზმში ნაწლის შეწოვა, განაწილება, მეტაბოლიზმი და ელიმინაცია) თვისებებზეა დამოკიდებული. დოზირების სიხშირის შერჩევა კი ნაწლის 3 ძირითად თვისებას ეფუძნება: კონცენტრაცია-დამოკიდებული დამლუპველი მოქმედება, დრო-დამოკიდებული დამლუპველი მოქმედება და პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი. ანტიბიოტიკის დოზირების რეჟიმის შესარჩევად ამ სამი პარამეტრის გამოყენება აუმჯობესებს მკურნალობის გამოსავალს და სავარაუდოდ, ამცირებს მიკრობთა რეზისტენტობის განვითარების რისკს.

ა. კონცენტრაცია-დამოკიდებული მოქმედება

ზოგიერთი ანტიბიოტიკის კონცენტრაციის (მაგ.: ამინოგლიკოზიდები და *დაპტომიცინი*) MIC-ზე 4-64-ჯერ გაზრდასთან ერთად, ბაქტერიებზე დამლუპველი გავლენაც მნიშვნელოვნად მატულობს (**სურათი 36.6 ა**). კონცენტრაცია-და-

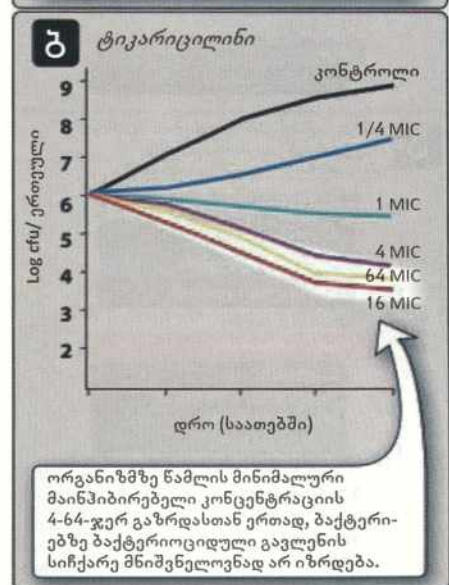
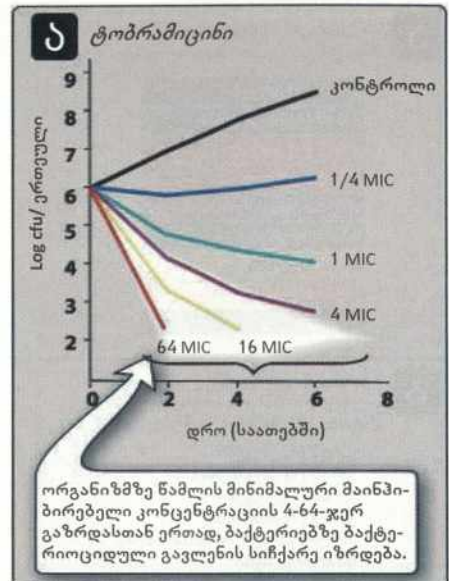
მოკიდებული მოქმედებით მახასიათებელი წამლების დღეში ერთხელ ბოლუს ინფუზიის სახით გამოყენებისას პლაზმაში მაღალი პიკური კონცენტრაცია ვითარდება, რაც პათოგენების სწრაფად დახოცვის საშუალებას იძლევა.

ბ. დრო-დამოკიდებული (კონცენტრაცია-დამოუკიდებელი) მოქმედება

ბეტა-ლactამებს, გლიკოპეპტიდებს, მაკროლიდებს, კლინ-დამიცინსა და ლინეზოლიდს კონცენტრაცია-დამოკიდებული ეფექტი არ ახასიათებს, რაც იმას ნიშნავს, რომ MIC-ის თუნდაც მრავალჯერადად გაზრდა მნიშვნელოვნად არ ცვლის მათ ანტიმიკრობულ ეფექტს (სურათი 37.6 ბ). კონცენტრაცია-დამოკიდებული უმნიშვნელო მოქმედებით მახასიათებელი წამლების ეფექტურობა დამოკიდებულია დროზე, რომლის განმავლობაშიც წამლის კონცენტრაცია პლაზმაში MIC-ზე მაღალია. ამ ეფექტს კონცენტრაცია-დამოუკიდებელი, ან დრო-დამოკიდებული მოქმედება ეწოდება. მაგ.: პენიცილინებისა და ცეფალოსპორინების დოზირების რეჟიმი, რომელიც უზრუნველყოფს მათი MIC-ზე მაღალი კონცენტრაციის 50-60% ხანგრძლივი დროით შენარჩუნებას, მნიშვნელოვნად ზრდის მათ კლინიკურ ეფექტურობას. აქედან გამომდინარე, ექსპერტთა ნაწილი თვლის, რომ ზოგიერთი მძიმე ინფექციის დროს დოზირების წყვეტილ რეჟიმთან (ზოგადად 30 წთ.) შედარებით, გაცილებით მაღალი ეფექტურობით ხასიათდება ამ ნაერთების გახანგრძლივებული (3-4 სთ.) ან უწყვეტი ინფუზია (24 სთ.).

გ. პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი

ანტიბიოტიკის კონცენტრაციის MIC-ზე მეტად დაქვეითების პირობებში მიკრობის ზრდაზე ანტიბიოტიკის მდგრად მაინჰიბირებელ გავლენას პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი ეწოდება. ხანგრძლივი პოსტანტიბიოტიკური ეფექტით გამოირჩეული ანტიმიკრობული საშუალებები (მაგ.: ამინოგლიკოზიდები და ფტორქინოლონები) დღეში ერთხელ ინიშნება, განსაკუთრებით გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების შემთხვევაში.



სურათი 37.6

ა. ტობრამიცინის მნიშვნელოვანი დოზა-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული ეფექტი. ბ. ტიკარცილინის უმნიშვნელო დოზა-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული ეფექტი (cfu – კოლონიის წარმოქმნელი ერთეული; MIC – მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია).

V. ქიმიოთერაპიის სპექტრი

ამ წიგნში კლინიკურად მნიშვნელოვანი ბაქტერიები რვა ჯგუფად არის წარმოდგენილი. მათი ამგვარი კლასიფიკაციის საფუძველია: გრამის წესით შეღებვა, ბაქტერიის მორფოლოგია, ბიოქიმიური, ან სხვა მახასიათებლები. ისინი გრაფიკულად ასახულია ფერით კოდირებული სიის სახით (სურათი 37.7ა). სიის მე-9 სექცია („სხვადასხვა“) ეთმობა იმ ორგანიზმებს, რომლებიც მახასიათებლების მიხედვით ვერ მოხვდა დანარჩენ რვა კატეგორიაში. წიგნის ამ თავში ეს სია გამოყენებულია ბაქტერიების სპექტრისა და მათი საწინააღმდეგო ეფექტური ანტიბიოტიკების ჯგუფის საილუსტრაციოდ.

ა	სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი მიკროორგანიზმები
	გრამ (+) კოკები
	გრამ (+) ბაცილები
	გრამ (-) კოკები
	გრამ (-) ჩხირები
	ანაერობული ორგანიზმები
	სპიროქეტები
	მიკოპლაზმა
	ქლამიდია
	სხვ.
ბ	იზონიაზიდო: მოქმედების ვიწრო სპექტრით მახასიათებელი ანტიბაქტერიული საშუალება
	გრამ (+) კოკები
	გრამ (+) ბაცილები
	გრამ (-) კოკები
	გრამ (-) ჩხირები
	ანაერობული ორგანიზმები
	სპიროქეტები
	მიკოპლაზმა
	ქლამიდია
	სხვა
	მიკობაქტერია
გ	ამპიცილინი: მოქმედების ფართო სპექტრით მახასიათებელი ანტიბაქტერიული საშუალება
	გრამ (+) კოკები
	ენტეროკოკი
	გრამ (+) ბაცილები
	Listeria monocytogenes
	გრამ (-) კოკები
	გრამ (-) ჩხირები
	Escherichia coli
	Haemophilus influenzae
	Proteus mirabilis
	Salmonella typhi
	ანაერობული ორგანიზმები
	სპიროქეტები
	მიკოპლაზმა
	ქლამიდია
	სხვ.
დ	ტეტრაციკლინი: მოქმედების ფართო სპექტრით გამოჩენილი ანტიბაქტერიული საშუალება
	გრამ (+) კოკები
	გრამ (+) ბაცილები
	გრამ (-) კოკები
	გრამ (-) ჩხირები
	ანაერობული ორგანიზმები
	სპიროქეტები
	მიკოპლაზმა
	ქლამიდია
	სხვები
	Actinomyces, Rickettsia, Amoeba

სურათი 37.7

ა. ფერადად მოცემულია სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი მიკროორგანიზმები.

ბ. მოქმედების ვიწრო სპექტრით მახასიათებელი ანტიბაქტერიული საშუალება იზონიაზიდო.

გ. მოქმედების გაფართოებული სპექტრით გამოჩენილი ანტიბაქტერიული საშუალება ამპიცილინი.

დ. მოქმედების ფართო სპექტრის ანტიბაქტერიული საშუალება ტეტრაციკლინი.

ა. ვიწრო სპექტრის ანტიბიოტიკები

ქიმიოთერაპიულ საშუალებას, რომელიც მიკროორგანიზმების მხოლოდ ერთ (ან ლიმიტირებულ) ჯგუფზე მოქმედებს ვიწრო სპექტრის საშუალება ეწოდება. მაგ.: *იზონიაზიდო* აქტიურია მხოლოდ მიკრობაქტერიის (*Mycobacterium tuberculosis*) მიმართ (სურათი 37.7 ბ).

ბ. გაფართოებული სპექტრის ანტიბიოტიკები

ტერმინი „ფართო სპექტრი“ იმ ანტიბიოტიკებთან მიმართებაში გამოიყენება, რომლებიც აქტიურია გრამ-დადებითი ორგანიზმებისა და გრამ-უარყოფითი ორგანიზმების დიდი ნაწილის მიმართ. მაგ.: *ამპიცილინი* ფართო სპექტრით ხასიათდება, იმიტომ, რომ იგი მოქმედებს, როგორც გრამ-დადებითი ისე, ზოგიერთ გრამ-უარყოფით ბაქტერიებზე (სურათი 37.7 გ).

გ. ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკები

ტეტრაციკლინის, ფტორქინოლონებისა და კარბაპენემების მსგავსი წამლები მოქმედებს მიკრობების მრავალ სახეობაზე, ამიტომ მათ ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკებს უწოდებენ (სურათი 37.7 დ). ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკების გამოყენებამ შესაძლოა, მნიშვნელოვნად შეცვალოს ორგანიზმის ნორმალური ბაქტერიული ფლორა და სუპერინფექცია გამოიწვიოს, მაგ.: *Clostridium difficile*, რომლის ზრდაც ჩვეულებრივ სხვა მიკროორგანიზმების მიერ კონტროლირებადი პროცესია.

VI. ანტიმიკრობული საშუალებების კომბინაცია

თერაპიული თვალსაზრისით, უპრიანია მაინფიცირებელ ორგანიზმზე ყველაზე სპეციფიკურად მოქმედი ერთი წამლით მკურნალობა. ეს სტრატეგია ამცირებს სუპერინფექციის, რეზისტენტული მიკროორგანიზმებისა და წამლების ტოქსიკურობის განვითარების რისკს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში საჭიროა ანტიმიკრობული საშუალებების კომბინირებულ გამოყენება. მაგ.: ტუბერკულოზის მკურნალობის ეფექტურობა წამლების კომბინირებულ გამოყენებაზეა დამოკიდებული.

ა. ანტიმიკრობული საშუალებების კომბინაციების დადებითი მხარეები

ანტიბიოტიკების ზოგიერთ კომბინაციას (მაგ.: ბეტა-ლactამები და ამინოგლიკოზიდები) სინერგიზმი ახასიათებს, რაც იმას ნიშნავს, რომ თითოეული მათგანის ცალკე-ცალკე გამოყენებასთან შედარებით, გაცილებით ეფექტურია მათი კომბინირებულად მოხმარება. ანტიმიკრობულ საშუალებებს შორის ასეთი სინერგიზმი იშვიათია, ამიტომ რამდენიმე წამლის კომბინირებული გამოყენება მხოლოდ გარკვეულ შემთხვევაშია რეკომენდებული (მაგ.: უცნობი ეტიოლოგიის ინფექციის, ან ენტეროკოკული ენდოკარდიტის დროს).

ბ. ანტიბიოტოზული საშუალებების კომბინაციების უარყოფითი მხარეები

ანტიბიოტიკების უმრავლესობა მზარდ და გამრავლებად მიკროორგანიზმებზე მოქმედებს. აქედან გამომდინარე, ბაქტერიოსტატული და ბაქტერიოციდული საშუალებების ერთად გამოყენება იწვევს ამ უკანასკნელის ეფექტურობის დაქვეითებას. მაგ.: ბაქტერიოსტატული ტეტრაციკლინები აქვეითებს პენიცილინების ან ცეფალოსპორინის ეფექტურობას. ანტიბიოტოზული საშუალებების შერჩევაზე ზეწოლის რისკი და ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობის განვითარების უფრო დიდი შესაძლებლობა კიდევ ერთხელ ადასტურებს კომბინირებული ანტიბიოტიკური თერაპიის უგულებელყოფის საჭიროებას.

VII. წამალთა რეზისტენტობა

ბაქტერიების რეზისტენტობაზე მაშინ იწყება საუბარი, როდესაც მასპინძლის მიერ ანტიბიოტიკის მაქსიმალურად ასატანი დონე ვეღარ აჩერებს ბაქტერიების ზრდას. ზოგიერთი მიკროორგანიზმი თანდაყოლილი რეზისტენტობით გამოირჩევა. მაგ.: *ვანკომიცინის* მიმართ თანდაყოლილი რეზისტენტობა ახასიათებს გრამ-უარყოფით ორგანიზმებს. ამასთანავე, წამლის მიმართ ჩვეულებრივ მგრძნობიარე მიკროორგანიზმებმა შესაძლოა, საკმაოდ საშიში რეზისტენტობა გამოიმუშაოს, სპონტანური მუტაციის, ან შეძენილი რეზისტენტობისა და სელექციის გზით. ზოგიერთი შტამი კი შესაძლოა, რამდენიმე ანტიბიოტიკის მიმართაც გახდეს რეზისტენტული.

ა. გენეტიკური ცვლილებები, რომლებიც იწვევს წამალთა რეზისტენტობას

ანტიბიოტიკების მიმართ შეძენილი რეზისტენტობის დროს ბაქტერიის გენეტიკური ინფორმაცია დროებით ან მუდმივად ძლიერდება, ან იცვლება. რეზისტენტობის განვითარებაში დიდი როლს ასრულებს დნმ-ის სპონტანური მუტაცია, ან რეზისტენტობის ერთი ორგანიზმიდან მეორეზე გადაცემა (სურათი 37.8).

ბ. წამლის მიმართ რეზისტენტულ ორგანიზმებში ცილების ექსპრესიის ცვლილებები

წამლის მიმართ რეზისტენტობა შესაძლოა, სხვადასხვა მექანიზმით იყოს განპირობებული, მათ შორის, ანტიბიოტიკის სამოქმედო უბნის ცვლილება, განვლადობის დაქვეითების გამო, უჯრედში ანტიბიოტიკის შეღწევადობის გაძნელება, უჯრედიდან წამლის გამოძევება, ან ანტიბიოტიკის აქტივობის დამაქვეითებელი ფერმენტის წარმოქმნა (სურათი 37.8).

1. **წამლის სამიზნეს მოდიფიცირება:** მუტაციის შედეგად ანტიბიოტიკის სამიზნეს მოდიფიცირება განაპირობებს ერთი ან მეტი ანტიბიოტიკის მიმართ მიკროორგანიზმის რეზი-

ნამლის მიმართ რეზისტენტობა სამიზნეების ცვლილებების გამო	ნამლის მიმართ რეზისტენტობა აკუმულაციის დაქვეითების გამო		ნამლის მიმართ რეზისტენტობა ფერმენტული ინაქტივაციის გამო
	↓ შელწევადობის დაქვეითება	↑ უჯრედებიდან გამოტყორცნა	
ამინოგლიკოზიდები			ამინოგლიკოზიდები
ქლორამფენიკოლი			ქლორამფენიკოლი
კლინდამიცინი			
ფტორქინოლონები	ფტორქინოლონები	ფტორქინოლონები	
β-ლექტამები	ბეტა-ლექტამები		β-ლექტამები
მაკროლიდები		მაკროლიდები	მაკროლიდები
რიფამპინი			
სულფონამიდები			
ტეტრაციკლინები	ტეტრაციკლინები	ტეტრაციკლინები	ტეტრაციკლინები
ტრიმეთოპრიმი			
ვანკომიცინი			
ფტორქინოლონების რეზისტენტობის მიზეზი სამიზნე ფერმენტის, დნმ-გირაზის ცვლილებაა. გრამ-უარყოფით უჯრედში ბეტა-ლექტამები არხების ფორმით ხვდება. <i>Enterobacter</i>-ი წარმოქმნის ბეტა-ლექტამაზას და რეზისტენტულია ცეფალოსპორინების მიმართ. თუმცა, რეზისტენტულ ორგანიზმებს შესაძლოა, არხების ფორმის ცვლილებებიც აღენიშნებოდეს, რის გამოც ქვეითდება ცეფალოსპორინების შესვლა უჯრედში. ადრე, ტეტრაციკლინები ბაქტერიული გენეკოლოგიური ინფექციების სამკურნალო ეფექტური საშუალება იყო. ამჟამად, ეს ორგანიზმები რეზისტენტულია მის მიმართ ნამლის გამომტყორცნი პლაზმიდ-განპირობებული ცილის არსებობის გამო. ბეტალექტამაზა (პენიცილინაზა) შლის ანტიბიოტიკის ბეტა-ლექტამურ რგოლს. პენიცილინაზური მაღალი აქტივობის გამო, ამჟამად <i>Neisseria gonorrhoeae</i> რეზისტენტულია პენიცილინის მიმართ.			

სურათი 37.8

ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობის ზოგიერთი მექანიზმი

სტენტობის უნარს. მაგ.: ბეტალექტამური ანტიბიოტიკების მიმართ *S. pneumoniae*-ს რეზისტენტობას საფუძველია *პენიცილინის* შემაკავშირებელი ერთი ან მეტი ცილის ცვლილება, რის შედეგადაც ანტიბიოტიკი მის სამიზნეს ველარ უკავშირდება.

2. **აკუმულაციის დაქვეითება:** რეზისტენტობა შესაძლოა, განპირობებული იყოს ანტიბიოტიკის უჯრედში შესვლის დაქვეითებით, ან უჯრედიდან მისი გამოძევებით. რეზისტენტობის ამ ფორმის დროს მცირდება ანტიბიოტიკის უჯრედშიდა კონცენტრაცია მისი მოქმედების უბანზე. მაგ.: გრამ-უარყოფითი ორგანიზმი ამცირებს ზოგიერთი ანტიბიოტიკის (მაგ.: ბეტალექტამების) უჯრედში შეღწევადობას, გარეთა მემბრანის ფორების (არხების) რაოდენობისა და სტრუქტურის შეცვლის გზით. მიკროორგანიზმში ანტიბიოტიკის ეფექტური დონის განვითარების ხელის შემშლელი ფაქტორი ხშირად უჯრედიდან ნამლის გამომძევებელი ტუმბოა (მაგ.: ტეტრაციკლინები).

3. **ფერმენტული ინაქტივაცია:** ანტიბაქტერიული საშუალების დაშლის ან ინაქტივაციის უნარი მიკროორგანიზმების რეზისტენტობის კიდევ ერთი მიზეზია. ანტიბიოტიკების აქტივობის დამაქვეითებელი ფერმენტებია: 1. ბეტალექტა-

მაზები (პენიცილინაზები), რომლებიც პენიცილინების, ცეფალოსპორინების და მათი მსგავსი წამლების ბეტალაქტამური რგოლის ჰიდროლიზს ემსახურება; 2. აცეტილტრანსფერაზები, რომლებიც ანტიბიოტიკზე აცეტილის ჯგუფის გადატანაშია ჩართული. ამ გზით ქვეითდება ქლორამფენიკოლისა და ამონიგლიკოზიდების აქტივობა; 3. მაკროლიდების ლაქტონური რგოლის ჰიდროლიზში მონაწილე ესთერაზები.

VIII. ანტიბიოტიკებით პროფილაქტიკა

ზოგიერთი კლინიკური სიტუაცია ანტიბიოტიკებით მკურნალობაზე უფრო მეტად, ინფექციის პროფილაქტიკას მოითხოვს (სურათი 37.9). ანტიმიკრობული საშუალებების არამიზნობრივი გამოყენება ასოცირებულია მიკრობთა რეზისტენტობასა და სუპერინფექციასთან, ამიტომ პროფილაქტიკის მიზნით მათი დანიშვნა მხოლოდ იმ კლინიკური სიტუაციების დროს არის რეკომენდებული, როდესაც სარგებელი აჭარბებს პოტენციურ რისკს. ანტიმიკრობული პროფილაქტიკის ხანგრძლივობა მკაცრ მეთვალყურეობას მოითხოვს, არასასურველი რეზისტენტობის პრევენციის თვალსაზრისით.

IX. ანტიბიოტიკური თერაპიის გართულებები

ანტიბიოტიკების სელექციური ტოქსიკურობის მექანიზმების მიუხედავად, „მასპინძლის“ ორგანიზმი მათი არასასურველი მოვლენების გავლენიდან დაცული არ არის. მაგ.: ანტიმიკრობული მოქმედებისაგან განსხვავებული მექანიზმებით წამლები იწვევს ალერგიულ რეაქციებს, ან ტოქსიკურ გავლენას ახდენს ორგანოებზე.

ა. ჰიპერსენსიტიზმობა

საკმაოდ ხშირია მგრძნობელობის მომატება ანტიმიკრობული საშუალებების ან მათი მეტაბოლიზმის პროდუქტების მიმართ. მაგ.: პენიცილინები, მიუხედავად მათი აბსოლუტური მიკრობული სელექციური ტოქსიკურობისა, იწვევს სერიოზულ ჰიპერსენსიტიკურ პრობლემებს – ურტიკარიიდან ანაფილაქსიურ შოკამდე. პაციენტებს, რომლებსაც ანამნეზის მიხედვით ანტიბიოტიკების მიღების შემდეგ აღენიშნებათ სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, ან ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისი, ანტიბიოტიკი აღარ ენიშნებათ (თუნდაც, ანტიბიოტიკური დესენსიტიზაციის მიზნით).

ბ. პირდაპირი ტოქსიკურობა

ზოგიერთი ანტიბიოტიკის მაღალი შრატისმიერი კონცენტრაცია იწვევს ტოქსიკურობას, რისი მიზეზიც მასპინძლის ორგანიზმში მიმდინარე უჯრედულ პროცესებზე უშუალო

1

გულის რევმატული დაავადების დროს სტრეპტოკოკული ინფექციის პროფილაქტიკა. მკურნალობა წლების განმავლობაში გრძელდება.



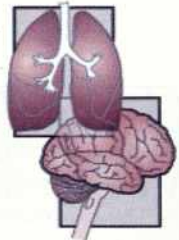
2

სტომატოლოგიური პროცედურების წინა პროფილაქტიკა პაციენტებისთვის იმპლანტირებული პროთეზით (მაგ.: გულის ხელოვნური სარქველი).



3

ტუბერკულოზის ან მენინგიტის დროს დაინფიცირებულ პაციენტთან ახლო კონტაქტში მყოფი პირები.



4

ინფექციის პროფილაქტიკა ზოგიერთი ქირურგიული პროცედურის წინ (მაგ.: აბდომინალური ქირურგია, სახსრების ჩანაცვლება, ზოგიერთი გინეკოლოგიური ჩარევა).



სურათი 37.9

ზოგიერთი კლინიკური სიტუაცია, რომლის დროსაც რეკომენდებულია ანტიბიოტიკებით პროფილაქტიკა.

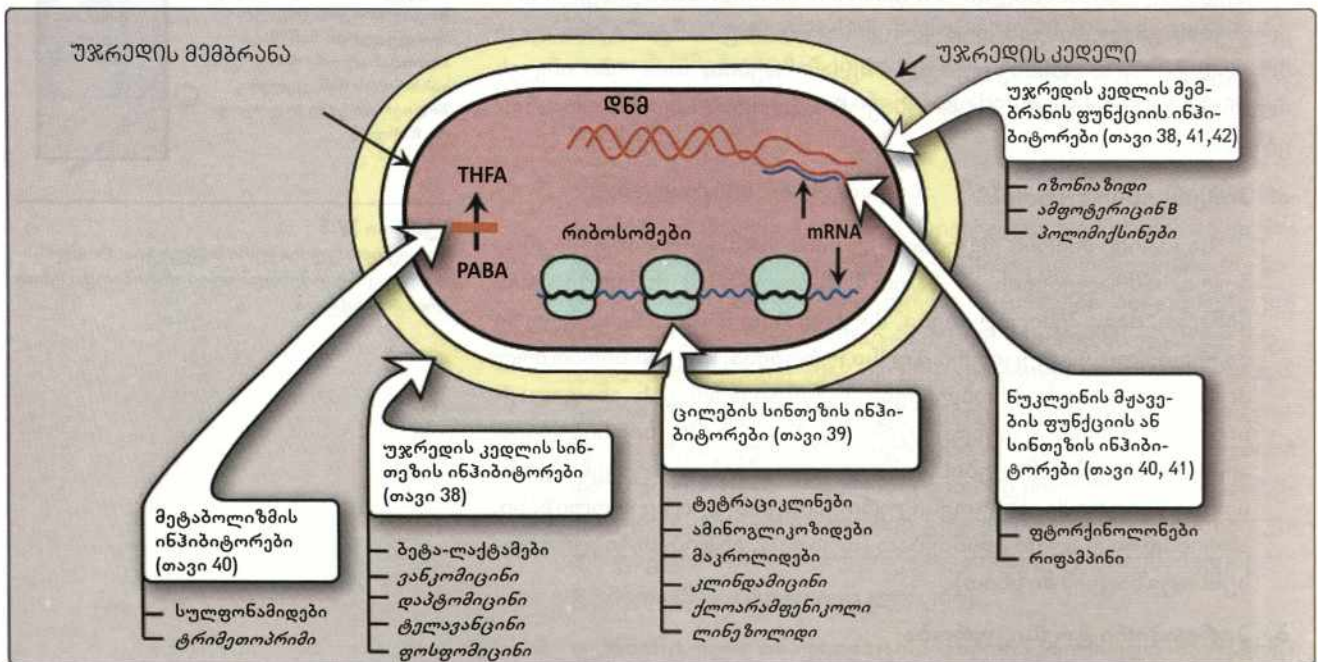
ზემოქმედებაა. მაგ.: ამინოგლიკოზიდები იწვევს კორტის ორგანოს თმისებრი უჯრედების მემბრანების ფუნქციის დარღვევას, რის შედეგადაც ვითარდება ოტოტოქსიკურობა.

გ. სუპერინფექცია

ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკებით მკურნალობის დროს, ან ანტიმიკრობულების კომბინირებული გამოყენებისას ირღვევა ზედა სასუნთქი გზების, პირის ღრუს, ნაწლავებისა და შარდ-სასქესო სისტემის ნორმალური მიკროფლორა, რაც იწვევს ოპორტუნისტული ორგანიზმების (მაგ.: სოკოს, რეზისტენტული ბაქტერიების) ჭარბ ზრადს. ხშირად, ამ ინფექციების მკურნალობა საკმაოდ ძნელია და საჭიროებს სპეციფიკური ანტიმიკრობულით მეორად მკურნალობას.

X. ანტიმიკრობული საშუალებების მოქმედების ადგილები

ანტიმიკრობული საშუალებების კლასიფიცირება შესაძლებელია სხვადასხვა გზით: 1. ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით (მაგ.: ბეტა-ლactამები ან ამინოგლიკოზიდები); 2. მოქმედების მექანიზმის მიხედვით (მაგ.: უჯრედის კედლის სინთეზის ინჰიბიტორები); 3. მიკროორგანიზმების გარკვეული ტიპების საწინააღმდეგო აქტივობის მიხედვით (მაგ.: ბაქტერია, სოკო, ვირუსი). ნიგნის 37-ე, მე-40 თავებში განხილული ნამლები კლასიფიცირებულია მათი მოქმედების მექანიზმების მიხედვით (**სურათი 37.10**), ხოლო 41-ე, 45-ე თავებში განხილული ნამლები კი ანტიმიკრობული საშუალებების მიმართ მგრძნობიარე მიკროორგანიზმების მიხედვით.



სურათი 37.10

ანტიბიოტიკების კლასიფიკაცია მათი მოქმედების ადგილების მიხედვით (THFA - ტეტრაჰიდროფოლის მჟავა; PABA - p-ამინობენზოის მჟავა).

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

37.1. 24 წლის ორსული ქალი დაანვინეს გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში, ჩივილებით: სხეულის ტემპერატურის მომატება, აგრეთვე, შარდის გაძნელება და გახშირება. ექიმებმა დაუსვეს დიაგნოზი: საშარდე გზების ინფექცია. მისი მდგომარეობის (ორსულობის) გათვალისწინებით და ნაყოფზე ანტიმიკრობული საშუალების არასასურველი მოქმედების პრევენციის მიზნით, რომელ პრეპარატს არ დაუნიშნავთ მას?

- ა. ნიტროფურანტოინი;
- ბ. ამოქსიცილინი;
- გ. ცეფალებსინი;
- დ. ტობრამიცინი.

37.2. აღნიშნეთ *Streptococcus pneumoniae*-ს ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობის მექანიზმი?

- ა. სამიზნე უბნის მოდიფიკაცია;
- ბ. წამლის უჯრედშიდა დონის შემცირება, უჯრედის განვლადობის შეცვლის შედეგად;
- გ. წამლის უჯრედშიდა დონის შემცირება, წამლის უჯრედიდან გამომადევებელი ტუმბოს გამომუშავების შედეგად;
- დ. ფერმენტული ინაქტივაცია.

37.3. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატებს შორის რომელია ვიწრო სპექტრის ანტიბიოტიკი?

- ა. ცეფტრიაქსონი;
- ბ. ციპროფლოქსაცილინი;
- გ. იზონიაზიდი;
- დ. იმიპენემი.

37.4. ქვემოთ ჩამოთვლილ ანტიბიოტიკებს შორის რომელი ავლენს კონცენტრაცია-დამოკიდებულ ეფექტს?

- ა. კლინდამიცინი;
- ბ. ლინეზოლიდი;
- გ. ვანკომიცინი;
- დ. დაპტომიცინი.

სწორი პასუხია დ. ტობრამიცინი (ამინოგლიკოზიდი) ორსულთათვის რისკ-D კატეგორიის წამალია, რაც იმას ნიშნავს, რომ არსებობს ნაყოფზე ტოქსიკური გავლენის დიდი ალბათობა. ნიტროფურანტოინი, ამოქსიცილინი (პენიცილინი) და ცეფალებსინი (ცეფალოსპორინი) ორსულთათვის რისკ-B კატეგორიის წამლებია.

სწორი პასუხია ა. ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკების მიმართ *Streptococcus pneumoniae*-ს რეზისტენტობა განპირობებულია პენიცილინის შემაკავშირებელი ერთი ან მეტი ძირითადი ცილის ცვლილებით.

სწორი პასუხია გ. იზონიაზიდს მხოლოდ *Mycobacterium tuberculosis* საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს. ცეფტრიაქსონი, ციპროფლოქსაცილინი და იმიპენემი ბაქტერიის მრავალი ტიპის საწინააღმდეგო აქტივობით გამოირჩევა, ამიტომ მათი გამოყენებისას მაღალია სუპერინფექციის განვითარების რისკი.

სწორი პასუხია დ. კლინდამიცინს, ლინეზოლიდსა და ვანკომიცინს დრო-დამოკიდებული ეფექტი ახასიათებს, დაპტომიცინს კი კონცენტრაცია-დამოკიდებული.

37.5. ქვემოთ ჩამოთვლილ ანტიბიოტიკებს შორის რომელს ახასიათებს ხანგრძლივი პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი, რაც მისი დღეში ერჯერადად გამოყენების საშუალებას იძლევა.

- ა. გენტამიცინი;
- ბ. პენიცილინ G;
- გ. ვანკომიცინი;
- დ. აზტრეონამი.

სწორი პასუხია ა. ამინოგლიკოზიდებს, მათ შორის გენტამიცინსაც ხანგრძლივი პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი ახასიათებს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც პაციენტები მათ 24 საათის განმავლობაში მაღალი დოზებით იღებენ. პენიცილინ G, ვანკომიცინი და აზტრეონამი შედარებით ხანმოკლე პოსტანტიბიოტიკური ეფექტით ხასიათდება და მათი აქტივობის შესანარჩუნებლად მიღებათა შორის საჭიროა დროის უფრო ხანმოკლე ინტერვალის დაცვა.

37.6. კლინიკაში წევს 58 წლის მამაკაცი ასციტით, დიაგნოზით სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტი. მას ანამნეზში C ჰეპატიტით განპირობებული ციროზი აღენიშნება. ღვიძლის დაავადებიდან გამომდინარე, რომელი ანტიბიოტიკი ითხოვს დოზის კორექციას და მკურნალობაზე გულმოდგინე მეთვალყურეობას?

- ა. პენიცილინ G;
- ბ. ტობრამიცინი;
- გ. ერითრომიცინი;
- დ. ვანკომიცინი.

სწორი პასუხია გ. ერითრომიცინი ღვიძლში მეტაბოლიზდება, ამიტომ ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების შემთხვევაში იგი სიფრთხილით ინიშნება. პენიცილინ G, ტობრამიცინი და ვანკომიცინი ორგანიზმიდან ძირითადად თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა.

37.7. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიბიოტიკებიდან რომელია უსაფრთხო ახალშობილებისთვის?

- ა. ქლორამფენიკოლი;
- ბ. სულფამეთოქსაზოლი/ტრიმეტოპრიმი;
- გ. ტეტრაციკლინი;
- დ. პენიცილინ G.

სწორი პასუხია დ. ახალშობილებში თირკმლისმიერი და ღვიძლისმიერი ელიმინაციის პროცესები სუსტად არის განვითარებული, ამიტომ ამ კატეგორიის პაციენტებში ქლორამფენიკოლი და სულფონამიდები (სულფამეთოქსაზოლი) ტოქსიკურ მოვლენებს იწვევს. ტეტრაციკლინები გავლენას ახდენს ძვლის ზრდასა და განვითარებაზე, ამიტომ ახალშობილებსა და ბავშვებს არ ენიშნება. ახალშობილებისთვის პენიცილინ G ეფექტური და უსაფრთხოა.

37.8. ქვემოთ ჩამოთვლილ ფაქტორებს შორის რომელი არ ახდენს გავლენას თავ-ზურტვინის სითხეში წამლის გადასვლასა და კონცენტრაციაზე?

- ა. წამლის ცხიმში ხსნადობა;
- ბ. წამლის მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია;
- გ. წამლის ცილებთან შეკავშირების უნარი;
- დ. წამლის მოლეკულური წონა.

სწორი პასუხია ბ. წამლის მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია გავლენას ახდენს ბაქტერიის სანინალმდეგო ეფექტურობაზე და არა წამლის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერში განვლადობაზე. ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერში განვლადობა და თავის ტვინში წამლის კონცენტრაციის განვითარება დამოკიდებულია წამლის ცხიმში ხსნადობაზე, ცილებთან შეკავშირების უნარსა და მოლეკულურ წონაზე.

37.9. კლინიკაში წევს 72 წლის მამაკაცი, რომელიც უჩივის ტემპერატურის მომატებას, ხველებას, სისუსტესა და სუნთქვის გაძნელებას. რენტგენოგრაფიაზე მას აღენიშნება ორმხრივი ინფილტრაციული ცვლილება პნევმონიით. ბრონქიალური სეკრეტის ანალიზით გამოვლენილია *Pseudomonas aeruginosa* ინფექცია, რომელიც მგრძნობიარეა ცეფეპიმი-მის მიმართ. ცეფეპიმს დრო-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული აქტივობა ახასიათებს. შეარჩიეთ დოზირების სქემა ამ პაციენტისათვის.

- ა. 1გ. 6 საათში ერთხელ, ინფუზიის ხანგრძლივობა 30 წთ.;
- ბ. 2გ. 12 საათში ერთხელ, ინფუზიის ხანგრძლივობა 3 სთ.;
- გ. 4გ. 24 საათში ერთხელ, ინფუზიის ხანგრძლივობა 30 წთ.;
- დ. 4გ. 24 საათიანი უწყვეტი ინფუზიის სახით.

37.10. ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი მოვლენებიდან რომლის გამოვლენის შემთხვევაში ეკრძალება პაციენტს მომავალში ამ რეაქციის გამომწვევი წამლის გამოყენება?

- ა. პენიცილინით განპირობებული გამონაყარი/ქავილი;
- ბ. სულფამეთოქსაზოლი/ტრიმეტოპრიმით განპირობებული სტივენს-ჯონსონის სინდრომი;
- გ. კლარიტრომიცინით განპირობებული დისპეპსია;
- დ. მოქსიფლოქსაციინით განპირობებული სუპერინფექცია *Clostridium difficile*-ით.

სწორი პასუხია დ. ცეფეპიმის კლინიკური ეფექტურობა დამოკიდებულია იმ დროზე, რომლის განმავლობაშიც წამლის კონცენტრაცია მინიმალურ მაინჰიბირებელ კონცენტრაციაზე მაღალია, ამიტომ საშუალო ხანგრძლივობისა (30 წთ.) და ხანგრძლივ (3 სთ.) ინფუზიასთან შედარებით, უპირატესობა უწყვეტ ინფუზიას ენიჭება.

სწორი პასუხია ბ. სტივენს-ჯონსონის სინდრომი სიცოცხლისთვის საშიში იდიოსინკრაზიული რეაქციაა, ამიტომ ამ პაციენტმა აღარასდროს უნდა მიიღოს სულფამეთოქსაზოლი/ტრიმეტოპრიმი. პენიცილინის გამოყენებისას ხშირია გამონაყარი და ქავილი, მაგრამ ეს სიცოცხლისთვის საშიში არ არის და თუ სარგებელი აქარბებს რისკს, მაშინ ასეთ პაციენტს კვლავ შეიძლება დაენიშნოს პენიცილინი (მაგ.: ორსული სიფილისით), ან ჩაუტარდეს დესენსიტიზაციის პროცედურა. კლარიტრომიცინთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ არ არის ალერგიულ გართულება. ფართო სპექტრის ანტიმიკრობული საშუალება მოქსიფლოქსაციინი ანადგურებს კუჭ-ნაწლავის ნორმალურ მიკროფლორას, ამიტომ მის გამოყენებასთან ასოცირებულია *C. difficile*-ით განპირობებული სუპერინფექცია, რომელიც არ არის ალერგიული, ამიტომ პაციენტს კვლავ შეიძლება დაენიშნოს მოქსიფლოქსაციინი, თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ მაღალია ამ სუპერინფექციის განმეორების რისკი.

უჯრედის კედლის სინთეზის ინჰიბიტორები

ჯემ კისგენი

38

I. შესავალი

ზოგიერთი ანტიმიკრობული საშუალება სელექციურად აინჰიბირებს ბაქტერიის უჯრედის კედლის სინთეზს. ძუძუმწოვრების უჯრედებს კედელი არ გააჩნია. მიკროორგანიზმის უჯრედის კედელი წარმოდგენილია პოლიმერთა და პეპტიდოგლიკანით. იგი შედგება ჯვარედინი პეპტიდური კავშირებით შეჭიდული გლიკანის ერთეულებისაგან. უჯრედის კედლის ინჰიბიტორები მაქსიმალურად ეფექტურად მოქმედებს აქტიურად მზარდ და გამრავლებად მიკროორგანიზმებზე; ისინი სუსტად, ან საერთოდ არ მოქმედებს იმ ბაქტერიებზე, რომლებიც არ იზრდება და არ მრავლდება. ამ ჯგუფის ყველაზე მნიშვნელოვანი ერთეულებია ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები (რომელთა აქტივობაც დამოკიდებულია ბეტა-ლაქტამურ რგოლზე), *ვანკომიცინი* და *დაპტომიცინი*. **სურათზე 38.1** მოცემულია უჯრედის კედლის სინთეზის მაინჰიბირებელი ანტიბიოტიკების კლასიფიკაცია.

II. პენიცილინები

პენიცილინები ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ეფექტური ანტიბიოტიკებია. ისინი ფარმაცევტულ არსენალში არსებულ ყველა წამალზე მეტად უსაფრთხოა, თუმცა, მათ მიმართ რეზისტენტობის მზარდი ტენდენცია პენიცილინის გამოყენების შემზღუდავი ფაქტორია. ამ ჯგუფის პრეპარატები ერთმანეთისგან განსხვავდება 6-ამინოპენიცილანის მჟავას ნაშთთან შეკავშირებული R-ჩამნაცვლებლით (**სურათი 38.2**). ცალკეული პრეპარატის ანტიბაქტერიული სპექტრი, კუჭის მჟავა არეში გამძლეობა და ბეტა-ლაქტამაზას მიმართ მდგრადობა დამოკიდებულია ამ გვერდითი ჯაჭვის ბუნებაზე.

ა. მოქმედების მექანიზმი

პენიცილინები გავლენას ახდენს ბაქტერიის კედლის სინთეზის უკანასკნელ საფეხურზე (ტრანსპეპტიზაციაზე ანუ ჯვარედინკავშირზე) და ოსმოსურად არასტაბილური მემბრანის გახეთქვას იწვევს. ოსმოსური წნევის, ან აუტოლიზინების გააქტიურების გამო, უჯრედი ლიზის ექვემდებარება, ამიტომ პენიცილინები ბაქტერიოციდულ საშუალებებად მოიაზრება. მათი ეფექტი დრო-დამოკიდებულია. მხოლოდ სწრაფად მზარ-

პენიცილინები

ამოქსიცილინი ამოქსილი
ამპიცილინი პრინციპანი
დიკლოქსაცილინი დინაპანი
ნაფცილინი
ოქსაცილინი
პენიცილინი G უზინპრანი
პენიცილინი V
პიპერაცილინი
ტიკარცილინი

ცეფალსპორინები

ცეფაკლორი ცეპქლორი
ცეფადროქსილი დუარაცეფი
ცეფაზოლინი აკეფოლი
ცეფდინირი ომნიცეფი
ცეფეპიმი მაქსიმი
ცეფიქსიმი სუპრასი
ცეფოტაქსიმი კლავორანი
ცეფოტეტანი ცეფოტანი
ცეფოქსიტინი მეფოქსინი
ცეფპროზილი ცეფზილი
ცეფტაროლინი ტაფლარო
ცეფტაზიდიმი ფორტაზი
ცეფტრიბუტენი ცეფტაქსი
ცეფტრიზოქსიმი ცეფტროქსი
ცეფტრიამქსონი როცეფინი
ცეფუროქსიმი ცეფტინი
ცეფალექსინი აკეფექსი

კარბაპენემები

დორიპენემი დორიპასი
ერტაპენემი ინვანტი
იმიპენემი/ცილასტათინი პრიმაქსინი
მეროპენემი მერაპი

მონოგამეტამები

აზტრონამი აზატამი

სურათი 38.1

უჯრედის კედლის სინთეზზე მოქმედი ანტი-მიკრობული საშუალებების კლასიფიკაცია (გაგრძელება იხ. გვ. 652).

გამტა-ლაქტამაზას ინჰიბიტორებისა და ანტიბიოტიკების კომბინირებული პრეპარატები

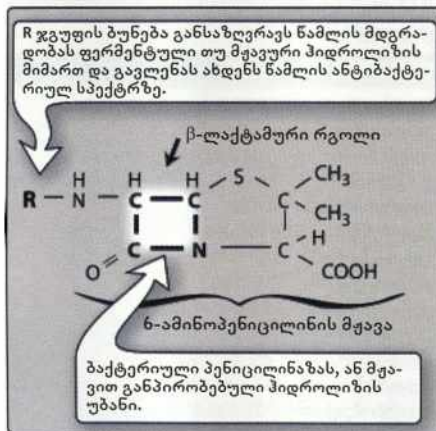
კლავულანის მჟავა + ამოქსიცილინი
აუგვანინი
 კლავულანის მჟავა + ტიკარცილინი
ტიკვანინი
 სულბაქტამი + ამპიცილინი **სნაზინი**
 ტაზობაქტამი + პიპერაცილინი **ზოსინი**

სხვა ანტიბიოტიკები

კოლისტინი **კოლომიცინი, კოლი-მიცინ M**
 დაპტომიცინი **კუმიცინი**
 ფოსფომიცინი **მონსუროლი**
 პოლიმიქსინ B **აეროსპირინი**
 ტელავანცინი **ვიგატინი**
 ვანკომიცინი **ვანკოცინი**

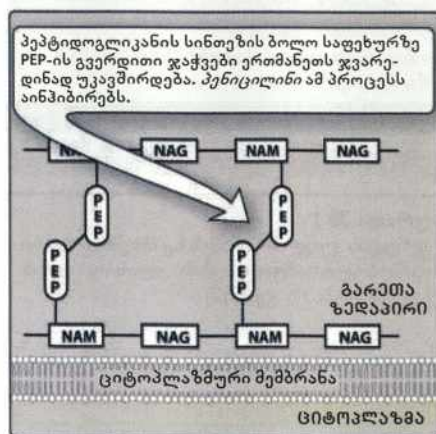
სურათი 38.1 (გაგრძელება)

უჯრედის კედლის სინთეზზე მოქმედი ანტი-მიკრობული საშუალებების კლასიფიკაცია.



სურათი 38.2

ბეტალაქტამური ანტიბიოტიკების სტრუქტურები.



სურათი 38.3

გრამ-დადებითი ბაქტერიის უჯრედის კედელი. NAM – N-აცეტილმურამის მჟავა;
 NAG – N-აცეტილგლუკოზამინი;
 PEP – ჯვარედინად შეკავშირებული პეპტიდი.

დი ორგანიზმები ასინთეზირებს პეპტიდოგლიკანურ კედელს, ამიტომ პენიცილინები სწრაფად მზარდ მიკროორგანიზმებზე მოქმედებს. აქედან გამომდინარე, ამ სტრუქტურის არმქონე ორგანიზმების (როგორებიც არის მიკობაქტერია, პროტოზოა, სოკო და ვირუსი) მიმართ ისინი არ არის აქტიური.

1. **პენიცილინ-შემაკავშირებელი ცილები:** ბაქტერიის უჯრედის მემბრანაზე პენიცილინები მრავალ ცილას უკარგავს აქტივობას. პენიცილინების შემაკავშირებელი ცილები (PBPs) ბაქტერიული ფერმენტებია. ისინი უჯრედის კედლის სინთეზსა და ბაქტერიის მორფოლოგიური თვისებების შენარჩუნებაში მონაწილეობს. აქედან გამომდინარე, ამ ჯგუფის ანტიბიოტიკები მხოლოდ უჯრედის კედლის სინთეზზე კი არ მოქმედებს, არამედ იწვევს მორფოლოგიურ ცვლილებებს, ან მგრძნობიარე ბაქტერიის ლიზისს. სხვადასხვა ტიპის ორგანიზმები პენიცილინების შემაკავშირებელი განსხვავებული ცილით ხასიათდება. ამ სამიზნის ცვლილება მიკროორგანიზმის პენიცილინის მიმართ რეზისტენტობას იწვევს [შენიშვნა: ამ ცვლილებების გამო იზრდება მეთიცილინის მიმართ რეზისტენტული *Staphylococcus aureus* (MRSA) შტამების რაოდენობა].

2. **ტრანსპეპტიდაზების ინჰიბირება:** პენიცილინების შემაკავშირებელი ზოგიერთი ცილა პეპტიდოგლიკანის ჯაჭვში ჯვარედინ-კავშირების ფორმირების კატალიზატორია (სურათი 38.3). პენიცილინები აინჰიბირებს ტრანსპეპტიდაზათი კატალიზებურ რეაქციებს, რის შედეგადაც ხელს უშლის უჯრედის კედლის ინტეგრირებისთვის აუცილებელი ჯვარედინი კავშირების ფორმირებას.

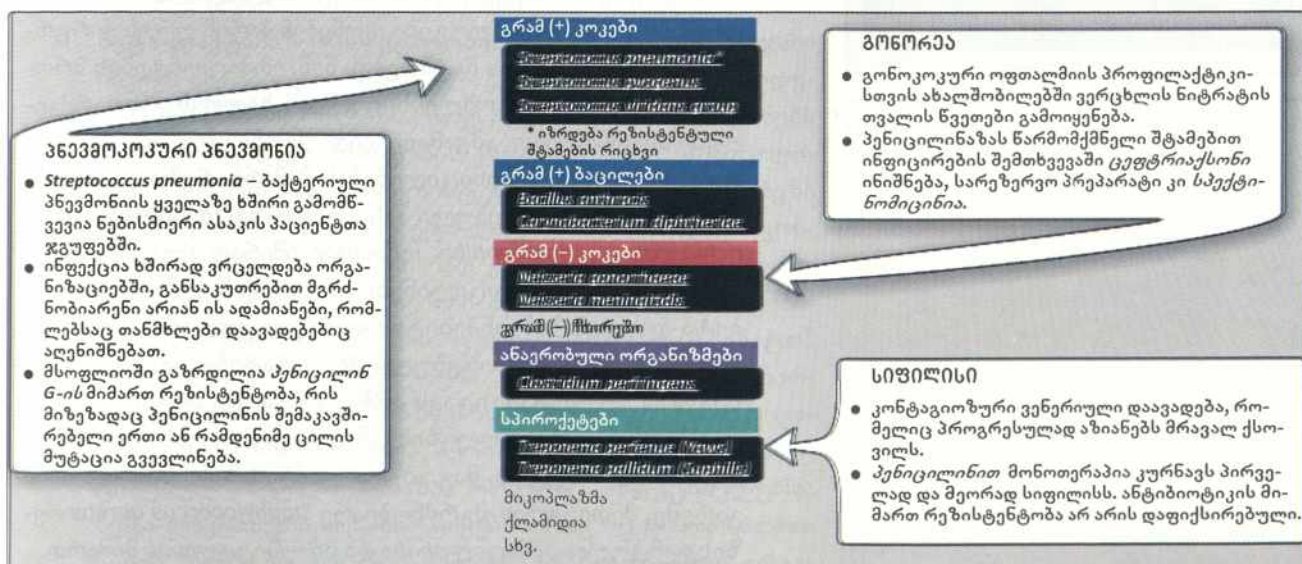
3. **აუტოლიზინების წარმოქმნა:** მრავალი ბაქტერია, განსაკუთრებით კი გრამ-დადებითი კოკები, იმუშავებს ფერმენტებს (აუტოლიზინებს), რომლებიც ბაქტერიის უჯრედის კედლის ნორმალურ რემოდელირებაში მონაწილეობს. პენიცილინის თანაარსებობისას აუტოლიზინების დამანგრეულად მოქმედებენ და უჯრედის კედლის სინთეზი აღარ მიმდინარეობს. აქედან გამომდინარე, პენიცილინების ანტი-ბაქტერიული მოქმედება განპირობებულია როგორც უჯრედის კედლის სინთეზის ინჰიბირებით ისე, აუტოლიზინების მეშვეობით არსებული კედლის დესტრუქციით.

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

სხვადასხვა პენიცილინის ანტიბაქტერიული სპექტრი გარკვეულწილად დამოკიდებულია პრეპარატის ბაქტერიის პეპტიდოგლიკანური კედლის გადაკვეთის უნარსა და პერიპლაზმურ სირცეში პენიცილინის შემაკავშირებელ ცილებამდე (PBPs) მიღწევაზე. პენიცილინის შემაკავშირებელი ცილების მგრძნობელობა კი ბეტა-ლამტამური ანტიბიოტიკის ზომაზე, მუხტსა და ჰიდროფობულობაზეა დამოკიდებული. ზოგადად, პენიცი-

ლინები ადვილად გადის გრამ-დადებითი მიკროორგანიზმების კედელს, ამიტომ ისინი (რეზისტენტობის არარსებობის შემთხვევაში) მგრძნობიარეა ამ წამლების მიმართ. გრამ-უარყოფით მიკროორგანიზმები შემოსაზღვრულია გარეთა ლიპოპოლისაქარიდული მემბრანით (კონვერტი), რაც წყალში ხსნადი პენიცილინებისთვის ბარიერია, თუმცა, გრამ-უარყოფით ბაქტერიებს ლიპოპოლისაქარიდულ მემბრანაში ჩართული აქვს ცილები, რომლებიც ტრანსმემბრანული განვლადობის გამაადვილებელი არხების (პორებს) ფუნქციას ასრულებს.

1. ბუნებრივი პენიცილინები: ბუნებრივი პენიცილინები (*პენიცილინი G* და *პენიცილინი V*) ობის სოკო *Penicillium chrysogenum*-ის ფერმენტაციის შედეგად მიიღება. ნახევრად სინთეზური პენიცილინები, როგორებიც არის *ამოქსიცილინი* და *ამპიცილინი* (ე.წ. ამინოპენიცილინები), ქიმიურად მზადდება 6-ამინოპენიცილანის მჟავას ბირთვთან სხვადასხვა R ჯგუფის დაკავშირებით. *პენიცილინი-G* (*ბენზილპენიცილინი*) მრავალი გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი კოკით, გრამ-დადებითი ბაცილებითა და სპიროქეტებით განპირობებული ინფექციის მკურნალობის ქვაკუთხედია (**სურათი 38.4**). რეზისტენტული ორგანიზმები წარმოქმნის ბეტალაქტამაზას (პენიცილინაზა), რომელიც ინვესტ *პენიცილინი-G*-ს ინაქტივაციას. ფართოდ გამოყენებისა და ბაქტერიების რეზისტენტობის მიუხედავად, *პენიცილინი* აიროვანი განგრენისა (*Clostridium perfringens*) და სიფილისის (*Treponema pallidum*) სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია. *პენიცილინი-V*-ს *პენიცილინი-G*-ს მსგავსი ანტიბაქტერიული სპექტრი გააჩნია, თუმცა ორალური ცუდი ბიოშელწევადობის გამო, იგი ბაქტერიემიის სამკურნალოდ არ გამოიყენება. *პენიცილინი-G*-სთან შედარებით, *პენიცილინი-V*



სურათი 38.4

პენიცილინი G-ს თერაპიული გამოყენება.

ა. ამპიცილინის ანტიმიკრობული სპექტრი	
გრამ (+) კოკები	Enterococci
გრამ (+) ბაცილები	Listeria monocytogenes
გრამ (-) კოკები	
გრამ (-) ჩხირები	Escherichia coli Haemophilus influenzae Proteus mirabilis Salmonella typhi
ანაერობული ორგანიზმები სპიროქეტა მიკოპლაზმა ქლამიდია სხვ.	
ბ. ტიკარცილინისა და პიპერაცილინის ანტიმიკრობული სპექტრი	
გრამ (+) კოკები	
გრამ (+) ბაცილები	
გრამ (-) კოკები	
გრამ (-) ჩხირები	Enterobacter species Escherichia coli Proteus mirabilis Proteus (indole dadebiTi) Haemophilus influenzae Pseudomona aeruginosa
ანაერობული ორგანიზმები სპიროქეტა მიკოპლაზმა ქლამიდია სხვ.	

სურათი 38.5

ამპიცილინის (A) და ანტიფსევდომონური პენიცილინების (B) თერაპიული გამოყენება.

უფრო მეტად გამძლეა მუავა გარემოს მიმართ, ამიტომ ინფექციების სამკურნალოდ იგი ხშირად ორალურად ინიშნება.

- ანტისტაფილოკოკური პენიცილინები: მეთიცილინი, ნაფცილინი, ოქსაცილინი და დიკლოქსაცილინი β-ლექტამაზას (პენიცილინაზა) მიმართ რეზისტენტული პენიცილინებია. ისინი მხოლოდ პენიცილინაზას წარმომქმნელი სტაფილოკოკებით განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება (მათ შორის მეთიცილინ-მგრძნობიარე *Staphylococcus aureus* MSSA) [შენიშვნა: ტოქსიკურობის გამო (ინტერსტიციული ნეფრიტი), აშშ-ში მეთიცილინი კლინიკურად არ გამოიყენება. იგი გავრცელებულია მხოლოდ ლაბორატორიულ პრაქტიკაში *S. aureus*-ის რეზისტენტული შტამების აღმოსაჩენად. მეთიცილინ-რეზისტენტული ოქროსფერი სტაფილოკოკი (MSSA) მდგრადია მრავალი ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკის მიმართ და იგი საზოგადოებასა და ჰოსპიტალში გავრცელებული მძიმე ინფექციების წყაროს წარმოადგენს]. პენიცილინაზას მიმართ მდგრადი პენიცილინები თითქმის არ მოქმედებს გრამ-უარყოფით ბაქტერიებზე.

- გაფართოებული სპექტრის პენიცილინები: ამპიცილინსა და ამოქსიცილინს პენიცილინ-G-ს მსგავსი ანტიბაქტერიული სპექტრი ახასიათებს, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ პენიცილინ-G-თან შედარებით გრამ-უარყოფითი ბაცილების მიმართ მათი აქტივობა უფრო მაღალია (სურათი 38.5. A). ამპიცილინი (გენტამიცინთან ერთად ან მის გარეშე) გრამ-დადებითი ბაცილით – *Listeria monocytogenes* და ამპიცილინის მიმართ მგრძნობიარე ენტეროკოკებით განპირობებული ინფექციის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. გაფართოებული სპექტრის პენიცილინები ფართოდ გამოიყენება სასუნთქი გზების ინფექციების სამკურნალოდ, ხოლო ამოქსიცილინს კი სტომატოლოგები იყენებენ პირის ღრუს ქირურგიული პროცედურის ჩატარების წინ, იმ პაციენტების პროფილაქტიკისთვის, რომლებსაც გულის ხელოვნური სარქველები აღენიშნებათ. ამჟამად, დიდი კლინიკური პრობლემაა ფართო სპექტრის პენიცილინების მიმართ რეზისტენტობა (პლაზმიდ-დამოკიდებული პენიცილინაზა) [შენიშვნა: *Escherichia coli* და *Haemophilus influenzae* ხშირად რეზისტენტულია ამ ჯგუფის პენიცილინების მიმართ]. ხელმისაწვდომია ბეტა-ლექტამაზას ინჰიბიტორთან (კლავულანის მუავა ან სულბეტამი) კომბინირებული პრეპარატები. კლავულანის მუავა ან სულბეტამი იცავს ამპიცილინსა და ამოქსიცილინს ფერმენტული ჰიდროლიზისგან და აფართოებს მათ ანტიმიკრობულ სპექტრს. მაგ.: ბეტა-ლექტამაზას ინჰიბიტორის გარეშე, მეთიცილინ-მგრძნობიარე *Staphylococcus aureus* რეზისტენტულია ამპიცილინისა და ამოქსიცილინის მიმართ.

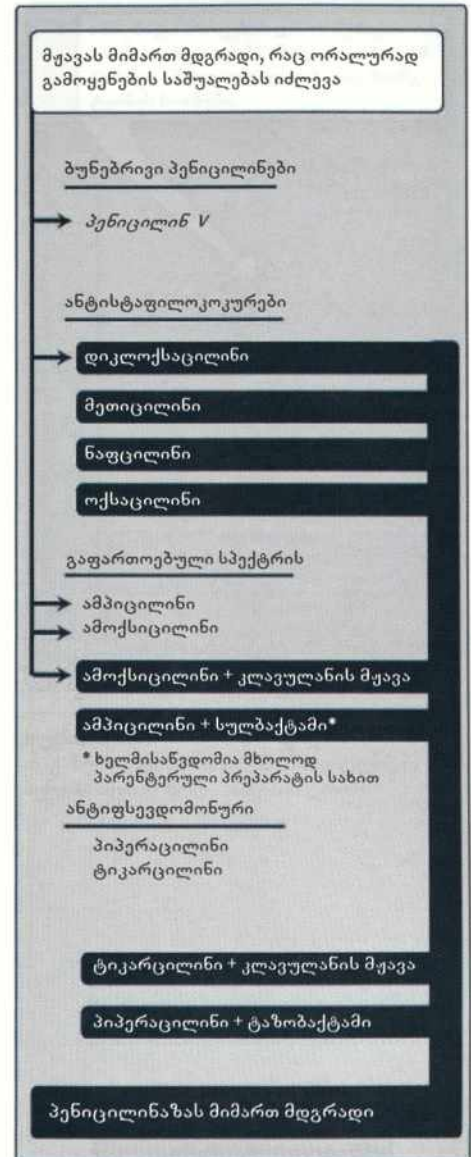
- ანტიფსევდომონური პენიცილინები: პიპერაცილინი და ტიკარცილინი აქტიურია *P. aeruginosa*-ს მიმართ, ამიტომ

მათ ანტიფსევდომონიურ პენიცილინებს უწოდებენ (**სურათი 38.5.B**). ხელმისაწვდომია ამ პრეპარატების მხოლოდ პარენტერული ფორმები. ანტიფსევდომონიურ პენიცილინებს შორის ყველაზე ძლიერია *პიპერაცილინი*. ანტიფსევდომონიური პენიცილინები აქტიურია მრავალი გრამ-უარყოფითი ბაცილის მიმართ, თუმცა, კონსტიტუციური პენიცილინაზას გამო, *Klebsiella*-ს მათი მოქმედების მიმართ ბუნებრივი რეზისტენტობა ახასიათებს. *ტიკარცილინი*სა და *კლავულანის* მჟავას, აგრეთვე, *პიპერაცილინი*სა და *ტაზობაქტამის* კომბინირებული პრეპარატები აფართოებს მათ ანტიმიკრობულ სპექტრს (მგრძნობელობას იძენს პენიცილინაზას წარმოქმნელი ორგანიზმები, *Enterobacteriaceae*-ისა და *Bacteroides*-ის შტამების უმრავლესობა). **სურათზე 38.6 მოცემულია პენიცილინების მდგრადობა მჟავა გარემოსა და პენიცილინაზასადმი.**

გ. რეზისტენტობა

თუ მიკროორგანიზმს არ გააჩნია პეპტიდოგლიკანური შენების კედელი (მაგ.: *Mycoplasma pneumoniae*), ან მისი კედელი პენიცილინისთვის გაუვალაია, მაშინ იგი ბუნებრივად რეზისტენტულია პენიცილინის მიმართ. კლინიკურად დიდი პრობლემაა შეძენილი, პლაზმიდებით გადატანილი რეზისტენტობა, რადგან პლაზმიდი შესაძლოა, შეიცავდეს რამდენიმე ნაშლის მიმართ რეზისტენტობის კოდს და ასეთ შემთხვევაში ორგანიზმი უკვე რამდენიმე ანტიბიოტიკის მიმართ ხდება რეზისტენტული. ასეთი ორგანიზმების გამრავლება რეზისტენტული გენების მოთესვას იწვევს. რეზისტენტული პლაზმიდის მიღების შემდეგ, ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკების მიმართ გამძლეობის გამოსამუშავებლად ბაქტერია იძენს ერთ, ან რამდენიმე აუცილებელ თვისებას.

- 1. ბეტა-ლაქტამაზური აქტივობა:** ფერმენტების ეს ოჯახი იწვევს ანტიბიოტიკის ბეტა-ლაქტამური რგოლის ამიდური კავშირის ჰიდროლიზს, ეს კი ანტიბიოტიკს აკარგვინებს ბაქტერიოციდულ აქტივობას (**სურათი 38.2**). პენიცილინების მიმართ მზარდი რეზისტენტობის ძირითადი მიზეზი ფერმენტთა ეს ოჯახია. ბეტა-ლაქტამაზები ზოგჯერ კონსტიტუციურია, უფრო ხშირად კი შეძენილი. ისინი პლაზმიდებით გადადის. ზოგიერთი ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკი ბეტალაქტამაზების ცუდი სუბსტრატია, ამიტომ ისინი აქტივობას ინარჩუნებს ბეტალაქტამაზების წარმოქმნელი მიკროორგანიზმების მიმართ [შენიშვნა: ზოგიერთ ორგანიზმს შესაძლოა, ჰქონდეს ქრომოსომებთან ასოცირებული ბეტალაქტამაზა, რომელიც ინდუციბელურია ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკებით (მაგ.: ცეფალოსპორინების მეორე და მესამე თაობით)]. გრამ-დადებითი ორგანიზმები ბეტა-ლაქტამაზებს უფრედგარეთ ასეკრეტირებს, გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები კი ანტიბიოტიკის ბეტა-ლა-



სურათი 38.6

პენიცილინების მდგრადობა მჟავა გარემოსა და პენიცილინაზასადმი.



სურათი 38.6
პენიცილინების მდგრადობა მჟავა გარემოსა და პენიცილინაზასადმი.

ქტამური რგოლის ინაქტივაციას პერიპლაზმურ სივრცეში ახორციელებს.

2. წამლის განვლადობის დაქვეითება: მიკროორგანიზმის გარეთა მემბრანის განვლადობის დაქვეითება ანტიბიოტიკს არ აძლევს სამიზნედ (პენიცილინის შემაკავშირებელ ცილებამდე) მიღწევის საშუალებას. წამლის გამომადევებელი ტუმბოც ამცირებს წამლის უჯრედშიდა რაოდენობას (მაგ.: *Klebsiella pneumoniae*).

3. პენიცილინ-შემაკავშირებელი ცილების (PBP) ცვლილებები: პენიცილინის შემაკავშირებელი ცილების სახეცვლილება ამცირებს ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკების აფინურობას და ბაქტერიების გამრავლების დასაბრუნებლად საჭირო ხდება კლინიკურად მიუღწეველი კონცენტრაციის განვითარება. ამ მექანიზმით აიხსნება მეთიცილინის მიმართ რეზისტენტული სტაფილოკოკების მდგრადობა კომერციულად ხელმისაწვდომი ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკების მიმართ.

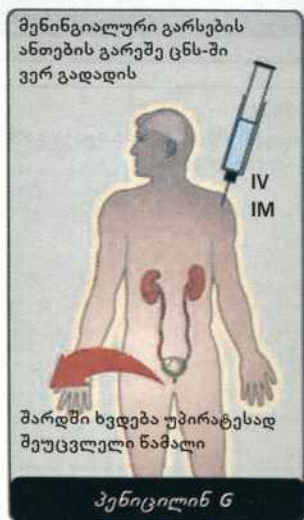
დ. ფარმაკოკინეტიკა

1. ორგანიზმში შეყვანა: ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკის ორგანიზმში შეყვანის გზის შერჩევა დამოკიდებულია კუჭის მარილმჟავას მიმართ მათ სტაბილურობასა და ინფექციის სიმძიმეზე.

ა. ორგანიზმში შეყვანის გზები: პარენტერულად, კერძოდ კი ინტრავენური და ინტრამუსკულური ინექციის სახით გამოიყენება *ამპიცილინისა* და *სულბაქტამის*, *ტიკარცილინისა* და *კლავულანის მჟავას*, *პიპერაცილინისა* და *ტაზობაქტამის* კომბინირებული პრეპარატები, აგრეთვე, ანტისტაფილოკოკური პენიცილინები ნაფცილინი და ოქსაცილინი. *პენიცილინ V*, *ამოქსიცილინი* (*კლავულანის მჟავასთან* კომბინირებული და მის გარეშე) და *დიკლოქსაცილინი* მხოლოდ ორალურად ინიშნება. სხვა დანარჩენი პრეპარატები ორალურად, ინტრავენური ან ინტრამუსკულური ინექციის სახით გამოიყენება (იხ. **სურათი 38.6**) [შენიშვნა: აშშ-ში ხელმისაწვდომია *ამოქსიცილინისა* და *კლავულანის მჟავას* კომბინირებული პრეპარატის მხოლოდ ორალური ფორმა].

ბ. დეპო ფორმები: ინტრამუსკულური *პროკაინ პენიცილინი* და *ბენზათინ პენიცილინი* დეპო ფორმების როლს ასრულებს. შეყვანის ადგილიდან სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში ისინი ხანგრძლივად აბსორბირდება, ამიტომ მათი დაბალი კონცენტრაცია სისხლში დიდი ხნის განმავლობაში ნარჩუნდება.

2. შეწოვა: პენიცილინების უმრავლესობა ორალურად მიღების შემდეგ არასრულად შეიწოვება, ამიტომ ნაწლავებში



სურათი 38.7

პენიცილინის ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია.

შექმნილი კონცენტრაცია გავლენას ახდენს ნაწლავური ფლორის კომპოზიციაზე. საკვების თანაარსებობისას პენიცილინაზა-რეზისტენტული ნებისმიერი პენიცილინის შენოვა ქვეითდება, რადგან ამ შემთხვევაში ხანგრძლივდება კუჭის დაცლის დრო და მუავა გარემოში დაყოვნების გამო წამალი კარგავს აქტივობას. აქედან გამომდინარე, მიზანშეწონილია პენიცილინაზა-რეზისტენტული ნებისმიერი პენიცილინის უზმოზე მიღება.

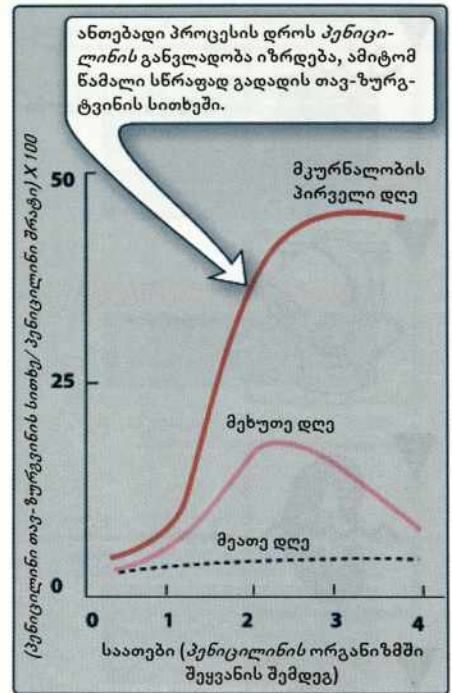
3. განაწილება: ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკები ორგანიზმში კარგად ნაწილდება. ნებისმიერი მათგანი კვეთს პლაცენტარულ ბარიერს, მაგრამ ტერატოგენული ეფექტი არც ერთს არ ახასიათებს. თავ-ზურგტვინის სითხესა და ძვალში პენეტრაცია დაბალია, მაგრამ ანთების შემთხვევაში თერაპიული კონცენტრაციის მიღწევა შესაძლებელია (**სურათები 38.7 და 38.8**) [შენიშვნა: ინფექციის მწვავე ფაზაში ანთებადი მენინგეალური გარსი განვლადია, პენიცილინისათვის ამიტომ თავ-ზურგტვინის სითხეში წამლის შრატისმიერ კონცენტრაციაზე უფრო მაღალი დონე ვითარდება. ინფექციისა და ანთებადი პროცესის ჩაქრობასთან ერთად ბარიერი აღდგება]. წინამდებარე ჯირკვალში *პენიცილინის* დაბალი კონცენტრაცია ვითარდება, რაც ორგანოს ინფექციების სამკურნალოდ საკმარისი არ არის.

4. მეტაბოლიზმი: მასპინძლის ორგანიზმში ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკების მეტაბოლიზმი უმნიშვნელოა, თუმცა თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების დროს შესაძლოა, *პენიცილინი G* გარკვეულ მეტაბოლიზმს დაექვემდებაროს.

5. ექსკრეცია: ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკების ექსკრეციის ძირითადი გზა ორგანული მჟავების (ტუბულარული) მასეკრეტირებელი სისტემა და გლომერულური ფილტრაციაა. თირკმელების უკმარისობის ფონზე საჭიროა დოზების კორექცია. გამოწვეულია *ნაფცილინი* და *ოქსაცილინი*, რადგან ისინი ღვიძლში მეტაბოლიზდება და ორგანიზმიდან მათი ელიმინაციის ძირითადი გზა ნაღველთან ერთად ექსკრეციაა. *პრობენეციდი* აინჰიბირებს პენიცილინების სეკრეციას, რადგან ისიც იმავე ტრანსპორტერს უკავშირდება (აქტიურ მილაკოვან სეკრეციაში მონაწილე ორგანული მჟავების ტრანსპორტერი). აქედან გამომდინარე, *პრობენეციდი* ზრდის *პენიცილინის* კონცენტრაციას სისხლში. ლექტაციის პერიოდში *პენიცილინები* მეძუძური ქალის რძეშიც ხვდება.

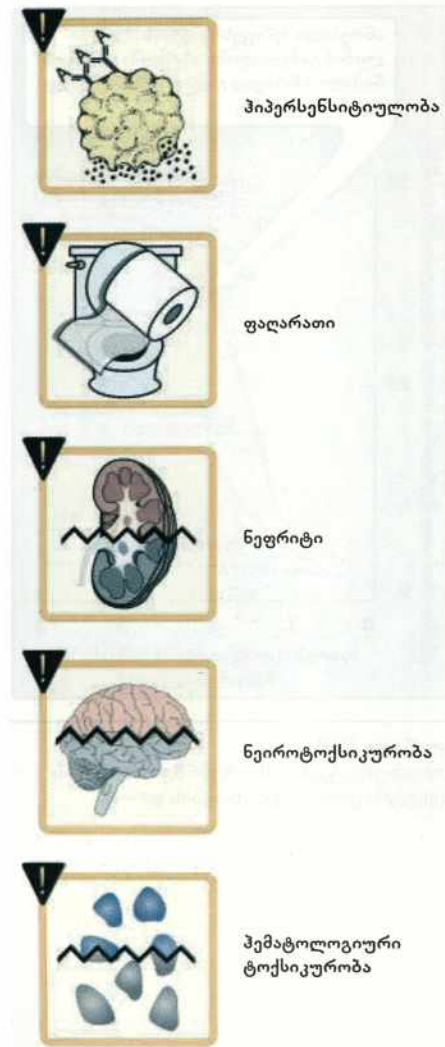
ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

პენიცილინები ყველაზე უსაფრთხო წამლებია, ამიტომ სისხლში მათი კონცენტრაციის მონიტორინგი საჭირო არ არის, თუმცა, მისი მიღებისას სავარაუდოა, ქვემოთ ჩამოთვლილი არასასურველი მოვლენების განვითარება (**სურათი 38.9**):



სურათი 38.8

თავ-ზურგტვინის სითხეში პენიცილინის პენეტრაციის ზრდა ანთების დროს.



სურათი 38.9

პენიცილინების არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

1. **მგრძნობელობის მომატება (ჰიპერსენსიტიულობა):** ჰიპერსენსიტიულობა პენიცილინების ყველაზე მნიშვნელოვანი არასასურველი გვერდითი მოვლენაა და პაციენტთა დაახლოებით 5%-ს გარკვეული სიმძიმის ალერგიული რეაქცია აღენიშნება, მაკულოპაპულური გამონაყარიდან, ანგიოედემამდე (ტუჩების, ენისა და პერიორბიტალური უბნის შეშუპება) და ანაფილაქსიამდე. ბეტა-ლაქტამურ ანტიბიოტიკებს შორის აღინიშნება ჯვარედინი ალერგიულობა. ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკებით მკურნალობის უსაფრთხოების შესაფასებლად (მოსალოდნელია თუ არა ალერგიული რეაქცია) აუცილებელია ცოდნა იმისა, თუ ალერგიული რეაქციის რომელი ტიპი აღენიშნებოდა წარსულში პაციენტს.

2. **ფალარათი (დიარეა):** ხშირი პრობლემაა ფალარათი, რაც გამოწვეულია ნაწლავური ფლორის დისბალანსით. ეს არასასურველი მოვლენა უფრო ხშირად ვითარდება იმ ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკების გამოყენებისას, რომლებიც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სრულად არ შეიწოვება. სხვა ანტიბიოტიკების მსგავსად, ისინიც იწვევს ფსევდომემბრანულ კოლიტს (*Clostridium difficile*).

3. **ნეფრიტი:** ნებისმიერი პენიცილინი, განსაკუთრებით კი მეთიცილინი, მწვავე ინტერსტიციული ნეფრიტის გამოწვევის უნარით ხასიათდება [შენიშვნა: ამ მიზეზის გამო, მეთიცილინი ამჟამად კლინიკურად აღარ გამოიყენება].

4. **ნეიროტოქსიკურობა:** პენიცილინები აღიზიანებს ნერვულ ქსოვილს და ინტრატეკალური გზით შეყვანის, ან სისხლში ძალზე მაღალი კონცენტრაციის შექმნის შემთხვევაში, იწვევს კრუნჩხვას. ეპილეფსიით დაავადებული პაციენტებისთვის განსაკუთრებით სარისკოა პენიცილინებით მკურნალობა, რადგან მათ ბაჰემ-ერგული გადაცემის დათვუნვის უნარი ახასიათებს.

5. **ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობა:** ანტიფსევდომონური პენიცილინების (პიპერაცილინი, ტიკარცილინი და ნაფცილინი), ზოგჯერ კი პენიცილინ G-ს გამოყენებისას შესაძლოა, დაქვეითდეს სისხლის შედედების უნარი. 2 კვირაზე ხანგრძლივი მკურნალობისას ვლინდება ციტოპენია, ამიტომ აუცილებელია პერიფერიული სისხლის სურათის რეგულარული მონიტორინგი.

III. ცეფალოსპორინები

ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკები, ცეფალოსპორინები, სტრუქტურულად და ფუნქციურად პენიცილინების მსგავსია. ცეფალოსპორინების უმრავლესობა ნახევრადსინთეზურია და 7-ამინოცეფალოსპორანის მჟავასთან გვერდითი ჯაჭვების მიერთებით მიიღება. ცეფალოსპორინები პენიცილინების მსგავსი მოქმედების მექანიზმებით ხასიათდება და ბაქტერიები მათზე რეზისტენტო-

ბის იმავე მექანიზმებით მოქმედებს. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ პენიცილინებთან შედარებით, ცეფალოსპორინები უფრო მდგრადია ზოგიერთი ბეტა-ლactამაზის მიმართ.

ა. ანტიბაქტერიული სპექტრი

ბაქტერიების მგრძნობელობისა და მათი ბეტალactამაზის მიმართ მდგრადობის მიხედვით, ცეფალოსპორინები წარმოდგენილია ოთხი თაობის სახით (სურათი 38.10) [შენიშვნა: ცეფალოსპორინებს არ ახასიათებს მეთიცილინის მიმართ რეზისტენტული სტაფილოკოკების, *L. monocytogenes*-ის, *Clostridium difficile*-სა და *enterococci*-ის სანინალმდეგო აქტივობა].

1. **პირველი თაობა:** ცეფალოსპორინების პირველი თაობა პენიცილინ G-ს მსგავსი ანტიბაქტერიული აქტივობით ხასიათდება. ისინი მდგრადია სტაფილოკოკების პენიცილინაზის მიმართ. მათ *Proteus mirabilis*-ის, *E. coli*-ისა და *Klebsiella pneumoniae*-ს სანინალმდეგო აქტივობაც ახასიათებს.

2. **მეორე თაობა:** ცეფალოსპორინების მეორე თაობა უფრო ეფექტურად მოქმედებს კიდევ სამ, დამატებით გრამ-უარყოფით მიკროორგანიზმზე: *H. influenzae*, *Enterobacter aerogenes* და *Neisseria*-ს ზოგიერთ შტამზე. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ამ თაობის ცეფალოსპორინებს გრამ-დადებითი მიკროორგანიზმების სანინალმდეგო უფრო სუსტი აქტივობა ახასიათებს. ცეფამიცინები (ცეფოტეტანი) და ცეფოქსიმი ანაერობების (მაგ.: *Bacteroides fragilis*) სანინალმდეგო აქტივობითაც გამოირჩევა და კომერციულად ხელმისაწვდომ ცეფალოსპორინებს შორის მხოლოდ ისინი მოქმედებს გრამ-უარყოფით ანაერობულ ბაქტერიებზე, მაგრამ *Bacteroides fragilis*-ის შტამების რეზისტენტობის პროგრესულად ზრდის გამო, არც ერთი მათგანი არ არის ამ მიკროორგანიზმებით განპირობებული ინფექციების სამკურნალო არჩევის პირველი რიგის პრეპარატი.

3. **მესამე თაობა:** მესამე თაობა – ცეფალოსპორინები ინფექციების სამკურნალო მნიშვნელოვანი პრეპარატებია. ისინი, პირველ თაობასთან შედარებით, სუსტად მოქმედებს გრამ-დადებითი კოკების წინააღმდეგ, მაგრამ უფრო ძლიერად მოქმედებს გრამ-უარყოფით ბაცილებზე, მათ შორის ზემოთ ჩამოთვლილ ყველა მიკროორგანიზმზე და ენტერული ორგანიზმების უმრავლესობაზე, აგრეთვე, *Serratia marcescens*-ზე. ცეფტრიასონი ან ცეფოტაქსიმი მენინგიტის სამკურნალო არჩევის პრეპარატებია. ცეფტაზიდიმს *P. aeruginosa*-ს სანინალმდეგო აქტივობა ახასიათებს, მაგრამ მზარდი რეზისტენტობის გამო, ყოველი კონკრეტული შემთხვევა ინდივიდუალურ არჩევანს საჭიროებს. ცეფალოსპორინების ამ თაობის გამოყენება სიფრთხილეს მოითხოვს „თანმხვედრი ზარალის“ რისკის გამო, რაც ძირითადად გულისხმობს ანტიმიკრობული რეზისტენტობის განვითარებას.

ცეფალოსპორინების პირველი თაობა

გრამ (+) კოკები

*Staphylococcus aureus**
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Anaerobic streptococci

გრამ (-) ჩხირები

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

* მეთიცილინ-რეზისტენტული
Staphylococcus aureus-ის გარდა

ცეფალოსპორინების მეორე თაობა

გრამ (+) კოკები

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Anaerobic streptococci

გრამ (-) კოკები

Neisseria gonorrhoeae

გრამ (-) ჩხირები

Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

ანაერობული ორგანიზმები**

** ცეფოქსიმი და ცეფოტეტანი
ანაერობებზე მოქმედებს

ცეფალოსპორინების მესამე თაობა

გრამ (+) კოკები

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Anaerobic streptococci

გრამ (-) კოკები

Neisseria gonorrhoeae

გრამ (-) ჩხირები

Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

სურათი 38.10

ცეფალოსპორინების თერაპიული გამოყენება.

რებასა და გავრცელებას [შენიშვნა: ფტორქინოლონების გამოყენებაც ასოცირებულია „თანმხვედრ ზარალთან“].

4. მეოთხე თაობა: პარენტერული ცეფეპიმი მეოთხე თაობის ცეფალოსპორინია. ის ფართო ანტიბაქტერიული სპექტრით ხასიათდება: აქტიურია სტრეპტოკოკისა და სტაფილოკოკის მიმართ (მაგრამ აქტიურია მხოლოდ მეთიცილინის მიმართ მგრძნობიარე შტამების მიმართ); ამასთანავე, ცეფეპიმს ისეთი გრამ-უარყოფითი ორგანიზმების საწინააღმდეგო ეფექტურობაც ახასიათებს, როგორებიც არის ენტერობაქტერი, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* და *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa*-ს საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკის შერჩევისას კლინიკისტებმა ადგილობრივი ანტიბიოგრამებით უნდა ისარგებლონ (ანტიბიოგრამა – ბაქტერიის იზოლირებული შტამის სხვადასხვა ანტიბიოტიკისადმი მგრძნობელობის ლაბორატორიული კვლევა).

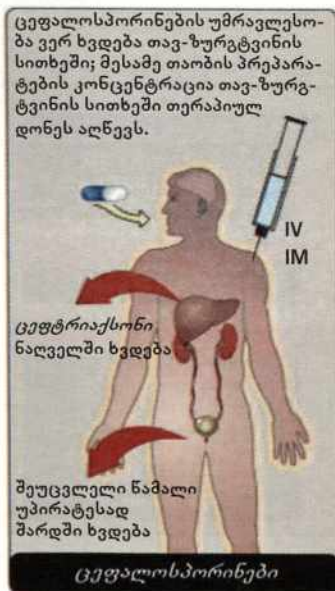
5. თანამედროვე, მონინავე თაობა: ფართო სპექტრის, მონინავე თაობის ცეფალოსპორინი ცეფტაროლინი პროწამლის, ცეფტაროლინ ფოზამილის სახით გამოიყენება (ინტრავენურად). აშშ-ში იგი მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკის საწინააღმდეგო აქტივობით გამორჩეული ერთადერთი კომერციულად ხელმისაწვდომი ბეტალაქტამური ანტიბიოტიკია. იგი ინიშნება კანისა და კანის სტრუქტურების გართულებული ინფექციებისა და საზოგადოებაში გავრცელებული პნევმონიის სამკურნალოდ. ცეფტაროლინი უნიკალური სტრუქტურით ხასიათდება, რის გამოც იგი ადვილად უკავშირდება მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკისა (PBP2a) და *Streptococcus pneumoniae*-ის (PBP2x) პენიცილინ-შემაკავშირებელ პროტეინებს. გრამ-დადებითი ფართო სპექტრის აქტივობასთან ერთად, მას ცეფალოსპორინების მესამე თაობის პრეპარატის, ცეფტრიასონის, მსგავსი გრამ-უარყოფითი აქტივობაც ახასიათებს, თუმცა იგი სუსტად მოქმედებს *P. aeruginosa*-ზე, ფართო სპექტრის ბეტა-ლაქტამაზას წარმომქმნელ *Enterobacteriaceae* და *Acinetobacter baumannii*-ზე. იგი დღეში ორჯერ ინიშნება, ინტრავენური ინფუზიის სახით, რაც ამბულატორიული პაციენტებისათვის მისი დანიშვნის შემზღუდავი ფაქტორია.

ბ. რეზისტენტობა

ცეფალოსპორინებს პენიცილინების მსგავსი ბაქტერიული რეზისტენტობის მექანიზმები ახასიათებს [შენიშვნა: სტაფილოკოკური პენიცილინაზა ცეფალოსპორინებზე არ მოქმედებს, მაგრამ მათზე მოქმედებს *E. Coli*-სთან და *K. pneumoniae*-სთან ასოცირებულ ფართო სპექტრის ბეტა-ლაქტამაზები].

გ. ფარმაკოკინეტიკა

1. ორგანიზმში შეყვანა: არასრული ორალური აბსორბციის გამო, ორგანიზმში ცეფალოსპორინები ინტრავენურად, ან

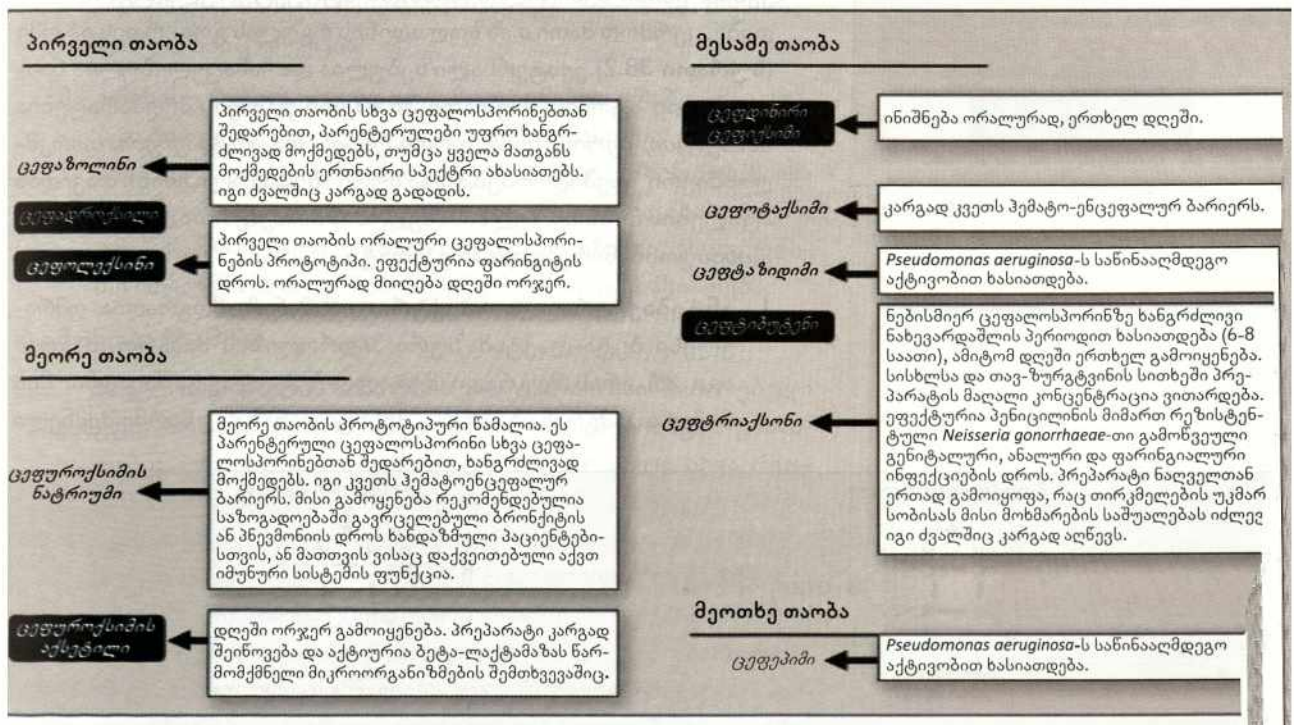


სურათი 38.11

ცეფალოსპორინების ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია.

ინტრამუსკულურად შეჰყავთ (**სურათი 38.11**). გამონაკლი-სები წარმოადგენილია **სურათზე 38.12**.

- განაწილება:** ნებისმიერი ცეფალოსპორინი კარგად ნაწილდება ორგანიზმში, მაგრამ თავ-ზურგტვინის სითხეში (ანთების გარეშე) მხოლოდ რამდენიმე ცეფალოსპორინის ადეკვატური კონცენტრაცია ვითარდება. მაგ.: ახალშობილებსა და ბავშვებში *H. influenzae*-თი განპირობებული მენინგიტის სამკურნალოდ *ცეფტრიასონი* ან *ცეფოტაქსიმი* გამოიყენება. 1,8 საათიანი ნახევარდაშლის პერიოდისა და *S. aureus*-ის საწინააღმდეგო აქტივობის გამო, *ცეფაზოლინი* უშუალოდ ქირურგიული პროცედურის წინ ინიშნება პროფილაქტიკის მიზნით. თუ ქირურგიული პროცედურის ხანგრძლივობა 3 საათზე მეტია, მაშინ ოპერაციის მსვლელობისას *ცეფაზოლინის* კიდევ ერთი დოზა გამოიყენება. *ცეფაზოლინი* ეფექტურია უმრავლესი ქირურგიული პროცედურისთვის, მათ შორის, ორთოპედული ქირურგიისთვის, ძვალში პენეტრაციის კარგი უნარის გამო. ნებისმიერი ცეფალოსპორინი კვეთს პლაცენტას.
- ელიმინაცია:** ცეფალოსპორინების ელიმინაცია ძირითადად მილაკოვანი სეკრეციის და/ან გლომერულური ფილტრაციის გზით ხორციელდება (**სურათი 38.11**). აქედან გამომდინარე, თირკმელების უკმარისობის დროს, წამლის ორგანიზმში დაგროვებისა და ტოქსიკურობის თავიდან აცილების მიზნით, საჭიროა დოზის კორექცია. ერთადერთი



სურათი 38.12

კლინიკურად მნიშვნელოვანი ზოგიერთი ცეფალოსპორინის დახასიათება [შენიშვნა: ორალური პრეპარატები გამოყოფილია ცხენა ისრით. უფრო ხშირად გამოყენებული პრეპარატები მოცემულია შუქი ფერის შრიფტით]. CSF – თავ-ზურგტვინის სითხე.

გამონაკლისი *ცეფტრიაქსონია*, რადგან იგი ორგანიზმიდან ნაღველთან ერთად ექსკრეტირდება. ამის გამო, თირკმელბის უკმარისობის შემთხვევაში, ცეფალოსპორინთანაგან ყველაზე ხშირად *ცეფტრიაქსონი* ინიშნება.

დ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

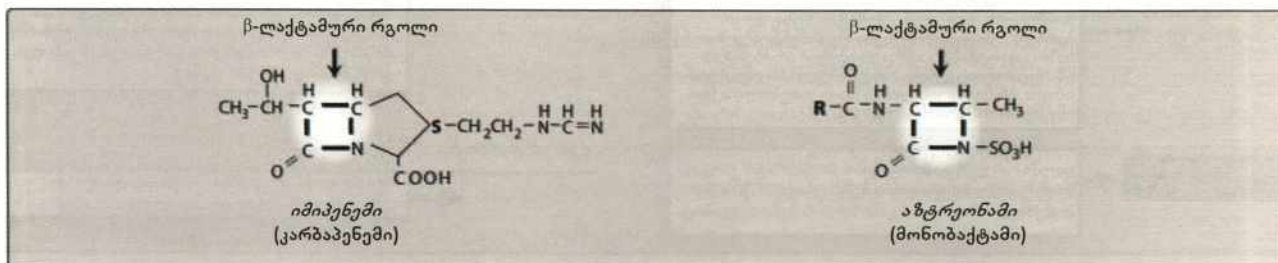
პენიცილინების მსგავსად, ცეფალოსპორინებიც კარგი ამტანობით ხასიათდება, თუმცა მათ მიმართაც ვლინდება ალერგიული რეაქციები. ანამნეზში პენიცილინების მიმართ ანაფილექსიური რეაქციის, სტივენს-ჯონსონის სინდრომისა და ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისის არსებობისას დაუშვებელია ცეფალოსპორინების დანიშვნა. პენიცილინის მიმართ ალერგიულ პაციენტებს ცეფალოსპორინები არ უნდა დაენიშნოთ (ან ძალზე ფრთხილად უნდა იქნას გამოყენებული), რადგან მათ მსგავსი გვერდითი ჯაჭვი (და არა ბეტა-ლქტამური სტრუქტურა) აღენიშნება, რაც ჯვარედინი ჰიპერსენსიტიზმის საწინდარია (შემთხვევათა 3-5%). ჯვარედინი ჰიპერსენსიტიზმობა ყველაზე ხშირად პენიცილინებსა და პირველი თაობის ცეფალოსპორინებს შორის ვლინდება.

IV. სხვა ბეტა-ლქტამური ანტიბიოტიკები

ა. კარბაპენემები

კარბაპენემები სინთეზური ბეტა-ლქტამური ანტიბიოტიკებია. ისინი პენიცილინებისაგან სტრუქტურულად განსხვავდება, კერძოდ მათი თიაზოლიდინის რგოლის გოგირდის ატომი (**სურათი 38.2**) ექსტერნალიზებულია და ჩანაცვლებულია ნახშირბადის ატომით (**სურათი 38.13**). ამ ჯგუფის პრეპარატებია *იმიპენემი*, *მეროპენემი*, *დორიპენემი* და *ერტაპენემი*. თირკმლისმიერი დეჰიდროპეპტიდაზური მეტაბოლიზმის თავიდან აცილების მიზნით, ხელმისაწვდომია *იმიპენემისა* და *ცილასტატინის* კომბინირებული პრეპარატი.

1. **ანტიბაქტერიული სპექტრი:** *იმიპენემი* მდგრადია უმრავლესი ბეტა-ლქტამაზური ჰიდროლიზის მიმართ, მაგრამ იგი არ არის მდგრადი მეტალო-ბეტა-ლქტამაზასადმი. მის მიმართ მგრძნობიარეა პენიცილინაზას წარმომქმნელი



სურათი 38.13

იმიპენემისა და *აზტრეონამის* სტრუქტურები.

გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი ორგანიზმები, ანაერობები და *P. aeruginosa* (თუმცა, ფსევდომონას სხვა შტამები რეზისტენტულია, გარდა ამისა, მკურნალობის პერიოდში *P. aeruginosa*-ს რეზისტენტობაც იზრდება). *მეროპენემი* და *დოროპენემი იმიპენემის* მსგავსი ანტიმიკრობული სპექტრით ხასიათდება (სურათი 38.14). სხვა კარბაპენემებისაგან განსხვავებით, *ერტაპენემი* არ მოქმედებს *P. aeruginosa*-ზე, *Enterococcus*-სა და *Acinetobacter*-ის შტამებზე.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *იმიპენემი/ცილასტატინი* და *მეროპენემი* ინტრავენურად ინიშნება. ისინი კარგად გადადის მრავალ ქსოვილში, ანთების პირობებში კი თავ-ზურგტვინის სითხეშიც. *მეროპენემი* ბაქტერიული მენინგიტის დროს ანთების გარეშეც ხვდება თავ-ზურგტვინის სითხეში. ორგანიზმიდან გლომერულური ფილტრაციის გზით გამოიყოფა. თირკმელების პროქსიმალური მილაკების წამწამოვან ეპითელიუმში არსებული დეჰიდროპეპტიდაზა *იმიპენემის* გახლეჩაში მონაწილეობს. ამ პროცესის შედეგად ნეფროტოქსიკური, არააქტიური მეტაბოლიტი წარმოიქმნება. *იმიპენემის ცილასტატინთან* შეუღლება ხელს უშლის ტოქსიკური მეტაბოლიტის წარმოშობას და საშარდე გზების ინფექციების დროს *იმიპენემის* გამოყენების საშუალებას იძლევა. სხვა კარბაპენემები *ცილასტატინთან* შეუღლებას არ საჭიროებს. *ერტაპენემი* დღეში ერთხელ, ინტრავენური ან ინტრამუსკულური ინექციის სახით ინიშნება [შენიშვნა: თირკმელების უკმარისობისას აუცილებელია ამ პრეპარატის დოზის კორექცია].

3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *იმიპენემი/ცილასტატინი* იწვევს გულისრევას, ლებინებასა და ფალარათს. სხვა ბეტა-ლექტამებთან შედარებით, მათ ეოზინოფილიისა და ნეიტროპენიის გამოწვევის უნარი ნაკლებად ახასიათებს. *იმიპენემის* მაღალი დოზები იწვევს კრუნჩხვას. ეს გვერდითი მოვლენა სხვა კარბაპენემებს ნაკლებად ახასიათებს.

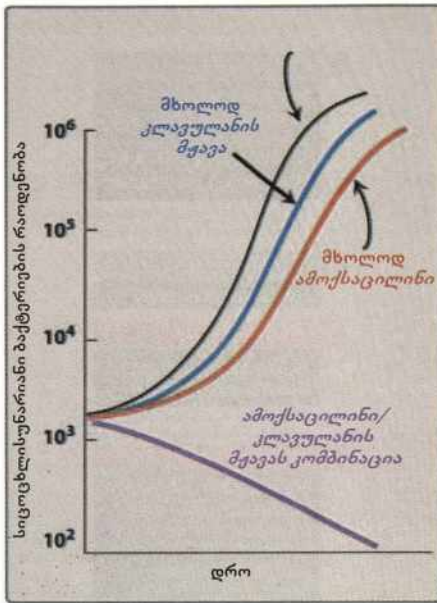
ბ. მონობაქტამები

ბაქტერიის კედლის სინთეზის კიდევ ერთი მაინჰიბირებელი ჯგუფი, მონობაქტამები, სხვა ბეტა-ლექტამებისაგან განსხვავდება, კერძოდ, მათი ბეტა-ლექტამური რგოლი სხვა რგოლებთან შერწყმული არ არის (სურათი 38.13). *აზტრეონამი* ერთადერთი კომერციული მონობაქტამია. მისი ანტიმიკრობული აქტივობა მიმართულია უშუალოდ *Enterobacteriaceae*-ს სანინალმდეგოდ, მაგრამ იგი გრამ-უარყოფით აერობულ ჩხირებზეც მოქმედებს, მათ შორის, *P. aeruginosa*-ზე. მას არ ახასიათებს გრამ-დადებით ორგანიზმებისა და ანაერობების სანინალმდეგო აქტივობა. *აზტრეონამი* რეზისტენტულია ბეტა-ლექტამაზას მიმართ (გარდა გაფართოებული სპექტრის ბეტალაქტამაზა). იგი ინტრავენურად ან ინტრამუსკულურად ინიშნება და

გრამ (+) კოკები
<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> A,B,C <i>Streptococcus pneumoniae</i>
* მეთიცილინ-რეზისტენტული <i>Staphylococci</i> -ების გარდა
გრამ (+) ბაცილები
<i>Listeria monocytogenes</i>
გრამ (-) კოკები
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ** <i>Neisseria meningitidis</i>
** პენიცილინაზ მარბოფლოქსინი ციკლები შტამების ჩათვლით
გრამ (-) ჩხირები
<i>Acinetobacter</i> -ის შტამები <i>Citrobacter</i> -ის შტამები <i>Enterobacter</i> -ის შტამები <i>Escherichia coli</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> -ს შტამები <i>Proteus</i> -ის შტამები <i>Providencia</i> -ს შტამები <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> -ს შტამები <i>Serratia</i> -ს შტამები
ანაერობული ორგანიზმები
<i>Clostridium</i> -ის შტამები <i>Peptococcus</i> -ის შტამები <i>Peptostreptococcus</i> -ის შტამები <i>Propionibacterium</i> -ის შტამები <i>Bacteroides</i> -ის შტამები <i>Fusobacterium</i> -ის შტამები
სპიროქეტა მიკოპლაზმა ქლამიდია
სხვადასხვა
<i>Actinomyces</i> <i>Nocardia</i> -ის შტამები

სურათი 38.14

იმიპენემის ანტიმიკრობული სპექტრი.



სურათი 38.15

ამოქსაცილინის, კლავულანის მჟავასა და ამოქსაცილინი/კლავულანის მჟავას გავლენა *Escherichia coli*-ის ზრდაზე in vitro.

გრამ (+) კოკები	
Staphylococcus aureus*	
Staphylococcus epidermidis	
Streptococcus ჯგუფები A, B, C	
Streptococcus pneumoniae	
Enterococcus faecalis	
* მეთიცილინი-რეზისტენტული შტამების ჩათვლით	
გრამ (+) ჩხირები	
Listeria monocytogenes	
Corinobacterium jeikeium	
გრამ (-) კოკები	
გრამ (-) ჩხირები	
ანაერობები	
Clostridium-ის შტამები**	
სპიროქეტა	
მიკოპლაზმა	
ქლამიდია	
** მხოლოდ ორალური ვანკომიცინი <i>C. difficile</i> -თვის	
სხვადასხვა	
Actinomyces	

სურათი 38.16

ვანკომიცინის ანტიბაქტერიული სპექტრი.

რადგან აზტრეონამი შარდთან ერთად გამოიყოფა, თირკმელე-ბის უკმარისობის დროს, არსებობს ორგანიზმში მისი დაგრო-ვების რისკი. აზტრეონამი შედარებით არატოქსიკურია, მაგრამ შეიძლება გამოიწვიოს ფლებიტი, გამონაყარი, იშვიათად კი, ღვიძლის ფუნქციური სინჯების ცვლილება. მას დაბალი იმუ-ნოგენური პოტენციალი და ამასთანავე სხვა ბეტა-ლაქტამე-ბით განპირობებულ ანტისხეულებთან მხოლოდ უმნიშვნელო ჯვარედინი რეაქტიულობა ახასიათებს, ამიტომ პენიცილინე-ბის, ცეფალოსპორინებისა და კარბაპენემების მიმართ ალერ-გიული პაციენტების სამკურნალო უსაფრთხო ალტერნატივაა.

V. ბეტა-ლაქტამაზას ინჰიბიტორები

ბეტა-ლაქტამაზა და მარილმჟავა ინვეს ბეტა-ლაქტამური რგოლის ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც ბეტა-ლაქტამური ანტიბი-ოტიკები კარგავს ანტიმიკრობულ აქტივობას. ბეტა-ლაქტამაზას ინჰიბიტორები, როგორებიც არის კლავულანის მჟავა, სულბაქტა-მი და ტაზობაქტამი, შეიცავს ბეტა-ლაქტამურ რგოლს, თუმცა, მათ არ ახასიათებს ანტიმიკრობული აქტივობა. ბეტა-ლაქტამაზას ინჰიბიტორები უკავშირდება ბეტა-ლაქტამაზას და უკარგავს მას აქტივობას, რაც ამ ფერმენტის სუბსტრატებს, ანტიბიოტიკებს ინაქტივაციისაგან იცავს. ხელმისაწვდომია ბეტა-ლაქტამაზას ინ-ჰიბიტორებისა და ამ ფერმენტის მიმართ მგრძნობიარე ანტიბი-ოტიკების კომბინირებული პრეპარატები. მაგ.: სურათი 38.15 ასახავს ბეტა-ლაქტამაზას მაპროდუცირებელი *E. coli*-ის ზრდა-ზე კლავულანის მჟავასა და ამოქსაცილინის გავლენას [შენიშვნა: კლავულანის მჟავას უმნიშვნელო ანტიბაქტერიული აქტივობა ახასიათებს].

VI. ვანკომიცინი

მეთიცილინის მიმართ რეზისტენტული *Staphylococcus epider- midis*-ისა და ენტეროკოკის საწინააღმდეგო აქტივობის გამო, ტრიციკლურ გლიკოპეპტიდს ვანკომიცინს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება (სურათი 38.16). ამჟამად, სამედიცინო სა-ზოგადოება შენუხებულია ამ ორგანიზმების (მაგ.: *Enterococcus faecium* და *Enterococcus faecalis*) ვანკომიცინისადმი რეზისტენტო-ბით, ამიტომ ვანკომიცინის კლინიკური გამოყენება შეზღუდულია და შემოიფარგლება მხოლოდ ბეტა-ლაქტამების მიმართ ალერ-გიული პაციენტების მძიმე, რეზისტენტული გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი ინფექციების გამოყენებით. ვანკომიცინი გულის სარქველების პროტეზირების წინ ინიშნება ინტრავენუ-რად, განსაკუთრებით იმ კლინიკებში, სადაც მაღალი სიხშირით გვხვდება MRSA ან MRSE. ვანკომიცინის ეფექტურად და უსაფრ-თხოდ გამოყენებისთვის აუცილებელია დოზის ინდივიდუალუ-რად შერჩევა, ამიტომ რეკომენდებულია მის შრატისმიერ კონ-ცენტრაციაზე (ჩავარდნებზე) მეთვალყურეობა. ვანკომიცინის

ორალური ბიოშელწევადობა დაბალია, რის გამოც ორალურად იგი მხოლოდ *C. difficile*-თი განპირობებული, ანტიბიოტიკებთან ასოცირებული კოლიტის სამკურნალოდ ინიშნება.

VII. დაპტომიცინი

დაპტომიცინი ციკლური ლიპოპეპტიდური ანტიბიოტიკია. მას კონცენტრაცია-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული ეფექტი ახასიათებს და გრამ-დადებითი რეზისტენტული ორგანიზმებით (მათ შორის მეთიცილინ რეზისტენტული სტაფილოკოკი – MRSA და ვანკომიცინ-რეზისტენტული ენტეროკოკი – VRE) გამოწვეული ინფექციების ალტერნატიული სამკურნალო საშუალებაა (ლინეზოლიდისა და ქვინოლონების/დალფოპროსტინის შემდეგ) (სურათი 38.17); რეკომენდებულია დაპტომიცინის გამოყენება კანისა და კანის სტრუქტურების გართულებული ინფექციებისა და *S. aureus*-ით განპირობებული ბაქტერიემიის სამკურნალოდ, მათ შორის, მარჯვენამხრივი ინფექციური ენდოკარდიტის დროს. მარცხენამხრივი ინფექციური ენდოკარდიტის დროს დაპტომიცინის ეფექტურობა დადგენილი არ არის; გარდა ამისა, ფილტვის სურფაქტანტები იწვევს დაპტომიცინის ინაქტივაციას, ამიტომ ის არ გამოიყენება პნევმონიის სამკურნალოდ.

VIII. ტელავანცინი

ვანკომიცინის სინთეზური ანალოგი ტელავანცინი ნახევრად სინთეზური ლიპოგლიკოპეპტიდური ანტიბიოტიკია. მას კონცენტრაცია-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული ეფექტი ახასიათებს. ვანკომიცინის მსგავსად, ტელავანცინიც აინჰიბირებს ბაქტერიის კედლის სინთეზს. უფრო მეტიც, დაპტომიცინის მსგავსად ტელავანცინიც აზიანებს ბაქტერიის უჯრედულ მემბრანას. იგი გამოიყენება როგორც ვანკომიცინის, დაპტომიცინისა და ლინეზოლიდის ალტერნატიული ნამალი, რეზისტენტული გრამ-დადებითი ორგანიზმებით განპირობებული კანისა და კანის სტრუქტურების გართულებული ინფექციების დროს. იგი ჰოსპიტალში გავრცელებული, ან სავენტილაციო სისტემებთან ასოცირებული ბაქტერიული პნევმონიის სამკურნალო უკანასკნელი არჩევის პრეპარატია (ალტერნატიული მკურნალობის გაძნელების ან უეფექტობის შემთხვევაში). მნიშვნელოვანი არასასურველი მოვლენები (მაგ.: თირკმელების დაზიანება), ანტიკოაგულაციური ლაბორატორული სინჯების ცვლილებები, ორსულებში ნაყოფზე მავნე გავლენა და QT ინტერვალზე მოქმედ ნამლებთან (მაგ.: ფტოექინოლონები, აზოლური სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები, მაკროლიდური ანტიბიოტიკები) ნამალთშორისი ურთიერთქმედება ტელავანცინის კლინიკური გამოყენების შემზღუდავი ფაქტორებია.

სურათი 38.18 მოცემულია ვანკომიცინის, დაპტომიცინისა და ტელავანცინის შედარებითი დახასიათება.

გრამ (+) კოკები
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA და MSSA) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (პენიცილინის მიმართ რეზისტენტული) <i>Streptococcus pyogenes</i>
გრამ (+) ბაცილები
<i>Corinobacterium jeikeium</i>
გრამ (-) კოკები გრამ (-) ჩხირები ანაერობები სპიროქეტა მიკოპლაზმა ქლამიდია სხვ.

სურათი 38.17

დაპტომიცინის ანტიბაქტერიული სპექტრი.

	ვანკომიცინი	დაპტომიცინი	ტელავანცინი
მოქმედების მექანიზმი	აინჰიბირებს ბაქტერიის კედლის ფოსფოლიპიდებს და პეპტიდო-გლიკანის პოლიმერიზაციას	ინჰიბირებს უჯრედის მემბრანის სწრაფ დეპოლარიზაციას, აინჰიბირებს LNM-ისა და RNM-ის, აგრეთვე, ცილების უჯრედ-შიდა სინთეზს	აინჰიბირებს ბაქტერიის კედლის სინთეზს; აზიანებს უჯრედულ მემბრანას
ფარმაცოლოგიკა	დრო-დამოკიდებული ბაქტერიო-ციდული ეფექტი	კონცენტრაცია-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული ეფექტი	კონცენტრაცია-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული ეფექტი
ზოგადი ანტიბაქტერიული სპექტრი	გრამ-დადებითი ორგანიზმები: <i>Staphylococcus aureus</i> (including MRSA), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , პენიცილინ-რეზისტენტული <i>S. pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium jeikeium</i> , ვანკომიცინ-მგრძნობიარე <i>Enterococcus faecalis</i> და <i>E. faecium</i>	ვანკომიცინ-რეზისტენტული <i>E. faecalis</i> და <i>E. faecium</i> (VRE)	ვანკომიცინ-რეზისტენტული ზოგიერთი <i>Enterococci</i> (VRE)
უნიკალური ანტიბაქტერიული სპექტრი	<i>Clostridium difficile</i> (მხოლოდ ორალ-ური)		
გზა	IV/PO	IV	IV
მიღების დრო	IV ინფუზია, ხანგრძლივობით 60-90 წთ	IV ინექცია, ხანგრძლივობით 2 წთ IV ინფუზია, ხანგრძლივობით 30 წთ	IV ინფუზია, ხანგრძლივობით 60 წთ
ფარმაცოკინეტიკა	თირკმლისმიერი ელიმინაცია. ნორმალური ნახევარდაშლის პერიოდი: 6-10 საათი. დოზის შერჩევა დამოკიდებულია თირკმელების ფუნქციასა და კონცენტრაციის მინიმალურ დონეზე	თირკმლისმიერი ელიმინაცია. ნორმალური ნახევარდაშლის პერიოდი: 7-8 საათი. დოზის შერჩევა დამოკიდებულია თირკმელების ფუნქციაზე	თირკმლისმიერი ელიმინაცია. ნორმალური ნახევარდაშლის პერიოდი: 7-9 საათი. დოზის შერჩევა დამოკიდებულია თირკმელების ფუნქციაზე
უნიკალური არასასურველი ეფექტი	ჰისტამინის გათავისუფლებით განპირობებული ინფუზიასთან ასოცირებული რეაქციები: ცხელება, შემცინება, ფლუიტი, ჰიპერემია („წითელი კაცის“ სინდრომი); დოზა-დამოკიდებული ოტო- და ნეფროტოქსიკურობა	მიალგია, ღვიძლის ტრანსამინაზებისა და კრეატინ ფოსფოკინაზას დონის გაზრდა (კვირაში ერთხელ მონიტორინგი) და რაბდომიოლოზი (მკურნალობის პერიოდში გადასახედია HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორების, სტატინების, გამოყენების საკითხი)	გემოს შეცვლა, ქაფიანი შარდი, QT ინტერვალის გახანგრძლივება, ზეგავლენას ახდენს სისხლის შედეგების კვლევის შედეგებზე (PT/INR, aPTT, ACT), ორულობისას არ არის რეკომენდებული (მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია ორსულობის დამადასტურებელი ტესტი)
საკვანძო საკითხები	მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკით განპირობებული მძიმე ინფექციების სამკურნალო არჩევის პრეპარატი; ორალური ფორმა მხოლოდ <i>Clostridium difficile</i> -ით განპირობებული ინფექციის დროს ინიშნება; რეზისტენტობის მექანიზმებია: წამლის განვლადობის პლაზმიდ-განპირობებული ცვლილებები, ან რეცეპტორის მოლეკულასთან ვანკომიცინის შეკავშირების უნარის დაქვეითება; ეფექტური და უსაფრთხო მკურნალობისთვის აუცილებელია პლაზმაში უმდაბლეს კონცენტრაციაზე მონიტორინგი.	ფილტვების სურფაქტანტები აქვეითებს დაპტომიცინის აქტივობას, ამიტომ არ გამოიყენება პნევმონიის სამკურნალოდ	ნარეკადი მკურნალობისა და კლინიკური კვლევებით გამოვლენილი სიკვდილიანობის პრევენციის მიზნით დიდი სიფრთხილეა საჭირო თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებისას (კრეატინინის კლირენსი < 50 მლ/წთ); გავლენას ახდენს სისხლის შედეგების კვლევის შედეგებზე, ამიტომ კოაგულაციის ტესტების აუცილებლობის შემთხვევაში ისინი უნდა ჩატარდეს ტელავანცინით მკურნალობის დაწყებამდე.

სურათი 38.18

ვანკომიცინის, დაპტომიცინისა და ტელავანცინის შედარებითი დახასიათება.

IX. ფოსფომიცინი

ფოსფომიცინი ფოსფორის მჟავას ბაქტერიოციდული სინთეზური ნაწარმია. იგი პეპტიდოგლიკანის სინთეზის პირველ საფეხურზე მონაწილე ფერმენტის, UDP-N- აცეტილგლუკოზამინ ენოლპირუვილ ტრანსფერაზას, ინჰიბიტორია. ფოსფომიცინი საშარდე გზების *E. coli*-ით ან *E. faecalis*-ით განპირობებული ინფე-

ქციების სამკურნალოდ ინიშნება. უნიკალური სტრუქტურისა და მოქმედების მექანიზმის გამო, *ფოსფომიცინის* სხვა ანტიმიკრობულ საშუალებებთან ჯვარედინი რეზისტენტობა არ ახასიათებს. ორალურად მიღების შემდეგ იგი კარგად შეიწოვება და კარგად ნაწილდება თირკმელების, წინამდებარე ჯირკვლისა და შარდის ბუშტისკენ. მისი აქტიური ფორმა ორგანიზმიდან შარდთან და ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. საშარდე გზებში *ფოსფომიცინის* მაღალი კონცენტრაცია რამდენიმე დღის განმავლობაში ნარჩუნდება, რაც, საშარდე გზების ინფექციების დროს, წამლის ერთჯერადად მიღების საშუალებას იძლევა [შენიშვნა: ზოგ ქვეყანაში ხელმისაწვდომია *ფოსფამიცინის* პარენტერული ფარმაცევტული ფორმა, რომელიც სისტემური ინფექციების სამკურნალოდ ინიშნება]. *ფოსფომიცინის* ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია ფალარათი, ვაგინიტი, გულისრევა და თავის ტკივილი.

X. პოლიმიქსინები

კათიონური პოლიპეტიდები, პოლიმიქსინები, გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების უჯრედის მემბრანების ფოსფოლიპიდებს უკავშირდება. მათ დეტერგენტების მსგავსი მოქმედება ახასიათებს: ისინი არღვევენ უჯრედის მემბრანის მთლიანობას და ხელს უწყობს უჯრედული კომპონენტების უვნებლობას, რის გამოც უჯრედი ილუპება. პოლიმიქსინები კონცენტრაცია-დამოკიდებული ბაქტერიოციდული საშუალებებია. მათ კლინიკურად მნიშვნელოვანი ნებისმიერი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიის საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს, მათ შორის, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter*-ისა და *Enterobacter*-ის შტამები. თუმცა, უჯრედული ლიპიდური მემბრანების ცვლილებების გამო *Proteus*-ისა და *Serratia* -ს მრავალი შტამი რეზისტენტულია პოლიმიქსინის მიმართ. ამჟამად, კლინიკურ პრაქტიკაში მხოლოდ ორი პოლიმიქსინი გამოიყენება – *პოლიმიქსინ B* და *კოლისტინი* (*პოლიმიქსინ E*). ხელმისაწვდომია *პოლიმიქსინ B*-ს პარენტერული, ოფთალმოლოგიური, ყურისა და ადგილობრივი ფორმები. *კოლისტინი* ხელმისაწვდომია მხოლოდ პრო-წამლის სახით – *კოლისტიმეტათის ნატრიუმისა*, რომელიც ინჰალაციური ფორმით (ნებულაიზერი), ან ინტრავენურად გამოიყენება. ნეფროტოქსიკურობისა და ნეიროტოქსიკურობის (მაგ.: მეტყველების გაძნელება, კუნთების სისუსტე) გამო, მრავალი წლის განმავლობაში ამ ორი წამლის სისტემური გამოყენება იზღუდებოდა. მაგრამ, გრამ-უარყოფი ბაქტერიების რეზისტენტობის მზარდი ტენდენციის გამო, ამჟამად ისინი ფართოდ მოიხმარება „გადამრჩენი თერაპიის“ სახით მძიმე, მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებით განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ. მკურნალობის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების ჩარჩოების დასაცავად აუცილებელია დოზისა და წამლით განპირობებულ არასასურველ მოვლენებზე მეთვალყურეობა.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

38.1. 3 დღის წინ კლინიკაში დააწვინეს 45 წლის მამაკაცი მძიმე ცელულიტითა და მარცხენა ფეხის ფართო აბსცესით. აბსცესის კვეთისა და დრენირების შემდგომი მიკრობიოლოგიური სინჯის მიხედვით გამოვლინდა ინფექციის წყარო: მეთიცილინ-რეზისტენტული ოქროსფერი სტაფილოკოკი. შეარჩიეთ ინტრავენური სამკურნალო საშუალება, რომელიც გამოიყენება დღეში ერთხელ, რის გამოც ის საუკეთესოა ამბულატორიული პაციენტისათვის.

- ა. ერთაპენემი;
- ბ. ცეფტაროლინი;
- გ. დაპტომიცინი;
- დ. პიპერაცილინი/ტაზობაქტამი.

38.2. აღნიშნეთ დაპტომიცინთან ასოცირებული არასასურველი რეაქცია.

- ა. ოტოტოქსიკურობა;
- ბ. „წითელი კაცის“ სინდრომი;
- გ. QT ინტერვალის გახანგრძლივება;
- დ. რაბდომიელოზი.

38.3. მოხუცთა სახლიდან კლინიკაში გადაიყვანეს 72 წლის მამაკაცი მძიმე პნევმონიის დიაგნოზით. იგი ერთი კვირის წინ გაწერა ჰოსპიტალიდან, სადაც ჩაუტარდა კარდიოქირურგიული პროცედურა. ანამნეზის მიხედვით პაციენტს არ აღენიშნება ალერგია. ანამნეზიდან იმ დასკვნის გამოტანაც შეიძლება, რომ მას ჰოსპიტალში გავრცელებული, მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკითა და *Pseudomonas aeruginosa*-ით განპირობებული ინფექცია აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიბაქტერიული რეჟიმებიდან რომელს შეურჩევთ პაციენტს ემპირიული მკურნალობისთვის?

- ა. ვანკომიცინი+ცეფეპიმი+ციპროფლოქსაცინი;
- ბ. ვანკომიცინი+ცეფაზოლინი+ციპროფლოქსაცინი;
- გ. ტელავანცინი+ცეფეპიმი+ციპროფლოქსაცინი;
- დ. დაპტომიცინი+ცეფეპიმი+ციპროფლოქსაცინი.

სწორი პასუხია გ. დაპტომიცინი მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკით განპირობებული კანისა და კანქვეშა სტრუქტურების ინფექციების სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა. იგი ორალურად ინიშნება, დღეში ერთხელ. ერთაპენემისა და პიპერაცილინი/ტაზობაქტამის სპექტრი მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკით განპირობებული ინფექციების სამკურნალო ეფექტით არ ხასიათდება. მართალია, მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკი მგრძნობიარეა ცეფტაროლინის მიმართ, მაგრამ ეს ანტიბიოტიკი დღეში ორჯერ ინიშნება.

სწორი პასუხია დ. ოტოტოქსიკურობა და „წითელი კაცის“ სინდრომი ასოცირებულია ვანკომიცინთან, QT ინტერვალის გახანგრძლივება კი ტელავანცინთან. დაპტომიცინი იწვევს რაბდომიელოზსა და მიალგიას. ამ გვერდითი მოვლენების დროულად ამოცნობისა და კორექციის აუცილებლობის შესახებ პაციენტი ინფორმირებული უნდა იყოს.

სწორი პასუხია ა. ვანკომიცინის სპექტრი მოიცავს მეთიცილინ-რეზისტენტულ სტაფილოკოკს, ხოლო ცეფეპიმი და ციპროფლოქსაცინი კი ადეკვატურია *Pseudomonas aeruginosa*-თი განპირობებული ინფექციის ემპირიული მკურნალობისთვის. ცეფაზოლინის *Pseudomonas aeruginosa*-ს სანინალმდეგო აქტივობა არ ახასიათებს. დაუშვებელია ტელავანცინისა და QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელი წამლების (მაგ.: ციპროფლოქსაცინი) კომბინირებული გამოყენება. პნევმონიის სამკურნალოდ დაპტომიცინი არ გამოიყენება, რადგან ფილტვის სურფაქტანტების გავლენით იგი კარგავს აქტივობას.

38.4. აპენდიციტის მწვავე შეტევის გამო 23 წლის ახალგაზრდა მამაკაცი კლინიკაში მიიყვანეს. დათვალიერებისას აღმოჩნდა, რომ ჭია ნაწლავის მთლიანობა დარღვეულია, რის გამოც გადაწყდა სასწრაფო ქირურგიული ოპერაციის ჩატარება. პოსტოპერაციულმა მიკრობიოლოგიურმა კვლევამ გამოავლინა *Escherichia coli*-სა და *Bacteroides fragilis*-ს არსებობა. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიბიოტიკებიდან რომლის სპექტრი მოგცემთ *Escherichia coli*-ითა და *Bacteroides fragilis*-ით განპირობებული ინფექციის ემპირიული მკურნალობის საშუალებას?

- ა. ცეფეპიმი;
- ბ. პიპერაცილინი/ტაზობაქტამი;
- გ. აზტრეონამი;
- დ. ცეფტაროლინი.

38.5. მოხუცთა სახლიდან კლინიკაში გადაიყვანეს 68 წლის მამაკაცი ჩივილებით: ცხელება, შარდვის გაძნელება და შეუკავებლობა, მენტალური სტატუსის ცვლილებები. ანამნეზით მას პენიცილინის მიმართ ანაფილაქსიური რეაქცია აღენიშნება. მოსალოდნელია, რომ მას გრამ-უარყოფითი მიკროორგანიზმებით განპირობებული ინფექცია აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიბიოტიკებიდან რომელს შეურჩევდით ამ პაციენტს?

- ა. ცეფეპიმი;
- ბ. ერტაპენემი;
- გ. აზტრეონამი;
- დ. ცეფტაროლინი.

38.6. 25 წლის ახალგაზრდა მამაკაცი კლინიკაში მიიყვანეს. მას აწუხებს ძლიერი ტკივილები და დაწყობულობა სასქესო ორგანოების მიდამოებში. ეს ჩივილები 1-2 კვირის წინ დაეწყო. იგი აღნიშნავს, რომ დაახლოებით ერთი თვის წინ ჰქონდა დაუცველი სქესობრივი კავშირი ახალ პარტნიორთან. სისხლის კვლევით დადგინდა *Treponema pallidum*-ის არსებობა. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიბიოტიკებიდან რომლის ერთჯერადად გამოყენება მოგცემთ ამ ინფექციისგან განკურნების საშუალებას?

- ა. ბენზატინ პენიცილინ G;
- ბ. ცეფტრიასონი;
- გ. აზტრეონამი;
- დ. ვანკომიცინი.

სწორი პასუხია ბ. პასუხებში მოცემული ყველა ანტიბიოტიკს ახასიათებს *E. coli*-ს საწინააღმდეგო აქტივობა, მაგრამ *Bacteroides fragilis* მგრძნობიარეა მხოლოდ პიპერაცილინი/ტაზობაქტამის მიმართ.

სწორი პასუხია გ. ანამნეზში ბეტა-ლაქტამურ ანტიბიოტიკების მიმართ მძიმე ალერგიული რეაქციის გათვალისწინებით, პასუხებში მოცემული ანტიბიოტიკებიდან მისთვის საუკეთესოა არჩევანია აზტრეონამი. მიუხედავად იმისა, რომ ცეფალოსპორინებისა და კარბაპენემების ჯვარედინი რეაქტიულობის რისკი დაბალია, ამ კონკრეტულ შემთხვევაში რისკი მოსალოდნელ სასარგებლო ეფექტზე მაღალია.

სწორი პასუხია ა. პირველადი და მეორადი სიფილისის სამკურნალოდ რეკომენდებულია პენიცილინით ერთჯერადი მკურნალობა. ამ ანტიბიოტიკის მიმართ *Treponema pallidum*-ის რეზისტენტობა გამოვლენილი არ არის, ამიტომ არჩევის პრეპარატი პენიცილინია (თუ პაციენტს არ აქვს მომატებული მგრძნობელობა პენიცილინის მიმართ).

38.7. 20 წლის ახალგაზრდა ქალი მიიყვანეს გადაუდებელი დახმარების კლინიკაში. ბოლო ორი დღის განმავლობაში იგი უჩივის თავის ძლიერ ტკივილს, კისრის გაშეშებასა და ცხელებას. ექიმებმა მენინგიტის დიაგნოზი დაუსვეს. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიბიოტიკებიდან აღნიშნეთ მენინგიტის სამკურნალო საშუალება.

- ა. ცეფაზოლინი;
- ბ. ცეფდინირი;
- გ. ცეფოტაქსიმი;
- დ. ცეფუროქსიმის აქსეტილი.

38.8. ქვემოთ ჩამოთვლილ ცეფალოსპორინებს შორის რომელს ახასიათებს გრამ-უარყოფითი ანაერობული ინფექციის გამომწვევის (მაგ.: *Bacteroides fragilis*) სანინალმდეგო აქტივობა?

- ა. ცეფოქსიტინი;
- ბ. ცეფეპიმი;
- გ. ცეფტრიქსონი;
- დ. ცეფაზოლინი.

38.9. ქვემოთ ჩამოთვლილ სიტუაციებს შორის რომლის დროს არის უპრიანი ტელავანცინის გამოყენება?

- ა. 29 წლის ორსული ქალი, დიაგნოზით ვენტრილატიურ სისტემებთან ასოცირებული პნევმონია;
- ბ. 76 წლის მამაკაცი, დიაგნოზით ჰოსპიტალში გავრცელებული პნევმონია, რომელიც ატრიული ფიბრილაციის გამო იღებს ამიოდარონს;
- გ. 36 წლის მამაკაცი, დიაგნოზით მეთიცილინ რეზისტენტული სტაფილოკოკით განპირობებული ცელულიტი და აბსცესი;
- დ. 72 წლის ქალი თირკმელების საშუალო სიმძიმის დისფუნქციითა და „დიაბეტური ტერფით“. ინფექცია განპირობებულია მეთიცილინ რეზისტენტული სტაფილოკოკით.

სწორი პასუხია გ. პასუხებში მოცემულ პრეპარატებს შორის თავ-ზურგტვინის სითხეში ადეკვატური პენეტრაციის უნარი მხოლოდ ცეფოტაქსიმს ახასიათებს, ამიტომ იგი მენინგიტის სამკურნალოდ გამოიყენება. ცეფდინირისა და ცეფუროქსიმის აქსეტილის მხოლოდ ორალური ფორმებია ხელმისაწვდომი. ცეფაზოლინი მენინგიტის სამკურნალოდ არ გამოიყენება, რადგან მისი ანტიბაქტერიული სპექტრი და ფარმაკოკინეტიკა ამის საშუალებას არ იძლევა.

სწორი პასუხია ა. გრამ-უარყოფითი ანაერობული ორგანიზმების სანინალმდეგო *in vitro* აქტივობა მხოლოდ ცეფამიცინებს (ცეფოქსიტინი და ცეფოტეტანი) ახასიათებს. ცეფეპიმი, ცეფტრიქსონი და ცეფაზოლინი არ ახდენს გავლენას *Bacteroides fragilis*-ზე.

სწორი პასუხია გ. ტელავანცინი ტერატოგენულია (პასუხი ა არასწორია), იგი იწვევს QT ინტერვალის გახანგრძლივებას (პასუხი ბ არასწორია, რადგან ამიოდარონიც ახანგრძლივებს QT ინტერვალს), ამიტომ თირკმელების უკმარისობას და მხოლოდ იმ შემთხვევაში ინიშნება, როცა სარგებელი აჭარბებს რისკს (პასუხი დ არასწორია). ტელავანცინი რეკომენდებულია კანისა და კანის სტრუქტურების ინფექციების სამკურნალოდ. რადგან პასუხში გ. აღწერილ პაციენტს ტელავანცინის გამოყენების უკუჩვენებები არ აღენიშნება, ამიტომ მას სწორედ ეს პრეპარატი დაენიშნება.

38.10. ბოლო სამი დღეა 18 წლის ქალი უჩივის შარდვის გახშირებას, შეუკავებლობასა და სხეულის ტემპერატურის მომატებას. სიმპტომებისა და შარდის ანალიზის მონაცემებიდან გამომდინარე მას დაუსვეს საშარდე გზების ინფექციის დიაგნოზი. მიკრობიოლოგიური კვლევით დადგინდა ინფექციის გამომწვევი – პან სენსიტიური *Enterococcus faecalis*-ი [პან სენსიტიური ნიშნავს, რომ ისინი რეზისტენტულია ანტიფსევდომონური ცეფალოსპორინების (ცეფტაზიდიმი და ცეფეპიმი), ანტიფსევდომონური კარბაპენემების (იმიპენემი და მეროპენემი), პიპერაცილინ/ტაზობაქტამისა და ციპროფლოქსაცილის მიმართ]. ამ პაციენტისთვის ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან შეარჩიეთ ერთ-ერთი ორალური საშუალება.

- ა. ცეფალექსინი;
- ბ. ვანკომიცინი;
- გ. ცეფდინირი;
- დ. ამოქსიცილინი.

სწორი პასუხია დ. ენტეროკოკს ნებისმიერი ცეფალოსპორინის მიმართ თანდაყოლილი რეზისტენტობა აღენიშნება, ამიტომ ცეფალექსინი და ცეფდინირი არასწორი არჩევანია. ორალურად მიღებული ვანკომიცინი არ შეიწოვება, რის გამოც ვერ მიაღწევს ინფექციის კერამდე, ხოლო ამოქსიცილინი ორალურად შეიწოვება და შარდშიც მისი საკმარისი კონცენტრაცია ვითარდება.

I. შესავალი

ზოგიერთი ანტიბიოტიკის ანტიმიკრობული ეფექტის მიზეზი ბაქტერიის რიბოსომაზე გავლენა და ცილის სინთეზის ინჰიბირებაა. ძუძუმწოვართა ციტოპლაზმური რიბოსომა და ბაქტერიის რიბოსომა ერთმანეთისგან სტრუქტურულად განსხვავდება. კერძოდ, ბაქტერიის რიბოსომა ძუძუმწოვართა ციტოპლაზმურ რიბოსომასთან შედარებით პატარაა და 50S და 30S სუბერთეულისაგან შედგება (ძუძუმწოვრებისა კი 60S და 40S სუბერთეულისგან). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ძუძუმწოვართა მიტოქონდრული რიბოსომა ბაქტერიული რიბოსომის მსგავსია, ამიტომ ბაქტერიულ სამიზნეზე მოქმედი ანტიბიოტიკები „მასპინძლის“ უჯრედებზეც მოქმედებს და ქლორამფენიკოლისა და ტეტრაციკლინების მაღალი კონცენტრაციების ტოქსიკური ეფექტები სწორედ „მასპინძლის“ მიტოქონდრულ რიბოსომაზე გავლენით აიხსნება. **სურათზე 39.1** ნიგნის ამ თავში განხილული წამლების (ბაქტერიების ცილის სინთეზის ინჰიბიტორების) ნუსხა.

II. ტეტრაციკლინები

ტეტრაციკლინები კონიუგირებული ორმაგი კავშირების სისტემით ერთმანეთთან შერწყმული ოთხი რგოლისაგან შედგება. ამ ჯგუფის ინდივიდუალური პრეპარატების ფარმაცოკინეტიკა რგოლებზე არსებულ ჩანაცვლებებზეა დამოკიდებული, რაც მათ ანტიმიკრობულ სპექტრზეც აისახება.

ა. მოქმედების მექანიზმი

მგრძნობიარე ორგანიზმებში ტეტრაციკლინების შეღწევა-დობა პასიური დიფუზიისა და ბაქტერიის შიდა ციტოპლაზმურ მემბრანაში არსებული უნიკალური ენერგია-დამოკიდებული სატრანსპორტო ცილების მეშვეობით მიმდინარეობს. არარეზისტენტულ შტამებში ტეტრაციკლინები უჯრედების შიგნით კონცენტრირდება და ბაქტერიის რიბოსომის 30S სუბერთეულს უკავშირდება, რითიც ხელს უშლის mRNA- რიბოსომული კომპლექსის აკცეპტორულ უბნის მიერ ამინო აცილ tRNA-ის მიღებას, რის გამოც ითრგუნება ბაქტერიული ცილის სინთეზი (სურათი 39.2).

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

ტეტრაციკლინები ფართო სპექტრის ბაქტერიოსტატული ანტიბიოტიკებია და ისინი ეფექტურია გრამ-დადებითი და

ტეტრაციკლინები

დემეკლოციკლინი **დეკლომისინი**
დოქსიციკლინი **ვიტრაბისინი**
მინოციკლინი **მინოცინი**
ტეტრაციკლინი

გლიცილციკლინები

ტივეციკლინი **ტივაცილი**

ამინოგლიკოზიდები

ამიკაცინი
გენტამიცინი **გარამიცინი**
ნეომიცინი **ნეო-ჟრაფინი**
სტრეპტომიცინი
ტობრამიცინი **ტობრამისინი**

მაკროლიდები/კეტოლიდები

აზითრომიცინი **ზითრომაქსი**
კლარიტრომიცინი **ბიაქსინი**
ერიტრომიცინი **სხვადასხვა**
ტელითრომიცინი **კეტიკი**

გაქროციკლური

ფიდაქსომიცინი **ფიჯიცილი**

ლინკოზამიდები

კლინდამიცინი **კლამინი**

ლინკოზამიდები

ლინეზოლიდი **ზიროქსი**

სხვადასხვა

ქლორამფენიკოლი **ქლორამფიკატი**
ქვინუპრისტინი/დალფოპრისტინი
სინარატი

სურათი 39.1

ცილის სინთეზის ინჰიბიტორების კლასიფიკაცია.

ე. კლასტერული და დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილის საწინააღმდეგო წამლები

კლასტერული და დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილის სიმპტომური მკურნალობისთვის გამოიყენება ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები NSAIDs (მაგ.: ნაპროქსენი და იბუპროფენი), აცეტამინოფენი და ასპირინი. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, აცეტამინოფენისა და/ან ასპირინის კოფეინთან კომბინირებული მზა ფორმები [შენიშვნა: კოფეინი აძლიერებს აცეტამინოფენისა და/ან ასპირინის ცენტრალურ ეფექტებს]. დაძაბულობის ტიპის თავის ტკივილის დროს ეფექტურია, აგრეთვე, ბარბიტურის მუავას ნაწარმის ბუტალბიტალისა და აცეტამინოფენის, ან ასპირინის, შემცველი კომბინირებული ფორმის (ზოგჯერ ეს კომბინირებული პრეპარატი კოფეინსაც შეიცავს) მიღება. ჟანგბადის 100%-იანი ინჰალაცია და ტრიპტანები (განსაკუთრებით სუმატრიპტანი) კლასტერული ტიპის თავის ტკივილის სამკურნალო პირველი რიგის სტრატეგიაა.

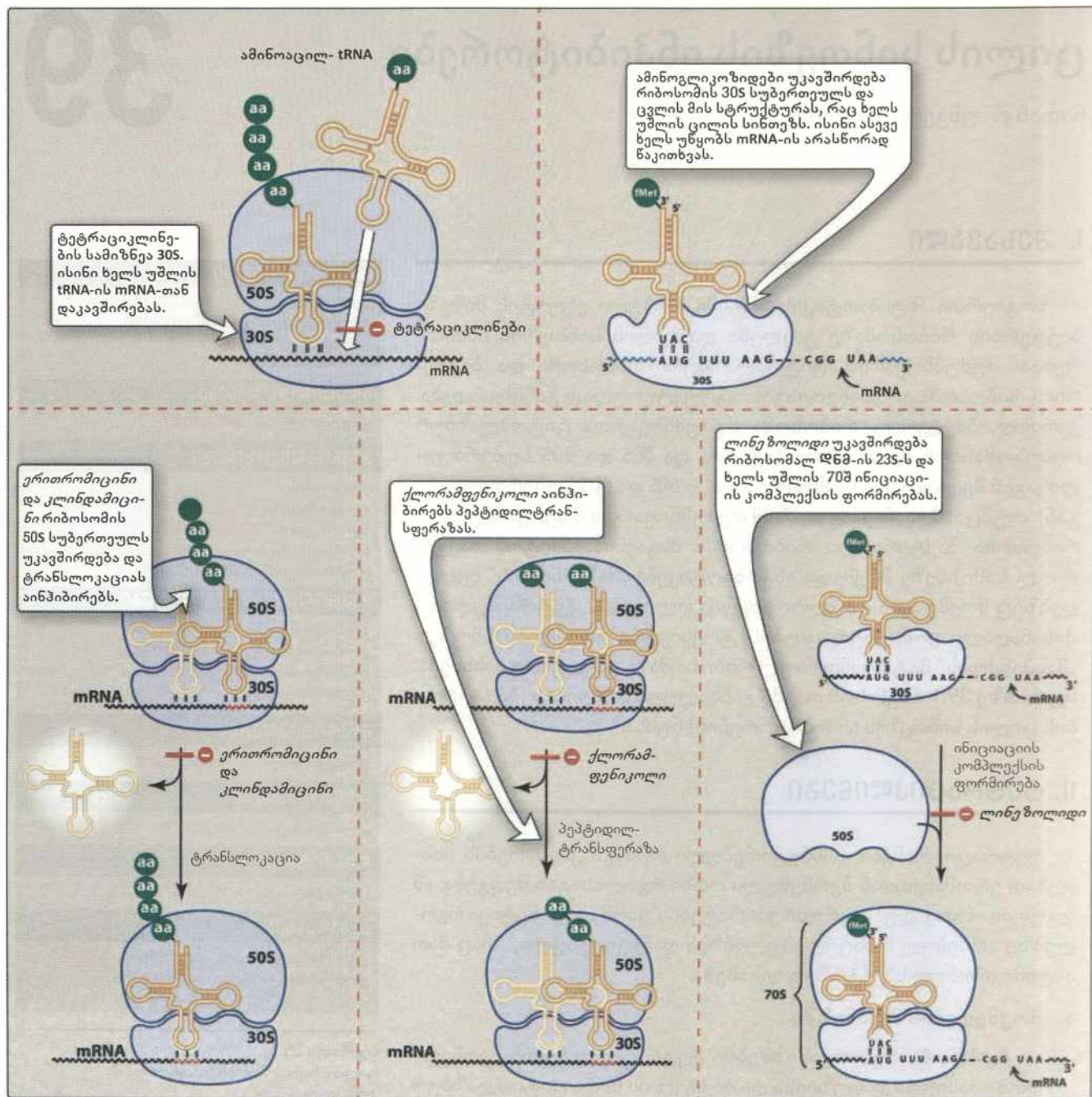
სასწავლო კითხვები

შეარჩიეთ სწორი პასუხი

36.1. 64 წლის მამაკაცს გოლფის თამაშის შემდეგ დაეწყო ზომიერი ინტენსივობის კუნთებისა და წელის ტკივილი. იგი აღნიშნავს, რომ ტკივილის საწინააღმდეგოდ მიიღო აცეტამინოფენი, რომელმაც ვერ უშველა. ანამნეზით აღნიშნება დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, პეპტიური წყლული (ნამკურნალები) და გულის იშემიური დაავადება. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით მკურნალობის რეჟიმებიდან რომელს დაუნიშნავდით ამ პაციენტს?

- ა. ცელეკოქსიბი;
- ბ. ინდომეტაცინი ომეპრაზოლთან ერთად;
- გ. ნაპროქსენი ომეპრაზოლთან ერთად;
- დ. ნაპროქსენი.

სწორი პასუხია გ: პაციენტს წყლულის გამწვავების მაღალი რისკი აღენიშნება, ამიტომ უპრიანია COX-2-ის მიმართ სელექციური პრეპარატისა და წყალბადტუმბოს ინჰიბიტორის ერთად დანიშვნა, შესაბამისად, პასუხი **დ** (მხოლოდ ნაპროქსენი) არასწორია. პაციენტი მაღალი კარდიო-ვასკულარული რისკით ხასიათდება, ამიტომ მისთვის არ არის რეკომენდებული ცელეკოქსიბისა და ინდომეტაცინის დანიშვნა. ცნობილია, რომ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს შორის, კარდიო-ვასკულარული რისკის თვალსაზრისით, ყველაზე უსაფრთხო ნაპროქსენია.



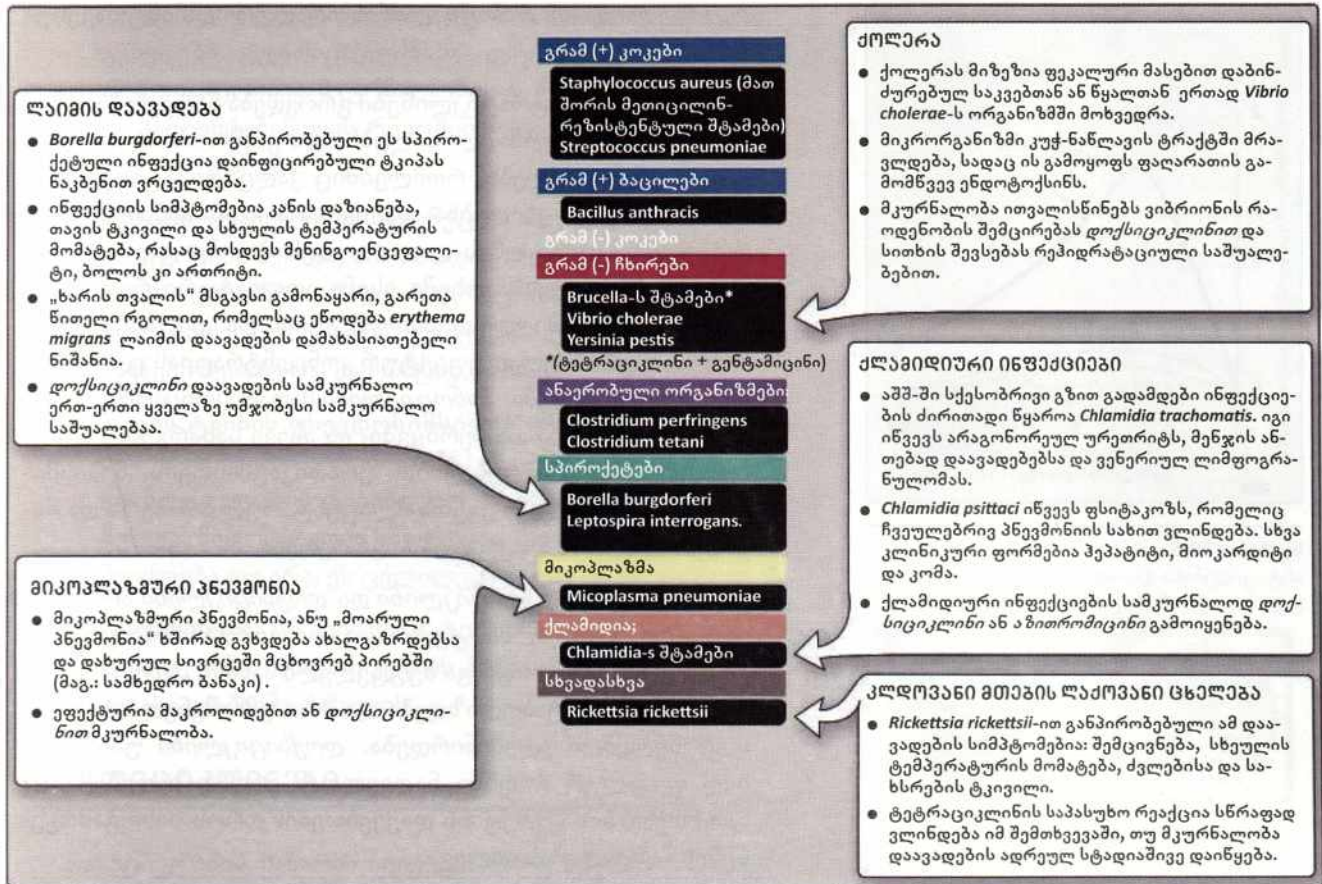
სურათი 39.2

ცილის სინთეზის სხვადასხვა ინჰიბიტორის მოქმედების მექანიზმი. aa – ამინომჟავა.

გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების, პროტოზოას, სპიროქეტას, მიკოპლაქტერიის და ატიპური სახეობების მიკროორგანიზმებით განპირობებული ინფექციების საწინააღმდეგოდ (სურათი 39.3). ისინი ფართოდ გამოიყენება აკნესა და ქლამიდიებით განპირობებული ინფექციების დროს (დოქსიციკლინი).

გ. რეზისტენტობა

ტეტრაციკლინის მიმართ მიკროორგანიზმების რეზისტენტობის ყველაზე ხშირი მექანიზმი ბუნებრივი რეზისტენტო-



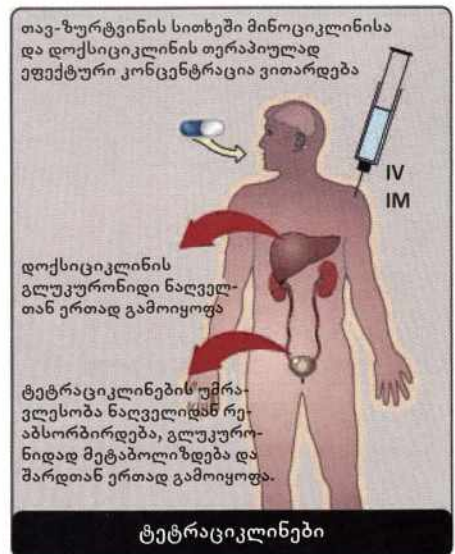
სურათი 39.3

ტეტრაციკლინების თერაპიული გამოყენება.

ბაა, რაც მდგომარეობს უჯრედიდან წამლის გამოძევებაში, ანუ მიკროორგანიზმში კარგავს წამლის დაგროვების უნარს. ტეტრაციკლინების მიმართ რეზისტენტობის სხვა უფრო ნაკლებად მნიშვნელოვანი მექანიზმებია წამლის ფერმენტული ინაქტივაცია და იმ ბაქტერიული ცილების პროდუქცია, რომლებიც ხელს უშლის ტეტრაციკლინების რიბოსომებთან შეკავშირებას. ნებისმიერი მიკროორგანიზმი, რომელიც რეზისტენტულია ერთი ტეტრაციკლინის მიმართ, რეზისტენტულია ტეტრაციკლინების ჯგუფის სხვა ყველა პრეპარატის მიმართაც.

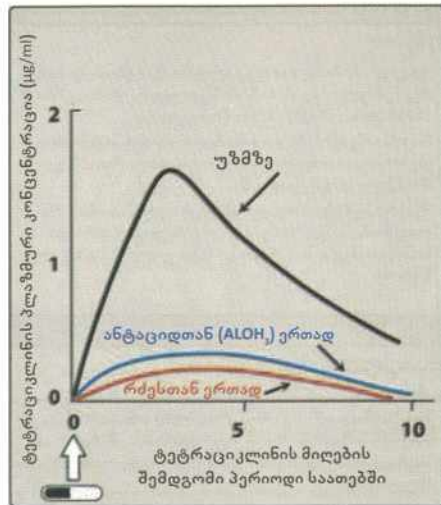
დ. ფარმაკოკინეტიკა

1. **აბსორბცია:** ორალურად მიღების შემდეგ ნებისმიერი ტეტრაციკლინი ადეკვატურად, მაგრამ არასრულად შეიწოვება (სურათი 39.4). აღსანიშნავია, რომ ტეტრაციკლინებისა და რძის პროდუქტების, ან ორვალენტური თუ სამვალენტური კათიონების შემცველი ნაერთების (მაგ.: მაგნიუმისა და ალუმინის შემცველი ანტაციდები, რკინის პრეპარატები) ერთად მიღება ამცირებს ტეტრაციკლინის აბსორბციას, ვინაიდან, მათი ურთიერთქმედების შედეგად უხსნადი ქელატები წარმოიქმნება (სურათი 39.5). ხელმისაწვდომია დოქ-



სურათი 39.4

ტეტრაციკლინების ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია.



სურათი 39.5

ანტაციდებისა და რძის გავლენა ტეტრაციკლინების აბსორბციაზე.

სიციკლინისა და მინოციკლინის ორალური და ინტრავენუზური პრეპარატები.

- განაწილება:** ტეტრაციკლინები გროვდება ნალველში, ღვიძლში, თირკმელებში, ღრძილებსა და კანში. ისინი უკავშირდება იმ ქსოვილებს, რომლებშიც კალციფიკაცია მიმდინარეობს (მაგ.: კბილებსა და ძვლებში), ან სიმსივნეებში, რომლებიც კალციუმის დიდ რაოდენობას შეიცავს. ორგანიზმის უმრავლეს სითხეში ისინი ადეკვატური რაოდენობით გადადის. მხოლოდ მინოციკლინი და დოქსიციკლინი აღწევს თერაპიულად ეფექტურ კონცენტრაციას ცერებრისპინალურ სითხეში. მინოციკლინი მაღალ კონცენტრაციას აღწევს ცრემლსა და ნერწყვში, ის ასევე სასარგებლოა მენინგოკოკების მტარებლობის ერადიკაციისთვის. ნებისმიერი ტეტრაციკლინი კვეთს პლაცენტარულ ბარიერს და ნაყოფის ძვლებსა და კბილებში გროვდება.

- ელიმინაცია:** ტეტრაციკლინი და დოქსიციკლინი არ მეტაბოლიზდება ღვიძლში. ტეტრაციკლინი ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა შეუცვლელი სახით, მინოციკლინი კი ღვიძლში მეტაბოლიზდება და მისი უმნიშვნელო ნაწილი თირკმელებით ელიმინირდება. დოქსიციკლინი უპირატესად ფეკალურ მასებში ნალველთან ერთად ხვდება, რაც თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების დროს მისი გამოყენების საშუალებას იძლევა.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

- კუჭის ლორწოვანის გაღიზიანება:** ტეტრაციკლინები იწვევს ეპიგასტრულ დისტრესს კუჭის ლორწოვანის გაღიზიანების გამო (სურათი 39.6), რაც ხშირად მკურნალობაზე პაციენტების უარის თქმის მიზეზია. ეზოფაგიტის შემცირების მიზნით, უმჯობესია ტეტრაციკლინების მიღება საკვებთან ერთად (მაგრამ არა რძის პროდუქტებთან ერთად). ასევე ტაბლეტების გამოყენებას სჯობს ტეტრაციკლინების თხევადი ფორმების ან კაპსულების მიღება [შენიშვნა: ტეტრაციკლინები უზმოზე ინიშნება].
- გავლენა კალციუმის შემცველ ქსოვილზე:** კალციფიკაციის პერიოდში ტეტრაციკლინები გროვდება ძვლებსა და კბილებში, ამიტომ ბავშვებში ისინი იწვევს კბილების ფერის შეცვლასა და ჰიპოპლაზიას, აგრეთვე, აჩერებს ზრდას. პედიატრიულ პრაქტიკაში ტეტრაციკლინების გამოყენება შეზღუდულია.
- ჰეპატოტოქსიკურობა:** ეს გვერდითი მოვლენა თავს იჩენს ტეტრაციკლინების მაღალი დოზებით ორსულების მკურნალობისას, განსაკუთრებით ღვიძლის დისფუნქციისა და თირკმელების დაზიანების ფონზე.
- ფოტოტოქსიკურობა:** მზეზე ყოფნისას ან ულტრაიისფერი სხივების გავლენით ვლინდება ფოტოტოქსიკურობა (ძლიერ

რი დამწვრობა). ეს ტოქსიკურობა განსაკუთრებით ხშირად გვხვდება ტეტრაციკლინით, დოქსიციკლინითა და დემეკლოციკლინით მკურნალობისას. მკურნალობის პერიოდში პაციენტებისთვის რეკომენდებულია მზისაგან დამცავი სამოსის ტარება.

5. ვესტიულარული დისფუნქცია: თავბრუსხვევა, ვერტიგო და ყურებში შუილი, ძირითადად მინოციკლინის გამოყენებისას აღინიშნება, რადგან იგი ყურის ენდოლიმფაში გროვდება და მის ფუნქციაზე მოქმედებს. ვესტიულარული მოვლენები შესაძლოა, დოქსიციკლინმაც გამოიწვიოს.

6. თავის ტვინის ფსევდოსიზინე: იშვიათად ვლინდება კეთილთვისებიანი ქალაშიდა ჰიპერტენზია თავის ტვინილითა და მხედველობის დაბინდვით. ნამლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ მდგომარეობა სწორდება, თუმცა არ არის ცნობილი შეიძლება თუ არა, ეს ცვლილება შეუქცევადი აღმოჩნდეს.

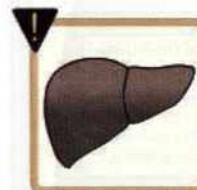
7. უკუჩვენება: არ შეიძლება ტეტრაციკლინების გამოყენება ორსულებში, ძუძუთი კვების პერიოდში, აგრეთვე, 8 წლამდე ასაკის ბავშვებისთვის.



კუჭ-ნაწლავის
ტრაქტის
გალიზიანება



კბილებსა და
ძვლებში ნამლის
დაგროვება



ღვიძლის
უკმარისობა



ფოტოტოქსიკურობა



თავბრუსხვევა



ორსულობის
დროს არ ინიშნება

III. გლიციკლინები

მინოციკლინის ნაწარმი ტიგეციკლინი ანტიმიკრობული საშუალებების ახალი ჯგუფს, გლიციკლინებს მიეკუთვნება. ნაჩვენებია ტიგეციკლინის გამოყენება კანისა და რბილი ქსოვილების რთული ინფექციების, აგრეთვე, ინტრააბდომინური ინფექციების სამკურნალოდ.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ტიგეციკლინი ბაქტერიოსტატული აქტივობით ხასიათდება. იგი შექცევადად უკავშირდება რიბოსომის 30S სუბერთეულს და აინჰიბირებს ცილის სინთეზს.

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

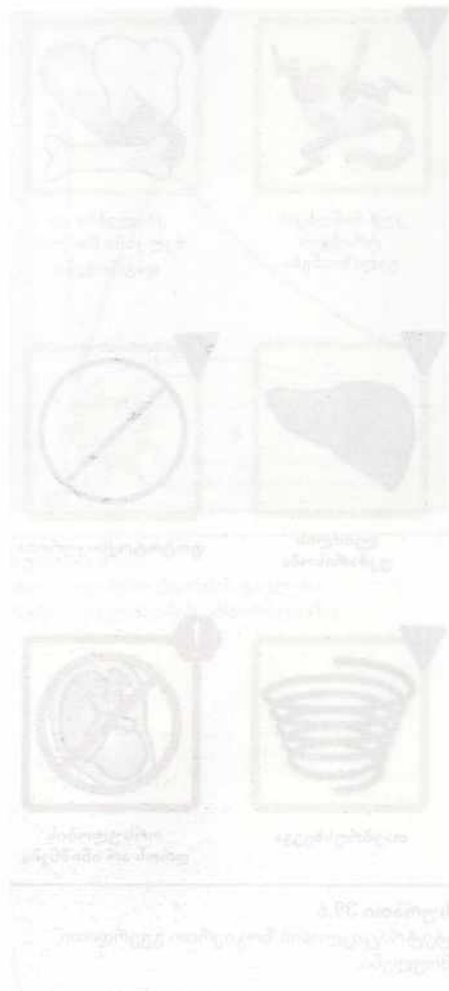
ტიგეციკლინი ბაქტერიოსტატული ფართო სპექტრის აქტივობით ხასიათდება, რაც მოიცავს მეთიცილინის მიმართ მდგრად სტაფილოკოკებს, მრავალი ნამლის მიმართ რეზისტენტულ სტრეპტოკოკებს, ვანკომიცინის მიმართ რეზისტენტულ ენტეროკოკებს, ფართო სპექტრის ბეტა-ლactამაზას მაპროდუცირებელ გრამ-უარყოფით ბაქტერიებს, *Acinetobacter baumannii*-სა და მრავალ ანაერობულ ორგანიზმს. ტიგეციკლინი არ არის აქტიური *Morganella*-ს, *Proteus*-ის, *Providencia*-ისა და *Pseudomonas*-ს სახეობების მიმართ.

გ. რეზისტენტობა

ტიგეციკლინის შექმნის მთავარი მიზანი იყო ტეტრაციკლინების ჯგუფის მიმართ არსებული იმ რეზისტენტობის გადალ-

სურათი 39.6

ტიტრაციკლინის ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა.



ხვა, რომელიც ბაქტერიის მიერ უჯრედიდან ნაშლის გამოძევებითა და რიბოსომის სამიზნე უბნის დაცვით მიმდინარეობს. თუმცა, *ტიგეციკლინის* მიმართაც აღინიშნება რეზისტენტობა, რომლის ძირითადი მექანიზმია უჯრედიდან ნაშლის გამომადევებელი ტუმბოს ჭარბი ექსპრესია.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ *ტიგეციკლინი* კარგად ნაწილდება სისხლის პლაზმასა და ქსოვილებში და მას განაწილების ფართო მოცულობა ახასიათებს. იგი ქსოვილებში კარგად ნაწილდება, მაგრამ პლაზმაში დაბალ კონცენტრაციას ავითარებს, აქედან გამომდინარე, არ გამოიყენება სისხლის ინფექციების დროს. იგი ორგანიზმიდან ძირითადად ნაღველთან და ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. თირკმელების უკმარისობის დროს მისი გამოყენებისას არ არის საჭირო დოზის ცვლილება, მაგრამ ღვიძლის მძიმე დისფუნქციის შემთხვევაში, დოზა აუცილებლად უნდა შეიცვალოს.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ტიგეციკლინი ასოცირებულია გულისრევასა და ღებინებასთან. აღწერილია *ტიგეციკლინით* განპირობებული მწვავე პანკრეატიტის (მათ შორის ფატალურიც) შემთხვევები. მკურნალობის პერიოდში შესაძლოა, მოიმატოს ღვიძლის ფერმენტებისა და შრატის კრეატინინის დონემ. სხვა არასასურველი მოვლენები ტეტრაციკლინების ჯგუფის ძირითადი არასასურველი მოვლენების მსგავსია: ფოტოსენსიტიურობა, ცერებრული ფსევდო-სიმსივნე, კბილების განვითარების პერიოდში გამოყენებისას მუდმივი კბილების ფერის შეცვლა, ხოლო ორსულობის დროს მისი მიღებისას, ვლინდება გართულებები ნაყოფის მხრივ. *ტიგეციკლინი* აქვეითებს ვარფარინის კლირენსს და ახანგრძლივებს პროთრომბინის დროს, აქედან გამომდინარე, ამ პრეპარატების ერთად გამოყენებისას აუცილებელია საერთაშორისო ნორმალიზებული ფარდობის (INR) რეგულარული მონიტორინგი.

IV. ამინოგლიკოზიდები

ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკები აერობული გრამ-უარყოფითი ბაცილებით განპირობებული მძიმე ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება. თუმცა, მათთან ასოცირებული სერიოზული ტოქსიკურობის გამო, ამ პრეპარატების გამოყენება შეზღუდულია. ტერმინი „ამინოგლიკოზიდები“ შეესაბამება მათ სტრუქტურებს – ცენტრალურ პექსოზურ ბირთვთან (ამინოციკლიტოლი) გლიკოზიდური კავშირებით შეერთებული ორი ამინოშაქარი. Streptomyces-გან მიღებული ამინოგლიკოზიდების სახელები სუფიქსი -mycin-ით ბოლოვდება, ხოლო Micromonospora-გან მიღებული ამინოგლიკოზიდებისა კი -micin-ით.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ამინოგლიკოზიდები გრამ-უარყოფით მგრძნობიარე ორგანიზმებში გარეთა მემბრანის არხებში დიფუნდირებს. ამ ორგანიზმებს ჟანგბად-დამოკიდებული სისტემებიც აღენიშნება, რომელთა მეშვეობითაც ამინოგლიკოზიდები ციტოპლაზმური მემბრანის გასწვრივ მოძრაობს. უჯრედის შიგნით ისინი რიბოსომის 30S სუბერთეულს უკავშირდება. აქ ისინი გავლენას ახდენს რიბოსომული ფუნქციური აპარატის ასამბლეაზე და/ან შესაძლოა, გამოინვიოს დასრულებული რიბოსომის მიერ გენეტიკური კოდის არასწორი წაკითხვა (სურათი 39.2). ცილის სინთეზის ინჰიბიტორები ძირითადად ბაქტერიოსტატულებია, მაგრამ ამინოგლიკოზიდების უნიკალურობა იმაში მდგომარეობს, რომ იგი ბაქტერიოციდულია. ამინოგლიკოზიდების ბაქტერიოციდული ეფექტი კონცენტრაცია-დამოკიდებული ხასიათისაა, რაც იმას ნიშნავს, რომ მათი ეფექტურობა დამოკიდებულია მინიმალურ მაინჰიბირებელ კონცენტრაციაზე (MIC) მაღალი მაქსიმალური კონცენტრაციის (Cmax) შენარჩუნებაზე. მათ პოსტანტიბიოტიკური ეფექტიც ახასიათებს, რაც იმას ნიშნავს, რომ მინიმალურ მაინჰიბირებელ კონცენტრაციაზე (MIC) უფრო დაბალი დონის პირობებშიც აგრძელებს ბაქტერიების სუპრესიას. რაც უფრო მაღალია დოზა, მით უფრო ხანგრძლივია პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი. ამ თვისების გამო, ხშირად ისინი ხანგრძლივი ინტერვალით ინიშნება (მაღალი ერთჯერადი დოზა დღეში ერთხელ), რაც ამცირებს ნეფროტოქსიკურობის რისკს და აუმჯობესებს პაციენტის მიერ დოზირების რეჟიმის ზუსტად დაცვას.

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

ამინოგლიკოზიდების მიმართ მგრძნობიარეა აერობული გრამ-უარყოფითი ბაცილების უმრავლესობა, მათ შორის მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* და *Enterobacter*-ის შტამები. გარდა ამისა, სინერგისტული ეფექტის მისაღწევად, ამინოგლიკოზიდებს ხშირად აუღლებენ ბეტა-ლactამურ ანტიბიოტიკებთან, განსაკუთრებით *Enterococcus faecalis* და *Enterococcus faecium*-ით განპირობებული ენდოკარდიტის დროს. ოთხი ყველაზე ფართოდ მოხმარებადი ამინოგლიკოზიდის (ამიკაცილინი, გენტამიცილინი, ტობრამიცილინი და სტრეპტომიცილინი) თერაპიული გამოყენება მოცემულია სურათზე 39.7.

გ. რეზისტენტობა

ამინოგლიკოზიდების რეზისტენტობა შესაძლებელია განპირობებული იყოს: 1. უჯრედიდან წამლის გამომადევებელი ტუმბოთი; 2. უჯრედში წამლის შეღწევადობის დაქვეითებითა და/ან 3. ამინოგლიკოზიდების მამოდიფიცირებული ან დამშლელი ფერმენტების პლაზმიდ-ასოცირებული სინთეზით. თითოეულ ამ ფერმენტს ამინოგლიკოზიდების მიმართ საკუთარი

ტულარემია

- ჩვეულებრივ, ტულარემია კურდღლებზე ნადირობის პერიოდში ვრცელდება და ინფექციის გადაცემის წყარო ინფიცირებული ცხოველის გატყავებაა.
- სასუნთქი გზების ინფიცირებისას, ან ბაქტერიებით ფილტვების მოთესვის შემთხვევაში, ვითარდება ტულარემიული პნევმონია.
- ამ იშვიათი ლიმფოიდური დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება გენტამიცილინი.

სინარჩიზმი

- ამინოგლიკოზიდებისა და ბეტა-ლactამურ ანტიბიოტიკებს შორის სინერგისტული განწყობაა, ამიტომ ისინი ერთად გამოიყენება ზოგიერთი მძიმე გრამ-დადებითი ინფექციების დროს.

გრამ (+) კოკები

Enterococcus-ის შტამები
(ამპიცილინი + გენტამიცილინი)
Streptococcus agalactiae
(ამპიცილინი + გენტამიცილინი)

გრამ (+) ბაცილები
გრამ (-) კოკები

გრამ (-) ჩხირები

Acinetobacter baumannii
Brucella-ს შტამები
(გენტამიცილინი + დოქსიციკლინი)
Francisella tularensis
(გენტამიცილინი)
Klebsiella-ს შტამები
Pseudomonas aeruginosa
Yersinia pestis
(სტრეპტომიცილინი)

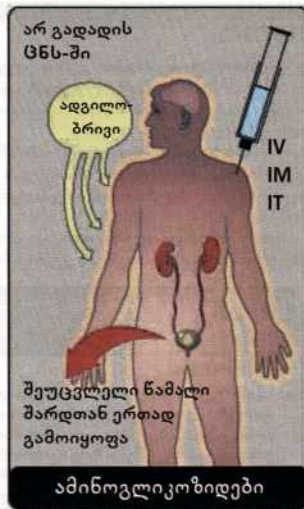
ანაერობული ორგანიზმები
სპიროქეტები
მიკოპლაზმა
ქლამიდია
ხევადასხვა

PSEUDOMONA AERUGINOSA-ში განპირობებული ინფექციები

- ანმრთელი ადამიანები იშვიათად ინფიცირდებიან *Pseudomonas aeruginosa*-თი. ინფიცირებას სჭირდება სპეციალური გარემოებები და პაციენტები სპეციფიკური რისკ-ფაქტორებით (მაგ.: ანტიბიოტიკებით ხანგრძლივად სამკურნალები პაციენტები, ხანგრძლივი პოსტიტალიზაცია, ბრონქოექტაზია).
- სამკურნალოდ გამოიყენება ტობრამიცილინი (საშარდე გზების ინფექციების დროს), ან ტობრამიცილისა და ანტიფსევდომონური პენიცილინის (მაგ.: პიპერაცილინი ან ტიკარცილინი) კომბინაცია (პნევმონიის დროს).

სურათი 39.7

ამინოგლიკოზიდების თერაპიული გამოყენება.



სურათი 39.8

ამინოგლიკოზიდების ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია. IV- ინტრავენური, IM- კუნთებში, IT- ინტრათეკული.

სპეციფიკურობა ახასიათებს, აქედან გამომდინარე, არ არის აუცილებელი ჯვარედინი რეზისტენტობის განვითარება [შენიშვნა: ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკებიდან ამ ფერმენტების მიმართ ყველაზე გამძლეა *ამიკაცინი*].

დ. ფარმაკოკინეტიკა

1. **შენიშვნა:** ამინოგლიკოზიდები ძლიერ პოლარული, პოლიკათიონური სტრუქტურით გამორჩეული ნაერთებია, ამიტომ ორალურად მიღების შემდეგ მათი შეწოვა შეზღუდულია, აქედან გამომდინარე, შრატში ადეკვატური კონცენტრაციის განვითარების მიზნით, ამინოგლიკოზიდების (*ნეომიცინის* გარდა) ორგანიზმში შეყვანა მხოლოდ პარენტერული გზით ხორციელდება (**სურათი 39.8**) [შენიშვნა: ძლიერი ნეფროტოქსიკურობის გამო, *ნეომიცინი* პარენტერალურად არ ინიშნება. კანის ინფექციების სამკურნალოდ იგი ადგილობრივად გამოიყენება, ხოლო ქირურგიული პროცედურის წინ (ნაწლავების მოსამზადებლად) კი ორალურად ინიშნება].

2. **განაწილება:** ნებისმიერი ამინოგლიკოზიდის ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებელი ერთნაირია. ჰიდროფილურობის გამო, ქსოვილებში მათი სუბთერაპიული კონცენტრაცია ვითარდება, ხოლო ქსოვილის თხევად გარემოში ამ პრეპარატების პენეტრაცია გარკვეული ვარიაბელობით ხასიათდება [შენიშვნა: ცხიმოვან ქსოვილში დაბალი განაწილების გამო, ამინოგლიკოზიდების დოზები კუნთების მასის მიხედვით ითვლება (და არა სხეულის წონის მიხედვით)]. ტვინის გარსების ანთების პირობებშიც კი თავ-ზურგტვინის სითხეში მათი არაადეკვატური კონცენტრაცია ვითარდება. საჭიროებისას დასაშვებია ამინოგლიკოზიდების (*ნეომიცინის* გარდა) ინტრათეკულად ან უშუალოდ პარკუჭებში შეყვანა. ნებისმიერ ამინოგლიკოზიდს ახასიათებს პლაცენტური ბარიერის გადალახვის უნარი, რის გამოც შესაძლოა მათი აკუმულირება ნაყოფის პლაცენტასა და ამნიონურ სითხეში.

3. **ელიმინაცია:** პარენტერულად მიღებული ამინოგლიკოზიდების 90%-ზე მეტი შარდთან ერთად გამოიყოფა შეუცვლელი სახით (**სურათი 39.8**). თირკმელების უკმარისობის დროს ისინი ორგანიზმში გროვდება, ამიტომ საჭიროა დოზის კორექცია.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

დოზა-დამოკიდებული ტოქსიკურობის (**სურათი 39.9**) თავიდან აცილების მიზნით, აუცილებელია *გენტამიცინის*, *ტობრამიცინის* და *ამიკაცინის* შრატისმიერი კონცენტრაციის კონტროლი. ხანდაზმული პაციენტები განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან ამინოგლიკოზიდების ნეფრო- და ოტოტოქსიკურობის მიმართ.

- 1. ოტოტოქსიკურობა:** ამინოგლიკოზიდების ოტოტოქსიკურობის (ვესტიბულური და სმენითი) განვითარების რისკი დამოკიდებულია პლაზმაში პრეპარატის მაღალ პიკურ კონცენტრაციასა და მკურნალობის ხანგრძლივობაზე. ამინოგლიკოზიდები აკუმულირდება შიდა ყურის ენდოლიმფასა და პერილიმფაში. ამინოგლიკოზიდებით განპირობებული სიყრუე შეუქცევადია. ეს ვრცელდება ნაყოფზეც. ოტოტოქსიკურობის რისკი განსაკუთრებით მაღალია ამინოგლიკოზიდებისა და სხვა ოტოტოქსიკური საშუალებების (როგორებიც არის *ციკლოპროფენი* და მარყუჟოვანი შარდმდენები) ერთად გამოყენებისას. შესაძლოა ასევე გამოვლინდეს ვერტიგო და წონასწორობის დაკარგვა (განსაკუთრებით *სტრეპტომიცინის* გამოყენებისას).
- 2. ნეფროტოქსიკურობა:** პროქსიმალური მილაკის უჯრედების მიერ ამინოგლიკოზიდების შეკავება იწვევს კალციუმ-დამოკიდებული ტრანსპორტის პროცესის დარღვევას, რის შედეგადაც ზიანდება თირკმელები – მსუბუქი, შექცევადი დარღვევიდან მილაკების მძიმე, მწვავე, შეუქცევად ნეკროზამდე.
- 3. ნერვ-კუნთოვანი დამბლა:** ეს გვერდითი მოვლენა ყველაზე ხშირად ამინოგლიკოზიდების კონცენტრაციის სწრაფად გაზრდის (მაგ.: მაღალი დოზის სწრაფი, ხანმოკლე ინფუზია), ან ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორებთან ერთად გამოყენების შემთხვევაში იჩენს თავს. განსაკუთრებით მაღალია რისკი *Myasthenia gravis* დროს. ნერვ-კუნთოვანი ბლოკადის მოხსნა შესაძლებელია *კალციუმის გლუკონატის* ან *ნეოსტიგმინის* დაუყოვნებლივი გამოყენებით.
- 4. ალერგიული რეაქციები:** *ნეომიცინის* ადგილობრივი გამოყენებისას ხშირად ვითარდება კონტაქტური დერმატიტი.

ოტოტოქსიკურობა



ნეფროტოქსიკურობა



დამბლა



კანზე გამონაყარი



სურათი 39.9

ამინოგლიკოზიდების ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა.

V. მაკროლიდები და კეტოლიდები

მაკროლიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკები ხასიათდება მაკროციკლური ლაქტონის სტრუქტურით, რომელთანაც ერთი ან ორი დეოქსი შაქარია შეკავშირებული. ამ ჯგუფის არჩევის პირველ პრეპარატად და ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკების მიმართ ალერგიულ პაციენტებში პენიცილინის ალტერნატიულ საშუალებად პირველად *ერიტრომიცინი* გამოიყენეს. *კლარიტრომიცინი* (ერიტრომიცინის მეთილირებული ნაწარმი) და *აზითრომიცინი* (რომელსაც უფრო ფართო ლაქტონური რგოლი ახასიათებს), ერიტრომიცინის მსგავსი, მაგრამ გაუმჯობესებული თვისებებით გამოირჩევა. ერიტრომიცინის ნახევრად სინთეზური ანალოგი, *ტელითრომიცინი*, „კეტოლიდური“ ანტიბიოტიკების პირველი პრეპარატია. კეტოლიდებსა და მაკროლიდებს ერთმანეთის მსგავსი ანტიმიკრობული სპექტრი ახასიათებს, თუმცა, აღსანიშნავია,

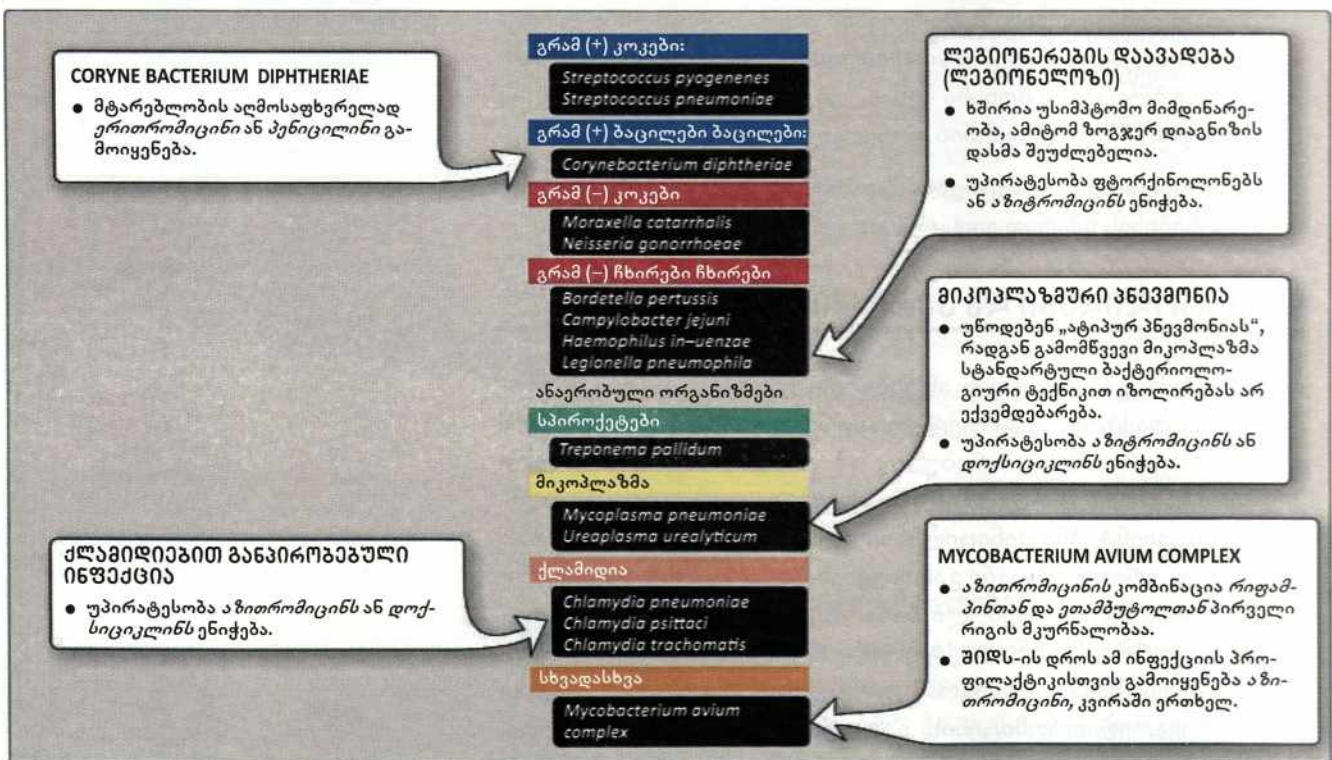
რომ მაკროლიდების მიმართ რეზისტენტული მრავალი გრამ-დადებითი შტამი მგრძნობიარეა კეტოლიდების მიმართ.

ა. მოქმედების მექანიზმი

მაკროლიდები შეუქცევადად უკავშირდება ბაქტერიული რიბოსომის 50S სუბერთეულს, რის გამოც აინჰიბირებს ცილების სინთეზის ტრანსლოკაციის საფეხურს (სურათი 39.2). შესაძლოა, ისინი სხვა საფეხურებზეც (მაგ.: ტრანსპეპტიდაცია) ახდენს გავლენას. ზოგადად, მაკროლიდები ბაქტერიოსტატული ანტიბიოტიკებია, თუმცა მაღალი დოზებით გამოყენებისას ისინი ბაქტერიოციდულადაც მოქმედებს. რიბოსომის 50S სუბერთეულზე მათი შემაკავშირებელი ადგილი ან *კლორამფენიკოლისა* და *კლინდამიცინის* იდენტურია, ან ძალზე ახლოს არის ლოკალიზებული.

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

1. **ერიტრომიცინი:** პრეპარატს *პენიცილინ G*-ს მსგავსი ანტიმიკრობული სპექტრი ახასიათებს, (სურათი 39.10), ამიტომ მისი გამოყენება რეკომენდებულია *პენიცილინის* მიმართ ალერგიული პაციენტებისთვის.
2. **კლარიტრომიცინი:** პრეპარატს *ერიტრომიცინის* მსგავსი ანტიმიკრობული სპექტრი ახასიათებს, თუმცა ის *Haemophilus influenza*-ს საწინააღმდეგო აქტივობითაც გამოირჩევა.



ერიტრომიცინთან შედარებით, უფრედშიდა პათოგენების (როგორიც არის Chlamydia, Legionella, Moraxella, Ureaplasma და Helicobacter pylori) მიმართ კლარიტრომიცინს გაცილებით მაღალი აქტივობა ახასიათებს.

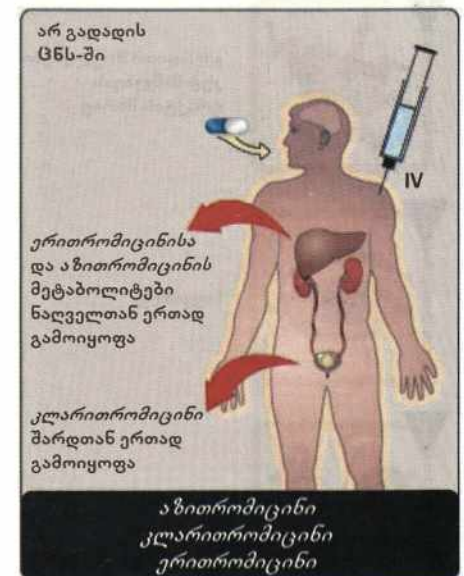
3. **აზითრომიცინი:** ერიტრომიცინისაგან განსხვავებით, აზითრომიცინი ნაკლებად აქტიურია Streptococci-სა და Staphylococci-ს მიმართ, მაგრამ იგი H. influenzae-თი და Moraxella catarrahalis-ით განპირობებული სასუნთქი გზების ინფექციების გაცილებით ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა. აზითრომიცინის გადაჭარბებით გამოყენება იწვევს Streptococcus pneumoniae-ს პროგრესირებად რეზისტენტობას. Chlamydia trachomatis-ით განპირობებული ურეთრის მკურნალობისას უპირატესობას აზითრომიცინს ანიჭებენ. ის გამოიყენება Mycobacterium avium-უფრადშიდა კომპლექსის სანინალ-მდეგო მკურნალობის „მაკროლიდურ“ რეჟიმში, რომელიც კლარიტრომიცინსა ან აზითრომიცინს მოიცავს.
4. **ტელითრომიცინი:** ამ წამალს აზითრომიცინის მაგავსი ანტიმიკრობული სპექტრი ახასიათებს. უფრო მეტიც, კეტოლიდების სტრუქტურული მოდიფიკაცია ანეიტრალებს მაკროლიდების მიმართ რეზისტენტობის ჩვეულ მექანიზმებს (მეთილაზით განპირობებული და ანტიბიოტიკის უფრედ-დან გამოძევება), რაც, თავის მხრივ, მაკროლიდების არაეფექტურობას განაპირობებს.

გ. რეზისტენტობა

მაკროლიდების მიმართ რეზისტენტობა ასოცირებულია: 1. მიკროორგანიზმში ანტიბიოტიკის შეღწევის დაქვეითებასთან; 2. წამლის გამომტყორცნელ ტუმბოსთან; 3. რიბოსომის 50S სუბერთეულის აფინურობის დაქვეითებასთან, რაც განპირობებულია გრამ-დადებითი ბაქტერიის რიბოსომული რნმ-ის 23S-ში ადენინის მეთილირებით და 4. გრამ-უარყოფით (მაგ.: Enterobacteriaceae) ბაქტერიაში პლაზმიდ-ასოცირებული ერიტრომიცინ ესთერაზას არსებობასთან. ერიტრომიცინის მიმართ პროგრესირებადი რეზისტენტობა მისი კლინიკური გამოყენების შემზღუდავი ფაქტორია (განსაკუთრებით S. pneumoniae-ის სამკურნალოდ). კლარიტრომიცინსა და აზითრომიცინს ერიტრომიცინთან ჯვარედინი რეზისტენტობა ახასიათებს, ხოლო ტელითრომიცინი კი მაკროლიდ-რეზისტენტული ორგანიზმების სანინალმდეგო ეფექტურობით გამოირჩევა.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

1. **ორგანიზმში შეყვანის გზები:** ერიტრომიცინი არ არის მდგრადი კუჭის მარილმჟავასადმი, ამიტომ ანტიბიოტიკი შემოგარსული ტაბლეტების ან ესთერიფიცირებული ფორმების სახით გამოიყენება. ორალურად გამოყენების შემდეგ ეს ფორმები ადეკვატურად შეიწოვება (სურათი 39.11). კლარიტრომიცინი, აზითრომიცინი და ტელითრომიცინი მარილ-



სურათი 39.11

მაკროლიდური ანტიბიოტიკების ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია. IV-ინტრავენური.

	ერი- თრო- მიცინი	კლა- რი- თრო- მიცინი	აზი- თრო- მიცინი	ტელი- თრო- მიცინი
ორალური აბსორბცია	ღიახ	ღიახ	ღიახ	ღიახ
ნახევარ- დაშლის პერიოდი (საათებში)	2	3,5	>40	10
აქტიურ მე- ტაბოლიტად გარდაქმნა	არა	ღიახ	ღიახ	ღიახ
შარდთან ერთად გამოყოფა (პროცენ- ტებში)	15	50	12	13

სურათი 39.12

მაკროლიდური ანტიბიოტიკების ზოგიერთი თვისება.

**სურათი 39.13**

მაკროლიდების ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა.

მუავას მიმართ სტაბილურია, ამიტომ კარგად შეინოვება. საკვები ხელს უშლის *ერითრომიცინისა* და *აზითრომიცინის* შენოვას, ხოლო *კლარითრომიცინის* შენოვას კი აძლიერებს. ხელმისაწვდომია *ერითრომიცინისა* და *აზითრომიცინის* პარენტერული ფორმა ინტრავენური ინფუზიისთვის.

2. განაწილება: ორგანიზმის სითხეებში *ერითრომიცინი* კარგად ვრცელდება, თუმცა, ვერ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. იგი იმ მცირერიცხოვან ანტიბიოტიკთა კატეგორიას მიეკუთვნება, რომლებიც წინამდებარე ჯირკვლის სითხეში გადადის. მას ახასიათებს მაკროფაგებში აკუმულირების უნიკალური უნარი. ოთხივე წამალი ლვიძლში კონცენტრირდება. *კლარითრომიცინი*, *აზითრომიცინი* და *ტელითრომიცინი* ფართოდ ვრცელდება ქსოვილებში. *აზითრომიცინი* კონცენტრირდება ნეიტროფილებში, მაკროფაგებსა და ფიბროპლასტებში და შრატში მისი დაბალი კონცენტრაცია ვითარდება. ამ ოთხ პრეპარატს შორის *აზითრომიცინს* ყველაზე ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი და განაწილების დიდი მოცულობა ახასიათებს (**სურათი 39.12**).

3. ელიმინაცია: *ერითრომიცინი* და *ტელითრომიცინი* ლვიძლში მეტაბოლიზდება. ისინი ურთიერთქმედებს ციტოქრომ P450 სისტემასთან, რის გამოც აინჰიბირებს მრავალი წამლის მეტაბოლიზმს, მაგ.: *კლარითრომიცინი* აინჰიბირებს *თეოფილინის*, სტატინებისა და მრავალი ანტიეპილეპსიური საშუალების მეტაბოლიზმს.

4. ექსკრეცია: *ერითრომიცინი* და *აზითრომიცინი* ნალველში კონცენტრირდება და აქტიური ფორმის სახით გამოიყოფა ნალველთან ერთად (**სურათი 39.11**). ენტეროჰეპატურ ცირკულაციაში ისინი ნაწილობრივ შეინოვება, ხოლო არა-აქტიური მეტაბოლიტები კი შარდთან ერთად გამოიყოფა. *კლარითრომიცინისა* და მისი მეტაბოლიტების ელიმინაცია კი ლვიძლის გარდა, თირკმელებშიც მიმდინარეობს, ამიტომ თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებისას აუცილებელია მისი დოზის შემცირება.

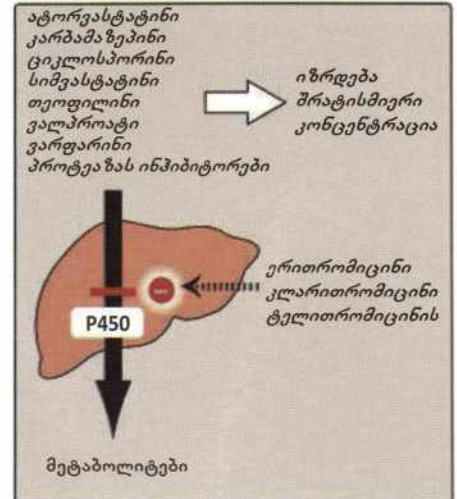
ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

1. ეპიგასტრული დისტრესი: ეს გვერდითი მოვლენა ხშირია და მის გამო პაციენტები ხშირად ამბობენ მკურნალობაზე უარს (განსაკუთრებით *ერითრომიცინზე*). *კლარითრომიცინისა* და *აზითრომიცინის* პაციენტები უკეთ იტანენ (**სურათი 39.13**). *ერითრომიცინის* მაღალი დოზები იწვევს გლუვი კუნთის შეკუმშვას, რაც კუჭის შიგთავსის თორმეტგოჯა ნაწლავში ევაკუაციას უწყობს ხელს. ეს გვერდითი მოვლენა ზოგჯერ გასტროპარეზის ან ოპერაციის შემდგომი გაუვალობის სამკურნალოდ გამოიყენება.

2. ქოლესტაზური სიყვითლე: ეს გვერდითი მოვლენა ყველაზე მეტად *ერითრომიცინის* ესტოლატს (რომელიც აშშ-ში არ

გამოიყენება) ახასიათებს, თუმცა იგივე მოვლენა დაფიქსირებულია სხვა *ერიტრომიცინების* გამოყენების დროსაც.

3. **ოტოტოქსიკურობა:** *ერიტრომიცინის*, განსაკუთრებით მისი მაღალი დოზით გამოყენებისას, შესაძლოა, გამოვლინდეს გარდამავალი სიყრუე. სმენის სენსორიერიონალური შეუქცევადი დაკარგვა *აზითრომიცინთანაც* არის ასოცირებული.
4. **უკუჩვენებები:** *ერიტრომიცინი*, *ტელითრომიცინი* და *აზითრომიცინი* ლვიძლში აკუმულირდება, ამიტომ ლვიძლის დისფუნქციის შემთხვევაში მათი გამოყენებისას სიფრთხილეა საჭირო. *ტელითრომიცინის* გამოყენებისას აღწერილია მძიმე ჰეპატოტოქსიკურობა, რაც მისი გამოყენების შემზღუდავი ფაქტორია. მაკროლიდები და კეტოლიდები ახანგრძლივებს QT ინტერვალს, ამიტომ პროარითმიული მდგომარეობების და QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელ სხვა წამლებთან ერთად ისინი არ ინიშნება.
5. **წამალთშორისი ურთიერთქმედება:** *ერიტრომიცინი*, *ტელითრომიცინი* და *კლარიტრომიცინი* აინჰიბირებს მთელი რიგი წამლების მეტაბოლიზმს, რაც ამ ნაერთების ტოქსიკურ დაგროვებას განაპირობებს (**სურათი 39.14**). ზოგიერთ პაციენტში შესაძლოა, გამოვლინდეს *დიგოქსინთან* ურთიერთქმედება, რადგან ანტიბიოტიკი ინჰიბირებს ნაწლავური ფლორის იმ შტამების ელიმინაციას, რომლებიც ჩვეულებრივ *დიგოქსინის* ინაქტივაციაში მონაწილეობს. ამის შედეგად იზრდება *დიგოქსინის* რეაბსორბცია ენტეროჰეპატური ცირკულაციიდან.



სურათი 39.14

ციტოქრომ P450 სისტემის ინჰიბირება *ერიტრომიცინის*, *კლარიტრომიცინის* და *ტელითრომიცინის* მიერ.

VI. ფიდოქსომიცინი

მაკროციკლურ ანტიბიოტიკს, *ფიდოქსომიცინს* მაკროლიდების მსგავსი სტრუქტურა ახასიათებს, თუმცა, ის მოქმედების უნიკალური მექანიზმით გამოირჩევა. ბაქტერიოციდული *ფიდოქსომიცინი* რნმ პოლიმერაზას სიგმა სუბერთეულზე ახდენს გავლენას, რითიც ხელს უშლის ბაქტერიის ტრანსკრიპციას და ცილების სინთეზის დასრულებას. *ფიდოქსომიცინი* მხოლოდ გრამ-დადებით აერობებსა და ანაერობებზე მოქმედებს, ანუ მას აქტივობის ძალზე ვიწრო სპექტრი ახასიათებს. მიუხედავად იმისა, რომ იგი აქტიურია სტაფილოკოკისა და ენტეროკოკის მიმართ, ბაქტერიოციდული აქტივობის გამო იგი ძირითადად *Clostridium difficile*-ს საწინააღმდეგოდ გამოიყენება. უნიკალური სამიზნე უბნის გამო, მის მიმართ ჯვარედინი რეზისტენტობა არ ვითარდება. ორალურად მიღების შემდეგ სისტემურ ცირკულაციაში *ფიდოქსომიცინი* მინიმალურად შეიწოვება, ამიტომ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მისი მაღალი კონცენტრაცია ვითარდება. ამ თვისების გამო, ერთი მხრივ, იგი საუკეთესოა *Clostridium difficile*-თი განპირობებული ნაწლავური ინფექციის სამკურნალოდ, მეორე მხრივ კი, მას არა-



სურათი 39.12. ანტიბიოტიკების გამოყენების გზები. ანტიბიოტიკების გამოყენების გზები: პერორალური, ინტრამუსკულური, ინტრავენოზური, ტოპიკური.

სასურველი მოვლენების გამოვლენის დაბალი სიხშირე ახასიათებს. გულისრევა, ღებინება და მუცლის ტკივილი *ფიდოქსომი-ცინის* ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია. შესაძლოა, გამოვლინდეს ისეთი ალერგიული რეაქციები, როგორებიც არის ანგიოედემა, სუნთქვის გაძნელება და ქავილი. მაკროლიდების მიმართ ალერგიული რეაქციების შემთხვევაში, *ფიდოქსომი-ცინი* ფრთხილად გამოიყენება (გაზრდილია ალერგიული გართულების რისკი). იშვიათად ვლინდება ნეიტროპენია და ანემია.

VII. ქლორამფენიკოლი

ტოქსიკურობის გამო, შეზღუდულია ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკის *ქლორამფენიკოლის* გამოყენება და იგი მხოლოდ იმ მძიმე ინფექციების დროს ინიშნება, რომელთა სამკურნალო ალტერნატივაც არ არსებობს.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ქლორამფენიკოლი შეეცევადად უკავშირდება ბაქტერიული რიბოსომის 50S სუბერთეულს და აინჰიბირებს ცილის სინთეზს პეპტიდილტრანსფერაზას რეაქციის დონეზე (სურათი 39.2). ბაქტერიისა და ძუძუმწოვარას უჯრედის მიტოქონდრიების მსგავსების გამო, მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, ქლორამფენიკოლმა შესაძლოა, ცილის სინთეზი „მასპინძლის“ ორგანიზმშიც დააინჰიბიროს, რაც ძვლის ტვინზე ტოქსიკური ზეგავლენის მიზეზია [შენიშვნა: ტოქსიკურობის გამო, აშშ-ს ფარმაცევტული ბაზრიდან ამოღებულია *ქლორამფენიკოლის* ორალური ფორმა].

ბ. ანტიმიკრობული სპექტრი

ქლორამფენიკოლი ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკია. მას ბაქტერიების გარდა სხვა მიკროორგანიზმების სანაღმდეგო აქტივობაც ახასიათებს, მაგ.: ქლამიდიის, რიკეტსიების, სპიროქეტასა და ანაერობების. *ქლორამფენიკოლი* ძირითადად ბაქტერიოსტატულია, თუმცა, მაღალი დოზებით გამოყენების შემთხვევაში, ზოგიერთი მიკროორგანიზმის მიმართ შესაძლოა, ბაქტერიოციდული ეფექტიც გამოავლინოს.

გ. რეზისტენტობა

ქლორამფენიკოლის რეზისტენტობა დამოკიდებულია ფერმენტ აცეტილკოენზიმ A ტრანსფერაზას მაკოდირებელი R ფაქტორის არსებობაზე. რეზისტენტობის მეორე მექანიზმი ასოცირებულია ანტიბიოტიკის მიკროორგანიზმში შეღწევის უნარის დაკარგვასთან და რიბოსომული უბნის ცვლილებებთან.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

ქლორამფენიკოლი ორგანიზმში ინტრავენური გზით შეჰყავთ. ლიპოფილურობის გამო, იგი ფართოდ ვრცელდება ორგანიზმში, მათ შორის, თავ-ზურგტვინის სითხეშიც. პრეპარატი ღვიძლის შერეული ფუნქციის ოქსიდაზებს აინჰიბირებს.

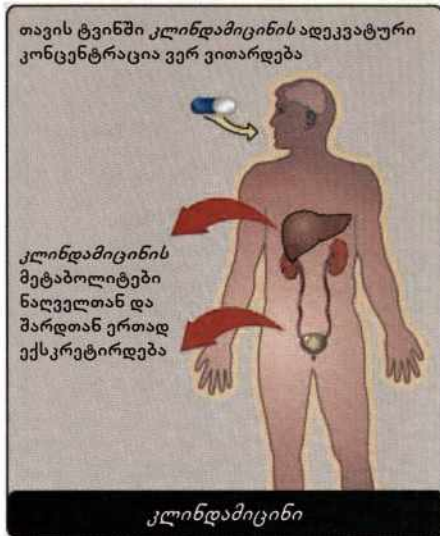
ელიმინაცია დამოკიდებულია ღვიძლში *ქლორამფენიკოლის* არააქტიურ გლუკურონიდად გარდაქმნაზე. არააქტიური მეტაბოლიტი შემდგომ თირკმელების მილაკებში სეკრეტირდება და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. ღვიძლის დისფუნქციის ან ციროზის დროს დოზა უნდა შემცირდეს. *ქლორამფენიკოლი* ქალის რძეშიც სეკრეტირდება და არ უნდა გამოიყენონ მეძუძურმა ქალებმა.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

- 1. ანემია:** შესაძლოა, გამოვლინდეს დოზა-დამოკიდებული ანემია, ჰემოლიზური ანემია (გლუკოზო-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტის არსებობის შემთხვევაში) და აპლასტიური ანემია [შენიშვნა: აპლასტიკური ანემია პრეპარატის დოზაზე არ არის დამოკიდებული და შესაძლოა, მკურნალობის კურსის დამთავრების შემდეგაც გამოვლინდეს].
- 2. „ნაცრისფერი ახალშობილის სინდრომი“:** ახალშობილებს ანტიბიოტიკის გლუკურონიდაციის დაბალი მოცულობა ახასიათებთ, გარდა ამისა, მათ ბოლომდე არ აქვთ ჩამოყალიბებული თირკმელების ფუნქცია. აქედან გამომდინარე, ახალშობილებს დაქვეითებული აქვთ ნაშლის ექსკრეციის უნარი, ეს კი იწვევს *ქლორამფენიკოლის* დაგროვებასა და მიტოქონდრიული ფუნქციის დარღვევას, რაც ასოცირებულია ახალშობილის კვების სიმწირესთან, სუნთქვის დეპრესიასთან, კარდიო-ვასკულარულ კოლაფსთან, ციანოზთან (ციანოზიდან მომდინარეობს ტერმინი „ნაცრისფერი ახალშობილი“) და ლეტალურ გამოსავალთან. იგივე ტოქსიკურობა ვლინდება იმ მოზრდილებშიც, რომლებიც *ქლორამფენიკოლის* ძალზე მაღალ დოზებს იღებენ.
- 3. ნამალთშორისი ურთიერთქმედება:** *ქლორამფენიკოლის* ღვიძლის შერეული ფუნქციის ზოგიერთი ოქსიდაზას ინჰიბირების უნარი ახასიათებს და თრგუნავს *ვარფარინის* და *ფენიტოინის* მეტაბოლიზმს, რაც იწვევს ამ ნამლების კონცენტრაციების ზრდას და მათი ეფექტების გაძლიერებას.

VIII. კლინდამიცინი

კლინდამიცინის *ერიტრომიცინის* მსგავსი მოქმედების მექანიზმი ახასიათებს. იგი ძირითადად გრამ-დადებითი ბაქტერიებით განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება, მათ შორისაა, მეთიცილინ რეზისტენტული სტაფილოკოკი და სტრეპტოკოკი, აგრეთვე ანაერობული ბაქტერია. *კლინდამიცინის* *ერიტრომიცინის* მსგავსი რეზისტენტობის მექანიზმიც ახასიათებს, ამიტომ აღწერილია ჯვარედინი რეზისტენტობის შემთხვევებიც. *Clostridium difficile* ყოველთვის რეზისტენტულია *კლინდამიცინის* მიმართ და ამჟამად შეზღუდულია მისი გამოყენება გრამ-უარყოფითი ანაერობებით (მაგ.: *Bacteroides*-ის შტამები) განპირობებული



სურათი 39.15

კლინდამიცინის ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია.

ლი ინფექციების სამკურნალოდ, რეზისტენტობის პროგრესირების გამო. ხელმისაწვდომია კლინდამიცინის ორალური და ინტრავენური ფარმაცევტული ფორმები, თუმცა, ორალური ფორმების გამოყენება შეზღუდულია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივი არასასურველი მოვლენების გამო. კლინდამიცინი ორგანიზმში კარგად ვრცელდება, მათ შორის ძვალშიც, მაგრამ ვერ გადის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. ოქსიდაციური ძლიერი მეტაბოლიზმის მეშვეობით კლინდამიცინი არააქტიურ პროდუქტებად გარდაიქმნება. ნამალი ნალველთან, ან შარდთან (გლომერულური ფილტრაციის მეშვეობით) ერთად ექსკრეტირდება, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ შარდში არ ვითარდება მშობელი ნამლის თერაპიული კონცენტრაცია (სურათი 39.15). ღვიძლისა და თირკმელების ფუნქციის მნიშვნელოვანი დაქვეითების შემთხვევაში ნამალი აკუმულირდება. კანზე გამოწყარის გარდა, კლინდამიცინის ყველაზე მძიმე არასასურველი გვერდითი მოვლენაა პოტენციურად ფატალური ფსევდომემბრანული კოლიტი, რომლის მიზეზია მანეკროზირებული ტოქსინის მაპროდუცირებელი *C. difficile*-ს გადაჭარბებული ზრდა. ამ სერიოზული პრობლემის საკონტროლოდ ორალურად ინიშნება მეტრონიდაზოლი ან ვანკომიცინი.

IX. ქვინოპრისტინი/დალფოპრისტინი

ქვინოპრისტინი/დალფოპრისტინი ორი სტრუქტოგრამინის ნარეგია, თანაფარდობით 30/70. მნიშვნელოვანი ტოქსიკურობის გამო, პრეპარატი მხოლოდ ვანკომიცინ-რეზისტენტული *Enterococcus faecium*-ით განპირობებული ინფექციის დროს ინიშნება.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ამ კომბინაციის თითოეული კომპონენტი ბაქტერიული რიბოსომის 50S სუბერთეულის განსხვავებულ უბანს უკავშირდება. დალფოპრისტინი არღვევს ჯაჭვის დაგრძელებას პეპტიდურ ჯაჭვზე ორი ახალი ამინომჟავის დამატებით, ქვინოპრისტინი კი მაკროლიდების მსგავსად მოქმედებს და იწვევს დაუსრულებელი პეპტიდური ჯაჭვის წარმოქმნას. აქედან გამომდინარე, ეს ორი პრეპარატი ცილების სინთეზს სინერგისტულად აინჰიბირებს. კომბინირებული ნამალი ბაქტერიოციდულია და მას ხანგრძლივი პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი ახასიათებს.

ბ. ანტიმიკრობული სპექტრი

კომბინირებული პრეპარატი ძირითადად აქტიურია გრამ-დადებითი კოკების, მათ შორის, სხვა ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული სახეობების მიმართ. ძირითადად, იგი *E. faecium*-ით (მათ შორის ვანკომიცინ-რეზისტენტული *Enterococcus faecium*) განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება, რომელთა მიმართ იგი უფრო მეტად ბაქტერიოსტატულია. ნამალს არ გააჩნია *Enterococcus faecalis*-ის სანინალმდეგო ეფექტურობა.

გ. რეზისტენტობა

ამ ნაერთების რეზისტენტობაზე პასუხისმგებელია ფერმენტული პროცესი. მაგ.: ბაქტერიის რიბოსომული რნმ-ის სამიზნე 23S უბნის მამეთილირებელი რიბოსომული ფერმენტის არსებობამ შესაძლოა, ქვინოპრისტინის შეკავშირების უნარზე იმოქმედოს. ზოგიერთ შემთხვევაში, ფერმენტული მოდიფიცირება იწვევს ბაქტერიოციდული ეფექტის ბაქტერიოსტატულად ჩანაცვლებას. პლაზმიდ-ასოცირებული აცეტილტრანსფერაზა დალფოპრისტინს უკარგავს აქტივობას. ბაქტერიაში ანტიბიოტიკების დონის შემცირებას აქტიური გამომადევებელი ტუმბოც ემსახურება.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

ქვინოპრისტინი/დალფოპრისტინი გამოიყენება ინტრავენურად (პრეპარატი შეუთავსებელია ნატრიუმის ქლორიდის 0,9%-იან, ფიზიოლოგიურ, ხსნართან). პრეპარატების კომბინაცია აღწევს მაკროფაგებსა და ნეიტროფილებში, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია უჯრედშიდა ორგანიზმების სანინალმდეგოდ. თავ-ზურგტვინის სითხეში ქვინოპრისტინი/დალფოპრისტინის ძალზე დაბალი დონე ვითარდება. ორივე წამალი მეტაბოლიზმს ექვემდებარება. თვითონ წამლები და მათი მეტაბოლიზმის პროდუქტები ღვიძლის მეშვეობით ნალველთან და ფეკალურ მასებთან ერთად ელიმინირდება.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ვენების გაღიზიანება უფრო ხშირად ვლინდება წამლის შეყვანისას პერიფერიულ (და არა ცენტრალურ) ვენაში. პაციენტთა 25%-ს აღენიშნება ჰიპერბილირუბინემია. ის განპირობებულია ანტიბიოტიკის ექსკრეციისათვის კონკურენციით. ართრალგია და მიალგია ვლინდება წამლის მაღალი დოზებით გამოყენებისას. ქვინოპრისტინი/დალფოპრისტინი აინჰიბირებს ციტოქრომ P450სისტემის CYP3A4 იზოენზიმს, ამიტომ მისი და იმ წამლების გამოყენება, რომელთა მეტაბოლიზმშიც ეს იზოენზიმია ჩართული, ტოქსიკურობას იწვევს.

X. ლინეზოლიდი

რეზისტენტული გრამ-დადებითი ორგანიზმების (მაგ.: მეთიცილინ- და ვანკომიციინ-რეზისტენტული *Staphylococcus aureus*; ვანკომიციინ-რეზისტენტული *faecium* და *E. faecalis*, აგრეთვე პენიცილინ-რეზისტენტული სტრეპტოკოკი) სანინალმდეგოდ ბოლო წლებში დაინერგა სინთეზური ოქსაზოლიდინონი ლინეზოლიდი.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ლინეზოლიდი უკავშირდება 50S სუბერთეულის 23S რიბოსომულ რნმ-ს, რითიც ხელს უშლის 70S მაინიცირებელი კომპლექსის წარმოქმნას (სურათი 39.2).

გრამ (+) კოკები	
Enterococcus faecalis	(მათ შორის ვანკომიცინ-რეზისტენტული შტამები)
Enterococcus faecium	(მათ შორის ვანკომიცინ-რეზისტენტული შტამები)
Staphylococcus epidermidis	(მათ შორის მეთიცილინ-რეზისტენტული შტამები)
Staphylococcus aureus	(მათ შორის მეთიცილინ-რეზისტენტული შტამები)
Staphylococcus haemolyticus	
Streptococcus pneumoniae	(მათ შორის პენიცილინ-რეზისტენტული შტამები)
სტრეპტოკოკების Viridans ჯგუფი	
გრამ (+) ბაცილები	
Corynebacterium	
Listeria monocytogenes	
გრამ (-) კოკები	
გრამ (-) ჩხირები	
ანაერობები	
Clostridium perfringens	
სპიროქეტა	
მიკოპლაზმა	
ქლამიდია	
სხვადასხვა	
Mycobacterium tuberculosis	

სურათი 39.16

ლინეზოლიდის ანტიმიკრობული სპექტრი.

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

ლინეზოლიდს გრამ-დადებითი ორგანიზმების საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს (Staphylococci, Streptococci და Enterococci, აგრეთვე, Corynebacterium-ის შტამები და Listeria monocytogenes; სურათი 39.16). იგი ზომიერად მოქმედებს Mycobacterium tuberculosis-ზე. ამ აქტივობების მიუხედავად, კლინიკურად მხოლოდ ზემოთ აღნიშნული რეზისტენტული გრამ-დადებითი ორგანიზმების მიერ განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება. ცილის სინთეზის მაინჰიბირებელი სხვა ანტიბიოტიკების მსგავსად, ლინეზოლიდიც ბაქტერიოსტატულია, თუმცა, სტრეპტოკოკსა და Clostridium perfringens-ზე ბაქტერიოციდულად მოქმედებს. ლინეზოლიდი დაპტომიცინის ალტერნატივაა ვანკომიცინ-რეზისტენტული Enterococci-ით განპირობებული ინფექციის სამკურნალოდ. არ არის რეკომენდებული ლინეზოლიდის გამოყენება მეთიცილინ-რეზისტენტული Staphylococcus aureus-ით განპირობებული ბაქტერიემიის დროს.

გ. რეზისტენტობა

ანტიბიოტიკის მიმართ მიკროორგანიზმის რეზისტენტობის მიზეზი სამიზნე უბანთან მისი შეკავშირების უნარის დაქვეითებაა. აღწერილია S. Aureus-ისა და Enterococcus-ის მგრძნობელობის დაქვეითება და რეზისტენტობა ლინეზოლიდის მიმართ. ლინეზოლიდს არ ახასიათებს ჯვარედინული რეზისტენტობა ცილის სინთეზის მაინჰიბირებელ სხვა ანტიბიოტიკებთან.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღების შემდეგ ლინეზოლიდი მთლიანად შეიწოვება. ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, მისი ინტრავენური პრეპარატი. ორგანიზმში წამალი ფართოდ ვრცელდება. ლინეზოლიდის მეტაბოლური გზები არ არის სრულად შესწავლილი, თუმცა, ცნობილია, რომ დაჟანგვის შედეგად იგი ორ არააქტიურ მეტაბოლიტს წარმოქმნის. წამალი თირკმლისმიერი და არათირკმლისმიერი გზებით გამოიყოფა ორგანიზმიდან. თირკმელებისა და ღვიძლის დისფუნქცია არ საჭიროებს დოზის კორექციას.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ლინეზოლიდის ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია გულისრევა და ფაღარათი, აგრეთვე, თავის ტკივილი და გამონაყარი. 10 დღეზე ხანგრძლივი მკურნალობის დროს, პაციენტთა 2%-ში იწვევს თრომბოციტოპენიას. ლინეზოლიდს ახასიათებს მონომინ ოქსიდაზას არასელექციური აქტივობა და პროვოცირებს სეროტონინული სინდრომის განვითარებას, ამიტომ მკურნალობის პერიოდში პაციენტები უნდა მოერიდონ თირამინის შემცველი საკვები პროდუქტებისა და ანტიდეპრესანტების (სეროტონინის უკუმიტაცების

სელექციური ინჰიბიტორებისა და მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორების) მიღებას. ლინეზოლიდით განპირობებული სეროტონინული სინდრომი შექცევადი ხასიათისაა და მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ ქრება. 28 დღეზე მეტი ხანგრძლივობით გამოყენებისას დაფიქსირებულია შეუქცევადი პერიფერიული ნეიროპათია და თვალის ნერვის ნევრიტი (სიბრმავე), ამიტომ ხანგრძლივი მკურნალობა არ არის რეკომენდებული.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

39.1. ქვემოთ მოცემული კომბინაციებიდან რომელია შეუსაბამო, იმ კუთხით, რომ ანტიბიოტიკები ანტაგონისტურად მოქმედებს ერთსა და იმავე უბანზე.

- ა. კლინდამიცინი და ერითრომიცინი;
- ბ. დოქსიციკლინი და ამოქსიცილინი;
- გ. ტიგეციკლინი და აზითრომიცინი;
- დ. ციპროფლოქსაცილინი ამოქსიცილინი.

39.2. 8 წლამდე ასაკის ბავშვებს ტეტრაციკლინები არ ენიშნებათ, რადგან ტეტრაციკლინები:

- ა. იწვევს მყესების დაზიანებას;
- ბ. გროვდება იმ ქსოვილებში, რომლებიც კალციფიკაციას ექვემდებარება;
- გ. არ კვეთს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს;
- დ. იწვევს აპლასტიურ ანემიას.

39.3. 30 წლის ორსულ ქალს აღენიშნება მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკით განპირობებული ცელულიტი. რომელი ანტიბიოტიკის დანიშვნაა რეკომენდებული ამ პაციენტის ამბულატორიული მკურნალობისთვის?

- ა. დოქსიციკლინი;
- ბ. კლინდამიცინი;
- გ. ქვინუპრისტინ/დალფოპრისტინი;
- დ. ტიგეციკლინი.

სწორი პასუხია ა. კლინდამიცინი და ერითრომიცინი რიბოსომის ერთი და იგივე 50S სუბერთულზე მოქმედებს და შესაძლოა, გამოიწვიოს ანტაგონიზმი, ორივე წამლის ეფექტურობის დაქვეითებით. მათ რეზისტენტობაც მსგავსი ახასიათებს.

სწორი პასუხია ბ. ამ ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებში უკუნაჩვენებია ტეტრაციკლინების გამოყენება მათი კალციუმის შემცველ ქსოვილებში (კბილები, ძვლები) დეპონირებისა და ზრდის შეფერხების უნარის გამო. ციპროფლოქსაცილის გამოყენება არ არის რეკომენდებული ბავშვებში, რადგან იგი პროვოცირებს მყესების დაზიანებასა და გახეთქვას. ტეტრაციკლინები გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, მაგრამ არ იწვევს აპლასტიურ ანემიას, რაც დამახასიათებელია ქლორამფენიკოლისთვის.

სწორი პასუხია გ. მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკით განპირობებული ინფექციის სამკურნალო ყველაზე უსაფრთხო ანტიბიოტიკი ორსული ქალისთვის არის კლინდამიცინი. დოქსიციკლინი და ტიგეციკლინი კვეთს პლაცენტურ ბარიერს და აზიანებს ნაყოფს. უფრო მეტიც, ქვინუპრისტინ/დალფოპრისტინი და ტიგეციკლინი ხელმისაწვდომია მხოლოდ ინტრავენური ფარმაცევტული ფორმის სახით, ამიტომ ამბულატორიული მკურნალობისთვის არ გამოდგება.

39.4. კლინდამიცინით 3 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან. რომელი გვერდითი მოვლენის შესახებ უნდა გაესაუბროს მას ექიმი?

- ა. ჰიპერბილირუბინემია;
- ბ. ნეფროტოქსიკურობა;
- გ. *Clostridium difficile*-ით განპირობებული ფალარათი;
- დ. თავის ტვინის ფსევდოსიმსივნი.

სწორი პასუხია გ. ნაწლავური ნორმალური ფლორის დარღვევის გამო, კლინდამიცინთან ასოცირებულია *Clostridium difficile*-ით განპირობებული ფალარათი, განსაკუთრებით ხანგრძლივი მკურნალობისას. ჰიპერბილირუბინემია ასოცირებულია ქვინუპრისტინ/დალფოპრისტინთან, ნეფროტოქსიკურობა კი ამინოგლიკოზიდებთან. ტეტრაცილინებს ახასიათებს თავის ტვინის ფსევდოსიმსივნი გამოწვეული თავის ძლიერი ტკივილი.

ქინოლონები, ფოლიუმის მჟავას ანტაგონისტები და საშარდე გზების ანტისეპტიკური საშუალებები

40

ტიმოთი პ. გაუთიერი, ნათან რ. უნგერი

I. ფტორქინოლონები

ფტორქინოლონები ხელოვნური ანტიბიოტიკების ჯგუფია და მისი პირველი პრეპარატია *ნალიდიქსის მჟავა*. სინთეზირებული ფტორქინოლონების რაოდენობა 10,000-ს აღემატება. ზოგიერთი მათგანი ფართოდ გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში. ამჟამად ხელმისაწვდომი ფტორქინოლონები მაღალი ეფექტურობის, ანტიმიკრობული აქტივობის ფართო სპექტრისა და კარგი უსაფრთხოების პროფილის გამო აქტიურად მოიხმარება. სამწუხაროდ, ფტორქინოლონების გამოყენება დაკავშირებულია *Clostridium Difficile*-თი გამოწვეულ ინფექციებთან და მრავალი მიკროორგანიზმის რეზისტენტობასთან (მაგ.: სტაფილოკოკის მეტიცილინ-რეზისტენტული შტამები). ფტორქინოლონებით განპირობებულ არასასურველ მოვლენებს – ანტიმიკრობული რეზისტენტობის ინდუცირება და გავრცელება, ზოგჯერ „კოლატერალურ დაზიანებას“ უწოდებენ. ეს ტერმინი, აგრეთვე, ასოცირებულია მესამე თაობის ცეფალოსპორინებთან (მაგ.: *ცეფტაზიმიდი*). წიგნის მოცემულ თავში განხილული ფტორქინოლონები და სხვა ანტიბიოტიკები წარმოდგენილია **სურათზე 40.1**.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ფტორქინოლონები ბაქტერიაში არხების (ფორების) გავლით ხვდება. მათი ანტიმიკრობული აქტივობა განპირობებულია **დნმ-გირაზასა** (ბაქტერიული ტოპოიზომერაზა II) და **ტოპოიზომერაზა IV**-თან ურთიერთქმედებით. **დნმ-გირაზას** ინჰიბირება იწვევს დაკლანილი **დნმ-ის** გაშლას და ხელს უწყობს **დნმ-ის** სპირალის გახლეჩას. **ტოპოიზომერაზა IV**-ის ინჰიბირება ახლად რეპლიცირებული **დნმ-ის** განცალკევებაზე მოქმედებს, რადგან გავლენას ახდენს ქრომოსომების სტაბილიზაციაზე უჯრედის დაყოფის დროს. გრამ-უარყოფით ორგანიზმებში (მაგ.: *Pseudomonas aeruginosa*) **დნმ-გირაზას** ინჰიბირება უფრო მნიშვნელოვანია, ვიდრე **ტოპოიზომერაზა IV**-ის, მაშინ როდესაც პირიქით ხდება გრამ-დადებით ორგანიზმებში (მაგ.: *Streptococcus pneumoniae*). **ტოპოიზომერაზა IV**-ის მიმართ უფრო მაღალი აფინურობით მახასიათებელი წამლები (მაგ.: *ციპროფლოქსაცინი*) არ გამოიყენება *S. pneumoniae*-თი გამოწვეული ინფექციების შემთხვევაში, მაშინ როდესაც უპირატე-

ფტორქინოლონები

ციპროფლოქსაცინი ციპრო
ლევოფლოქსაცინი ლევაქსინი
მოქსიფლოქსაცინი აველოქსი
ნალიდიქსის მჟავა
ნორფლოქსაცინი ნოროქსინი
ოფლოქსაცინი

ფოლის მჟავას სინთეზის ინჰიბიტორები

მეთენიდი სულფამილონი
ვერცხლის სულფადიაზინი სილვადინი
სულფასალაზინი აზულფიდი

ფოლატის ალღაგენის ინჰიბიტორები

პირიმეთამინი დარაპრიმი
ტრიმეთოპრიმი

ფოლატის სინთეზისა და ალღაგენის ინჰიბიტორების კომბინაციები

კოტრიმოქსაზოლი (ტრიმეთოპრიმი +
სულფამეტოქსაზოლი) **ბაპტრიმი**

საშარდე გზების ანტისეპტიკური საშუალებები

მეთენამინი მანდელამინი, პიპრადსი
ნიტროფურანტოინი მაპროზიდი

სურათი 40.1

ამ თავში განხილული წამლების
ჩამონათვალი.

სად ტოპოიზომერაზა II-ის მიმართ აქტიური წამლები (მაგ.: *მოქსიფლოქსაცინი*) არ მოიხმარება *P.aeruginosa*-თი გამონეწეული ინფექციების სამკურნალოდ.

ბ. ანტიმიკრობული სპექტრი

ყველა ფტორქინოლონი ბაქტერიოციდულია და მრუდის ქვეშ ფართობი/მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია-დამოკიდებული (AUC/MIC) ეფექტი ახასიათებს. ფტორქინოლონების ბაქტერიოციდული აქტივობა მნიშვნელოვნად იზრდება შრატში მინიმალურ მაინჰიბირებელ კონცენტრაციაზე 30-ჯერ უფრო მაღალი კონცენტრაციის პირობებში. ზოგადად, ისინი აქტიურია გრამ-უარყოფითი (*Escherichia coli*, *P.aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*), ატიპური (*Legionellaceae*, *Chlamydiaceae*) და გრამ-დადებითი ორგანიზმების (*streptococci*), აგრეთვე, ზოგიერთი მიკობაქტერიის (*Mycobacterium tuberculosis*) მიმართ. ჩვეულებრივ, ფტორქინოლონები არ გამოიყენება *Staphylococcus aureus*-ითა და ენტეროკოკებით განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ. მათ სიფილისის სანინალმდეგო აქტივობაც სუსტად აქვს გამოხატული. მსოფლიოში გავრცელებული რეზისტენტობის გამო, ფტორქინოლონები შეზღუდულად მოქმედებს *Neisseria gonorrhoea*-ზე. *ლევოფლოქსაცინი* და *მოქსიფლოქსაცინი* ზოგჯერ „რესპირატორულ ფტორქინოლონებად“ უწოდებენ, ვინაიდან, ისინი წარმატებით გამოიყენება პნევმონიის ძირითადი გამომწვევის *S. pneumoniae*-ს სანინალმდეგოდ. *მოქსიფლოქსაცინი* მიმართ მგრძნობიარეა მრავალი ანაერობი. ფტორქინოლონები ჩვეულებრივ β-ლექტამური ანტიბიოტიკების მიმართ დაუყოვნებელი ტიპის ალერგიის და არსებობის შემთხვევაში გამოიყენება. ანტიმიკრობული სამიზნეების მიხედვით ფტორქინოლონები თაობებად იყოფა. პირველი თაობის პრეპარატს, არაფტორირებულ ქინოლონს *ნალიდიქსის მჟავას* მოქმედების ვიწრო სპექტრი ახასიათებს. *ციპროფლოქსაცინი* და *ნორფლოქსაცინი* ფტორქინოლონების მეორე თაობას მიეკუთვნება. ისინი აქტიურია აერობული გრამ-დადებითი და ატიპური ბაქტერიების მიმართ. ამასთანავე, აღნიშნული ფტორქინოლონები უჯრედშიდა პენეტრაციის მაღალი უნარით გამოირჩევა, ამიტომ იმ ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება, რომელთა გამომწვევებაც თავიანთი საციცოცხლო ციკლის მთელ პერიოდს (ან ნაწილს) „მასპინძლის“ უჯრედებში ატარებს (მაგ.: ქლამიდია, მიკოპლაზმა და მიკობაქტერია). გრამ-დადებითი ბაქტერიების სანინალმდეგო მაღალი აქტივობის გამო, *ლევოფლოქსაცინი* მესამე თაობის პრეპარატად განიხილება, ხოლო გრამ-დადებით ბაქტერიებთან ერთად ანაერობებზე გავლენის გამო, *მოქსიფლოქსაცინი* მეოთხე თაობას ეკუთვნის.

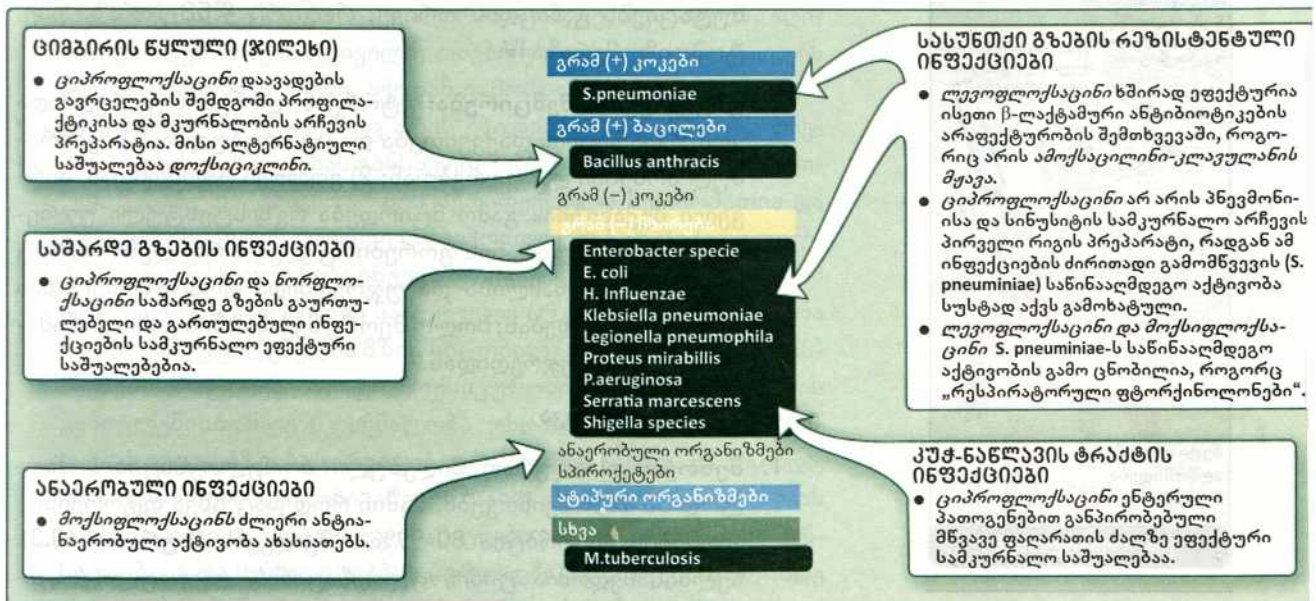
გ. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფტორქინოლონების მაგალითები

1. **ნორფლოქსაცინი:** *ნორფლოქსაცინი* იშვიათად გამოიყენება დაბალი ორალური ბიოშელწევადობისა და ხანმოკლე

ნახევარდაშლის პერიოდის გამო. იგი ეფექტურია ისეთი არასისტემური ინფექციების სამკურნალოდ, როგორებიც არის საშარდე გზების ინფექციები (სგი), პროსტატიტი და ინფექციური ფალარათი.

2. ციპროფლოქსაცინი: ციპროფლოქსაცინი გრამ-უარყოფითი ბაცილებით განპირობებული მრავალი ინფექციის სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა (სურათი 40.2). ფტორქინოლონებიდან *P. aeruginosa*-ს საწინააღმდეგო ყველაზე მაღალი აქტივობა ახასიათებს ციპროფლოქსაცინს, და ის ხშირად ინიშნება ცისტური ფიბროზის სამკურნალოდ. მისი ბიოშელწევადობა 80%-ია, ამიტომ ინტრავენური და ორალური ფორმები ხშირად ჩანაცვლებადია. ციპროფლოქსაცინი ეფექტურია *E.coli*-ით გამოწვეული მოგზაურთა ფალარათის და *Salmonella typhi*-ით განპირობებული ტიფოიდური ცხელების სამკურნალოდ. ციპროფლოქსაცინი ტუბერკულოზის სამკურნალო მეორე რიგის პრეპარატია. ჩვეულებრივ, მას ნიშნავენ დღეში ორჯერ, თუმცა არსებობს მისი ხანგრძლივად მოქმედების ტაბლეტები, რაც წამლის დღეში ერთხელ დანიშვნის საშუალებას იძლევა და, შესაბამისად, აუმჯობესებს პაციენტების მიერ მკურნალობის რეჟიმის ზუსტად დაცვის შესაძლებლობას.

3. ლევოფლოქსაცინი: ლევოფლოქსაცინი ოფლოქსაცინის L-იზომერია და კლინიკურ პრაქტიკაში მან მნიშვნელოვნად ჩაანაცვლა ოფლოქსაცინი. მოქმედების ფართო სპექტრის გამო, ლევოფლოქსაცინი მრავალი ინფექციის სამკურნალოდ გამოიყენება, მათ შორის: პროსტატიტის, კანის ინფექციების, საზოგადოებაში გავრცელებული პნევმონიისა



სურათი 40.2

ფტორქინოლონების კლინიკური გამოყენება.

და ნოზოკომიალური პნევმონიის. ციპროფლოქსაციინისგან განსხვავებით ლევოფლოქსაციინს რესპირატორული ინფექციების გამომწვევი *S. pneumoniae*-ს სანინალმდეგო ძალზე მაღალი აქტივობაც ახასიათებს. ლევოფლოქსაციინის ბიოშელწევადობა 100%-ს შეადგენს და იგი დღეში ერთხელ ინიშნება.

4. მოქსიფლოქსაცინი: მოქსიფლოქსაცინი ხასიათდება არა მარტო გრამ-დადებითი ორგანიზმების (მაგ.: *S. pneumoniae*) სანინალმდეგო ძლიერი აქტივობით, არამედ მრავალი ანაერობის სანინალმდეგო საკმაოდ მაღალი აქტივობითაც. თუმცა აღსანიშნავია, რომ აღწერილია *Bacteroides fragilis*-ის რეზისტენტობის შემთხვევები. იგი სუსტად მოქმედებს *P. aeruginosa*-ზე. მოქსიფლოქსაცინი არ კონცენტრირდება შარდში, ამიტომ არ გამოიყენება საშარდე გზების ინფექციების სამკურნალოდ.

დ. რეზისტენტობა

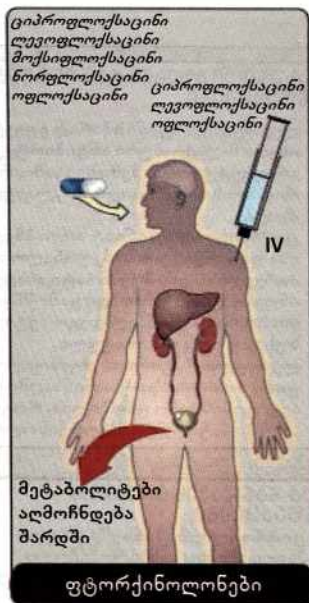
მიუხედავად იმისა, რომ ფტორქინოლონების მიმართ რეზისტენტობის მექანიზმში უმნიშვნელო როლს ასრულებს პლაზმიდები და ფერმენტის მიერ წამლის დაშლა, გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები საკმაოდ რეზისტენტულია ფტორქინოლონების მიმართ, რაც ძირითადად განპირობებულია ქრომოსომული მუტაციებით. ქინოლონებს ახასიათებს ჯვარედინი რეზისტენტობა. ამ რეზისტენტობაზე პასუხისმგებელი მექანიზმებია:

1. სამიზნე უზნის ცვლილება: ბაქტერიების გენებში (მაგალითად: *gyrA* ან *parC*) ქრომოსომული მუტაციები აქვეითებს სამიზნე უზნების მიმართ ფტორქინოლონების აფინურობას. მუტაციებს განიცდის ორივე, როგორც დნმ-გირაზა ისე, ტოპოიზომერაზა IV.

2. დაგროვების შემცირება: ფტორქინოლონების უჯრედშიდა კონცენტრაციის დაქვეითება დაკავშირებულია: 1) მემბრანულ არხებსა და ფორებთან; 2) ეფლუქს ტუმბოსთან. პირველი მექანიზმის გამო მცირდება რეზისტენტული უჯრედის გარეთა მემბრანის ფორების ცილების რაოდენობა, რაც ხელს უშლის წამლისა და უჯრედშიდა ტოპოიზომერაზას ურთიერთქმედებას; ხოლო მეორე მექანიზმის გამო კი წამალი იდევნება უჯრედიდან.

ე. ფარმაკოკინეტიკა

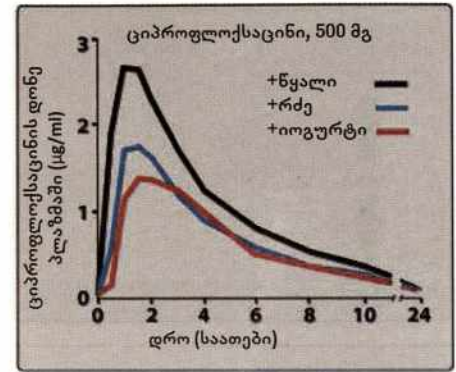
1. შეწოვა: ორალურად მიღებული ნორფლოქსაციინის მხოლოდ 35-70% შეიწოვება, მაშინ როდესაც სხვა ფტორქინოლონების აბსორბცია 80-99%-ს შეადგენს (სურათი 40.3). ხელმისაწვდომია ციპროფლოქსაციინის, ლევოფლოქსაციინისა და ოფლოქსაციინის ინტრავენური და ოფტალმოლოგიური პრეპარატები. ფტორქინოლონების აბსორბციას ხელს უშლის სუკრალფატი, ალუმინის ან მაგნიუმის შემც-



სურათი 40.3

ფტორქინოლონების ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია.

ველი ანტაციდები, აგრეთვე, რკინის ან თუთიის შემცველი საკვები დანამატები. ფტორქინოლონების შეწოვაზე გავლენას ახდენს კალციუმი და სხვა ორგანული კათიონები (სურათი 40.4).



სურათი 40.4

საკვებთან ერთად მიღებული კალციუმის გავლენა ციპროფლოქსაცილის შეწოვაზე.

2. **განანილება:** პლაზმის ცილებთან შეკავშირება ვარიებს 10-დან 40%-მდე. ფტორქინოლონები კარგად ნანილდება ორგანიზმის ქსოვილებსა და სითხეებში, რაც მისი გამოყენების უპირატესობაა. მაღალი კონცენტრაცია ვითარდება ძვალში, შარდში (*მოქსიფლოქსაცილის* გარდა), თირკმელებსა და პროსტატის ქსოვილში (მაგრამ არა პროსტატის სითხეში); ფილტვებში განვითარებული კონცენტრაცია კი აღემატება შრატისმიერ კონცენტრაციას. ზოგადად, ფტორქინოლონები ცუდად აღწევს თავ-ზურგტვინის სითხეში, გამოწვეულია *ოფლოქსაცინი*. ფტორქინოლონები ასევე აკუმულირდება მაკროფაგებსა და პოლიმორფულბირთვიან ლეიკოციტებში, რის გამოც ისინი აქტიურია უჯრედშიდა ინფექციების მიმართ.

3. **ელიმინაცია:** ფტორქინოლონების უმრავლესობა თირკმელების საშუალებით ექსკრეტირდება. ამდენად, თირკმელების უკმარისობისას საჭიროა დოზის რეგულირება. *მოქსიფლოქსაცილის* უპირატესად ღვიძლი გამოყოფს, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს არ საჭიროებს დოზის კორექციას.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ზოგადად, პაციენტები კარგად ეგუებიან ფტორქინოლონებს (სურათი 40.5). სხვა ანტიბიოტიკების მსგავსად, ფტორქინოლონების ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია: გულისრევა, ღებინება და ფალარათი. ასევე, შესაძლოა, ალინიშნებოდეს: თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა და სიცარიელის შეგრძნება თავის არეში. აქედან გამომდინარე, *ცნს-ის* დაავადებების დროს (როგორც არის ეპილეფსია) ამ ჯგუფის პრეპარატების დანიშვნისას განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო. შესაძლოა, განვითარდეს პერიფერიული ნეიროპათია და გლუკოზის ცვლის დარღვევა (ჰიპოგლიკემია ან ჰიპერგლიკემია). ფტორქინოლონები იწვევს ფოტოტოქსიკურობას, ამიტომ მკურნალობის პერიოდში სასურველი არ არის დიდხანს ყოფნა მზეზე და აუცილებელია მზის სხივებისაგან დამცველი ღონისძიებების ჩატარება. ფოტოტოქსიკურობის პირველი ნიშნების გამოვლენისთანავე მკურნალობა უნდა შეწყდეს. ახალგაზრდა ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებით დადგინდა, რომ ფტორქინოლონები იწვევს სახსრის ხრტილის ეროზიას (ართროპათია), ამიტომ უკუნაჩვენებია მათი გამოყენება ორსულობისა და ძუძუთი კვების პერიოდში, აგრეთვე, 18 წლამდე ასაკში [შენიშვნა: ბავშვებში ცისტური ფიბროზის *ციპროფლოქსაცილით* მკურნალობისას აუცილებელია მეთვალყურეობა]. ფტორქინოლონები იშვიათად იწვევს ტენდინიტს, ან მყესების

ფალარათი



გულისრევა



თავის ტკივილი



თავბრუსხვევა

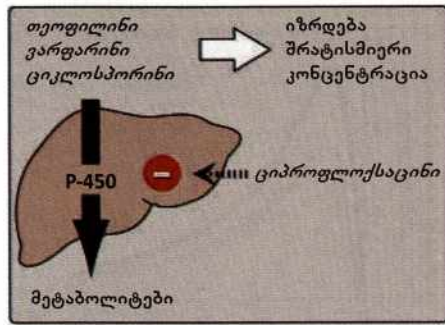


მყესის განწყვეტა



სურათი 40.5

ფტორქინოლონების არასასურველი მოვლენები.



სურათი 40.6

ფტორქინოლონების წამალთშორისი ურთიერთქმედება.

II. ფოლიუმის მჟავას ანტაგონისტების ზოგადი მიმოხილვა

უჯრედების ზრდისა და გამრავლებისათვის აუცილებელი პუ-რინების, პირიმიდინისა (დნმ-ისა და რნმ-ის პრეკურზორები) და სხვა ნაერთების სინთეზისათვის მეტად მნიშვნელოვანია ფოლიუმის მჟავას კოფაქტორები. აქედან გამომდინარე, ფოლატის გარეშე უჯრედები ვერც იზრდება და ვერც მრავლდება. ადამიანებში მთავარი ფოლატია ტეტრაჰიდროფოლიუმის მჟავა, რომლის სინთეზისათვისაც აუცილებელია ფოლიუმის მჟავას (ვიტამინის სახით) საკვებთან ერთად მიღება. ადამიანის უჯრედებისგან განსხვავებით, ბაქტერიების უმრავლესობა თვითონ ასინთეზირებს ფოლიუმის მჟავასა და სხვა ფოლატებს, ამიტომ მათი ზრდა-გამრავლება დამოკიდებულია ფოლატების *de novo* სინთეზის უნარზე. სულფონამიდები (სულფა წამლები) ფოლატების *de novo* სინთეზის მაინჰიბირებელი ანტიბიოტიკების ოჯახის ერთეულებია. ფოლატის მეორე ტიპის ანტაგონისტი *ტრიმეთოპრიმი* ხელს უშლის დიჰიდროფოლის მჟავას ტეტრაფოლის მჟავად გარდაქმნას. იგი მოქმედებს მიკროორგანიზმებზე, მაგრამ იმავდროულად მინიმალურ გავლენას ახდენს ადამიანის უჯრედებზე. აქედან გამომდინარე, ორივე ჯგუფი, როგორც სულფონამიდები ისე, *ტრიმეთოპრიმი* მოქმედებს მაინფიცირებელი ბაქტერიების დნმ-ის სინთეზზე. სინერგისტული ეფექტით გამოირჩევა გენერალური სახელით, *კოტრიმოქსაზოლით*, ცნობილი კომბინირებული პრეპარატი, რომელიც შეიცავს სულფონამიდ *სულფამეთაქსაზოლს* და *ტრიმეთოპრიმს*.

III. სულფონამიდები

მხოლოდ სულფონამიდი ამჟამად, ძალზე იშვიათად ინიშნება; გამოწვევისა განვითარებადი ქვეყნები (მიზეზი – სულფონამიდების დაბალი ფასი და ეფექტურობა).

ა. მოქმედების მექანიზმი

მიკროორგანიზმების უმრავლესობა ასინთეზირებს დიჰიდროფოლის მჟავას პარა-ამინობენზოის მჟავადან (PABA), პტერიდინიდან და გლუტამატიდან (სურათი 40.7). კლინიკურად გამოყენებული ყველა სულფონამიდი პარა-ამინობენზოის მჟა-

ვას (PABA) სინთეზური ანალოგია და მასთან სტრუქტურული მსგავსების გამო, ბაქტერიული ფერმენტის, დიჰიდროფოლატ სინთეზას კონკურენტული ანტაგონისტებია. აქედან გამომდინარე, ისინი აინჰიბირებს ბაქტერიული დიჰიდროფოლატის მჟავას სინთეზს და ესენციური კოფაქტორების წარმოქმნას. სულფანილამიდები, მათ შორის, *კოტრიმოქსაზოლიც*, ბაქტერიოსტატულებია.

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

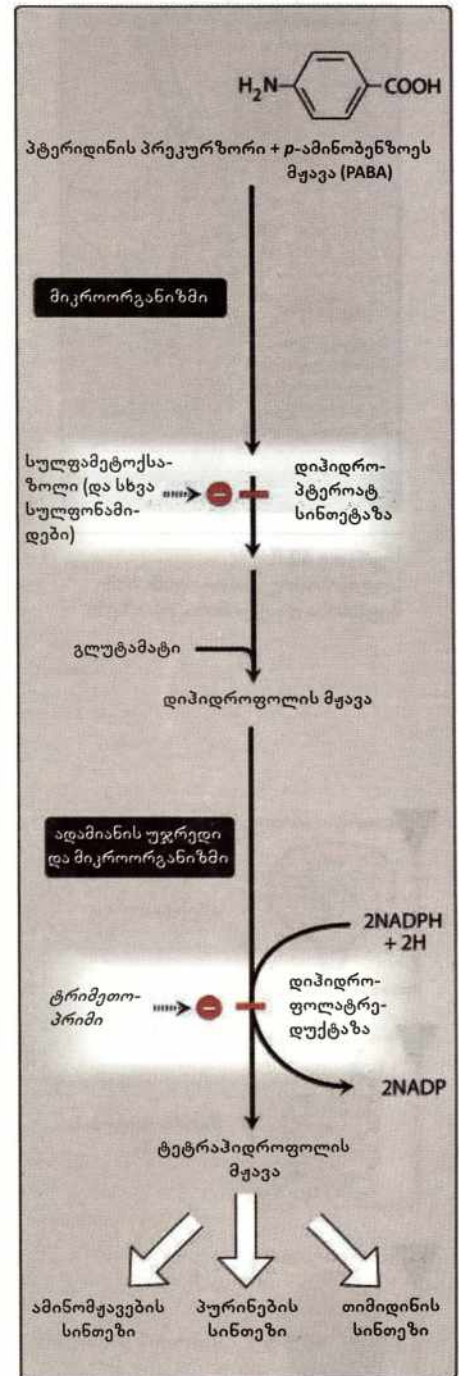
სულფანილამიდები აქტიურია საშარდე გზების ინფექციის ისეთი გამომწვევის მიმართ, როგორიც არის ენტერობაქტერია და ნოკარდია. გარდა ამისა, *სულფადიაზინისა* და დიჰიდროფოლატრედუქტაზას ინჰიბიტორის *პირიმეთამინის* კომბინაცია ტოქსოპლაზმოზის სამკურნალოდ გამოიყენება. *სულფადოქსინისა* და *პირიმეთამინის* კომბინაცია მალარიის სამკურნალოდ ინიშნება (იხ. 43-ე თავი).

გ. რეზისტენტობა

სულფონამიდების მიმართ მგრძნობიარეა მხოლოდ ფოლატის თვითმწარმოებელი ორგანიზმები. სულფონამიდების მიმართ ბაქტერიების შეძენილი რეზისტენტობა პლაზმიდური გადაცემის ან რანდომიზებული მუტაციის შედეგად ვითარდება [შენიშვნა: ნამალთა ამ ჯგუფის ერთ-ერთი პრეპარატის მიმართ რეზისტენტული ორგანიზმები სხვა პრეპარატის მიმართაც რეზისტენტულია]. ზოგადად, რეზისტენტობა შეუქცევადი ხასიათისაა და მისი მიზეზი შესაძლოა იყოს: 1. დიჰიდროფოლატ სინთეზას ცვლილება; 2. სულფონამიდების უჯრედული განვლადობის ცვლილება; 3. ბუნებრივი სუბსტრატის, პარა-ამინობენზოის მჟავას (PABA) პროდუქციის გაძლიერება.

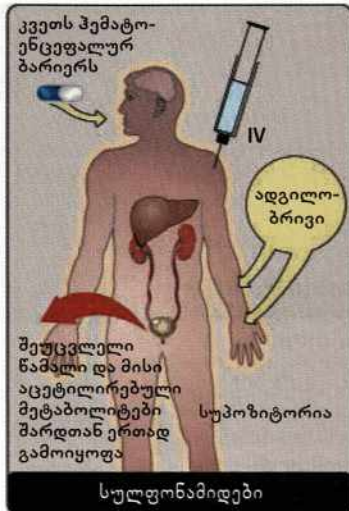
დ. ფარმაკოკინეტიკა

- 1. აბსორბცია:** ორალურად მიღების შემდეგ სულფონამიდების უმრავლესობა კარგად შეიწოვება (სურათი 40.8). გამოწვევისაა *სულფასალაზინი*, რომელიც ორალური, ან რექტალური გზით (სუპოზიტორიის სახით) მიღების შემდეგ არ შეიწოვება, ამიტომ იგი მხოლოდ ნანლაგების ქრონიკული ანთებითი დაავადების (მაგ.: ნეკროტიკი კოლიტი) სამკურნალოდ გამოიყენება [შენიშვნა: ლოკალური ნანლაგური ფლორა *სულფასალაზინის* გარდაქმნის *სულფაპირიდი* და 5-ამინოსალიცილატად, ამ უკანასკნელს კი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი ახასიათებს. ხანგრძლივად მოქმედ აცეტილსალცილიდებში *სულფაპირიდი* შენოვა ინვეს ტოქსიკურობას]. სულფონამიდების ინტრავენური ფორმები მხოლოდ მათი ორალურად მიღების შეუძლებლობის დროს გამოიყენება (ახსნა: ჩვეულებრივ ინტრავენურად შეყვანა შეზღუდულია მისი ტოქსიკურობის გამო, მაგრამ როდესაც პაციენტი ვერ იღებს ნამალს ორალურად, მაშინ არ არის სხვა გამოსავალი და ნამალი უნდა



სურათი 40.7

სულფონამიდებისა და ტრიმეტოპრიმის მიერ ტეტრაჰიდროფოლატის სინთეზის ინჰიბირება.



სურათი 40.8

სულფონამიდების ორგანიზმში შეყვანისა და ელიმინაცია გზები.



სურათი 40.9

სულფონამიდების ზოგიერთი არასასურველი გვერდითი მოვლენა.

გამოიყენოთ ინტრავენურად. ზოგადად, ალერგიული გაართულების რისკის გამო, სულფანილამიდები ადგილობრივად არ მოიხმარება, თუმცა, დამწვრობის დროს, ინიშნება ვერცხლის სულფადიაზინისა და მაფენიდის აცეტატის (ამინო-*p*-ტოლუენ-სულფონამიდი) მაღამო, ბაქტერიების კოლონიზაციის შემცირებისა და დამწვრობასთან ასოცირებული სეფსისის რისკის დაქვეითების მიზნით [მაფენიდინის ადგილობრივი აპლიკაცია იწვევს ტკივილს, ამიტომ უპირატესობა ვერცხლის სულფადიაზინს ენიჭება. გარდა ამისა, დამწვრობის დროს შეიძლება მოხდეს მაფენიდინის აბსორბცია, რაც ასოცირებულია მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის დარღვევის რისკთან].

2. განაწილება: სულფანილამიდები უკავშირდება შრატის ალბუმინს. შეკავშირების ხარისხი პრეპარატის pK_s -ზე დამოკიდებული. ზოგადად, რაც უფრო დაბალია pK_s , მით მაღალია შეკავშირების უნარი. სულფონამიდები კარგად ნაწილდება ორგანიზმის თხევად გარემოში და ანთების გარეშეც კარგად გადადის თავ-ზურგტვინის სითხეში. მათ პლაცენტური ბარიერის გადაკვეთის უნარიც ახასიათებს და, შესაბამისად, ნაყოფის ქსოვილებშიც გადადის.

3. მეტაბოლიზმი: სულფონამიდები ძირითადად ღვიძლში აცეტილდება. მეტაბოლიზმის შედეგად მიღებულ პროდუქტს დაკარგული აქვს ანტიმიკრობული აქტივობა, მაგრამ ახასიათებს ტოქსიკური პოტენციალი, კერძოდ მჟავა ან ნეიტრალური pH-ის პირობებში იგი წარმოქმნის ნალექს, რაც იწვევს კრისტალურიას („კენჭების წარმოქმნა“; იხ. ქვემოთ) და თირკმელების დაზიანებას.

4. ექსკრეცია: სულფონამიდები ორგანიზმიდან გლომერულური ფილტრაციის მეშვეობით გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების შემთხვევაში ორგანიზმში გროვდება, როგორც თვითონ პრეპარატი ისე, მისი მეტაბოლიტი. ლაქტაციის პერიოდში სულფონამიდები რძითაც გამოიყოფა.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

1. კრისტალურია: კრისტალურიის შედეგად ვითარდება ნეფროტოქსიკურობა (სურათი 40.9). ამ პრობლემის პრევენცია შესაძლებელია ადეკვატური ჰიდრატაციისა და შარდის ალკალინიზაციით. ეს ამცირებს წამლის კონცენტრაციას შარდში და ზრდის წამლის იონიზაციის ხარისხს.

2. მგრძნობელობის მომატება: საკმაოდ ხშირად ვლინდება ალერგიული რეაქციები – გამონაყარი, ანგიოედემა და სტივენს-ჯონსონის სინდრომი. იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს ანამნეზში აღენიშნება ჰიპერმგრძნობელობა სულფონამიდებზე, სათანადო მკურნალობის ჩატარებისთვის აუცილებ-

ბელია, გამოვლენილი რეაქციის შესახებ დეტალური ინფორმაციის შეკრება.

3. **ჰემოპოეზის დარღვევა:** გლუკოზა-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტის პირობებში ვითარდება ჰემოლიზური ანემია. ასევე, შესაძლოა, გამოვლინდეს გრანულოციტოპენია და თრომბოციტოპენია. ფატალური რეაქციები ასოცირებულია აგრანულოციტოზთან, აპლასტიურ ანემიასა და სისხლის სხვა სახის დისკრათიასთან.
4. **კერნიქტერუსი:** სულფონამიდები აძევენ ბილირუბინს შრატის ალბუმინთან შეკავშირების ადგილებიდან, ამიტომ ახალშობილებში შესაძლოა, გამოვლინდეს კერნიქტერუსი. ახალშობილებში ჰემატოენცეფალური ბარიერი არ არის სრულფასოვნად განვითარებული, ამიტომ თავისუფალი ბილირუბინი ადვილად გადადის ცნს-ში.
5. **ნამლების ეფექტების გაძლიერება:** სულფონამიდები აძევენ ნამლებს შრატის ალბუმინებთან შეკავშირების ადგილებიდან, ამიტომ *ვარფარინის* ანტიკოაგულანტური ეფექტების გარდამავალ გაძლიერებას განაპირობებს. იმავე მიზეზით იზრდება *მეთოტრექსატის* შრატისმიერი კონცენტრაციაც.
6. **უკუჩვენება:** კერნიქტერუსის საშიშროების გამო, უკუჩვენებაა სულფონამიდების დანიშვნა ახალშობილებისთვის, 2 თვემდე ასაკის ჩვილებისა და ორსულებისთვის (მშობიარობის წინ). სულფონამიდები არ ენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებიც საშარდე გზების ინფექციის გამო იღებენ *მეთენამინს*, რადგან *მეთენამინი* შარდში წარმოქმნის ფორმალდეჰიდს, ხოლო სულფონამიდები კი ფორმალდეჰიდთან ურთიერთქმედებისას წარმოქმნის კრისტალებს (**სურათი 40.10**).

სულფონამიდები



მეთენამინი

სურათი 40.10

სულფონამიდებით
მკურნალობის
უკუჩვენება.

IV. ტრიმეთოპრიმი

ბაქტერიული დიჰიდროფოლატრედუქტაზას პოტენციურ ინჰიბიტორს, *ტრიმეთოპრიმს*, სულფონამიდების მსგავსი ანტიბაქტერიული სპექტრი ახასიათებს. იგი ხშირად *სულფამეთოქსაზოლთან* ერთად გამოიყენება და ამ კომბინირებულ პრეპარატს *კოტრიმოქსაზოლი* ეწოდება.

ა. მოქმედების მექანიზმი

ფოლატის აქტიური ფორმა (ტეტრაჰიდრო-ნანარმი) დიჰიდროფოლის მჟავას აღდგენის გზით მიიღება და ეს პროცესი ფერმენტ დიჰიდროფოლატ რედუქტაზაზეა დამოკიდებული. *ტრიმეთოპრიმი* აინჰიბირებს ამ ფერმენტულ რეაქციას (იხ. **სურათი 40.7**), რის შედეგადაც პურინის, პირიმიდინისა და ამინომჟავების სინთეზისათვის აუცილებელი ტეტრაჰიდროფოლატ კოენზიმების დეფიციტი ვითარდება. ძუძუმწოვართა

ფერმენტთან შედარებით, ბაქტერიულ რედუქტაზას გაცილებით მაღალი აფინურობა ახასიათებს *ტრიმეთოპრიმის* მიმართ, რაც ნამლის სელექციურ ტოქსიკურობას განაპირობებს.

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

ტრიმეთოპრიმსა და *სულფამეთოქსაზოლს* მსგავსი ანტი-ბაქტერიული სპექტრი ახასიათებს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ *ტრიმეთოპრიმი* სულფონამიდზე 20-50-ჯერ უფრო ძლიერია. დასაშვებია *ტრიმეთოპრიმით* მონოთერაპია საშარდე გზების მწვავე ინფექციებისა და ბაქტერიული პროსტატიტის დროს (თუმცა უპირატესობა ფტორქინოლონებს ენიჭება).

გ. რეზისტენტობა

ტრიმეთოპრიმის მიმართ გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების რეზისტენტობის მიზეზი პრეპარატის მიმართ ნაკლები აფინურობით მახასიათებელი დიჰიდროფოლატრედუქტაზას არსებობაა. რეზისტენტობაში გარკვეულ როლს ასრულებს, აგრეთვე, ნამლის უჯრედიდან გამომადგენელი ტუმბო (ეფლუქს ტუმბო) და უჯრედში ნამლის შესვლის სიჩქარის შენელება.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

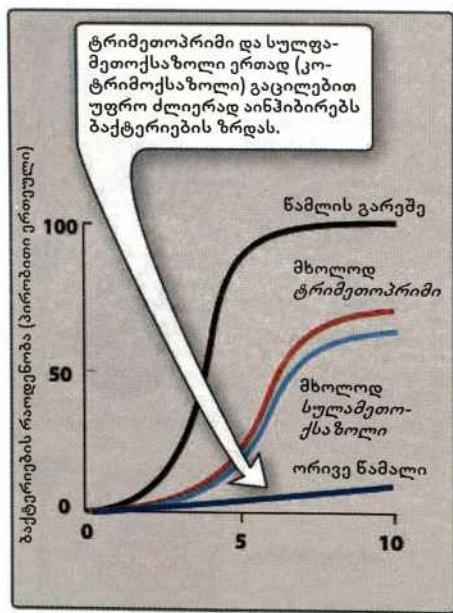
ორალური მიღებისას *ტრიმეთოპრიმი* სწრაფად შეიწოვება. *ტრიმეთოპრიმი* სუსტი ფუძეა, ამიტომ იგი მაღალ კონცენტრაციას ქმნის წინამდებარე ჯირკვლისა და საშოს ქსოვილის მჟავა pH-ში. ნამალი კარგად ნანილდება ორგანიზმის ქსოვილებსა და სითხეებში, მათ შორის თავ-ზურგტვინის სითხეში. *ტრიმეთოპრიმი* გარკვეულად ექვემდებარება *O*-დემეთილირებას, მაგრამ მისი 60-80% თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა ორგანიზმიდან უცვლელი სახით.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ტრიმეთოპრიმი იწვევს ფოლიუმს მჟავას დეფიციტისთვის დამახასიათებელ გვერდით მოვლენებს: მეგალობლასტურ ანემიას, ლეიკოპენიას და გრანულოციტოპენიას, განსაკუთრებით ორსულებში, აგრეთვე, კვების დეფიციტის პირობებში. სისხლის ცვლილებების თავიდან აცილების მიზნით რეკომენდებულია ფოლიუმის მჟავას დანიშვნა (რადგან იგი არ შედის ბაქტერიის უჯრედში).

V. კოტრიმოქსაზოლი

ტრიმეთოპრიმისა და *სულფამეთოქსაზოლის* კომბინირებული პრეპარატი ცნობილია *კოტრიმოქსაზოლის* სახელით. მას უფრო მაღალი ანტიმიკრობული აქტივობა ახასიათებს, ვიდრე თითოეული ნამლის ცალკე-ცალკე გამოყენებულ ეკვივალენტურ დოზას (იხ. **სურათი 40.11**). კომბინაციის შერჩევას ხელი შეუწყო ამ ორი ნაერთის სინერგისტულმა აქტივობამ და ერთნაირმა ნახევარდაშლის პერიოდმა.



სურათი 40.11

E. coli-ის ზრდაზე *სულამეთოქსაზოლისა* და *ტრიმეთოპრიმის* სინერგისტული მაინჰიბირებელი გავლენა.

ა. მოქმედების მექანიზმი

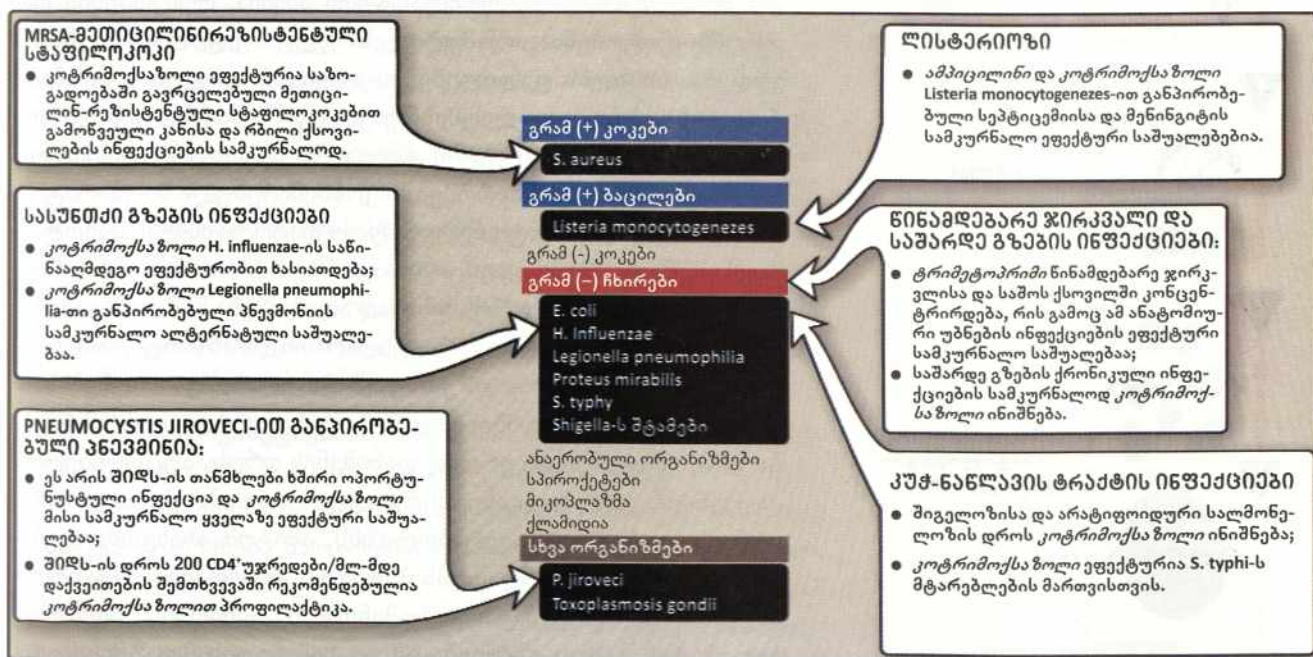
კოტრიმოქსაზოლის სინერგისტული ანტიმიკრობული აქტივობა ტეტრაფოლის მჟავას სინთეზის ორი მომდევნო საფეხურის დათრგუნვის შედეგია: კოტრიმოქსაზოლი აინჰიბირებს პარა-ამინობენზოის მჟავას (PABA) დიჰიდროფოლის მჟავას პრეკურსორებში ინკორპორაციას, ხოლო ტრიმეთოპრიმი კი ხელს უშლის დიჰიდროფოლატის ტეტრაფოლატად აღდგენას (იხ. სურათი 40.7).

ბ. ანტიბაქტერიული სპექტრი

სულფონამიდებთან შედარებით, კოტრიმოქსაზოლს მოქმედების უფრო ფართო სპექტრი ახასიათებს (იხ. სურათი 40.12). იგი საშარდე და სასუნთქი გზების ინფექციების ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა. მას იყენებენ, აგრეთვე, *Pneumocystis jiroveci* განპირობებული პნევმონიის, ტოქსოპლაზმოზისა და ამპიცილინ-ან ქლორამფენიკოლ-რეზისტენტული სალმონელათი გამონეწული ინფექციების დროს. იგი აქტიურია მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკის მიმართ და მისი გამოყენება შესაძლებელია ამ ორგანიზმებით გამონეწული კანისა და სხვა რბილი ქსოვილების ინფექციების სამკურნალოდ. კოტრიმოქსაზოლი *Nocardia*-ს სხვადასხვა სახეობითა და *Stenotrophomonas maltophilia*-თი გამონეწული ინფექციების სამკურნალო არჩევის პრეპარატია.

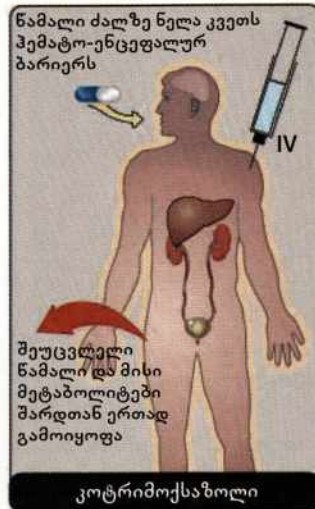
გ. რეზისტენტობა

ტრიმეთოპრიმისა და სულფამეთოქსაზოლის კომბინირებული პრეპარატის (კოტრიმოქსაზოლი) მიმართ რეზისტენტობა



სურათი 40.12

კოტრიმოქსაზოლის (სულამეთოქსაზოლი და ტრიმეთოპრიმი ერთად) თერაპიული გამოყენება.



სურათი 40.13

კოტრიმოქსაზოლის ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია. IV-ინტრავენური.

ბა გაცილებით უფრო ნაკლები სიხშირით აღინიშნება, ვიდრე თითოეულ ნამალზე ცალკ-ცალკე, რადგან *კოტრიმოქსაზოლის* მიმართ რეზისტენტობის შემთხვევაში, ბაქტერია ორივე ნამლის მიმართ რეზისტენტული უნდა იყოს. აღწერილია კლინიკურად მსგავსი რამდენიმე ორგანიზმის, მათ შორის *E.coli*-სა და მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკების მნიშვნელოვანი რეზისტენტობა.

დ. ფარმაკოკინეტიკა

კოტრიმოქსაზოლი ძირითადად ორალურად ინიშნება (სურათი 40.13). ინტრავენურად იგი მხოლოდ *Pneumocystis jiroveci* პნევმონიის დროს გამოიყენება. ორივე ნამალი ორგანიზმში კარგად ნაწილდება. *ტრიმეთოპრიმი* კონცენტრირდება წინამებარე ჯირკვლის ქსოვილის მჟავა pH-ში, ამიტომ *ტრიმეთოპრიმი-სულფამეთოქსაზოლის* კომბინაცია პროსტატიტის სამკურნალოდ გამოიყენება. *კოტრიმოქსაზოლი* გადის პემატენ-ცეფალურ ბარიერს. თვითონ პრეპარატი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები

ხშირია რეაქციები კანის მხრივ და შესაძლოა, რომლებიც განსაკუთრებულად მძიმედ მიმდინარეობს ხანდაზმულებში (სურათი 40.14). პრეპარატი ხშირად იწვევს გულისრევასა და ღებინებას, ასევე ვლინდება გლოსიტი და სტომატიტი. შესაძლოა, განვითარდეს ჰიპერკალემია, განსაკუთრებით მაღალი დოზებით გამოყენებისას. *კოტრიმოქსაზოლის* გვერდითი მოვლენებია მეგალობლასტური ანემია, ლეიკოპენია და თრომბოციტოპენია, რომელიც ზოგჯერ ფატალურად მთავრდება. სისხლის ცვლილებების თავიდან აცილების მიზნით რეკომენდებულია ფოლიუმის მჟავას დანიშვნა (რადგან იგი არ შედის ბაქტერიის უჯრედში). გლუკოზა-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტის პირობებში კომბინირებული პრეპარატის ერთ-ერთი კომპონენტი *სულფამეთოქსაზოლი* იწვევს პემოლიზურ ანემიას. იმუნოდეფიციტის ფონზე *P. jiroveci*-ით განპირობებული პნევმონიის დროს ხშირად აღინიშნება ნამლით გამონეული ცხელება, გამონაყარი, ფალარათი და/ან პანციტოპენია. *სულფამეთოქსაზოლისა* და *ვარფარინის* ერთად გამოყენებისას აღწერილია პროთრომბინის დროის გახანგრძლივება (იზრდება INR), ამიტომ მათი ერთად დანიშვნის დროს, აუცილებელია პაციენტის გულმოდგინე მეთვალყურეობა. პრეპარატი თრგუნავს *ფენიტოინის* მეტაბოლიზმს, ამიტომ ახანგრძლივებს *ფენიტოინის* ნახევარდაშლის პერიოდს. *სულფამეთოქსაზოლი* აძევებს *მეთოტრექსატს* ალბუმინთან შეკავშირების ადგილებიდან, რის გამოც იზრდება ამ უკანასკნელის პლაზმისმიერი კონცენტრაცია.



სურათი 40.14

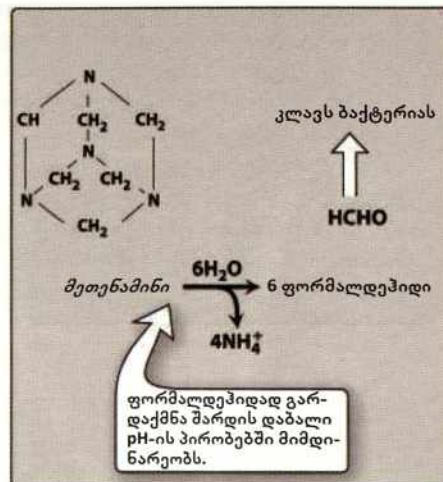
კოტრიმოქსაზოლის ზოგიერთი არასასურველი გვერდითი მოვლენა.

VI. საშარდე გზების ანტისეპტიკური საშუალებები/ანტიმიკრობულები

საშარდე გზების ინფექციები ყველაზე ხშირად აღენიშნებათ რეპროდუქციული ასაკის ქალებსა და ხანდაზმულებს. ზედა და ქვედა საშარდე გზების გაურთულებელი ინფექციების 80%-ის გამომწვევი არის *E. coli*. მეორე ხშირი გამომწვევია *Staphylococcus saprophyticus*. *კოტრიმოქსაზოლის* და ქინოლონების გარდა, საშარდე გზების ინფექციების სამკურნალოდ შესაძლოა საშარდე გზების ანტისეპტიკური საშუალებების, მათ შორის *მეთენამინის*, *ნიტროფურანტოინის* და ქინოლონი-*ნალიდიქსის* მყავას (აშშ-ში ხელმისაწვდომი არ არის) გამოყენება. პლაზმაში ამ ნაწილების ანტიბაქტერიული დონე არ ვითარდება, სამაგიეროდ ისინი კონცენტრირდება შარდში და უზრუნველყოფს აქ არსებულ მიკროორგანიზმების ეფექტურ ერადიკაციას.

ა. მეთენამინი

- მოქმედების მექანიზმი:** შარდის მჟავა pH-ის პირობებში (5.5 ან ნაკლები) *მეთენამინი* წარმოქმნის უმრავლესი ბაქტერიისთვის ტოქსიკურ, ლოკალურად მოქმედ ნაერთს ფორმალდეჰიდს (**სურათი 40.15**). ფორმალდეჰიდის მიმართ ბაქტერიები ვერ იმუშავენ რეზისტენტობას [შენიშვნა: *მეთენამინი* ხშირად კომბინირებულია სუსტ მჟავებთან (მაგ.: მანდელის ან ჰიპურის მჟავასთან), რაც შარდს უნარჩუნებს მჟავიანობას. შარდის pH უნდა შენარჩუნდეს 6-ის ქვემოთ. არ შეიძლება ისეთი ანტაციდების გამოყენება, როგორიც არის ნატრიუმის ბიკარბონატი].
- ანტიბაქტერიული სპექტრი:** *მეთენამინი* ძირითადად საშარდე გზების ინფექციების სიხშირის შემცირების მიზნით ინიშნება, ქრონიკული სუპრესიული თერაპიის სახით. კათეტერიზაციის შემთხვევაში, არ არის რეკომენდებული *მეთენამინის* გამოყენება კათეტერთან ასოცირებული საშარდე გზების ინფექციების სამკურნალოდ რუტინულ პრაქტიკაში. *მეთენამინი* არ ინიშნება ზედა საშარდე გზების ინფექციების (მაგ.: პიელონეფრიტის) სამკურნალოდ. *მეთენამინის* მიმართ რეზისტენტულია *Proteus*, რადგან იგი ინვესს შარდოვანას გახლეჩას და შარდის ალკალინიზაციას.
- ფარმაკოკინეტიკა:** *მეთენამინი* ორალურად გამოიყენება. ფორმალდეჰიდთან ერთად, შარდის ბუშტში იგი ამონიუმის იონსაც წარმოქმნის. ღვიძლში ამონიუმი სწრაფად გარდაიქმნება შარდოვანად, ამიტომ ღვიძლის უკმარისობის დროს სისხლში ამონიუმის კონცენტრაცია იზრდება. აქედან გამომდინარე, ღვიძლის უკმარისობის დროს, *მეთენამინის* გამოყენება რეკომენდებული არ არის. *მეთენამინი* ორგანიზმში კარგად ნაწილდება, თუმცა აღსანიშნავია, რომ 7.4-ის ტოლი pH-ის პირობებში ის არ იხლიჩება, ამიტომ მისი



სურათი 40.15

მჟავა pH-ის პირობებში *მეთენამინი*დან ფორმალდეჰიდის წარმოშობა.



სისტემური ტოქსიკურობა არ ვლინდება და ნამალი ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: კუჭ-ნაწლავის რაქტის გაღიზიანება *მეტენამინის* ძირითადი გვერდითი მოვლენაა. მაღალი დოზებით გამოყენებისას ვლინდება ალბუმინურია, ჰემატურია, აგრეთვე, გამონაყარი. თირკმელების უკმარისობის დროს *მეტენამინის მანდელატის* მოხმარება რეკომენდებული არ არის [შენიშვნა: სულფონამიდები ურთიერთქმედებს ფორმალდეჰიდთან, რის გამოც დაუშვებელია სულფონამიდებისა და *მეტენამინის* ერთად გამოყენება].

ბ. ნიტროფურანტოინი

ნიტროფურანტოინების მიმართ მგრძნობიარე ბაქტერია გარდაქმნის მათ სხვადასხვა ფერმენტის დამთრგუნველ აქტიურ ნაერთად, რის შედეგადაც ზიანდება ბაქტერიის **დნმ**. *ნიტროფურანტოინების* ანტიმიკრობული აქტივობა მჟავა გარემოში ძლიერდება. ისინი აქტიურია *E. coli*-ის მიმართ, თუმცა საშარდე გზების ინფექციების გამომწვევი სხვა გრამ-უარყოფითი ორგანიზმები რეზისტენტულია ნიტროფურანტოინების მიმართ. გრამ-დადებითი კოკები (მაგ.: *S. saprophyticus*) მგრძნობიარეა *ნიტროფურანტოინების* მიმართ. გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის პირობებში ნიტროფურანტოინები იწვევს ჰემოლიზურ ანემიას. არასასურველი გვერდითი მოვლენებია: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, მწვავე პნევმონია და ნევროლოგიური გართულებები. *ნიტროფურანტოინის* მუდმივად გამოყენებისას შესაძლოა, განვითარდეს ფილტვების ინტერსტიციული ფიბროზი. ნამალი არ უნდა მოხმარონ პაციენტებმა, რომელთაც ალენიშნებათ თირკმელების დაზიანება, აგრეთვე, 38 კვირისა და მეტი ვადის ორსულებმა.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

40.1. 32 წლის მამაკაცმა მიმართა ამბულატორიულ დაწესებულებას. მას 5 დღეა ანუხებს პროდუქციული ხველება ნახველით და სუნთქვის გახშირება. პაციენტს დაუდგინდა პნევმონია. ანამნეზში ამპიცილინზე მწვავე ალერგია (ანაფლიაქსია) აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელი ნამლი უნდა დაენიშნოს ამ პაციენტს?

- ა. ლევოფლოქსაცინი;
- ბ. ციპროფლოქსაცინი;
- გ. პენიცილინ VK;
- დ. ნიტროფურანტოინი.

სწორი პასუხია ა. საზოგადოებაში გავრცელებული პნევმონიის ყველაზე ხშირი გამომწვევია *Streptococcus pneumoniae*, რომლის საწინააღმდეგოდ საკმაოდ ეფექტურად მოქმედებს რესპირატორული ქინოლონები, ლევოფლოქსაცინი და მოქსიფლოქსაცინი. ციპროფლოქსაცინი არ მოქმედებს *S. pneumoniae*-ზე და, შესაბამისად, არ არის პნევმონიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატი. ანამნეზში არსებული ალერგიული რეაქციის გამო, პენიცილინის დანიშვნა არ არის მიზანშეწონილი. ნიტროფურანტოინი არ გამოიყენება სასუნთქი გზების ინფექციების სამკურნალოდ.

40.2. 22 წლის ახალგაზრდა ქალს 2 დღეა აღენიშნება დიზურია, გახშირებული შარდვით. შარდის ანალიზისა და კულტურის გამოკვლევისას დადგინდა, რომ საშარდე გზების ინფექციის გამომწვევია *E.coli*. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომლის დანიშვნა არ არის მიზანშეწონილი ამ პაციენტისთვის?

- ა. ლევოფლოქსაცინი;
- ბ. კოტრიმოქსაზოლი;
- გ. მოქსიფლოქსაცინი;
- დ. ნიტროფურანტოინი.

40.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელია სწორად დაწყვილებული მის მიერ გამოწვეულ არასასურველ მოვლენასთან?

- ა. ლევოფლოქსაცინი-ჰიპერკალემია;
- ბ. ნიტროფურანტოინი-ფილტვის ფიბროზი;
- გ. კოტრიმოქსაზოლი-ლვიძლისმიერი ენცეფალოპათია;
- დ. მეთენამინი-ნისტაგმი.

40.4. ქვემოთ ჩამოთვლილ მიკროორგანიზმთაგან რომელი არ არის მგრძნობიარე კოტრიმოქსაზოლის მიმართ?

- ა. *Pseudomonas aeruginosa*;
- ბ. საზოგადოებაში გავრცელებული მეთიცილინრეზისტენტული სტაფილოკოკი;
- გ. *Nocardia asteroides*;
- დ. *Stenotrophomonas maltophilia*.

სწორი პასუხია გ. შარდში არ ვითარდება მოქსიფლოქსაცინის სათანადო კონცენტრაცია, ამიტომ საშარდე გზების ინფექციების სამკურნალოდ მისი გამოყენება არაეფექტურია. პასუხებში მოცემული სხვა ყველა პრეპარატი საშარდე გზების ინფექციების სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა; მკურნალობის წინ აუცილებელია *E.coli*-ის რეზისტენტობის პროფილის დადგენა.

სწორი პასუხია ბ. ჰიპერკალემიას ინვესს კოტრიმოქსაზოლი და არა ქინოლონები. ლვიძლის უკმარისობის დროს მეთენამინის გამოყენება ასოცირებულია ლვიძლისმიერი ენცეფალოპათიასთან. მეთენამინით მკურნალობის დროს ნისტაგმი არ ვლინდება.

სწორი პასუხია ა: ჩვეულებრივ, კოტრიმოქსაზოლი *Nocardia asteroides*-ითა და *Stenotrophomonas maltophilia*-ით განპირობებული ინფექციის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. ის ასევე საუკეთესო არჩევანია საზოგადოებაში გავრცელებული კანისა და რბილი ქსოვილების მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკური ინფექციების სამკურნალოდ.

ანტიმიკობაქტერიული საშუალებები

ჩარლზ ა. პელოქუინი, ერიკ ეგელუნდი

I. შესავალი

მიკობაქტერია წვრილი, ჩხირის ფორმის ბაქტერიაა, რომელიც ნელ-ნელა მრავლდება (*in vitro* პირობებში 18-24 საათში). მისი უჯრედის კედელი შეიცავს მიკოლიზურ მჟავებს, მათგან მომდინარეობს ამ ბაქტერიების ჯგუფის სახელწოდება. მიკოლიზური მჟავები გრძელჯაჭვიანი, β-ჰიდროქსილირებულ ცხიმოვანი მჟავებია. მიკობაქტერიის უჯრედის კედელი ძალზე ლიპოფილურია და იგი ძნელად იღებება გრამის წესით, ხოლო შეღებვის შემთხვევაში, ბაცილა არ უფერულდება მჟავა-ორგანული გამხსნელების გავლენით. ამის გამო ამ ორგანიზმებს „მჟავა-გამძლე ბაცილა“ ეწოდა. მიკობაქტერიული ინფექცია იწვევს ნელ-ნელა მზარდ გრანულომატოზურ დაზიანებას, რომელმაც შესაძლოა, ორგანიზმის მრავალი ქსოვილის დესტრუქცია გამოიწვიოს.

Mycobacterium tuberculosis იწვევს ლატენტურ ტუბერკულოზურ ინფექციას (LTBI) და დაავადებას, რომელიც ცნობილია ტუბერკულოზის სახელწოდებით (TB) [შენიშვნა: LTBI-ის შემთხვევაში პაციენტი ინფიცირებულია ტუბერკულიოზური მიკობაქტერიით, მაგრამ არ აღენიშნება დაავადების ნიშნები და სიმპტომები]. ტუბერკულოზი ინფექციებით განპირობებული სიკვდილიანობის მთავარი მიზეზია. მსოფლიოში 2 მილიარდზე მეტი ადამიანი უკვე ინფიცირებულია (აშშ-ში დაახლოებით 10 მილიონი). უფრო და უფრო იზრდება არატუბერკულოზური მიკობაქტერიით (NTM) განპირობებული დაავადებების სიხშირე. მიკობაქტერიის ამ სახეობებს მიეკუთვნება: *M. avium-intracellulare*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. kansasii* და *M. fortuitum*, აგრეთვე, კეთრის გამომწვევი *M. leprae*.

ჩვეულებრივ, ტუბერკულიოზის მკურნალობა პირველი რიგის 4 პრეპარატით მიმდინარეობს (**სურათი 41.1**). ტუბერკულიოზის II რიგის სამკურნალო საშუალებები I რიგის პრეპარატებთან შედარებით, ნაკლები ეფექტურობით, ან უფრო მაღალი ტოქსიკურობით ხასიათდება, გარდა ამისა ისინი არ არის სათანადოდ შესწავლილი. II რიგის პრეპარატები I რიგის პრეპარატების აუტანლობის, ან მათ მიმართ მიკობაქტერიის რეზისტენტობის შემთხვევაში ინიშნება. არატუბერკულიოზური მიკობაქტერიით განპირობებული ინფექციების სამკურნალო სპეციფიკური წამლები არ არის შექმნილი. მათ სამკურნალოდ ხშირად გამოიყენება მაკროლიდები, რიფამპინები და ამინოგლიკოზიდები, თუმცა, არატუბერკუ-

41

ტუბერკულოზის სამკურნალო საშუალებები

ეთამბუტოლი **მიაგამტოლი**
იზონიაზიდო
პირაზინამიდი
რიფამპინი **მიკოზუტინი**
რიფამპინი **რიფადინი**
რიფაპენტინი **პრიფტინი**

II რიგის პრეპარატები

ამინოგლიკოზიდები
ამინოსალიცილის მჟავა **პასარი**
ბედაქულინი **სირტარო**
კაპრეომიცინი **კაპასტატი**
ციკლოსერინი **სარომიცინი**
ეთიონამიდი **ტრაპატორი**
ფტორქინოლონები
მაკროლიდები

კეთრის სამკურნალო საშუალებები

კლოფაზიმინი **ლამპრანი**
დაპსონი
რიფამპინი (რიფამპიცინი) **რიფადინი**

სურათი 41.1

მიკობაქტერიით განპირობებული
ინფექციების სამკურნალო საშუალებები.



ლიოზური მიკობაქტერიების მკურნალობისთვის რეჟიმის განერა ინდივიდუალურ გამომწვევზეა დამოკიდებული.

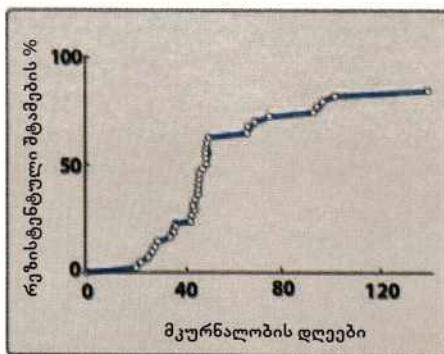
II. ტუბერკულოზის ქიმიოთერაპია

M. tuberculosis ნელ-ნელა მზარდი ორგანიზმია და მისი ერა- დიკაცია რამდენიმე თვის, ზოგჯერ კი რამდენიმე წლის განმავ- ლობაში მკურნალობას საჭიროებს. ლატენტური ტუბერკულო- ზური ინფექციის სამკურნალოდ რეკომენდებულია მონოთერაპია: ან *იზონიაზიდით* (INH) 9 თვის განმავლობაში, ან კი *რიფამპინის* 900 მგ-ით, კვირაში ერთხელ 12 კვირის განმავლობაში. ამისაგან განსხვავებით, აქტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ რამ- დენიმე წამალი ინიშნება. მკურნალობის მიმართ მგრძნობიარე მიკროორგანიზმების არსებობის შემთხვევაში, მკურნალობის ხან- გრძლივობა 6 თვეა, მაშინ როდესაც მულტირეზისტენტული შტა- მებით (MDR-TB) განპირობებული ინფექციის დროს კი, ორწლიან მკურნალობას მიმართავენ.

ა. წამლების მიმართ რეზისტენტობის განვითარების საწინააღმდეგოდ მიმართული სტრატეგია

M. tuberculosis პოპულაცია შეიცავს იმ ორგანიზმების მცირე რაოდენობას, რომლებიც ბუნებრივად რეზისტენტულია რო- მელიმე კონკრეტული წამლის მიმართ. მაგრამ, არასათანა- დო მკურნალობისას, განსაკუთრებით კი, დაავადების მონო- თერაპიის შემთხვევაში, შესაძლოა, მიკრობთა პოპულაციის უფრო დიდი ნაწილი რეზისტენტულმა შტამებმა შეადგინოს. **სურათზე 41.2** ნაჩვენებია თუ რაოდენ სწრაფად ვითარდება მიკროორგანიზმების რეზისტენტობა *სტრეპტომიცინით* მო- ნოთერაპიის შემთხვევაში. რეზისტენტული ორგანიზმების საწინააღმდეგოდ კომბინირებული მკურნალობა გამოიყენე- ბა. პირველი რიგის პრეპარატებს: *იზონიაზიდს*, *რიფამპინს*, *ეთამბუტოლს* და *პირაზინამიდს* უპირატესობა ენიჭება მათი მაღალი ეფექტურობისა და შედარებით მისაღები ტოქსიკორო- ბის გამო. გარკვეული გარემოების გათვალისწინებით *რიფამ- პინი* შესაძლოა, ჩანაცვლდეს *რიფაბუტინით* ან *რიფაპენტინით*. დაავადების აქტიური ფორმის სამკურნალოდ ყოველთვის მიმართავენ მკურნალობის კომბინირებულ რეჟიმს, სასურ- ველია *in vitro* დადგენილი აქტივობით მახასიათებელი სამი ან მეტი პრეპარატით. კლინიკური გაუმჯობესება შეინიშნება მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე კვირის შემდეგ, მაგრამ მკურნალობა გაცილებით უფრო ხანგრძლივია, რადგან მკურ- ნალობის მიზანი უფრო ფართოა: გამომწვევის ერადიკაცია და რეციდივის პრევენცია.

ტუბერკულოზის სამკურნალო საწყისი, ხანმოკლე, ორთ- ვიანი ქიმიოთერაპიის კურსი მოიცავს *იზონიაზიდს*, *რიფამ- პინს*, *ეთამბუტოლს* და *პირაზინამიდს*, ხოლო მომდევნო 4 თვის განმავლობაში მკურნალობა გრძელდება *იზონიაზიდითა* და *რიფამპინით* (გაგრძელების ფაზა; **სურათი 41.3**). მკურ-



სურათი 41.2

Mycobacterium tuberculosis-ის

სტრეპტომიცინის მიმართ

რეზისტენტული შტამების

კუმულაციური პროცენტული მაჩვენებელი.

ნალობის რეჟიმის შერჩევა ხდება ინდივიდუალურად, მიკრო-ორგანიზმის მგრძნობელობის განსაზღვრის შემდეგ. მულტი-რეზისტენტული ტუბერკულოზის (*იზონიაზიდის* ან *რიფამპინის* მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზი) შემთხვევაში, II რიგის პრეპარატები ინიშნება, მათ შორის, ამინოგლიკოზიდები (*სტრეპტომიცინი*, *კანამიცინი* ან *ამიკაცინი*) ან *კაპრეომიცინი* (ყველა საინექციო საშუალებაა), ფტორქინოლონები (ჩვეულებრივ *ლევოფლოქსაცინი* ან *მოქსიფლოქსაცინი*), ამასთანავე I რიგის პრეპარატი ნებისმიერი, რომელსაც ჯერ კიდევ შენარჩუნებული აქვს აქტივობა, აგრეთვე, ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან ერთი (ან რამდენიმე): *ციკლოსერინი*, *ეთიონამიდი* ან *p-ამინოსალიცილის მჟავა*. ნამღებების მიმართ მიკროორგანიზმის გაფართოებული მულტირეზისტენტობის (XDR-TB) დროს ემპირიულად გამოიყენება *კლოფაზიმინი*, *ლინეზოლიდი* და სხვ. პრეპარატები.

ექვსთვიანი, ან მეტი ხანგრძლივობის მრავალკომპონენტური მკურნალობის დროს პაციენტები ხშირად არ იცავენ რეჟიმს. მკურნალობის შედეგიანად დასრულებისთვის მონოდებულია მკურნალობის პროცესზე უშუალო დაკვირვების სტრატეგია (DOT), რომლის დროსაც პაციენტი წამალს დამკვირვებლის უშუალო მეთვალყურეობით იღებს. ეს სტრატეგია ამცირებს ორგანიზმების რეზისტენტობას, დაავადების რეციდივისა და სიკვდილიანობის რისკს, შესაბამისად, იზრდება განკურნებული პაციენტების რაოდენობა. ჯანდაცვის სახელმწიფო და ადგილობრივი დეპარტამენტების უმრავლესობა პაციენტებს სთავაზობს სამკურნალო მომსახურებას ექიმთა უშუალო დაკვირვებით.

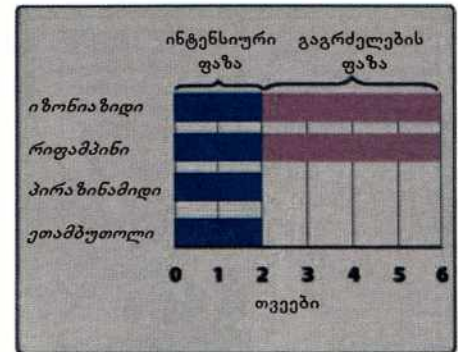
ბ. იზონიაზიდი

იზონიაზიდი და *რიფამპინი* ტუბერკულოზის სამკურნალო ყველაზე მნიშვნელოვანი საშუალებებია.

1. მოქმედების მექანიზმი: *იზონიაზიდი* (INH) პროწამალია. იგი მიკობაქტერიის კატალაზა-პეროქსიდაზას (KatG) მეშვეობით აქტიურდება. *იზონიაზიდის* სამიზნეებია მიკოლის მჟავას სინთეზისთვის აუცილებელი ფერმენტები – ენოილ აცილ მტარებელი ცილის რედუქტაზა (InhA) და ბეტა-კეტოაცილ-ACP-სინთაზა (KasA). მიკოლის მჟავის ინჰიბირება იწვევს ბაქტერიის უჯრედის კედლის დაშლას.

2. ანტიბაქტერიული სპექტრი: *იზონიაზიდი* *M. tuberculosis* სამკურნალო სპეციფიკური წამალია. მისი მაღალი დოზის მიმართ შესაძლოა, მგრძნობიარე იყოს *Mycobacterium kansasii*. არატუბერკულოზური მიკობაქტერიის უმრავლესობა რეზისტენტულია *იზონიაზიდის* მიმართ. წამალი განსაკუთრებით აქტიურია სწრაფად მზარდი ბაცილების, აგრეთვე, უჯრედშიდა ორგანიზმების მიმართ.

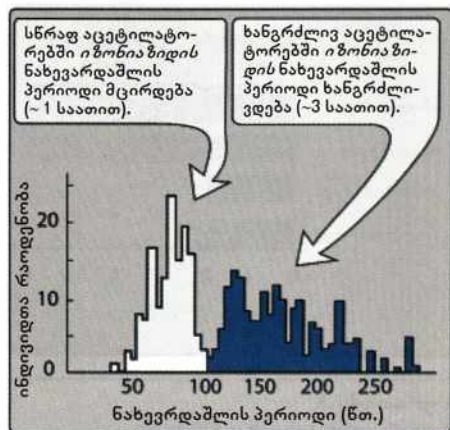
3. რეზისტენტობა: *იზონიაზიდის* მიმართ რეზისტენტობა ასოცირებულია ქრომოსომების მუტაციებთან, მათ შორის:



სურათი 41.3

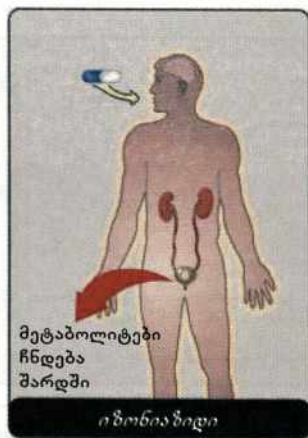
ტუბერკულოზის სამკურნალოდ რეკომენდებული ერთ-ერთი მრავალკომპონენტური რეჟიმი.





სურათი 41.4

ნამლის სწრაფი და ხანგრძლივი აცეტილირებით განპირობებული განსხვავებული ნახევარდაშლის ბიომოდალური გავრცელება.



სურათი 41.5

იზონიაზიდის ორგანიზმში შეყვანის გზა და ელიმინაცია.

1) კატალაზა-პეროქსიდაზას (KatG)-ს მუტაცია ან დელეცია (წარმოიშვება მუტანტები, რომლებსაც დაკარგული აქვს პრონამლის გააქტიურების უნარი); 2) აცილმტარებელი ცილის მუტაციები; 3) პრეპარატის სამიზნე ფერმენტის, ენოილ აცილმტარებელი ცილის რედუქტაზას (InhA)-ის ქარბი ექსპრესია. ხშირია ჯვარედინი რეზისტენტობა *იზონიაზიდსა* და *ეთიონამიდს* შორის.

4. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ *იზონიაზიდი* კარგად შეიწოვება. საკვებთან ერთად მიღებისას *იზონიაზიდის* შეწოვა ქვეითდება (განსაკუთრებით ცხიმებით მდიდარი საკვების მიღებისას). ნამალი დიფუნდირებს ორგანიზმის ყველა თხევად გარემოში, უჯრედსა და ტუბერკულოზის კაზეოზურ მასაში (ყველისმაგვარი ნეკროზული ქსოვილი, რომელიც ტუბერკულოზური დაზიანებისას წარმოიქმნება). თავ-ზურგტვინის სითხესა და შრატში *იზონიაზიდის* თითქმის ერთნაირი დონე ვითარდება. *იზონიაზიდი* მეტაბოლიზდება *N*-აცეტილირებისა და ჰიდროლიზის გზით, არააქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით [შენიშვნა: *იზონიაზიდის* აცეტილირება გენეტიკურად რეგულირდება, სწრაფი აცეტილირებისას პლაზმაში ნახევარდაშლის პერიოდი 90 წუთია, ხოლო ხანგრძლივი აცეტილირებისას 3-4 საათი (სურათი 41.4)]. პრეპარატი ორგანიზმიდან გლომულურული ფილტრაციის გზით გამოიყოფა, ძირითადად მეტაბოლიტების სახით (სურათი 41.5). ხანგრძლივი აცეტილირებისას უფრო მეტი *იზონიაზიდი* (და არა მეტაბოლიტები) გამოიყოფა.

5. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *იზონიაზიდის* გამოყენებასთან ასოცირებული ყველაზე სერიოზული არასასურველი გვერდითი მოვლენაა ჰეპატიტი. თუ ამ გართულების დიაგნოსტიკა ვერ მოხდა, მაშინ *იზონიაზიდით* მკურნალობის გაგრძელების შემთხვევაში, ფატალური შედეგი დგება. ასაკის მატებასთან ერთად ჰეპატიტით მკურნალობის გართულების რისკი იზრდება (35 წელზე ზემოთ), განსაკუთრებით *რიფამპინით* პარალელური მკურნალობის შემთხვევაში და ალკოჰოლის ყოველდღიურ მომხმარებლებში. პირიდოქსინის შედარებითი დეფიციტის გამო ვითარდება პერიფერიულ ნეიროპათია (რაც ვლინდება ზედა და ქვედა კიდურების პარესთეზიით). მისი თავიდან აცილება შესაძლებელია პირიდოქსინის (ვიტამინი B₆) 25-50 მგ-ის ყოველდღიური მიღებით. არასასურველი მოვლენები შესაძლოა, განვითარდეს ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) მხრივ, მათ შორის, კონვულსიები, რაც უფრო მეტად ვლინდება კრუნჩხვისკენ მიდრეკილ ინდივიდებში. *იზონიაზიდთან* დაკავშირებული ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქციებია გამონაყარი და ცხელება. *იზონიაზიდი* აინჰიბირებს *კარბამაზეპინისა* და *ფენიტოინის* მეტაბოლიზმს (სურათი 41.6), ამიტომ შესაძლოა, ხელი შეუწყოს აღნიშნული წამ-

ლების არასასურველი გვერდითი მოვლენების გამოვლინებას (მაგ.: ნისტაგმი და ატაქსია).

გ. რიფამპინები: რიფამპინი, რიფაბუტინი და რიფაპენტინი

რიფამპინებს მიეკუთვნება *რიფამპინი*, *რიფაბუტინი* და *რიფაპენტინი*. აღნიშნული ჯგუფი სტრუქტურულად მაკროციკლური ანტიბიოტიკების მსგავსია. ისინი ტუბერკულოზის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია.

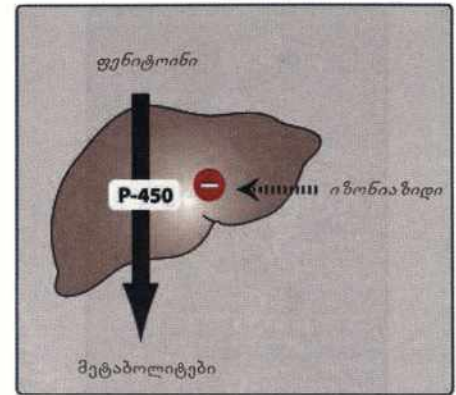
1. რიფამპინი: *რიფამპინის* იზონიაზიდთან შედარებით ფართო ანტიმიკობაქტერიული აქტივობა ახასიათებს და მისი გამოყენება შესაძლებელია სხვადასხვა ბაქტერიული ინფექციის მკურნალობის რეჟიმის ერთ-ერთ კომპონენტად. ვინაიდან, მონოთერაპიისას რეზისტენტობა სწრაფად ვითარდება, ამიტომ აქტიური ტუბერკულოზის შემთხვევაში, იგი სხვა ნაწილებთან ერთად ინიშნება.

ა. მოქმედების მექანიზმი: *რიფამპინი* ურთიერთქმედებს მიკობაქტერიის ღწმ-დამოკიდებული რწმ-პოლიმერაზას β სუბერთულთან და ამ გზით ახდენს რწმ-ის ტრანსკრიპციის ბლოკირებას.

ბ. ანტიმიკრობული სპექტრი: *რიფამპინი* ბაქტერიოციდულად მოქმედებს, როგორც უჯრედშიდა ისე, უჯრედგარეთა მიკობაქტერიაზე, მათ შორის *M. tuberculosis* და ატიპურ მიკობაქტერიაზე, როგორც არის *M. kansasii* და *Mycobacterium avium* კომპლექსი (MAC). მას მრავალი გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი ორგანიზმის სანაღმდეგო აქტივობაც ახასიათებს და ხშირად გამოიყენება მენინგოკოკითა და *Haemophilus influenzae*-ით განპირობებული მენინგიტის პროფილაქტიკის მიზნით. *რიფამპინის* ასევე ახასიათებს მაღალი აქტივობა *M. leprae*-ს მიმართ.

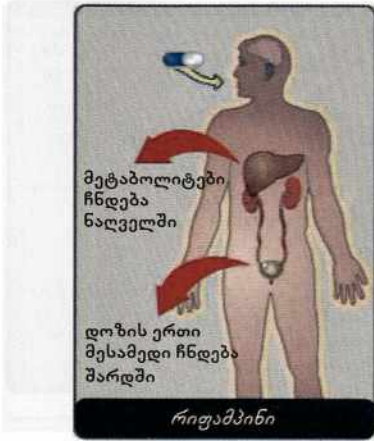
გ. რეზისტენტობა: *რიფამპინის* მიმართ რეზისტენტობა გამოწვეულია ბაქტერიის ღწმ-დამოკიდებული რწმ პოლიმერაზას აფინურობის მუტაციით.

დ. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ *რიფამპინი* ადეკვატურად შეიწოვება. პრეპარატი კარგად ნაწილდება ორგანიზმის ყველა თხევად გარემოში. თავ-ზურგტვინის სითხეში *რიფამპინის* კონცენტრაცია ვარიაბელურია, თუმცა, ხშირად სისხლისმიერი კონცენტრაციის 10-20%-ს შეადგენს. ღვიძლი იტაცებს *რიფამპინს*, რის შემდეგაც იგი ენტეროჰეპატურ რეციკულაციას ექვემდებარება. *რიფამპინი* ინვესს ღვიძლის ციტოქრომ P450 ფერმენტებისა და ტრანსპორტერების ინდუცირებას (იხ. თავი 1), რაც ნამალთშორისი ურთიერთქმედებით ვლინდება. *რიფამპინის* მეტაბოლიზმი აუტოინდუქციას ექვემდებარება, რაც არ არის დაკავშირებული ციტოქრომ P450 ფერმენტებზე ზემოქმედ-



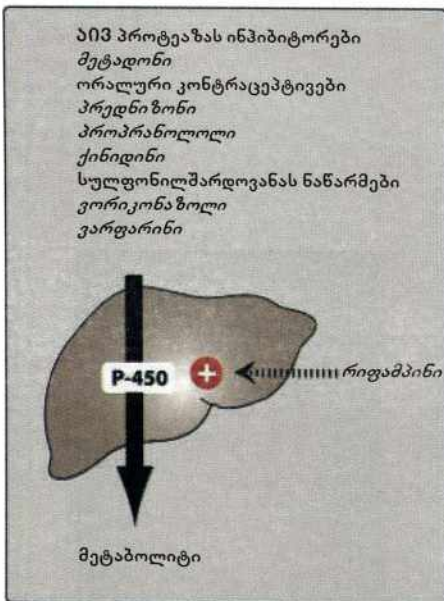
სურათი 41.6

იზონიაზიდი აძლიერებს ფენიტოინის მიერ გამოწვეულ არასასურველ გვერდით მოვლენებს.



სურათი 41.7

რიფამპინის ორგანიზმში შეყვანის გზა და ელიმინაცია [შენიშვნა: რიფამპინი ცრემლსა და შარდს ნარინჯისფერ-წითელ ფერად ღებავს, რის შესახებაც პაციენტი უნდა იყოს ინფორმირებული].



სურათი 41.8

რიფამპინი იწვევს ციტოქრომ P450-ის ინდუქციას, ამიტომ იგი ამცირებს იმ წამლების ნახევარდაშლის პერიოდს, რომელთა მეტაბოლიზმაც დამოკიდებულია ამ სისტემაზე.

ბასთან, მკურნალობის დაწყებიდან 1-2 კვირაში ვლინდება და იწვევს მისი ნახევარდაშლის პერიოდის შემცირებას. რიფამპინი და მისი მეტაბოლიტები ძირითადად ნალველთან ერთად, ფეკალური მასების მეშვეობით ელიმინირდება, ხოლო მცირე ნაწილი შარდთან ერთად გამოიყოფა (სურათი 41.7) [შენიშვნა: შარდი, ფეკალური მასა და ორგანიზმის სხვა სეკრეტები ნარინჯისფერ-წითელ ფერად იღებება, რის შესახებაც აუცილებელია პაციენტების ინფორმირება. რბილ კონტაქტურ ლინზეზე ცრემლი ნარინჯისფერ-წითელ ლაქებს ტოვებს].

ე. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ზოგადად, პაციენტები კარგად იტანენ რიფამპინს. ყველაზე ხშირი არასასურველი რეაქციებია გულისრევა, ღებინება და გამონაყარი. რიფამპინი იშვიათად იწვევს ჰეპატიტი და ღვიძლის უკმარისობით განპირობებულ ლეტალობას. წამალი სიფრთხილით გამოიყენება ხანდაზმულ პაციენტებში, ალკოჰოლის მომხმარებლებსა და ღვიძლის ქრონიკული უკმარისობით დაავადებული ინდივიდების შემთხვევაში. ღვიძლის დისფუნქციის რისკი ზომიერად მატულობს რიფამპინის იზონიაზიდთან ერთად გამოყენებისას. რიფამპინის დროგამოშვებით მიღებისას (განსაკუთრებით დოზით 1,2 გრამი და მეტი), ვლინდება გრიპის მსგავსი სინდრომი: ცხელება, შემცივნება და კუნთების ტკივილი, ზოგჯერ კი თირკმელების მწვავე უკმარისობა, ჰემოლიზური ანემია და შოკი.

ვ. წამალთშორისი ურთიერთქმედება: რიფამპინი მეტაბოლიზმის ფაზა I და ფაზა II-ისათვის აუცილებელი ციტოქრომ P450 ფერმენტული სისტემის ინდუქტორია (იხ. თავი 1), ამიტომ იგი ამცირებს იმ წამლების ნახევარდაშლის პერიოდს, რომელთა ელიმინაციაც დამოკიდებულია ამ ფერმენტულ სისტემაზე (სურათი 41.8). აღნიშნულმა ფაქტმა შესაძლოა, შექმნას ამ წამლების უფრო მაღალი დოზებით გამოყენების საჭიროება, ზოგ შემთხვევაში კი, შესაძლებელია, რიფამპინი ჩანაცვლდეს რიფაბუტინით, ან მეორე წამალი ჩანაცვლდეს პრეპარატით, რომლის მეტაბოლიზმზეც რიფამპინი არ იმოქმედებს.

2. რიფაბუტინი: რიფაბუტინი რიფამპინის ნაწარმია. მას უპირატესობა ენიჭება იმ პაციენტების მკურნალობისას, რომლებიც დაინფიცირებულნი არიან ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ) და ამ დაავადების სამკურნალოდ იღებენ პროტეაზას ინჰიბიტორებს ან არანუკლეოზიდური შექცევადი ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორებს. რიფაბუტინი უფრო ნაკლებად ახდენს (დაახლოებით 40%-ით ნაკლებად) ციტოქრომ P450 ფერმენტული სისტემის ინდუქციას, შესაბამისად ეს ნაკლებად მონაწილეობს წამალთშორის ურთიერთქმედებაში. რიფაბუტინის რიფამპინის მსგავსი

არასასურველი მოვლენები ახასიათებს, თუმცა *რიფაბუტი-ნი* იწვევს, აგრეთვე, უვეიტს, კანის ჰიპერპიგმენტაციასა და ნეიტროპენიას.

3. **რიფაპენტინი:** ცხოველებზე და *in vitro* ჩატარებული კვლევებით გამოვლენილია, რომ *რიფაპენტინის* *რიფამპინთან* შედარებით მაღალი აქტივობა ახასიათებს. გარდა ამისა, მისი ნახევარდაშლის პერიოდი უფრო ხანგრძლივია. *რიფაპენტინის* გამოყენება რეკომენდებულია *იზონიაზიდთან* კომბინაციაში, ლატენტური ტუბერკულოზით დაავადებული და აივ-ნეგატიური (ფილტვის მინიმალური ტუბერკულოზით) პაციენტებისთვის. იგი კვირაში ერთხელ ინიშნება.

დ. პირაზინამიდი

პირაზინამიდი სინთეზური, ორალურად აქტიური საშუალებაა. იგი *იზონიაზიდთან*, *რიფამპინთან* და *ეთამბუტოლთან* ერთად გამოიყენება ხანმოკლე მკურნალობის კურსით. მისი მოქმედების მექანიზმი უცნობია. ფერმენტული ჰიდროლიზის შედეგად *პირაზინამიდი* აქტიურ ფორმად, *პირაზინოის* მჟავად გარდაიქმნება. ზოგიერთ რეზისტენტულ შტამს *პირაზინამიდაზას* ნაკლებობა აღენიშნება. *პირაზინამიდი* ინარჩუნებს ტუბერკულოზის ბაცილის სანინალმდეგო აქტივობას, როგორც მჟავა გარემოში ისე, მაკროფაგებშიც. *პირაზინამიდი* კარგად ვრცელდება ორგანიზმში და თავ-ზურგტვინის სითხეშიც გადადის. *პირაზინამიდი* შესაძლოა, გამოიწვიოს ღვიძლის ტოქსიკურობა. ნაშალი ხშირად განაპირობებს შარდმჟავას დაგროვებას, თუმცა პოდაგრის (ნიკრისის ქარის) შეტევა იშვიათად ვითარდება. კლინიკური გაუმჯობესება მკურნალობის დაწყებიდან უახლოეს პერიოდში ვლინდება. ამდენად, ექვსთვიანი მკურნალობის რეჟიმის შემთხვევაში, *პირაზინამიდის* მიღება 2 თვის შემდეგ წყდება.

ე. ეთამბუტოლი

ეთამბუტოლი მიკობაქტერიის სანინალმდეგო სპეციფიკური ბაქტერიოსტატული აქტივობა ახასიათებს. *ეთამბუტოლი* თრგუნავს მიკობაქტერიის კედლის სინთეზისთვის აუცილებელ ფერმენტს – არაბინოზილ ტრანსფერაზას. ტუბერკულოზის სანინალმდეგოდ *ეთამბუტოლი* *პირაზინამიდთან*, *იზონიაზიდთან* და *რიფამპინთან* ერთად გამოიყენება კულტურის მიკრობიოლოგიური კვლევის შედეგების მიღებამდე [შენიშვნა: *იზონიაზიდის*, *რიფამპინისა* და *პირაზინამიდის* მიმართ კულტურის მგრძნობელობის დადგენის შემდეგ დასაშვებია *ეთამბუტოლის* მიღების შეწყვეტა]. ორალურად მიღების შემდეგ *ეთამბუტოლი* ორგანიზმში კარგად ნაწილდება. პრეპარატის პენეტრაცია ცნს-ში მინიმალურია და საეჭვოა მისი ადეკვატურობა ტუბერკულოზური მენინგიტის დროს. როგორც მშობელი ნაშალი ისე, მისი მეტაბოლიტები უპირატესად შარდთან ერთად გამოიყოფა. *ეთამბუტოლით* განპირობებული ყველაზე მნიშვნელოვანი არასასურველი გვერდითი მოვლენაა ოპტიკუ-

რი ნევრიტი, რომლის გამოვლენის დროს ბლავგდება მხედველობა, აგრეთვე, იკარგება წითელი და მწვანე ფერების ერთ-მანეთისგან განსხვავების უნარი. ოპტიკური ნევრიტის განვითარების რისკი მატულობს პრეპარატის მაღალი დოზებით გამოყენებისას და თირკმელების უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია მხედველობის სიმახვილისა და ფერების აღქმის კვლევა მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის პერიოდში. *ეთამბუტოლი* აქვეითებს შარდმჟავა მარილების ექსკრეციას, რის გამოც სიფრთხილეა საჭირო მისი გამოყენებისას პოდაგრის (ნიკრისის ქარის) დროს.

სურათზე 41.9 მოცემულია ტუბერკულოზის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატების ზოგიერთი მახასიათებელი.

ვ. ალტერნატიული II რიგის სამკურნალო საშუალებები

ტუბერკულოზის სამკურნალო II რიგის პრეპარატებია *სტრეპტომიცინი*, *პარა-ამინოსალიცილის მჟავა*, *კაპრეომიცინი*, *ციკლოსერინი*, *ეთიონამიდი*, ფტორქინოლონები და მაკროლიდები. ზოგადად, ისინი უფრო ნაკლებად ეფექტურია და უფრო მეტი ტოქსიკურობით ხასიათდება, ვიდრე I რიგის პრეპარატები.

სურათზე 41.10 მოცემულია ტუბერკულოზის სამკურნალო II რიგის პრეპარატების ზოგიერთი მახასიათებელი.

1. **სტრეპტომიცინი:** ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკი *სტრეპტომიცინი* ტუბერკულოზის საწინააღმდეგოდ გამოყენებული პირველი ანტიბიოტიკია (**იხ. თავი 39**). იგი უფრო მეტად ექსტრაცელულურ ორგანიზმებზე მოქმედებს. *სტრეპტომიცინის* მიმართ რეზისტენტული ორგანიზმების შემ-

ნაშალი	არასასურველი გვერდითი მოვლენები	შენიშვნა
<i>ეთამბუტოლი</i>	მხედველობის ნერვის ნევრიტი, მხედველობის დაბინდვა, მწვანე-წითელი ფერების აღქმის უნარის დაკარგვა	მკურნალობის დაწყებამდე მხედველობის სიმახვილისა და ფერების აღქმის განსაზღვრა; თვეში ერთხელ მონიტორინგი.
<i>იზონიაზიდ</i>	ღვიძლის ფერმენტების მომატება, ჰეპატიტი, პერიფერიული ნეიროპათია	მკურნალობის დაწყებამდე ღვიძლის ფერმენტების საწყისი დონის განსაზღვრა; მონაცემების ნორმიდან გადახრის ან სარისკო სიმპტომის გამოვლენის შემთხვევაში კვლევის განმეორება. <i>ფენიტოინთან</i> და <i>კარბამაზეპინთან</i> კლინიკურად მნიშვნელოვანი ნამალთშორისი ურთიერთქმედება.
<i>პირაზინამიდი</i>	გულისრევა, ჰეპატიტი, ჰიპერურიკემია, გამონაყარი, სახსრების ტკივილი, პოდაგრა (იშვითად)	მკურნალობის დაწყებამდე ღვიძლის ფერმენტებისა და შარდმჟავას საწყისი დონის განსაზღვრა; მონაცემების ნორმიდან გადახრის, ან სარისკო სიმპტომის გამოვლენის შემთხვევაში კვლევის განმეორება.
<i>რიფამპინი</i>	ჰეპატიტი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, გამონაყარი, გრიპის მსგავსი სინდრომი, კლინიკურად მნიშვნელოვანი ნამალთშორისი ურთიერთქმედებები	მკურნალობის დაწყებამდე ღვიძლის ფერმენტებისა და სისხლის საერთო ანალიზის შეფასება; მონაცემების ნორმიდან გადახრის, ან სარისკო სიმპტომის გამოვლენის შემთხვევაში კვლევის განმეორება. პაციენტის გაფრთხილება შარდისა და ცრემლის ნარინჯისფერ-წითლად შეფერვის შესახებ.

სურათი 41.9

ტუბერკულოზის სამკურნალო I რიგის პრეპარატების ზოგიერთი მახასიათებელი.

ნამალი	არასასურველი გვერდითი მოვლენები	შენიშვნა
ფტორქინოლონები	კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, ტენდონიტი, ცნს-ის ტოქსიკურობა, მათ შორის კოფეინის მსგავსი ეფექტები	ღვიძლის ფუნქციური სინჯების მონიტორინგი. სისხლის შრატში კრეატინინის/სისხლში შარდმჟავა აზოტის განსაზღვრა, QT ინტერვალის გახანგრძლივება. ფტორქინოლონთან ერთად არ შეიძლება ანტაციდების, მულტივიტამინების, აგრეთვე ორ-ან სამვალენტო კათიონების გამოყენება.
ამინოგლიკოზიდები, კაპრეომიცინი	ნეფროტოქსიკურობა, ოტოტოქსიკურობა	არ არის პერორალური ფორმა. საჭიროა მონიტორინგი ვესტიბულური, სასმენი და თირკმელების ტოქსიკურობის მხრივ.
მაკროლიდები	კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, ტინიტუსი	ღვიძლის ფუნქციური სინჯების მონიტორინგი. სისხლის შრატში კრეატინინის/სისხლში შარდმჟავა აზოტის განსაზღვრა, QT ინტერვალის გახანგრძლივება. ნაშალთშორისი ურთიერთქმედების მონიტორინგი CYP ფერმენტების ინჰიბირების გამო (აზითრომიცინის გარდა).
ეთიონამიდი	კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, პეპატოტოქსიკურობა, ჰიპოთირეოიდიზმი	ღვიძლის ფუნქციური სინჯების, თირეოიდმასტიმულირებელი ჰორმონის მონიტორინგი. პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება. შესაძლოა ჯვარედინი რეზისტენტობა იზონიაზიდთან.
პარაამინოსალიცილის მჟავა	კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, პეპატოტოქსიკურობა, ჰიპოთირეოიდიზმი	ღვიძლის ფუნქციური სინჯების, თირეოიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის მონიტორინგი. პემოლიზური ანემიის განვითარების რისკი პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზის დეფიციტი.
ციკლოსერინი	ცნს-ის ტოქსიკურობა	გულმოდგინე მონიტორინგი – დეპრესიის, შფოთვის, კონფუზიისა და სხვ. მოვლენების. კრუნჩხვა შესაძლოა, გამწვავდეს ეპილეფსიით დაავადებულ პაციენტებში. კრეატინინის მონიტორინგი.

სურათი 41.10

ტუბერკულოზის სამკურნალოდ გამოყენებული II რიგის პრეპარატების ზოგიერთი მახასიათებელი.

თხევებაში, ინიშნება *კანამიცილი* ან *ამიკაცინი*, რომელთა მიმართ ბაცილები მგრძნობელობას ინარჩუნებს.

2. პარა-ამინოსალიცილის მჟავა: *პარაამინოსალიცილის მჟავა (PAS)* ტუბერკულოზის სანინაალმდეგო ერთ-ერთ პირველი საშუალებაა. 1950-იანი წლებიდან 1960-იან წლებამდე ტუბერკულოზის სანინაალმდეგო მკურნალობის 18 თვიანი სტანდარტული რეჟიმი შეიცავდა *იზონიაზიდს*, *პარაამინოსალიცილის მჟავას* და *სტრეპტომიცინს*. მიუხედავად იმისა, რომ შემდგომში *პარაამინოსალიცილის მჟავა* ჩანაცვლდა *ეთამბუტოლით*, მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობის რეჟიმში *პარაამინოსალიცილის მჟავას* კვლავ მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს.

3. კაპრეომიცინი: *კაპრეომიცინი* ცილების სინთეზის დამთრგუნველი პოლიპეპტიდია. იგი პარენტერულად ინიშნება. *კაპრეომიცინი* ძირითადად მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული (მულტირეზისტენტული) ტუბერკულოზის დროს გამოიყენება. *კაპრეომიცინით* განპირობებული ნეფროტოქსიკურობისა და ოტოტოქსიკურობის პრევენციის

მიზნით, აუცილებელია პაციენტის გულმოდგინე მონიტორინგი.

4. **ციკლოსერინი:** ციკლოსერინი ორალურად ეფექტური, ტუბერკულოსტატური საშუალებაა. იგი აინჰიბირებს ბაქტერიის კედელში D-ალანინის ინკორპორაციის პროცესს. ორგანიზმის თხევად გარემოში იგი კარგად ვრცელდება, მათ შორის თავ-ზურგტვინის სითხეშიც. ციკლოსერინი უცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. ციკლოსერინის არასასურველი მოვლენაა (CN-ის ფუნქციის დარღვევა (მაგ.: ლეთარგია, კონცენტრირების უნარის დაკარგვა, შფოთვა და სუიციდის მცდელობა), შესაძლოა, განვითარდეს კრუნჩხვა.
5. **ეთიონამიდი:** იზონიაზიდის სტრუქტურული ანალოგი ეთიონამიდი გავლენას ახდენს მიკოლიზური შუავას სინთეზზე. ეთიონამიდის მოქმედების მექანიზმი არ არის იზონიაზიდის იდენტური, მაგრამ მათ მსგავსი რეზისტენტობა ახასიათებს. ეთიონამიდი კარგად ვრცელდება ორგანიზმში, მათ შორის, თავ-ზურგტვინის სითხეშიც. ღვიძლში განიცდის მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს აქტიურ და არააქტიურ მეტაბოლიტებად. მის გამოყენებას ზღუდავს ისეთი არასასურველი მოვლენები, როგორებიც არის გულისრევა, ღებინება და ჰეპატოტოქსიკურობა. აღწერილია, აგრეთვე, ჰიპოთირეოიდიზმის, გინეკომასტიის, ალოპეციის, იმპოტენციის შემთხვევები და გართულებები ცნს-ის მხრივ.
6. **ფტორქინოლონები:** ფტორქინოლონებს, განსაკუთრებით მოქსიფლოქსაცინსა და ლევოფლოქსაცინს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობაში. მათ მიმართ მგრძნობიარეა, აგრეთვე, ზოგიერთი არატუბერკულიოზური მიკობაქტერია. ფტორქინოლონები განხილულია მე-40 თავში.
7. **მაკროლიდები:** მაკროლიდები, აზითრომიცინი და კლარიტრომიცინი გამოიყენება რამდენიმე არატუბერკულიოზური მიკობაქტერიით გამოწვეული ინფექციის სამკურნალოდ. წამალთშორისი ურთიერთქმედების მაღალი რისკის შემთხვევაში, უპირატესობა აზითრომიცინს ენიჭება (კლარიტრომიცინი ციტოქრომ P450 ფერმენტების სუბსტრატაც არის და ინჰიბიტორიც). მაკროლიდების ფარმაცოლოგია დეტალურად განხილულია 39-ე თავში.
8. **ბედაქვილინი:** ბედაქვილინი ატფ-სინთაზას ინჰიბიტორია და ანტიტუბერკულიოზური საშუალებების ახალი ჯგუფის პირველი პრეპარატია. იგი დამტკიცებულია მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალოდ. ბედაქვილინი ორალურად გამოიყენება. მას მიკობაქტერიის მრავალი ტიპის საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს. ბედაქვილინმა შესაძლოა, გამოიწვიოს QT ინტერვალის გახანგრძლივება, ამდენად რეკომენდებულია ელექტროკარდიოგრაფიუ-

ლი მონიტორინგი მკურნალობის პერიოდში. ბედაქვილინი CYP3A4-ის სუბსტრატია და ამიტომ მასთან ერთად არ უნდა გამოვიყენოთ CYP3A4 ინდუქტორები (მაგ.: რიფამპინი).

III. კეთრის ქიმიოთერაპია

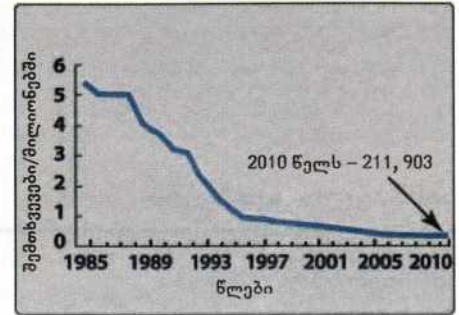
კეთრი (იგივე „ჰანსენის დაავადება“) აშშ-ში იშვიათად გვხვდება, თუმცა მსოფლიოსთვის მეტად სერიოზული პრობლემაა (სურათი 41.11). კეთრის სამკურნალო ეფექტური საშუალებებია დაპსონი და რიფამპინი, ხოლო მულტიბაცილურ შემთხვევებში, კლოფაზიმიც იყენებენ (სურათი 41.12).

ა. დაპსონი

დაპსონი სტრუქტურულად და მოქმედების მექანიზმის მიხედვით სულფონამიდების მსგავსია. დაპსონიც დიჰიდროპტეროატ სინთეზას თრგუნავს და აინჰიბირებს ფოლატის სინთეზს. იგი ბაქტერიოსტატულად მოქმედებს *Mycobacterium leprae*-ზე, თუმცა გვხვდება მის მიმართ რეზისტენტული შტამებიც. პაციენტებს, რომლებსაც იმუნოსუპრესია აღენიშნებათ *Pneumocystis jirovecii*-ით განპირობებული პნევმონიის სამკურნალოდ დაპსონს უნიშნავენ. წამალი კარგად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან და კარგად ნაწილდება ორგანიზმში. ამასთანავე, კანში ქმნის მაღალ კონცენტრაციას, რის გამოც „მშობელი“ წამალი ლეიძლში აცეტილირდება. „მშობელი“ წამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. არასასურველი მოვლენებია: ჰემოლიზი (განსაკუთრებით გლუკოზა-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის პირობებში), მეთემოგლობინემია და პერიფერიული ნეიროპათია.

ბ. კლოფაზიმი

კლოფაზიმი ფენაზინური საღებავია. მისი მოქმედების მექანიზმი შესაძლოა, ღწმ-თან იყოს დაკავშირებული, თუმცა არ არის გამოცხადებული ალტერნატიული მექანიზმებიც. პრეპარატის ჟანგვა-აღდგენითი (რედოქს) თვისება იწვევს ჟანგბადის ციტოტოქსიკური რადიკალების წარმოქმნას, რაც ტოქსიკურ გავლენას ახდენს ბაქტერიაზე. კლოფაზიმინი ბაქტერიოციდულად მოქმედებს *M. leprae*-ზე; კლოფაზიმინს პოტენციური და სასარგებლო აქტივობა ახასიათებს *M. tuberculosis* და არატუბერკულოზური მიკობაქტერიების მიმართ. ორალურად მიღების შემდეგ იგი ქსოვილებში გროვდება, რაც დროგამოშვებით თერაპიის ჩატარების საშუალებას იძლევა. იგი ვერ აღწევს ცნს-ში. კლოფაზიმინი ცვლის კანის შეფერილობას, რომელიც ვარირებს ვარდისფერიდან – ყავისფერ-შავ ფერამდე, რის შესახებაც პაციენტი აუცილებლად უნდა იყოს ინფორმირებული. ენტერიტის სხვადასხვა ფორმის (მათ შორის ეოზინოფილური) გამოვლენისას ზოგჯერ საჭირო ხდება ქირურგიული ჩარევა. კლოფაზიმინს ანთების სანინაალმდეგო



სურათი 41.11

კეთრის გავრცელება მსოფლიოში – წლების მიხედვით.



სურათი 41.12

კეთროვანი პაციენტი.

ა. მკურნალობამდე.

ბ. რამდენიმე წამლით 6 თვიანი მკურნალობის შემდეგ.

და ანტიიმიუნური აქტივობაც ახასიათებს, ამიტომ ხელს უშლის ლეპროზული კვანძოვანი ერითემის განვითარებას.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

41.1. ჰეროინზე დამოკიდებული 35 წლის მამაკაცი ბოლო 13 თვის განმავლობაში იტარებს მეთადონით ჩანაცვლებითი მკურნალობის კურსს. ორი კვირის წინ ჩატარებულმა ტუბერკულოზის კანის სინჯმა (PPD ტესტი) დადებითი პასუხი გამოავლინა. გულ-მკერდის რენტგენოლოგიური კვლევის შედეგად დადგინდა მარჯვენა ფილტვის ზედა წილის ინფექცია, რის გამოც მას დაენიშნა 4 წამლისგან შემდგარი ანტიმიკობაქტერიული სტანდარტული მკურნალობის კურსი. მეთადონის აღკვეთის სიმპტომების გამო, მან მიმართა გადაუდებელი დახმარების განყოფილებას. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი გამოიწვევდა აღკვეთის მწვავე რეაქციას?

- ა. ეთამბუტოლი;
- ბ. იზონიაზიდი;
- გ. პირაზინამიდი;
- დ. რიფამპინი;
- ე. სტრეპტომიცინი.

41.2. 42 წლის აივ-ინფიცირებულ მამაკაცს დაუდგინდა ტუბერკულოზის აქტიური ფორმა. ამჟამად ის იტარებს სტაბილურ მკურნალობას პროტეაზას ორი ინჰიბიტორით და ნუკლეოზიდ რევერს/უკუ ტრანსკრიპტაზას 2 ინჰიბიტორით. აღნიშნული პაციენტისთვის ქვემოთ ჩამოთვლილ რეჟიმთაგან, რომელია ყველაზე მისაღები მკურნალობის ტაქტიკა?

- ა. რიფამპინი+იზონიაზიდი+პირაზინამიდი+ეთამბუტოლი;
- ბ. რიფაბუტინი+იზონიაზიდი+პირაზინამიდი+ეთამბუტოლი;
- გ. რიფაპენტინი+იზონიაზიდი+პირაზინამიდი+ეთამბუტოლი;
- დ. რიფამპინი+მოქსიფლოქსაცინი+პირაზინამიდი+ეთამბუტოლი;
- ე. ამიკაცილი+მოქსიფლოქსაცინი+ციკლოსერინი+სტრეპტომიცინი.

სწორი პასუხია დ. რიფამპინი ციტოქრომ P450-ის ძლიერი ინდუქტორია. მეთადონის მოქმედების ხანგრძლივობა ლეიძლისმიერ კლირენსზეა დამოკიდებული, ამიტომ წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების ინდუქცია ამცირებს მეთადონის მოქმედების ხანგრძლივობას და ზრდის აღკვეთის სიმპტომების გამოვლენის რისკს. პასუხებში მოცემული სხვა არც ერთი პრეპარატი არ იწვევს ციტოქრომ P450 ფერმენტების ინდუქციას.

სწორი პასუხია გ. რიფაბუტინის გამოყენება რეკომენდებულია რიფამპინის ნაცვლად აივ ინფიცირებულ პაციენტებში, ვინაიდან ის ნაკლებად მოქმედებს CYP ფერმენტულ სისტემაზე. ამასთანავე, რიფაბუტინი CYP3A4 სუბსტრატია და შესაძლოა, განვითარდეს „ორ მიმართულებიანი“ წამალთშორისი ურთიერთქმედება. სხვა წამლებმა, როგორებიც არის პროტეაზას ინჰიბიტორები, შესაძლოა, იმოქმედოს რიფაბუტინის კონცენტრაციაზე, ამიტომ საჭიროა დოზის შერჩევა (მოდიფიცირება). პასუხი ე. არასწორია, რადგან სხვა არც ერთი წამალი არ არის პირველი რიგის პრეპარატი.

41.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი რწმუნებულებებიდან რომელია სწორი კეთრის სამკურნალო საშუალება კლოფაზიმინთან მიმართებაში?

- ა. კლოფაზიმინი არ გამოიყენება გლუკოზო-6 ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტისას;
- ბ. კლოფაზიმინის ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა პერიფერიული ნეიროპათია;
- გ. მკურნალობის დაწყებიდან გარკვეული დროის შემდეგ კლოფაზიმინმა შესაძლოა, გამოიწვიოს კანის შეფერილობის ცვლილება;
- დ. კლოფაზიმინის გამოყენებისას იზრდება ლეპროზული კვანძოვანი ერითემის განვითარების რისკი.

41.4. 24 წლის მამაკაცმა ანტიტუბერკულოზური მკურნალობის დაწყებიდან 1 თვის შემდეგ განმეორებითი შემონმებისთვის მიმართა კლინიკას. ამჟამად პაციენტი იღებს იზონიაზიდს, რიფამპინს, პირაზინამიდს და ეთამბუტოლს. იგი უკეთესად გრძნობს თავს, თუმცა, დილით გაზეთის წაკითხვისას უჩივის მხედველობით დისკომფორტს, რის გამოც ფიქრობს, რომ სათვალე ესაჭიროება. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან, რომელი მოქმედებს მხედველობაზე?

- ა. იზონიაზიდი;
- ბ. რიფამპინი;
- გ. პირაზინამიდი;
- დ. ეთამბუტოლი.

სწორი პასუხია: გ. კლოფაზიმინი ფენაზინის ნაწარმია. იგი საღებავია და იწვევს კანის ბრინჯაოსფერ შეფერილობას (კანის პიგმენტის შეფერილობა იცვლება ვარდისფერიდან – მოყავისფრო-შავამდე), ცვლილება განსაკუთრებით იკვეთება ღია ფერის კანის პაციენტებში. ეს მოვლენა, რომელიც პაციენტთა უმრავლესობას უვითარდება, ზოგადად საშიში არ არის, თუმცა, შესაძლოა, გაგრძელდეს წამლის მიღების შეწყვეტიდან რამდენიმე თვის ან წლის განმავლობაში.

სწორი პასუხია: დ. ეთამბუტოლის მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენაა მხედველობის ნერვის ნევრიტი, რომელიც ვლინდება მხედველობის სიმახვილისა და ფერების აღქმის დარღვევით. მხედველობის დარღვევა, ჩვეულებრივ, დოზა-დამოკიდებულია და უფრო ხშირად გვხვდება თირკმლების ფუნქციის დაქვეითებისას. წამლის შეწყვეტის პროცესის სწორად წარმართვის შემთხვევაში, ეს დარღვევა შექცევადია, თუმცა, წამლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ საწყისი მდგომარეობის აღდგენას კვირები, ზოგჯერ კი თვეები ესაჭიროება.

სოკოვანი ინფექციის სანიანალმდეგო საშუალებები

ჯამიე კისგენი

42

I. შესავალი

სოკოთი გამონეულ ინფექციებს მიკოზებს უწოდებენ და ისინი თითქმის ყოველთვის ქრონიკული ხასიათისაა. ხშირად, მიკოზური ინფექცია ზედაპირულია და მარტო კანს მოიცავს (კანის მიკოზი ვრცელდება მხოლოდ ეპიდერმისში), მაგრამ ინფექცია შესაძლოა, გავრცელდეს კანქვეშა და სისტემური ინფექციაც გამოიწვიოს. სხვა მიკროორგანიზმებისგან განსხვავებით, სოკოები იმდენად უნიკალური თვისებებით ხასიათდება, რომ ისინი თავიანთ საკუთარ სეგმენტში კლასიფიცირდება. ბაქტერიისაგან განსხვავებით, სოკო ეუკარიოტულია. სოკოს უჯრედის რიგიდული კედელი პეპტიდოგლიკანის (ბაქტერიის უჯრედის კედლის კომპონენტი) ნაცვლად, ქიტინით არის წარმოდგენილი. გარდა ამისა, ძუძუმწოვართა უჯრედის მემბრანის ქოლესტეროლის ნაცვლად, სოკოს უჯრედის მემბრანა შეიცავს ერგოსტეროლს. ეს ქიმიური სხვაობა მოიაზრება სოკოვანი ინფექციების სანიანალმდეგო ქიმიოთერაპიული საშუალებების სამიზნედ. ზოგადად, სოკოვანი ინფექციები რეზისტენტულია ანტიბიოტიკების მიმართ და პირიქით, ბაქტერია რეზისტენტულია სოკოს სანიანალმდეგო საშუალებების მიმართ. ბოლო 20 წლის განმავლობაში იმატა სოკოვანი ინფექციის სიხშირემ (მაგ.: კანდიდემია). სოკოვანი ინფექციის სიხშირის ზრდა ასოცირებულია იმ პაციენტების რაოდენობის ზრდასთან, რომლებსაც ორგანოთა ტრანსპლანტაციის შემანარჩუნებელი, აგრეთვე, მიელოგენური და მკვრივი სიმსივნეების სანიანალმდეგო იმუნოსუპრესიული მკურნალობა უტარდებათ, ან აიჰ-ით არიან ინფიცირებულნი. ხელმისაწვდომია სოკოვანი ინფექციების სამკურნალო ახალი პრეპარატები. **სურათზე 42.1** ასახულია კლინიკურად მნიშვნელოვანი საშუალებები, რომლებიც გამოიყენება კანისა და სისტემური მიკოზების სამკურნალოდ. **სურათზე 42.2** წარმოდგენილია სოკოების სეგმენტის პათოგენური ორგანიზმები, ხოლო **სურათი 42.3** სოკოს სანიანალმდეგო სხვადასხვა საშუალების მოქმედების მექანიზმს ასახავს.

II. კანქვეშა და სისტემური მიკოზური ინფექციის სამკურნალო საშუალებები

ა. ამფოტერიცინი

ბუნებრივი, პოლიენური მაკროლიდი *ამფოტერიცინ B* *Streptomyces nodosus*-ის პროდუქტია. მისი ტოქსიკური პოტენცია-

კანქვეშა და სისტემური მიკოზის სამკურნალო საშუალებები

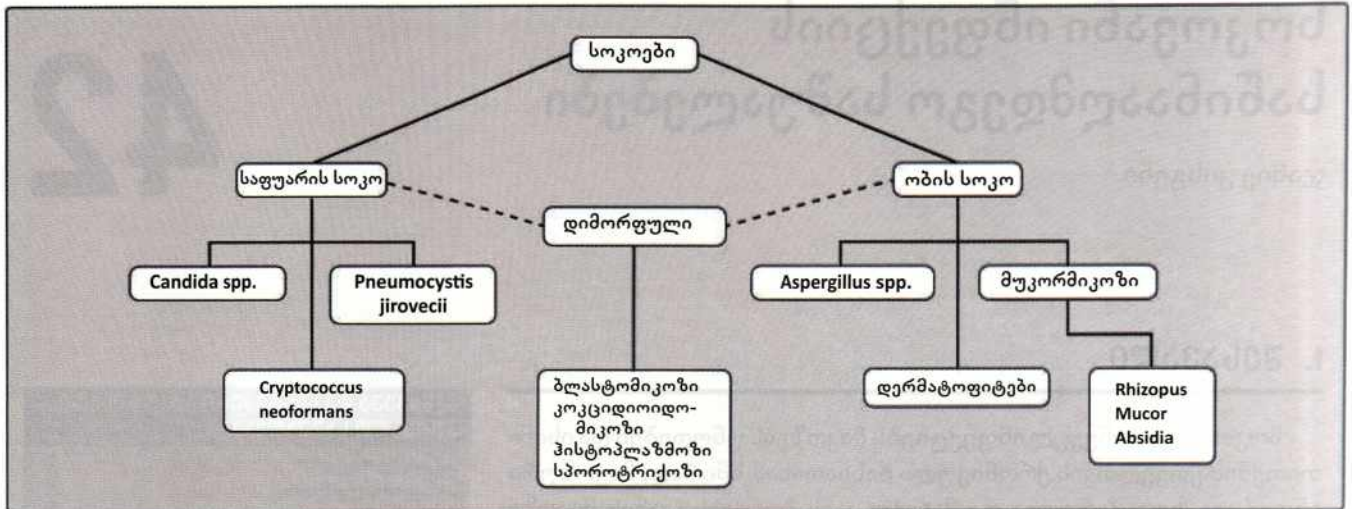
ამფოტერიცინ B **სხვადასხვა**
ანიდულაფუნგინი **ერაქსისი**
კასპოფუნგინი **კანცოლასი**
ფლუკონაზოლი **დიფლუკანი**
ფლუციტოზინი **ანკოზონი**
იტრაკონაზოლი **სოპრანოქსი**
ეკეტოკონაზოლი **ნიჟორალი**
მიკაფუნგინი **მიკაფინი**
პოსაკონაზოლი **ოქსაფილი**
ვორიკონაზოლი **ვოქანდი**

კანის მიკოზის სამკურნალო საშუალებები

ბუტენაფინი **ლოტრიმინ ულტრა**
ბუტოკონაზოლი **ბინაზოლი**
კლოტრიმაზოლი **ლოტრიმინ AF**
ციკლოპიროქსი **კანელაქი**
ეკონაზოლი **ეკონა**
გრიზოფუღენი **ბრიფლუვინ V, ბრის-პეპ**
მიკონაზოლი **ვუნგოილი, მიკაბინი,**
მონისტატი
ნაფტიდინი **ნაფტინი**
ნისტატინი **მიკოსტატინი**
ოქსიკონაზოლი **ოქსისტატი**
სერტაკონაზოლი **ერატაქო**
სულკონაზოლი **ექსელდარი**
ტერბინაფინი **ლაბიცილი**
ტერკონაზოლი **ტარაზოლი**
ტიოკონაზოლი **ვაგისტატ-1**
ტოლნაფტატი **ტინაქტინი**

სურათი 42.1

სოკოს სანიანალმდეგო საშუალებები.

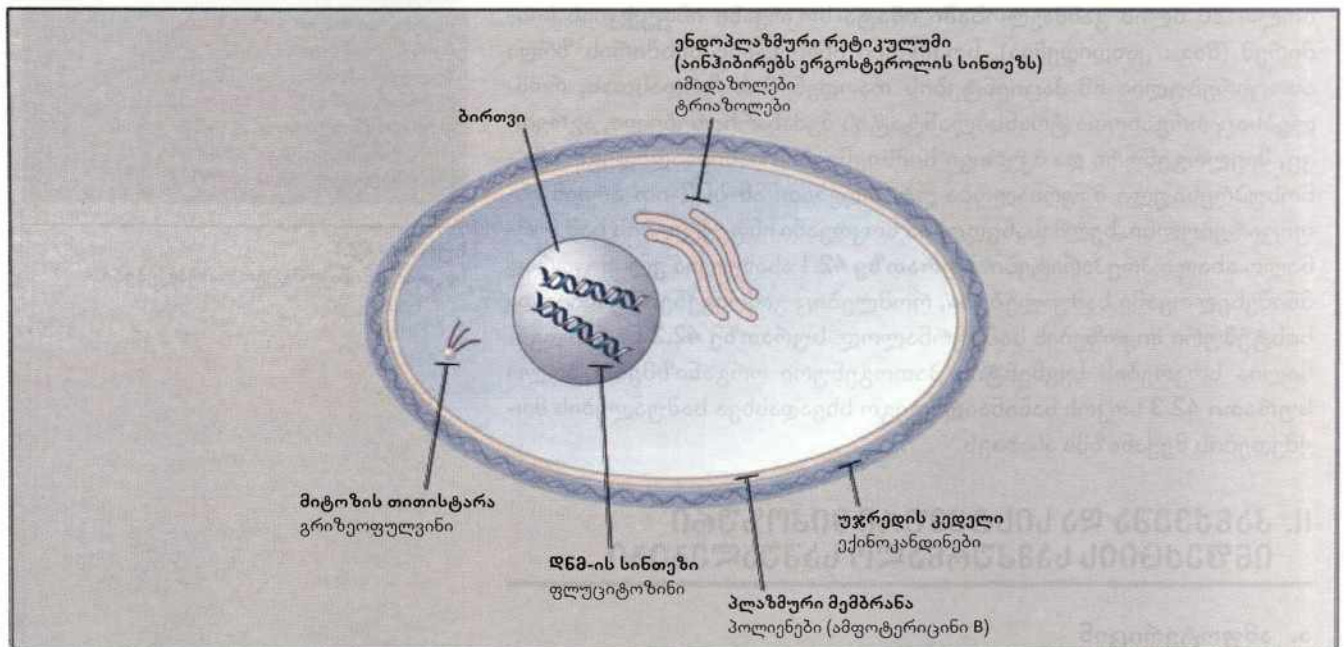


სურათი 42.2

სოკოს სეგმენტის პათოგენური ორგანიზმები.

ლის მიუხედავად, ამფოტერიცინ B სიცოცხლისთვის საშიში სისტემური მიკოზის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია.

1. მოქმედების მექანიზმი: ამფოტერიცინ B უკავშირდება სოკოს უჯრედის პლაზმური მემბრანის ერგოსტეროლს და წარმოქმნის ფორებს (არხებს) (სურათი 42.4), რომლებიც არღვევს მემბრანის ფუნქციას: ხელს უწყობს ელექტროლიტებისა (ძირითადად კალიუმის) და მცირე მოლეკულების უჯრედიდან გადინებას, ეს კი უჯრედის დაღუპვას განაპირობებს.



სურათი 42.3

სოკოს სანიანალმდეგო საშუალებების უჯრედული სამიზნეები.

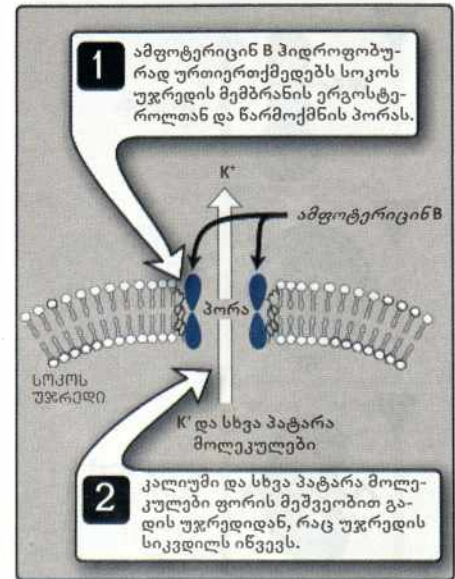
2. **სოკოს სანინალმდეგო სპექტრი:** ამფოტერიცინ B-მ შესაძლოა, იმოქმედოს როგორც ფუნგიციდურად ისე, ფუნგიტატურად, რაც სოკოს სახეობასა და წამლის კონცენტრაციასა და მოქმედებულს. მას სოკოს სანინალმდეგო ფართო სპექტრი ახასიათებს და აქტიურია *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, და *Aspergillus*-ის მრავალი შტამის მიმართ [შენიშვნა: ამფოტერიცინ B პროტოზოული ინფექციის, ლეიშმანიოზის, სამკურნალოდაც ინიშნება].

3. **რეზისტენტობა:** რეზისტენტობა იშვიათად აღინიშნება და განპირობებულია სოკოს მემბრანაში ერგოსტეროლის რაოდენობის შემცირებით.

4. **ფარმაკოკინეტიკა:** ამფოტერიცინ B ორგანიზმში ხანგრძლივი ინტრავენური ინექციის სახით შეჰყავთ (სურათი 42.5). ამფოტერიცინ B ნყალში უხსნადია, ამიტომ საინექციო ლიპოსომური პრეპარატების მისაღებად მას ემატება ნატრიუმის დიოქსილატი, ან ხელოვნური ლიპიდები. ლიპოსომური პრეპარატები შექმნილია ნეფროტოქსიკურობისა და ინფუზიით განპირობებული ტოქსიკურობის დაქვეითების მიზნით, მაგრამ სიძვირის გამო, ისინი მხოლოდ ტრადიციული ამფოტერიცინ B-ს აუტანლობის შემთხვევაში ინიშნება. ამფოტერიცინ B პლაზმის ცილებს უკავშირდება და მთელ ორგანიზმში ნაწილდება. ანთებადი პროცესი ხელს უწყობს მის თხევად გარემოში გადანაცვლებას, თუმცა ამფოტერიცინს უჭირს თავ-ზურგტვინის სითხეში, თვალის ნაშა და ამნიონურ სითხეში გადასვლა. იგი კვეთს პლაცენტას. თვითონ წამლისა და მისი მეტაბოლიტების მცირე რაოდენობა შარდში ხანგრძლივი დროის განმავლობაში რჩება. ზოგიერთი მეტაბოლიტი ნალველთან ერთად გამოიყოფა. ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება არ საჭიროებს დოზის შემცირებას, მაგრამ ტრადიციული ამფოტერიცინ B-ს გამოყენებით განპირობებული თირკმელების დისფუნქციის შემთხვევაში, მისი სადღეღამისო დოზა 50%-ით უნდა შემცირდეს.

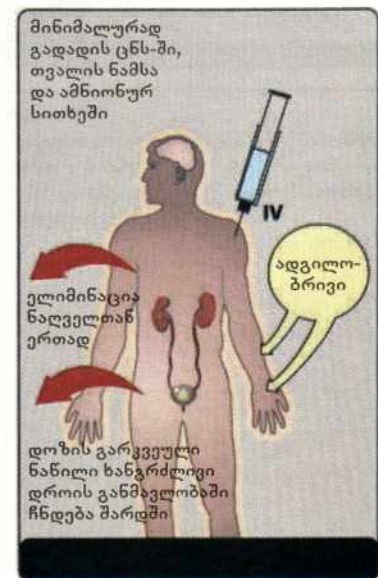
5. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ამფოტერიცინ B დაბალი თერაპიული ინდექსით ხასიათდება. მოზრდილი ადამიანის სადღეღამისო დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 1,5 მგ/კგ-ს, მაშინ როდესაც ლიპიდური პრეპარატის უსაფრთხო დოზა დღიური შეადგენს 10 მგ/კგ-ს. ტოქსიკური გამოვლინებები წარმოდგენილია სურათზე 42.6.

ა. **ცხელება და შემცივნება:** ზოგადად, ინექციის დაწყებიდან 1-3 საათში სხეულის ტემპერატურის მომატება შემცივნებით ვლინდება. აღსანიშნავია, რომ განმეორებითი დოზების გამოყენებისას ამ რეაქციის ინტენსივობა კლებულობს. პრობლემის თავიდან აცილების მიზნით წინასწარ გამოიყენება კორტიკოსტეროიდები, ან ანტიპირეტული საშუალებები.



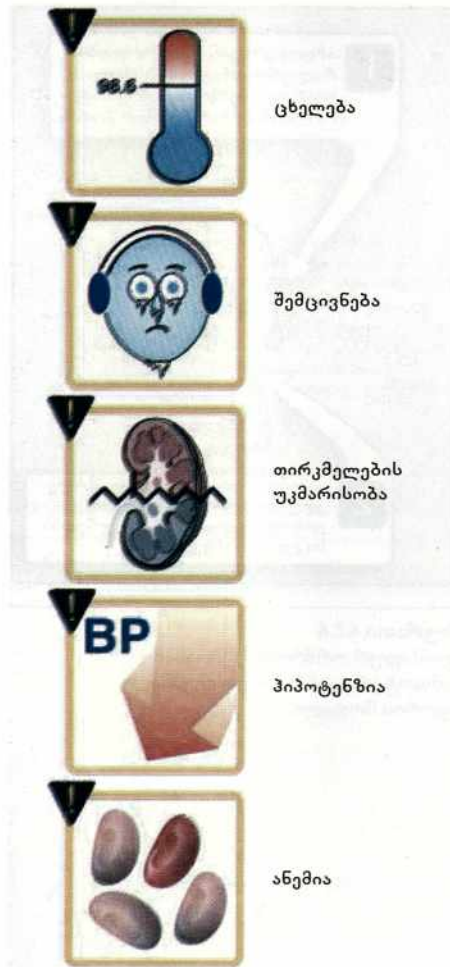
სურათი 42.4

ლიპიდურ ორპრიან მემბრანაში ამფოტერიცინ B-ს მიერ შექმნილი ფორის მოდელი.



სურათი 42.5

ამფოტერიცინ B-ს ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია. IV-ინტრავენური.



სურათი 42.6

ამფოტერიცინ B-ს არასასურველი მოვლენები.

ბ. თირკმელების დაზიანება: მიუხედავად იმისა, რომ თირკმელები წამლის მხოლოდ მცირე ნაწილს გამოყოფს, შესაძლოა, გამოვლინდეს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარისა და მილაკოვანი აპარატის ფუნქციის დაქვეითება, გაიზარდოს კრეატინინის დონე შრატში, დაქვეითდეს კრეატინინის კლირენსი და ორგანიზმიდან დაიკარგოს კალიუმი და მაგნიუმი. წამლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ თირკმელების ფუნქცია შესაძლოა, აღდგეს, თუმცა, მაღალი დოზებით გამოყენების შემთხვევაში, თირკმელების დაზიანების ნარჩენი მოვლენები აღინიშნება. წამლის სუსპენზიის ფორმაზე გადასვლა აღადგენს თირკმელების ფუნქციას, თუმცა, მაღალი დოზების გამოყენებისას კვლავ თავს იჩენს ნეფროტოქსიკური ნიშნების გამოვლენის საშიშროება. სხვა ნეფროტოქსიკური წამლები, როგორებიც არის ამინოგლიკოზიდები, ციკლოსპორინი, პენტამიდინი და ვანკომიცინი აძლიერებს აზოტემიას, რომლის სიმძიმის დაქვეითება შესაძლებელია ადეკვატური ჰიდრატაციით. ორგანიზმის ნატრიუმით დატვირთვა ფიზიოლოგიური ხსნარით და ამფოტერიცინ B-ს ლიპოსომური ფარმაცევტული ფორმის გამოყენება ამცირებს მის ნეფროტოქსიკურობას.

გ. ჰიპოტენზია: არტერიული წნევის შოკური ტიპის დაქვეითებისა და ჰოპოკალემიის განვითარების დროს აუცილებელია მკურნალობის კურსში კალიუმის დანამატების ჩართვა. სიფრთხილეა საჭირო იმ პაციენტებთან მიმართებაში, რომლებიც იღებენ დიგოქსინსა და სხვ. ისეთ პრეპარატებს, რომლებიც იწვევს კალიუმის დონის ცვლილებას.

დ. თრომბოფლებიტი: ამ პრობლემის გადასაჭრელად ინფუზიას ემატება ჰეპარინი.

ბ. სოკოს საწინააღმდეგო ანტიმეტაბოლიტები

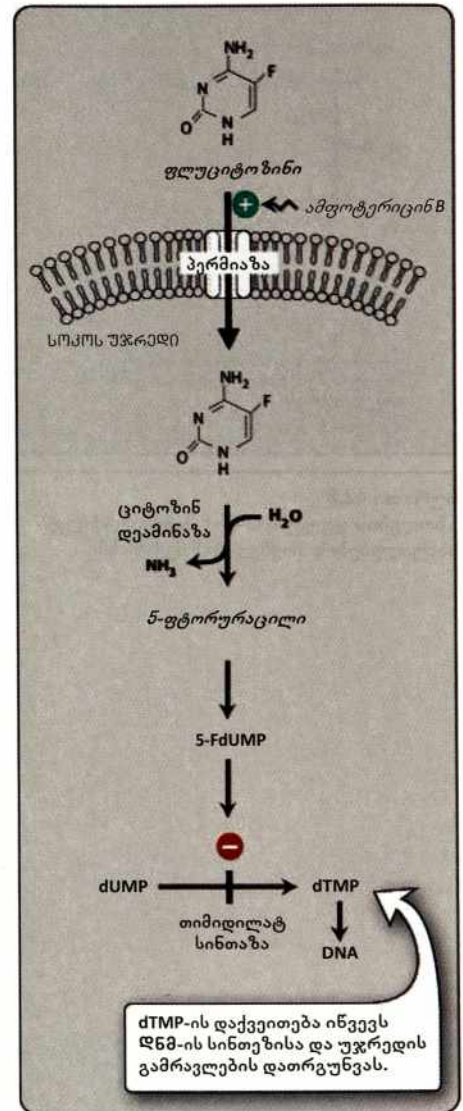
ფლუციტოზინი პირიმიდინის სინთეზური ანტიმეტაბოლიტია, რომელიც ხშირად ამფოტერიცინ B-სთან ერთად ინიშნება. ეს ორი წამალი *C. neoformans*-ითა და *C. albicans*-ით განპირობებული სისტემური მიკოზისა და მენინგიტის სამკურნალოდ გამოიყენება.

1. მოქმედების მექანიზმი: *ფლუციტოზინი* (5-FC) სოკოს უჯრედში შედის ციტოზინ-სპეციფიკური პერმეაზის მეშვეობით. ეს ფერმენტი ძუძუმწოვართა უჯრედში აღმოჩენილი არ არის. *ფლუციტოზინი* შემდგომში საფეხურებრივად გარდაიქმნება მთელ რიგ ნაერთებად, მათ შორის, 5-ფტორურაცილად და 5-ფტოროდეოქსიურიდინ 5'-მონოფოსფატად, რომლებიც ხელს უშლის ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების სინთეზს (სურათი 42.7) [შენიშვნა: ამფოტერიცინ B-ს სინერგისტული ეფექტი უჯრედის განვლადობის გაზრდასა და 5-FC-ის უჯრედში შესვლის ხელის შეწყობაში ვლინდება].

2. **სოკოს სანინალმდეგო სპექტრი:** ფლუციტოზინი ფუნგისტატურია. ქრომობლასტომიკოზის (ინვევს კანისა და კანქვეშა ინფექციების განვითარებას) სამკურნალოდ იგი იტრაკონაზოლთან ერთად ინიშნება, ხოლო კანდიდიასის, ან კრიპტოკოკოზის სანინალმდეგოდ კი ამფოტერიცინ B-თან კომბინირებულად გამოიყენება. ფლუციტოზინი, აგრეთვე, მოიხმარება *Candida*-თი განპირობებული საშარდე გზების ინფექციების სამკურნალოდ. მსგავს შემთხვევაში ფლუკონაზოლი არ ინიშნება. ფლუციტოზინის განმეორებითი მიღებისას შეიძლება განვითარდეს რეზისტენტობა.
3. **რეზისტენტობა:** რეზისტენტობა სხვადასხვა ფერმენტის, მათ შორის ფლუციტოზინის 5-ფტორურაცილად (5-FU) გარდაქმნაში მონაწილე ფერმენტების დაქვეითებით აიხსნება. მკურნალობის პერიოდში შესაძლებელია, აგრეთვე, ციტოზინის სინთეზის გაძლიერებაც. ეს გახლავთ ის ძირითადი მიზეზი, რის გამოც სოკოვანი ინფექციის სამკურნალოდ ფლუციტოზინი მონოთერაპიის სახით არ ინიშნება. მონოთერაპიასთან შედარებით, ფლუციტოზინისა და მეორე ანტიმიკოზური საშუალების ერთად გამოყენებისას რეზისტენტობის რისკი მცირდება.
4. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ 5-FC კარგად შეიწოვება. იგი ორგანიზმის თხევად გარემოში კარგად ნაწილდება და თავ-ზურგტვინის სითხეშიც ადვილად გადადის. მკურნალობის პერიოდში შესაძლებელია, სისხლში გამოვლინდეს 5-FU, რაც სავარაუდოდ, ფლუციტოზინის ბაქტერიული ფლორისმიერი მეტაბოლიზმის შედეგი უნდა იყოს. „მშობელი“ წამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან გლომერულური ფილტრაციის გზით გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებისას აუცილებელია დოზის კორექცია.
5. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** 5-FC შექცევად ნეიტროპენიას, თრომბოციტოპენიასა და ძვლის ტვინის დოზა-დამოკიდებულ დათრგუნვას იწვევს. სიფრთხილეა საჭირო იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებსაც უტარდებათ სიმსივნის სანინალმდეგო სხივური ან ქიმიოთერაპია. შესაძლოა, გამოვლინდეს ღვიძლის შექცევადი დისფუნქცია შრატის ტრანსამინაზებისა და ტუტე ფოსფატაზას მომატებით. ხშირია გართულებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ (გულისრევა, ღებინება და ფაღარათი), აგრეთვე, ვითარდება მძიმე მიმდინარეობის ენტეროკოლიტი.

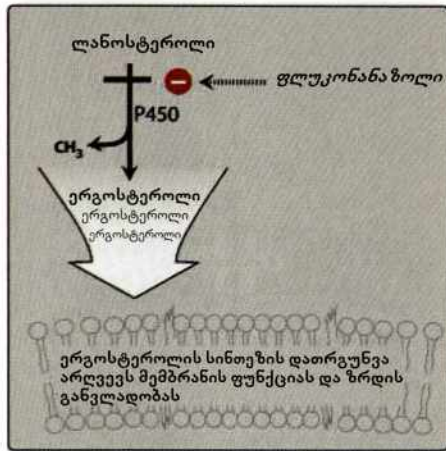
გ. აზოლური სოკოს სანინალმდეგო საშუალებები

სოკოს სანინალმდეგო აზოლები ორი ჯგუფისგან შედგება: იმიდაზოლები და ტრიაზოლები. ორივე ჯგუფს მოქმედების მსგავსი მექანიზმი და სპექტრი ახასიათებს, მაგრამ ისინი ერთმანეთისგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება ფარმაკოკინეტიკა-



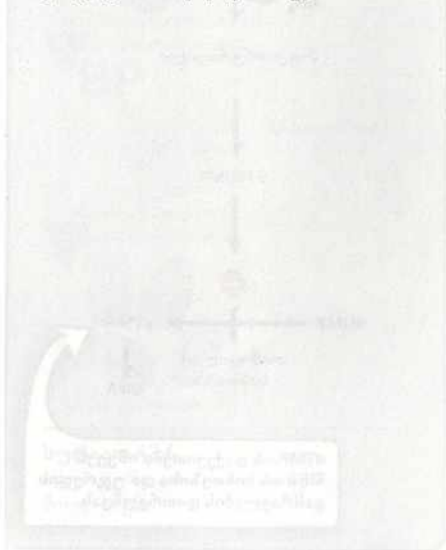
სურათი 42.7

ფლუციტოზინის მოქმედების მექანიზმი.
5-FdUMP – 5-ფტოროდეოქსიურიდინ
5'-მონოფოსფატი; dTMP – დეოქსითიმიდინ
5'-მონოფოსფატი.



სურათი 42.8

აზოლების ჯგუფის სოკოს სანინალმდეგო საშუალებების მოქმედების მექანიზმი.



სა და კლინიკური გამოყენების მიხედვით. ზოგადად, იმიდაზო-ლები კანის ინფექციების დროს ადგილობრივად გამოიყენება, მაშინ როდესაც კანისა და სისტემური ინფექციების პრო-ფილაქტიკის მიზნით ტრიაზოლები სისტემურად მოიხმარება [შენიშვნა: იმიდაზოლების ჯგუფის სოკოს სანინალმდეგო სა-შუალებები განხილულია ამ თავის იმ ნაწილში, სადაც აღწერ-ილია კანის მიკოზური ინფექციების მკურნალობა]. სოკოს სან-ინალმდეგო ტრიაზოლებს ეკუთვნის ფლუკონაზოლი, იტრა-კონაზოლი, პოსაკონაზოლი და ვორიკონაზოლი.

ექტოკონაზოლი სისტემური მიკოზის სამკურნალო პირვე-ლი აზოლია.

1. მოქმედების მექანიზმი: აზოლები ძირითადად ფუნგი-სტატურია. ისინი აინჰიბირებს C-14 ალფადემეთილაზას (ციტოქრომ P450 [CYP450] ფერმენტი), რითიც ხელს უშლის ლანოსტეროლის გარდაქმნას ერგოსტეროლად (სოკოს მემ-ბრანის ძირითადი სტეროლი; სურათი 42.8). ერგოსტერო-ლის ბიოსინთეზის ინჰიბირება იწვევს მემბრანის სტრუქ-ტურისა და ფუნქციის დარღვევას, რის შედეგადაც სოკოს უჯრედის ზრდა ფერხდება.

2. რეზისტენტობა: კლინიკურ პრაქტიკაში საკმაოდ მნიშ-ვნელოვანი პრობლემაა აზოლების მიმართ რეზისტენტობა, განსაკუთრებით იმუნოკომპრომეტირებულ პაციენტებში (აივ-ინფიცირებულები ან რომელთაც აღენიშნებათ ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია). რეზისტენტობის მექანიზმია C-14 ალფადემეთილაზას გენის მუტაცია, რის გამოც მცირ-დება აზოლების შეკავშირების ადგილები. გარდა ამისა, სოკოს ზოგიერთი შტამი აზოლების გამომამძევებელი უნარ-ითაც ხასიათდება.

3. წამალთშორისი ურთიერთქმედება: აზოლების ყველა კომპონენტი სხვადასხვა ხარისხით თრგუნავს ღვიძლის CYP450-ის 3A4 იზოფერმენტების ოჯახს. იზოფერმენტე-ბის სუბსტრატებით თანმხლები მკურნალობისას იზრდება წამლის კონცენტრაცია, აგრეთვე, ტოქსიკურობის რისკი. ზოგიერთი აზოლი, მათ შორის იტრაკონაზოლი და ვორიკო-ნაზოლი CYP450-ის 3A4 იზოფერმენტით მეტაბოლიზდება. ამდენად, CYP450-ის ინჰიბიტორები (მაგ.: რიტონავირი) და ინდუქტორები (მაგ.: რიფამპინი) განაპირობებს აზოლების მახასიათებელი არასასურველი მოვლენების გახშირებას ან მკურნალობის არაფექტურობას.

4. უკუჩვენება: აზოლები ტერატოგენულია, ამდენად ისი-ნი არ გამოიყენება ორსულობისას, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც პოტენციური სარგებელი აღემატება რისკს.

დ. ფლუკონაზოლი

ფლუკონაზოლი ტრიაზოლების პირველი პრეპარატია. ტრი-აზოლებს შორის მას ყველაზე ნაკლები აქტივობა ახასიათებს,

მისი მოქმედების სპექტრი შეზღუდულია და მოიცავს საფუარისა და ზოგიერთ დიმორფულ სოკოებს. *ფლუკონაზოლი* არ გამოიყენება ასპერგილოზისა ან ზიგომიკოზის სამკურნალოდ. ის ძალზე აქტიურია *Cryptococcus neoformans* და *Candida*-ს ზოგიერთი სახეობის, მათ შორის, *C.albicans* და *C.parapsilosis* მიმართ. რეზისტენტობა მეტად მნიშვნელოვანია, განსაკუთრებით სხვა სახეობების მიმართ, როგორებიც არის *C.krusei* და *C.glabrata*. *ფლუკონაზოლი* ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში ინიშნება, რეციპიენტის სოკოვანი ინფექციისაგან დაცვის მიზნით. *ფლუკონაზოლი* *Cryptococcus neoformans*-ის, კანდიდემიის და კოკიდიოიდომიკოზის სამკურნალო არჩევის პირველი რიგის პრეპარატია. ეულვოვაგინალური კანდიდიოზის სამკურნალოდ *ფლუკონაზოლი* ორალურად ინიშნება, ჩვეულებრივ, ერთჯერადი დოზით. არსებობს *ფლუკონაზოლის*, როგორც ორალური ისე, ინტრავენური ფორმები. ორალური მიღებისას იგი კარგად შეიწოვება და ორგანიზმის სითხესა და ქსოვილებში ფართოდ ნაწილდება. ნაწლის უდიდესი ნაწილი შარდთან ერთად გამოიყოფა უცვლელი სახით, ამიტომ თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებისას იგი დაბალი დოზით ინიშნება. *ფლუკონაზოლის* ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია: გულისრევა, ღებინება, თავის ტკივილი და გამონაყარი კანზე. შესაძლოა, ალინიშნებოდეს ჰეპატოტოქსიკურობაც, რის გამოც, პრეპარატი სიფრთხილით გამოიყენება ღვიძლის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში.

ე. იტრაკონაზოლი

იტრაკონაზოლი სინთეზური ტრიაზოლია, რომელსაც *ფლუკონაზოლთან* შედარებით, სოკოს სანინალმდეგო მოქმედების ფართო სპექტრი ახასიათებს. *იტრაკონაზოლი* ბლასტომიკოზის, სპოროტრიქოზის, პარაკოკიდიოიდომიკოზისა და ჰისტოპლაზმოზის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. ახალი და უფრო ეფექტური საშუალებების ხელმისაწვდომობის გამო, იგი იშვიათად გამოიყენება *Candida* და *Aspergillus*-ის სახეობით გამოწვეული ინფექციების სამკურნალოდ. ამჟამად არსებობს *იტრაკონაზოლის* ორი პერორალური ფორმა: კაფსულები და ორალური ხსნარი. ორალური კაფსულები საკვებთან ერთად მიიღება, შენოვის გაზრდის მიზნით იდეალურია მათი მიღება მუცელის ღრუების სასმელთან ერთად და პირიქით, ორალური ხსნარის მიღება სასურველია მშვიდ მდგომარეობაში, ვინაიდან, საკვები ამცირებს პრეპარატის შეწოვას. ნაწალი კარგად ნაწილდება უმრავლეს ქსოვილში, მათ შორის, ძვალსა და ცხიმოვან ქსოვილებში. *იტრაკონაზოლი* მნიშვნელოვნად მეტაბოლიზდება ღვიძლში, მისი არააქტიური მეტაბოლიტები შარდთან და ფეკალიებთან ერთად გამოიყოფა. არასასურველი მოვლენებია: გულისრევა და ღებინება, გამონაყარი (განსაკუთრებით იშვიათი სისტემის ფუნქციის დაქვეითების დროს), ჰიპოკალემია, ჰიპერტენზია, შეშუპება და თავის ტკივილი. შესაძლოა, გამოვლინდეს ჰეპატოტოქსიკურობა, განსაკუთრე-



ფურათი 42.2

სოკოვანი ინფექციის საინჟინერო საშუალებები

ბით იმ შემთხვევაში თუ მასთან ერთად ღვიძლზე მოქმედი სხვა ნამლებიც ინიშნება. იტრაკონაზოლს ახასიათებს უარყოფითი ინოტროპული ეფექტი, რის გამოც არ ინიშნება პარკუჭების დისფუნქციის დროს – გულის უკმარისობისას.

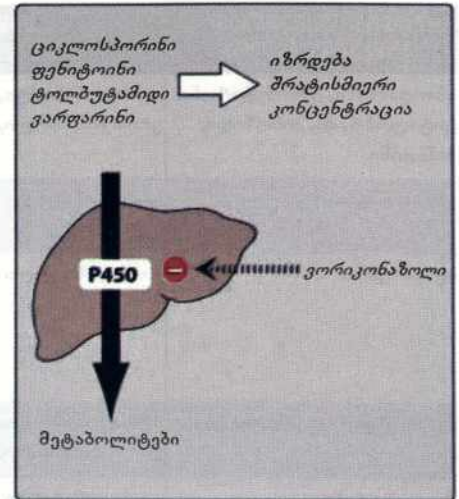
ვ. პოსაკონაზოლი

პოსაკონაზოლი სინთეზური ტრიაზოლია. მას *ინტრაკონაზოლის* მსგავსი მოქმედების ფართო სპექტრი ახასიათებს. არსებობს მისი ორალური სუსპენზია, ორალური ტაბლეტები და ინტრავენური ფორმა. *პოსაკონაზოლს* უნიშნავენ ძლიერ იმუნომაკომპრომეტირებელ პაციენტებს *Candida* და *Aspergillus*-ით გამონეული ინვაზიური ინფექციების მკურნალობისა და პროფილაქტიკის მიზნით. მოქმედების ფართო სპექტრის გამო, *პოსაკონაზოლი* გამოიყენება *Scedosporium* და *Zygomycetes*-ით გამონეული ინვაზიური სოკოვანი ინფექციების სამკურნალოდ. *პოსაკონაზოლს* დაბალი ორალური ბიოშელწევადობა ახასიათებს და მიიღება საკვებთან ერთად. *პოსაკონაზოლი* ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით გამოირჩევა, მაგრამ ნაწლავში მისი შეწოვის პროცესი გაჯერებადია, ამიტომ სუსპენზიას ნიშნავენ დღეში ორჯერ, ტაბლეტებს კი, დღეში ერთხელ. აზოლებისგან განსხვავებით, *პოსაკონაზოლის* ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმი არ არის დამოკიდებული CYP450-ზე, რადგან მისი ელიმინაცია გლუკურონიზაციის გზით მიმდინარეობს. ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები (გულისრევა, ღებინება და ფაღარათი) და თავის ტკივილი. სხვა აზოლების მსგავსად, *პოსაკონაზოლი* პლაზმაში ღვიძლის ტრანსამინაზების მატებას იწვევს. *პოსაკონაზოლის* ორალურ აბსორბციას ამცირებს კუჭის pH-ზე მოქმედი ნამლები (მაგ.: წყალბად ტუმბოს ინჰიბიტორები), ამდენად ისინი პაციენტმა ერთად არ უნდა მიიღოს. *პოსაკონაზოლი* CYP3A4-ს პოტენციური ინჰიბიტორია, შესაბამისად, უკუნაჩვენებია ზოგიერთი ნამლის მასთან კომბინირებულად გამოყენება (მაგ.: ჭვავის რქის ალკალოიდები, ატორვასტატინი, ციტალოპრამი, რისპერიდონი, პიმოზიდი და ქინიდინი).

ზ. ვორიკონაზოლი

ვორიკონაზოლი ფლუკონაზოლის მსგავსი სინთეზური ტრიაზოლია. იგი გარკვეული უპირატესობებით ხასიათდება, კერძოდ, *ვორიკონაზოლს* სოკოს საინჟინერო საშუალებების ფართო სპექტრით გამოირჩევა. გარდა ამისა, ხელმისაწვდომია მისი როგორც ინტრავენური ისე, ორალური ფორმები. *ვორიკონაზოლმა* ჩაანაცვლა ინვაზიური ასპერგილოზის სამკურნალო არჩევის პრეპარატი *ამფოტერიცინ B*. *ვორიკონაზოლი* ინვაზიური კანდიდიასის, აგრეთვე, *S. apiospermum* და *Fusarium*-ის შტამებით განპირობებული სერიოზული ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება. *ვორიკონაზოლი* მაღალი ორალური ბიოშელწევადობითა და ქსოვილებში კარგი პენეტრაციის უნარით გამოირჩევა. მისი ელიმინაცია უპირატესად ციტოქრომ P450

ფერმენტების მეშვეობით მიმდინარეობს. *ვორიკონაზოლს* ახასიათებს არახაზოვანი კინეტიკა და მის ფარმაცოკინეტიკაზე გავლენას ახდენს სხვა ნამლები და ინდივიდის ფარმაცოგენო-მური ვარიაბელობა, განსაკუთრებით CYP450 2C19 პოლიმორფიზმი. მას აზოლების მსგავსი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს. მაღალი დოზებით გამოყენებისას ინვეს მხედველობით და სმენით ჰალუცინაციებს, ამასთანავე, იზრდება ჰეპატოტქსიკურობის რისკიც. *ვორიკონაზოლი* CYP2C19, 2C9 და 3A4 იზოფერმენტების სუბსტრატი და, იმავდროულად, ამ იზოფერმენტების ინჰიბიტორია. აღნიშნული ფერმენტების ინჰიბიტორებმა და ინდუქტორებმა შესაძლოა, გავლენა მოახდინოს *ვორიკონაზოლის* პლაზმურ კონცენტრაციაზე, რაც განაპირობებს ტოქსიკურობას ან ნამლის ეფექტის დაქვეითებას. ამასთანავე, *ვორიკონაზოლი* მოქმედებს აღნიშნული ფერმენტების სუბსტრატი ნამლების ეფექტებზე (სურათი 42.9). მნიშვნელოვანი ნამალთაშორისი ურთიერთქმედების გამო, *ვორიკონაზოლი* არ ინიშნება სხვადასხვა ნამალთან (მაგ.: *რიფამპინი*, *რიფაბუტინი*, *კარბამაზეპინი* და *თრიმლის პრეპარატები*) ერთად. **სურათებზე 42.10 და 42.11** წარმოდგენილია აზოლების ჯგუფის სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები.



სურათი 42.9
ციტოქრომ P450-ის ინჰიბირების გამო, *ვორიკონაზოლი* აძლიერებს სხვა ნამლების ტოქსიკურობას.

თ. ექინოკანდინები

ექინოკანდინები აინჰიბირებს $\beta(1,3)$ -D-გლუკანის წარმოქმნას, ამიტომ ხელს უშლის სოკოს უჯრედის კედლის სინთეზს. ეს ინვეს უჯრედის ლიზისა და კვდომას. *კასპოფუნგინი*, *მიკაფუნგინი* და *ანიდულაფუნგინი* ინტრავენუზად, დღეში ერთჯერადი დოზით ინიშნება. *მიკაფუნგინი* ერთადერთი ექი-

	ფლუკონაზოლი	იტრაკონაზოლი	ვორიკონაზოლი	პოსაკონაზოლი
მოქმედების სპექტრი	+	++	+++	++++
ორგანიზმში შეყვანის გზა	ორალური, IV	ორალური	ორალური, IV	ორალური, IV
ორალური ბიოშელწვევალობა (%)	95	55 (ხსნარი)	96	ვარიებელური
საკვების ან კუჭის pH ზეგავლენა	არა	დიახ	არა	დიახ
ცილებთან ბმის უნარი (%)	10	99	58	99
ელიმინაციის ძირითადი გზა	თირკმელი	ღვიძლის CYP3A4	ღვიძლის CYP2C19, 2C9, 3A4	ღვიძლისმიერი გლუკურონიზაცია
ციტოქრომ P450 ფერმენტების ინჰიბირება	CYP3A4, 2C9, 2C19	CYP3A4, 2C9	CYP2C19, 2C9, 3A4	CYP3A4
$t_{1/2}$ (საათებში)	25 საათი	30-40 საათი	დოზა-დამოკიდებული	20-66 საათი
ცნს-ში პენეტრაცია	დიახ	არა	დიახ	დიახ
აქტიური ნამლის თირკმლისმიერი ექსკრეცია (%)	>90	<2	<2	<2
ნამლის თერაპიული მონიტორინგის საჭიროება	არა	დიახ (ეფექტურობა)	დიახ (ეფექტურობა და უსაფრთხოება)	დიახ (ეფექტურობა)

სურათი 42.10

ტრიაზოლური სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები. IV-ინტრავენური

ურთიერთქმედებაში მონაწილე წამალი	წამალი	გავლენა წამალზე	ურთიერთქმედების ძირითადი კლინიკური გამოვლინება
ამოდარონი, დრონედარონი, ციტალოპრამი, პიმოზიდი, ქინიდინი	იტრაკონაზოლი, ფლუკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი*	↑ გავლენას ახდენს მონაწილე წამალზე	QT ინტერვალის გახანგრძლივება, ტორსადეს დე პოინტეს განვითარების რისკი
კარბამაზეპინი	ვორიკონაზოლი	↓ გავლენა ვორიკონაზოლზე	ვორიკონაზოლის არაეფექტურობის მკურნალობა
ეფავირენზი	ვორიკონაზოლი	↓ გავლენა ვორიკონაზოლზე	ვორიკონაზოლის უეფექტურობის მკურნალობა
		↑ გავლენა ეფავირენზზე	ეფავირენზის ტოქსიკურობის რისკი
ჭვავის რქის ალკალოიდები	იტრაკონაზოლი, ფლუკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი*	↑ გავლენა ჭვავის რქის ალკალოიდებზე	ერგოტიზმი
ლოვასტატინი, სიმვასტატინი	იტრაკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი	↑ გავლენა HMGCoA რედუქტაზას ინჰიბიტორზე	რადიომიოლიზის რისკი
მიდაზოლამი, ტრიაზოლამი	იტრაკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი	↑ ბენზოდიაცეპინების გავლენა	ძილიანობა
ფენიტოინი	ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი	↓ გავლენა ვორიკონაზოლზე ↓ პოსაკონაზოლზე	არაეფექტური მკურნალობა
		↑ ფენიტოინის გავლენა	ნისტაგმი, ატაქსია
რიფაბუტინი	ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი	↓ ვორიკონაზოლის გავლენა	ნარუმატებელი მკურნალობა ვორიკონაზოლით
		↑ რიფაბუტინის გავლენა	უვეიტი
რიფამპიცინი (რიფამპინი)	ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი	↓ ვორიკონაზოლის გავლენა	ნარუმატებელი მკურნალობა ვორიკონაზოლით
რიტონავირის მაღალი დოზა (400 მგ დღეში ორჯერ)	ვორიკონაზოლი	↓ ვორიკონაზოლის გავლენა	ნარუმატებელი მკურნალობა ვორიკონაზოლით
ვინკრისტინი, ვინბლასტინი	იტრაკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი	↑ ვინკა ალკალოიდების გავლენა	ნეიროტოქსიკურობა
სიროლიმუსი	ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი	↑ სიროლიმუსის გავლენა	სიროლიმუსის ტოქსიკურობის რისკი

სურათი 42.11

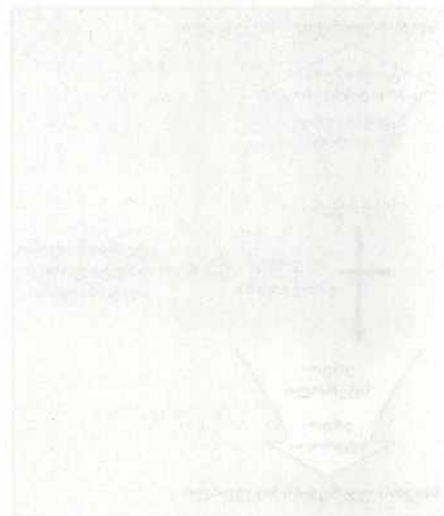
აზოლების სიცოცხლისთვის საშიში მთავარი წამალთშორისი ურთიერთქმედებები. †-ნიშნავს მატებას. †-ნიშნავს დაქვეითებას.

*-როდესაც წამალთშორისი ურთიერთქმედება აღწერილია მხოლოდ ერთი ტრიაზოლისთვის, უკუჩვენება ვრცელდება სხვა პრეპარატებზეც.

ნოკანდინია, რომელიც არ საჭიროებს დამტკიცრთავი დოზით დანიშვნას. ექინოკანდინები აქტიურია *Aspergillus* და უმრავლესი *Candida*-ს, მათ შორის აზოლებზე რეზისტენტული სახეობების მიმართ. მიუხედავად ამისა, სოკოს სხვა სახეობის მიმართ იგი მინიმალური აქტივობით ხასიათდება. პაციენტები კარგად იტანენ სამივე წამალს. ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია: ცხელება, გამონაყარი, გულისრევა და ინფუზიის ადგილას ფლებიტის განვითარება. სწრაფი ინფუზიისას, შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰისტამინის მსგავსი რეაქცია (ჰიპერემია).

1. **კასპოფუნგინი:** *კასპოფუნგინი* ექინოკანდინების ჯგუფის პირველი პრეპარატია. *კასპოფუნგინი* კანდიდიასის, მათ შორის კანდიდემიის სამკურნალო არჩევის პირველი რიგის პრეპარატია. ასპერგილოზის სამკურნალოდ *კასპოფუნგინი* მხოლოდ *ამფოტერიცინ B*-ს ან აზოლების აუტანლობის შემთხვევაში ინიშნება. თირკმელების უკმარისობის დროს *კასპოფუნგინის* დოზის კორექცია საჭირო არ არის, თუმცა, ღვიძლის საშუალო ხარისხით გამოხატული უკმარისობისას საჭიროა დოზის რეგულირება. CYP450 ფერმენტების ინდუქტორებთან (მაგ.: რიფამპინი) ერთად დანიშვნისას *კასპოფუნგინის* დოზა უნდა გაიზარდოს. არ შეიძლება *კასპოფუნგინისა* და *ციკლოსპორინის* ერთად გამოყენება, ვინაიდან, ამ შემთხვევაში მაღლდება ღვიძლის ტრანსამინაზების დონე.

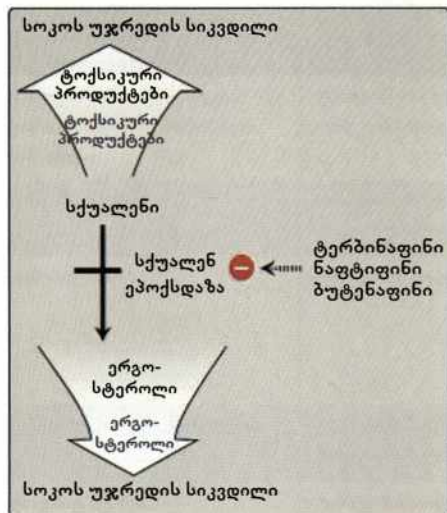
2. **მიკაფუნგინი და ანიდულაფუნგინი:** *მიკაფუნგინი* და *ანიდულაფუნგინი* სოკოს სანინალმდეგო საშუალებების – ექინოკანდინების ჯგუფის ახალი მედიკამენტებია. *მიკაფუნგინი* და *ანიდულაფუნგინი* ინვაზიური კანდიდიასის, მათ შორის, კანდიდემიის სამკურნალო პირველი რიგის არჩევის პრეპარატებია. *მიკაფუნგინი* ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის შემდეგაც ინიშნება (*Candida*-თი განპირობებული ინფექციის პროფილაქტიკის მიზნით). თირკმელებისა და ღვიძლის მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის უკმარისობის დროს *მიკაფუნგინის* და *ანიდულაფუნგინის* დოზის ცვლილება საჭირო არ არის. *ანიდულაფუნგინი* შესაძლოა, დაინიშნოს ღვიძლის მძიმე ხარისხის უკმარისობის დროსაც, რაც შეეხება *მიკაფუნგინს*, ამჟამად არ არსებობს საკმარის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მონაცემები მისი გამოყენების თაობაზე. ისინი ციტოქრომ P450-ს სუბსტრატები არ არის, ამიტომ მათ არ ახასიათებს წამალთშორისი ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება.



III. კანის მიკოზური ინფექციის სამკურნალო საშუალებები

კანის ინფექციების გამომწვევ, ობის მსგავს სოკოებს დერმატოფიტები ეწოდება. *tinea* (ლიქენით გამოწვეული) ინფექციების კლასიფიკაცია ხდება დაზიანებული ადგილის მიხედვით (მაგ.: *tinea pedis*, რაც ნიშნავს ფეხის ინფექციას). ყველაზე ხშირი დერმატომიკოზები (მაგ.: *tinea* ინფექციები) კანზე წითელი რგოლის ან მრგვალი ლაქის (ნათელი ცენტრით) სახით ვლინდება, ამიტომ ხშირად მას „მრგვალ ჭიას“, ან „მკრეჭელ ლიქენსაც“ უწოდებენ. ეს მცდარი სახელია, რადგან ამ დაავადებას იწვევს სოკოები და არა ჭიები. ძირითადად, კანის ინფექციებს განაპირობებს სოკოს სამი სახეობა: *Trichophyton*, *Microsporum* და *Epidermophyton*. კანის მიკოზების სამკურნალო საშუალებები მოცემულია **სურათზე 42.1**.





სურათი 42.12

სქულენეპოქსიდაზას ინჰიბიტორების მოქმედების მექანიზმი.

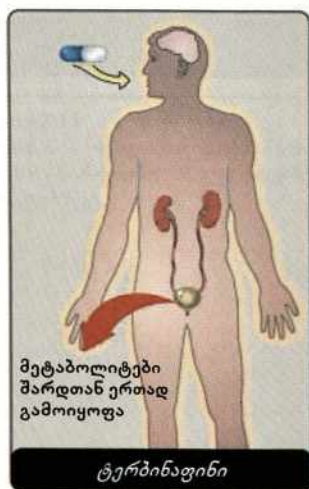
ა. სქულენ ეპოქსიდაზას ინჰიბიტორები

ეს საშუალებები თრგუნავს სქულენ ეპოქსიდაზას, ამიტომ აინჰიბირებს სოკოს უჯრედის მემბრანის მნიშვნელოვანი კომპონენტის ერგოსტეროლის ბიოსინთეზს (სურათი 42.12). სქულენის ტოქსიკური რაოდენობით დაგროვება ზრდის სოკოს უჯრედების მემბრანის განვლადობას და იწვევს უჯრედის სიკვდილს.

1. **ტერბინაფინი:** ორალური ტერბინაფინი დერმატოფიტოზების, კერძოდ, ონიქომიკოზის (ფრჩხილის სოკოვანი ინფექცია) სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. მას პაციენტები კარგად იტანენ. იგი ინიშნება ხანმოკლე კურსით. ტერბინაფინი იტრაკონაზოლსა და გრიზოფლუვინზე უფრო მაღალი ეფექტურობით ხასიათდება. მკურნალობის ხანგრძლივობა 3 თვეა, თუმცა, გრიზოფლუვინის კურსთან შედარებით, ეს გაცილებით ხანმოკლე პერიოდია. ორალური ტერბინაფინი tinea capitis (სკალპის ინფექცია) სამკურნალოდაც გამოიყენება [შენიშვნა: tinea capitis სამკურნალოდ გამოიყენება სოკოს საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები (გრიზოფლუვინი, ტერბინაფინი, იტრაკონაზოლი), რადგან ამ შემთხვევაში არაეფექტურია სოკოს საწინააღმდეგო ადგილობრივი საშუალებების მოხმარება]. ადგილობრივად ტერბინაფინი (1% კრემი, გელი ან ხსნარი) გამოიყენება tinea pedis, tinea corporis და tinea cruris (საზარდულის ინფექცია) დროს. მკურნალობის ხანგრძლივობა ჩვეულებრივ 1 კვირაა.

ა. **სოკოს საწინააღმდეგო სპექტრი:** ტერბინაფინი აქტიურია Trichophyton-ის მიმართ. ის ასევე შესაძლოა, ეფექტური იყოს Candida, Epidermophyton და Scopulariopsis შემთხვევაში, თუმცა, აღნიშნული პათოგენებით გამოწვეული კლინიკური ინფექციების მკურნალობისას მისი ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

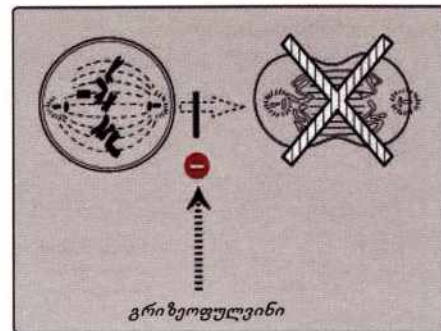
ბ. **ფარმაკოკინეტიკა:** ხელმისაწვდომია ტერბინაფინის ორალური და ადგილობრივი ფორმები. ღვიძლში პრესისტემური ელიმინაციის გამო, მისი ბიომედიკალინობა მხოლოდ 40%-ია. ტერბინაფინის ცილებთან ბმის მაღალი უნარი ახასიათებს და იგი კანში, ფრჩხილებსა და ცხიმოვან ქსოვილში გროვდება. ტერბინაფინი რძესთან ერთად გამოიყოფა, ამიტომ ლაქტაციის პერიოდში ამ პრეპარატის გამოყენება დაუშვებელია. ქსოვილებიდან მისი ნელ-ნელა გამოთავისუფლება ნახევარდაშლის პერიოდს 200-400 საათამდე ახანგრძლივებს. ორალურად მიღებული ტერბინაფინი ზოგიერთი CYP450 იზოფერმენტის ზეგავლენით ინტენსიურად მეტაბოლიზდება, ორგანიზმიდან გამოიყოფა ძირითადად შარდთან ერთად (სურათი 42.13). ნაშალი არ ინიშნება თირკმელებისა და ღვიძლის გამოხატული უკმარისობისას.



სურათი 42.13

ტერბინაფინის ორგანიზმიდან გამოყოფის გზა და ელიმინაცია.

გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ტერბინაფინის ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება (გულისრევა, დისპეპსია და ფაღარათი), თავის ტკივილი და გამონაყარი. ასევე აღინიშნება მხედველობის დარღვევა, გემოს შეცვლა, ღვიძლის ფერმენტების დონის მატება შრატში. ტერბინაფინი CYP450 2D6 იზოფერმენტების ინჰიბიტორია, ამდენად იზოფერმენტების სუბსტრატებით თანმხლები მკურნალობა ზრდის ამ საშუალებებით გამოწვეული არასასურველი მოვლენების რისკს.



სურათი 42.14

გრეოფულვინის მიერ მიტოზის ინჰიბირება.

2. ნაფტიფინი: ნაფტიფინი აქტიურია Trichophyton, Microsporum და Epidermophyton-ის მიმართ. ნაფტიფინის 1%-იანი მალამო და გელი ინიშნება tinea corporis, tinea cruris და tinea pedis სამკურნალოდ. მკურნალობის ხანგრძლივობა ჩვეულებრივ 2 კვირაა.

3. ბუტენაფინი: ბუტენაფინი აქტიურია Trichophyton rubrum, Epidermophyton და Malassezia-ის მიმართ. ნაფტიფინის მსგავსად, ბუტენაფინის 1%-იანი მალამო გამოიყენება tinea ინფექციების ადგილობრივი მკურნალობისთვის.

ბ. გრიზეოფულვინი

გრეოფულვინი იწვევს მიტოზის თითისტარის დაზიანებასა და სოკოს უჯრედის მიტოზის ინჰიბირებას (სურათი 42.14). ფრჩხილების დერმატოფიტური ინფექციის დროს გრიზეოფულვინი ამჟამად ჩანაცვლებულია ორალური ტერბინაფინით, თუმცა, სკალპისა და თმის დერმატოფიტოზების სამკურნალოდ კვლავ გრიზეოფულვინი ინიშნება. გრიზეოფულვინი ფუნგისტატურია და ხანგრძლივ გამოყენებას საჭიროებს (მაგ.: ონიქომიკოზებისთვის 6-12 თვე). მკურნალობის ხანგრძლივობა დაზიანებული უბნების ჯანმრთელი კანით ან ფრჩხილებით ჩანაცვლების სიჩქარეზე დამოკიდებულია. მისი კრისტალური პრეპარატები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ადეკვატურად შეიწოვება. ნაშალი კონცენტრირდება კანში, თმაში, ფრჩხილსა და ცხიმოვან ქსოვილში. გრიზეოფულვინი ციტოქრომ P450-ის ინდუქტორია. იგი სხვა ნაშლების (მათ შორის, ანტიკოაგულანტების) მეტაბოლიზმსაც აძლიერებს. გრიზეოფულვინი არ უნდა გამოიყენებოდეს ორსულებმა და იმ პაციენტებმა, რომლებსაც პორფირია აღენიშნებათ.

გ. ნისტატინი

ნისტატინი პოლიენური ანტიბიოტიკია, ამიტომ იგი სტრუქტურულად, ქიმიურად, მოქმედებისა და რეზისტენტობის მექანიზმებით ამფოტერიცინ B-ს მსგავსია. ნისტატინი გამოიყენება Candida-თი გამოწვეული კანისა და პირის ღრუს ინფექციის სამკურნალოდ. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ნისტატინი თითქმის არ შეიწოვება, პარენტერალურად კი არ მოიხმარე-



სურათი 42.12

სეპტალენი აქტიურობს ინჰიბიტორების მოქმედების მექანიზმს.



სურათი 42.13

ტერმინალიზაცია აქტიურობს ინჰიბიტორების მოქმედების მექანიზმს.

ბა სისტემური ტოქსიკურობის გამო (მწვავე ინფუზია-დამოკიდებული არასასურველი მოვლენები და ნეფროტოქსიკურობა). ოროფარინგეალური კანდიდიოზის (სტომატიტი) დროს, იგი ორალურად ინიშნება (დალეჩვა და ჩაყლაპვა, ან დალეჩვა და გადმოფურთხება), ვულვოვაგინალური კანდიდიოზის დროს ინტრავაგინალურად, კანის კანდიდიოზის დროს კი ადგილობრივად. ორალური მილებიდან იშვიათად აღინიშნება არასასურველი მოვლენები, ზოგჯერ შესაძლოა, გამოვლინდეს გულისრევა და ღებინება. ადგილობრივმა და ვაგინალურმა ფორმებმა შეიძლება, გამოიწვიოს კანისა და ლორწოვანი გარსის გაღიზიანება.

დ. იმიდაზოლები

იმიდაზოლები აზოლების ნაწარმებია. მათ ეკუთვნის ბუტოკონაზოლი, კლოტრიმაზოლი, ეკონაზოლი, კეტოკონაზოლი, მიკონაზოლი, ოქსიკონაზოლი, სერტაკონაზოლი, სულკონაზოლი, ტერკონაზოლი და ტიოკონაზოლი. ამ ჯგუფის ყველა პრეპარატი ადგილობრივად გამოიყენება. Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton, Candida და Malassezia მიმართ მათ განსხვავებული აქტივობა ახასიათებს. იმიდაზოლების ადგილობრივი ფორმები გამოიყენება tinea corporis, tinea cruris, და tinea pedis-თი განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ, ასევე ოროფარინგეალური და ვულვოვაგინალური კანდიდიოზის დროს. ადგილობრივი მოხმარება ასოცირებულია კონტაქტური დერმატიტთან, ვულვის გაღიზიანებასა და შეშუპებასთან. სტომატიტის სამკურნალოდ ხელმისაწვდომია კლოტრიმაზოლის სანუნნი ტაბლეტები (ლოზენგე) და მიკონაზოლის ბუკალური ტაბლეტები. წლების განმავლობაში ორალური კეტოკონაზოლი გამოიყენებოდა სოკოვანი სისტემური ინფექციების სამკურნალოდ, თუმცა ღვიძლის დაზიანებისა და თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის გამონევის უნარის, აგრეთვე, არასასურველი ნამალთშორისი ურთიერთქმედების გამო, იგი ამჟამად იშვიათად მოიხმარება.

ე. ციკლოპიროქსი

ციკლოპიროქსი აინჰიბირებს სოკოს კედლისთვის აუცილებელი ელემენტების ტრანსპორტს, აგრეთვე, მემ-ის, რნმ-ისა და ცილების სინთეზს. ციკლოპიროქსი აქტიურია Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum, Candida და Malassezia-ს მიმართ. არსებობს მისი სხვადასხვა ფარმაცევტული ფორმა – ციკლოპიროქსის 1%-იანი შამპუნი გამოიყენება სეპორეული დერმატიტის სამკურნალოდ; Tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, კანის კანდიდიოზის და tinea versicolor-ის სამკურნალოდ კი, ციკლოპიროქსის 0.77%-იანი მალამო, გელი ან სუსპენზია ინიშნება.

ვ. ტოლნაფტატი

ტოლნაფტატი იწვევს ჰიფების დეფორმაციას და აჩერებს მიცელიუმის ზრდას სამიზნე სოკოზე. ტოლნაფტატი აქტიურია

Epidermophyton, Microsporium და Malassezia-ით გამოწვეული ქერტლის მიმართ [შენიშვნა: ტოლნაფტატი არ არის ეფექტური Candida-ს მიმართ]. ტოლნაფტატი გამოიყენება Tinea pedis, tinea cruris და tinea corporis სამკურნალოდ. იგი ხელმისაწვდომია 1%-იანი ხსნარის, მალამოსა და ფხვნილის სახით.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

42.1. ქვემოთ ჩამოთვლილი სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებებიდან, რომელი ინვესს თირკმელების უკმარისობას?

- ა. ფლუკონაზოლი;
- ბ. ამფოტერიცინი B;
- გ. იტრაკონაზოლი;
- დ. პოსაკონაზოლი.

სწორი პასუხია ბ: ნეფროტოქსიკურობა ასოცირებულია ამფოტერიცინი B-სთან. ფლუკონაზოლი არ ინვესს თირკმელების უკმარისობას, მაგრამ თირკმელების უკმარისობის დროს საჭიროა მისი დოზის ცვლილება. იტრაკონაზოლი და პოსაკონაზოლი ღვიძლში მეტაბოლიზდება და მათი გამოყენებისას ნეფროტოქსიკურობა არ ვითარდება.

42.2. 55 წლის ქალბატონმა მიმართა კლინიკას ჩივილებით: სუნთქვის გახშირება, ცხელება და სისუსტე. ანამნეზში აღნიშნავს, რომ 3 თვის წინ მას დაუდგინდა ძუძუს კიბო. ამჟამად უტარდება ქიმიოთერაპიის კურსი. გულმკერდის რენტგენოგრაფიული კვლევის მიხედვით საეჭვოა პნევმონია, სასუნთქი გზების კულტურის კვლევით კი დადგინდა პნევმონიის გამომწვევი – *Aspergillus fumigatus*. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელი უნდა დაენიშნოს ამ პაციენტს?

- ა. ვორიკონაზოლი;
- ბ. ფლუკონაზოლი;
- გ. ფლუციტოზინი;
- დ. კეტოკონაზოლი.

სწორი პასუხია ა: ვორიკონაზოლი ასპერგილოზის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. სხვადასხვა კვლევით დადგინდა მისი უპირატესობა სხვა ნამლებთან შედარებით, მათ შორის, ამფოტერიცინ B-სთან შედარებით. *in vitro* კვლევებით არ არის დადასტურებული ასპერგილოზის დროს ფლუკონაზოლის, ფლუციტოზინის და კეტოკონაზოლის ეფექტურობა და ამდენად მათი გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

42.3. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელი წამლის გამოყენება არ შეიძლება პარკუჭოვანი დისფუნქციის დროს?

- ა. მიკაფუნგინი;
- ბ. იტრაკონაზოლი;
- გ. ტერბინაფინი;
- დ. ფოსაკონაზოლი.

სწორი პასუხია ბ: საფუძვლიანი მტკიცებულებებიდან გამომდინარე, არსებობს რეკომენდაცია: იტრაკონაზოლი არ უნდა დაენიშნოს პარკუჭოვანი დისფუნქციითა და გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებს.

42.4. 56 წლის ქალბატონს აღენიშნება დიაბეტი. მან რუტინულად მიმართა ორთოპედს ტერფის გამოკვლევისთვის. პაციენტი უჩივის მარჯვენა ფეხის დიდი თითის ფრჩხილის გასქელებას და მისი ფერის ცვლილებას (მოყვითელო შეფერილობის). ორთოპედმა დაადგინა დიაგნოზი – ფეხის ფრჩხილების ონიქომიკოზი. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან, რომელია აღნიშნული ინფექციის შესაბამისი სამკურნალო საშუალება?

- ა. ტერბინაფინი;
- ბ. მიკაფუნგინი;
- გ. იტრაკონაზოლი;
- დ. გრიზეოფულვინი.

სწორი პასუხია ა: ტერბინაფინი კარგი ამტანობით ხასიათდება, ინიშნება ხანმოკლე დროით და უფრო ეფექტურია, ვიდრე იტრაკონაზოლი და გრიზეოფულვინი. მიკაფუნგინი არ გამოიყენება აღნიშნული ინფექციის სამკურნალოდ.

ანტიპროტოზოული საშუალებები

ლიზა კლაივილ მარტინი

I. შესავალი

პროტოზოული ინფექცია საკმაოდ ხშირია იმ განვითარებად, ტროპიკულ და სუბტროპიკულ ქვეყნებში, სადაც სანიტარულ-ჰიგიენური პირობები და დაავადებათა გავრცელების კონტროლი არაადეკვატურია. აღსანიშნავია, რომ მსოფლიოში მოგზაურთა რაოდენობის მატების გამო, პროტოზოული ინფექციები სპეციფიკური გეოგრაფიული რეგიონით აღარ შემოიფარგლება. პროტოზოას უფრედი ეუკარიოტულია, ამიტომ ამ ერთუჯრედიანი ორგანიზმების მეტაბოლური პროცესები უფრო ახლოა მასპინძლის უჯრედებთან, ვიდრე პროკარიოტულ ბაქტერიულ პათოგენთან. აქედან გამომდინარე, პროტოზოული ინფექციის მკურნალობა გაცილებით უფრო რთულია, ვიდრე ბაქტერიული ინფექციის, რადგან ანტიპროტოზოული წამლების უმრავლესობა ტოქსიკურად მოქმედებს მასპინძლის უჯრედებზეც, განსაკუთრებით იმ უჯრედებზე, რომლებსაც მაღალი მეტაბოლური აქტივობა ახასიათებს. ორსულთათვის უკუნაჩვენებია უმრავლესი ანტიპროტოზოული წამლის დანიშვნა. პროტოზოული ინფექციების სამკურნალო საშუალებები მოცემულია **სურათზე 43.1** [შენიშვნა: ქვემოთ განხილულ წამალთა უმრავლესობა აშშ-ში არ არის მოსახლეობისთვის ფიზიკურად ხელმისაწვდომი და პროტოზოული ინფექციების სამკურნალო წამლების შეძენა შესაძლებელია მხოლოდ დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრების რეკომენდაციით].

II. ამებიაზის ქიმიოთერაპია

ნაწლავური ინფექციის, ამებიაზის (რომელსაც ამებურ დიზენტერიაც უწოდებენ) გამომწვევია *Entamoeba histolytica*. მიმდინარეობის მიხედვით დაავადება შესაძლოა იყოს მწვავე და ქრონიკული, გამოვლენის მიხედვით კი უსიმპტომო, ან მსუბუქად გამოხატული მარტივი დიარეიდან – უმძიმეს დიზენტერიამდე. დიაგნოზი დგინდება ფეკალური მასის მიკრობიოლოგიური სინჯის საფუძველზე (*E. histolytica*-ს გამოყოფა). მკურნალობას საჭიროებს დაავადების როგორც მწვავე ისე, უსიმპტომო მიმდინარეობა (მტარებლობა), რადგან ინფექციის მტარებლებში მიძინებულმა *E. histolytica*-ამ შესაძლოა, მომავალში მძიმე ინფექცია გამოიწვიოს; გარდა ამისა, მტარებლები ინფექციის გავრცელების პოტენციური წყაროა. *E. histolytica*-ს სასიცოცხლო ციკლი წარმოდგენილია **სურათზე 43.2**.

ამებიაზი

ქლოროქინი არაღენი
დეჰიდრომეტინი დეჰიდრომეტინი
იოდოქინოლი იოდოქინოლი
მეტრონიდაზოლი ფლავილი
პარომომიცილი უმამინი
ტინიდაზოლი ტინიდაზოლი

გალარია

არტემეთერი/ლუმეფანტრინი კოარტამი
ატოვაქვინ-პროგუანილი მალარონი
ქლოროქინი არაღენი
მეფლოქინი ლარიამი
პრიმაქინი
პირიმეთამინი დარაპრიმი
ქინაქინი/ტინიდილი ქალაქაქინი,
ქინიდილის გლუკონატი

ტრიანოსომიაზი

ბენზნიდაზოლი რადანილი
ეფლორნითინი
მელარსოპროლი
ნიფურტიმოქსი
პენტამიდინი ნაუპენტი
სურამინი გარამინი

ლეიშმანიოზი

მილტეფოსინი იმავიდილი
ნატრიუმის სტიბოგლუკონატი

ტოქსოპლაზმოზი

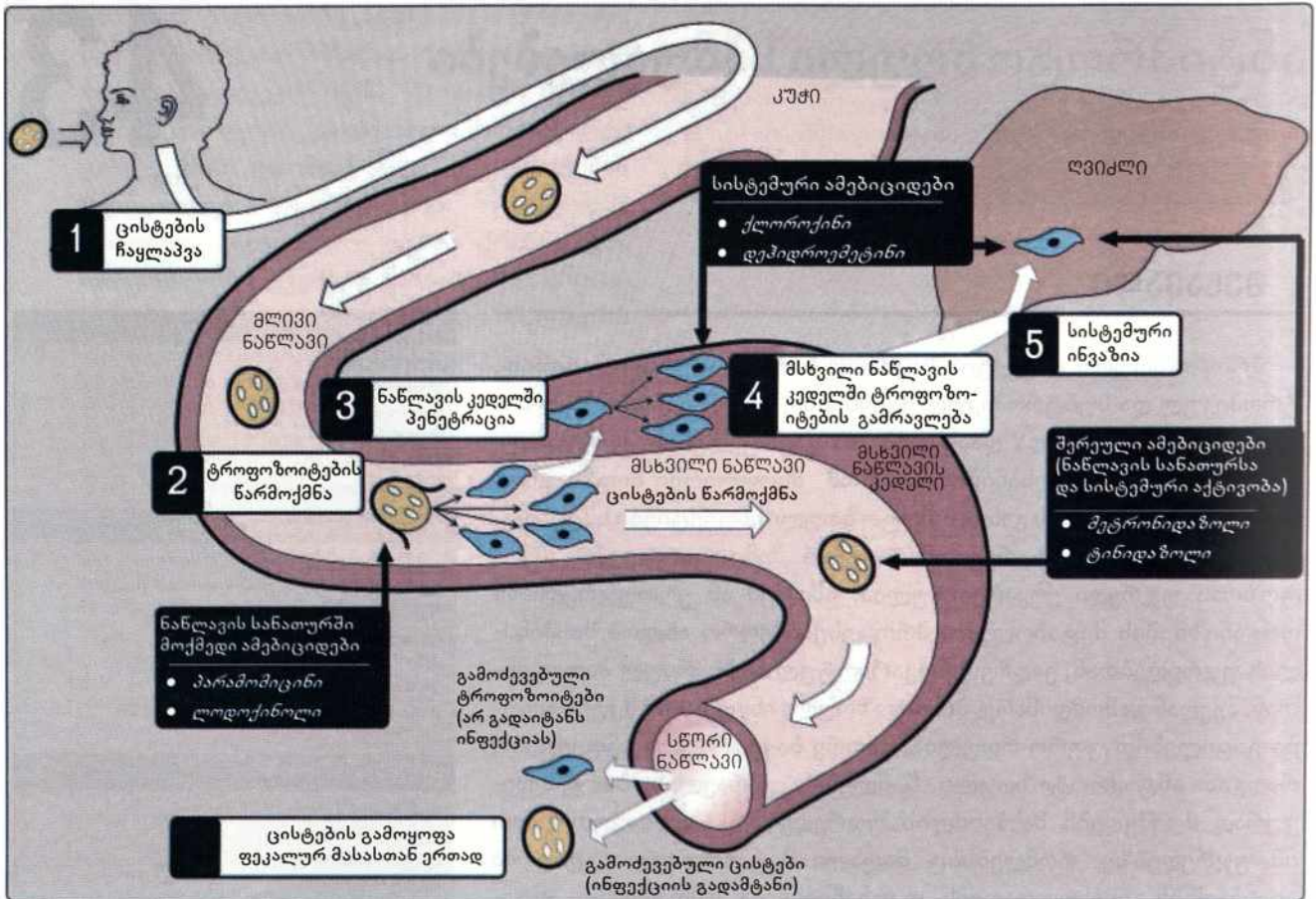
პირიმეთამინი დარაპრიმი

ბიარლიაზი

მეტრონიდაზოლი ფლავილი
ნიტაზოქსანიდი ალანი
ტინიდაზოლი ტინიდაზოლი

სურათი 43.1

ანტიპროტოზოული საშუალებები.



სურათი 43.2

Entamoeba histolytica-ს ციკლური განვითარება, ამებიციდური საშუალებების მოქმედების ადგილების მითითებით.

ამებიოზის სამკურნალო ნაწილების კლასიფიკაცია ეფუძნება მათი მოქმედების ადგილს, აქედან გამომდინარე, ისინი იყოფა ნაწლავის სანათურზე მოქმედ, სისტემური და შერეული მოქმედების ამებიციდურ საშუალებებად (სურათი 43.2). მაგ.: სანათურში მოქმედი ამებიციდურები გავლენას ახდენს ნაწლავის სანათურში ლოკალიზებულ პარაზიტებზე, ხოლო სისტემური ამებიციდურები კი ნაწლავის კედელსა და ლვიძლში ლოკალიზებული ამების სანი-ნაალმდეგო აქტივობით გამოირჩევა. შერეული მოქმედების ამები-ციდური საშუალებები დაავადების ორივე ფორმის სამკურნალოდ ინიშნება, თუმცა ნაწლავში დაბალი კონცენტრაციის განვითარე-ბის გამო, ამებიოზის ნაწლავური ფორმის დროს ისინი არ გამო-იყენება მონოთერაპიის სახით.

ა. შერეული მოქმედების ამებიციდური საშუალებები

1. **მეტრონიდაზოლი:** ნიტროიმिდაზოლის ნაწარმი, შერეული მოქმედების ამებიციდური საშუალება მეტრონიდაზოლი ამებური ინფექციის სამკურნალო პირველი რიგის არჩევის პრეპარატია [შენიშვნა: მეტრონიდაზოლი ასევე ფართოდ გამოიყენება *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, ანაერობუ-

ლი კოკებისა და ანაერობული გრამ-უარყოფითი ბაცილების (მაგ.: *Bacteroides* სხვადასხვა სახეობის) სანინალმდეგოდ. *მეტრონიდაზოლი* ანაერობული გრამ-დადებითი ბაცილით, *Clostridium difficile*-თი განპირობებული ფსევდომემბრანული კოლიტის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატიც არის].

ა. მოქმედების მექანიზმი: ამეზას ახასიათებს ფეროდოქსინის მსგავსი, დაბალი რედოქს-პოტენციალით გამორჩეული ელექტრონის სატრანსპორტო ცილა, რომელიც ელექტრონის ჩამომშორებელ მეტაბოლურ რეაქციებში მონაწილეობს. *მეტრონიდაზოლის* ნიტრო ჯგუფი ელექტრონის აქცეპტორის (მიმღების) ფუნქციას ასრულებს, წარმოქმნის ალდგენილ ციტოტოქსიკურ ნაერთებს, რომლებიც ცილებსა და დნმ-ს უკავშირდება და კლავს *E.histolytica*-ს ტროფოზოიტებს.

ბ. ფარმაკოკინეტიკა: ორალურად მიღების შემდეგ *მეტრონიდაზოლი* სრულად და სწრაფად შეიწოვება [შენიშვნა: ამეზიზის სამკურნალოდ იგი ნაწლავის სანათურზე მოქმედ ამეზოციდურ საშუალებასთან, *იოდოქინოლონთან* ან *პარომომიციტინთან* ერთად გამოიყენება. ეს კომბინირებული მკურნალობა შემთხვევათა 90%-ში სრული განკურნებით სრულდება]. *მეტრონიდაზოლი* კარგად ვრცელდება ორგანიზმის თხევად გარემოში. იგი თერაპიულ კონცენტრაციას ქმნის ვაგინალურ და სათესლე ჯირკვლის ქსოვილოვან სითხეში, ნერწყვში, რძესა და თავ-ზურგტვინის სითხეში. ნაშლის მეტაბოლიზმი ღვიძლში მიმდინარეობს – თავდაპირველად, *მეტრონიდაზოლის* გვერდითი ჯაჭვის შერეული ფუნქციის ოქსიდაზებისმიერი დაჟანგვით, ხოლო შემდეგ გლუკურონიდაციით. აქედან გამომდინარე, თანმხლები მკურნალობა ციტოქრომ P450 ფერმენტული სისტემის ინდუქტორებთან ერთად (მაგ.: *ფენობარბიტალი*) ზრდის მეტაბოლიზმის სიჩქარეს და პირიქით, ციტოქრომ 450-ის ინჰიბიტორები (მაგ.: *ციმეტიდინი*) ახანგრძლივებს *მეტრონიდაზოლის* ნახევარდაშლის პერიოდს. ღვიძლის მძიმე დაზიანების შემთხვევაში *მეტრონიდაზოლი* ორგანიზმში გროვდება. მშობელი ნაშალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

გ. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *მეტრონიდაზოლის* ყველაზე ხშირი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია გულისრევა, ღებინება, ეპიგასტრული დისტრესი და კოლიკა (**სურათი 43.3**). პაციენტები ხშირად უჩივიან არასასიამოვნო ლითონის გემოს შეგრძნებას. სხვა არასასურველი გვერდითი მოვლენებია პირის ღრუს მონილიაზი (სოკოვანი ინფექცია). იშვიათად ვლინდება ნეიროტოქსიკური მოვლენები (თავბრუსხვევა, ვერტიგო, პერიფერიული ნერვული სისტემის მხრივ კი დაბუჟება

გულისრევა



კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება



ლითონის გემოს შეგრძნება



სურათი 43.3

მეტრონიდაზოლის არასასურველი მოვლენები.

და პარესთეზიები), რაც ნამლის მიღების შეწყვეტის აუცილებლობას განაპირობებს. *მეტრონიდაზოლის* ალკოჰოლთან ერთად გამოყენებისას ვითარდება *დისულფირამის* მსგავსი რეაქცია (იხ. მე-15 თავი).

დ. რეზისტენტობა: *მეტრონიდაზოლის* მიმართ ამების რეზისტენტობა თერაპიულ პრობლემა არ არის, თუმცა ტრიქომონადების ზოგიერთი შტამი შესაძლოა, რეზისტენტული იყოს *მეტრონიდაზოლის* მიმართ.

2. ტინიდაზოლი: *ტინიდაზოლი* ნიტროიმიდაზოლების მეორე თაობის პრეპარატია, რომელიც თავისი სპექტრით, აქტივობით, შეწოვის უნარით, არასასურველი მოვლენებითა და ნამალთშორისი ურთიერთქმედებებით *მეტრონიდაზოლის* მსგავსია. იგი ამებიოზის, ლეიშმანის ამებური აბსცესის, გიარდიაზისა და ტრიქომონიაზის სამკურნალოდ გამოიყენება. *ტინიდაზოლის* მკურნალობის ხანმოკლე კურსი *მეტრონიდაზოლის* მსგავსი ეფექტურობით ხასიათდება, მაგრამ გაცილებით ძვირია. *ტინიდაზოლით* მკურნალობის პერიოდში დაუშვებელია ალკოჰოლის მიღება.

ბ. ნაწლავის სანათურში მოქმედი ამებიციდები

ნაწლავური ან არანაწლავური ინვაზიური ამებიოზის მკურნალობის დასრულების შემდეგ უსიმპტომო კოლონიზაციის მდგომარეობის საწინააღმდეგო მკურნალობა გრძელდება ნაწლავში მოქმედი ამებიციდებით (*იოდოქინოლი*, *დილოქსანიდი*ს *ფურორატი* ან *პარომომიცინი*).

1. იოდოქინოლი: ჰალოგენიზებულ 8-ჰიდროქსი ქინოლს, *იოდოქინოლს* *E. histolytica*-ს საწინააღმდეგო ამებოციდური მოქმედება ახასიათებს და იგი აქტიურია ნაწლავის სანათურში ლოკალიზებული ამების, როგორც ტროფოზოიტური ისე, ცისტური ფორმების მიმართ. *იოდოქინოლის* არასასურველი გვერდითი მოვლენებია გამონაყარი, ფაღარათი და დოზა-დამოკიდებული პერიფერიული ნეიროპათია, მათ შორის მხედველობის ნერვის ნევრიტიც. *იოდოქინოლის* ხანგრძლივად გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

2. პარომომიცინი: ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკი *პარომომიცინი* ცუდად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, ამიტომ მას *E. histolytica*-ს მხოლოდ ნაწლავური ფორმების საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს. *პარომომიცინი* პირდაპირი ამებოციდური საშუალებაა და მის ამების საწინააღმდეგო მოქმედებას გარკვეულწილად განაპირობებს ნაწლავური ფლორის პოპულაციის შემცირება. იგი, აგრეთვე, კრიპტოსპორიდიოზისა და გიარდიაზის სამკურნალო ალტერნატიული საშუალებაა. *პარომომიცინის* ძირითადი არასასურველი მოვლენებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დისტრესი და ფაღარათი.



გ. სისტემური ამებიციდები

სისტემური ამებიციდური საშუალებები ამებით განპირობებული ღვიძლის აბსცესისა და ნაწლავის კედლის ინფექციის სამკურნალოდ გამოიყენება.

1. ქლოროქინი: ღვიძლის ამებური აბსცესის სამკურნალოდ ქლოროქინი გამოიყენება მეტრონიდაზოლთან ერთად (მეტრონიდაზოლის აუტანლობის შემთხვევაში კი ნიტროიმიდაზოლის ნაწარმთან კომბინირებულად ინიშნება). იგი ინვევს ტროფოზოიტების ელიმინაციას ღვიძლის აბსცესიდან, მაგრამ სანათურის ამებიოზის დროს ეფექტური არ არის, ამიტომ ქლოროქინით მკურნალობა აუცილებლად უნდა გაგრძელდეს სანათურში მოქმედი ამებიციდური საშუალებით. ქლოროქინი მალარიის სამკურნალო საშუალებაა.

2. დეჰიდროემეტინი: დეჰიდროემეტინი ამებიოზის სამკურნალო ალტერნატიული პრეპარატია. იგი ჯვავის ელონგაციის ბლოკირების გზით ინვევს ცილების სინთეზის ინჰიბირებას. ორალურად მიღებისას ალიზიანებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვან გარსს, ამიტომ უპირატესად ინექციის სახით გამოიყენება (ინექცია კუნთებში). დეჰიდროემეტინი იპეკაკის (პირსასაქმებელი კაკალი) ალკალოიდია და ტოქსიკურობის გამო, ამჟამად ფართოდ არის ჩანაცვლებული მეტრონიდაზოლით. დეჰიდროემეტინის არასასურველი გვერდითი მოვლენებია ინექციის უბნის ტკივილი, გულისრევა, კარდიოტოქსიკურობა (არითმია ან გულის შეგუბებითი უკმარისობა), ნერვ-კუნთოვანი სისუსტე, თავბრუსხვევა და გამოწყარი. ამებიოზის მკურნალობა მოცემულია სურათზე 43.4.

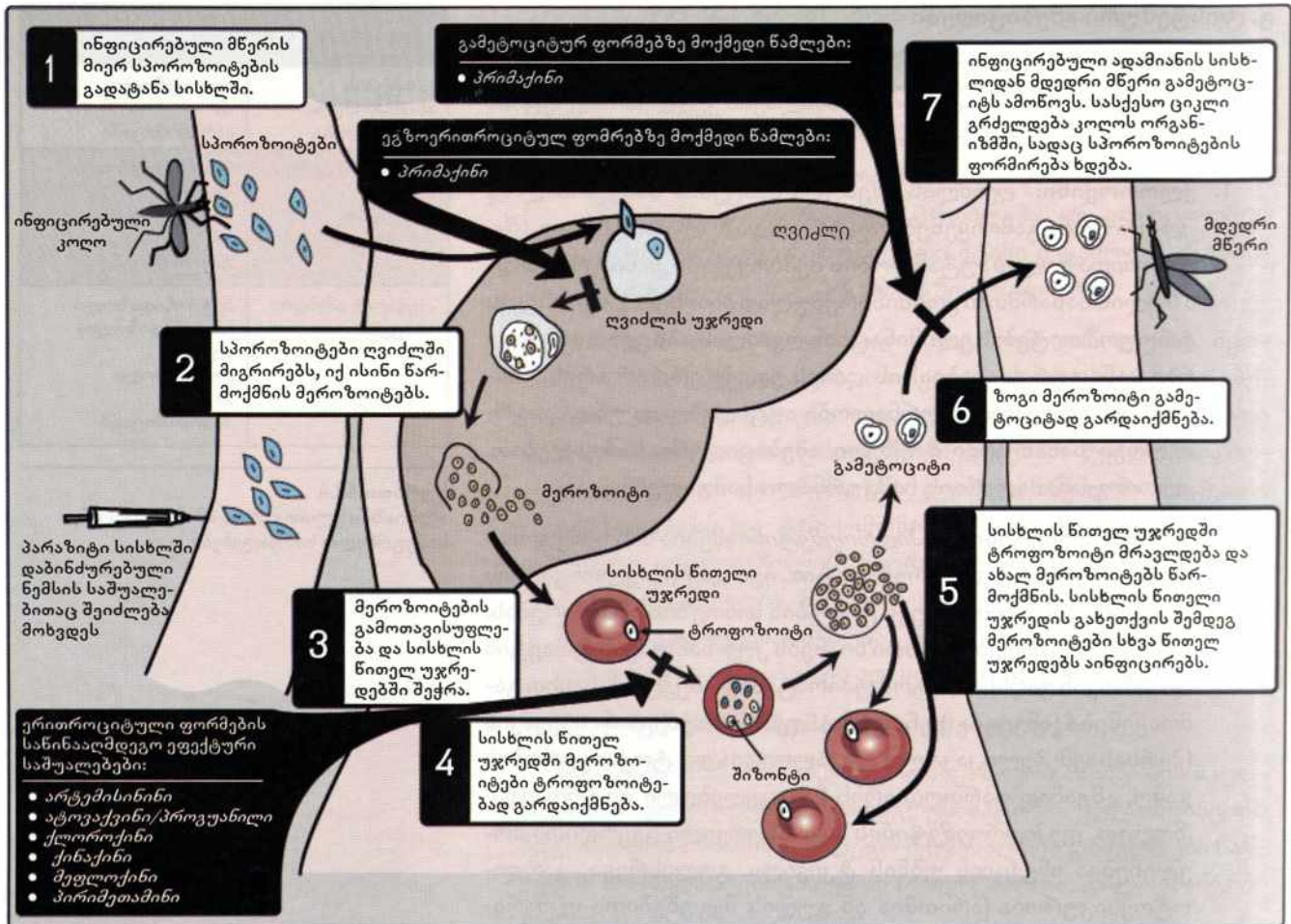
კლინიკური სინდრომი	ნაშალი
ცისტების ასიმპტომური მტარებლობა	იოდოქინოლი ან პარომომიცინი
ფალარათი/დიზენთერია ექსტრაინტესტინური	მეტრონიდაზოლი პლუს იოდოქინოლი ან პარომომიცინი
ღვიძლის ამებური აბსცესი	მეტრონიდაზოლი (ან ტინიდაზოლი) პლუს იოდოქინოლი ან პარომომიცინი

სურათი 43.4

ამებიოზის კლინიკურად მნიშვნელოვანი სამკურნალო საშუალებები.

III. მალარიის ქიმიოთერაპია

მალარია მწვავე ინფექციური დაავადებაა, რომელსაც ინვევს პროტოზოა Plasmodium-ის ოთხი სახეობა. დაავადების გადამტანია მდედრი კოლო Anopheles-ი. მალარიის გამომწვევებს შორის ყველაზე საშიშია Plasmodium falciparum, რომელიც ინვევს მწვავე, სწრაფ, ელვისებურ დაავადებას, ცხელებით, ორთოსტატული ჰიპოტენზიითა და მასიური ერითროციტოზით (სისხლის წითელი უჯრედების რაოდენობის მომატება, რასაც თან ახლავს კიდურების განითლება და შეშუპება). მკურნალობა სწრაფად უნდა დაიწყოს, წინააღმდეგ შემთხვევაში P. falciparum-ით განპირობებულმა ინფექციამ შესაძლოა, გამოიწვიოს კაპილარების ობსტრუქცია და სიკვდილი. Plasmodium vivax ინვევს საშუალო სიმძიმის დაავადებას. Plasmodium ovale-სთან შედარებით, ტროპიკულ რეგიონებში უფრო მეტად გავრცელებულია Plasmodium malariae. დიდი თერაპიული პრობლემაა კოლოს რეზისტენტობა ინსექტიციდების მიმართ, ამასთანავე, გამომწვევი პარაზიტის რეზისტენტობა ნამღების მიმართ, განსაკუთრებით P. falciparum-ის შემთხვევაში.



სურათი 43.5

მალარიის გამომწვევი პარაზიტის, *Plasmodium falciparum*, სიცოცხლის ციკლი მალარიის საწინააღმდეგო საშუალებების მოქმედების ადგილების მითითებით.

პარაზიტების სასიცოცხლო ციკლი და ანტიმალარიული საშუალებების მოქმედების სამიზნეები მოცემულია **სურათზე 43.5**.

ა. პრიმაქინი

8-ამინოქინოლი **პრიმაქინი** ორალური ანტიმალარიული საშუალებაა, რომელიც იწვევს პლაზმოდუიმის პირველადი ეგზოერიტროციტული (ქსოვილოვანი) ფორმებისა და შებრუნებითი მალარიის (*P. vivax* და *P. ovale*) მეორადი ეგზოერიტროციტული ფორმების ერაღიკაციას [შენიშვნა: *P. vivax*-ითა და *P. ovale*-თი განპირობებული მალარიის შემთხვევაში, ერიტროციტული ფორმის ელიმინაციის შემდეგ ღვიძლში შესაძლოა, კვლავ არსებობდეს პროტოზოას ეგზოერიტროციტული ფორმები და მალარიის საწინააღმდეგო საშუალებებს შორის მხოლოდ **პრიმაქინი** კურნავს *P. vivax*-ითა და *P. ovale*-თი განპირობებული მალარიას რადიკალურად]. **პრიმაქინის** გავლენით პაციენტის პლაზმაში პლაზმოდუიმის ოთხივე სახის სასქესო (გამეტოციტური) ფორმა ნადგურდება, ან კოლოს ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ აღარ მიმდინარეობს მათი მომწიფება, ეს კი

დაავადების გავრცელებას უშლის ხელს [შენიშვნა: მალარიის ერითროციტური სტადიის დროს *პრიმაქინი* არ არის ეფექტური, ამიტომ იგი ხშირად გამოიყენება ერითროციტული ფორმების სამკურნალო საშუალებებთან ერთად (მაგ.: *ქლოროქინი* და *მეფლოქინი*).

1. **მოქმედების მექანიზმი:** *პრიმაქინის* მოქმედების მექანიზმი სრულად შესწავლილი არ არის. სავარაუდოდ, *პრიმაქინის* მეტაბოლიტები დამუანგველებად მოქმედებს, რაც მისი შიზონტოციდური ეფექტის საფუძველია და, იმავდროულად, ტოქსიკურობის (ჰემოლიზი და მეთემოგლობინემია) მიზეზია.

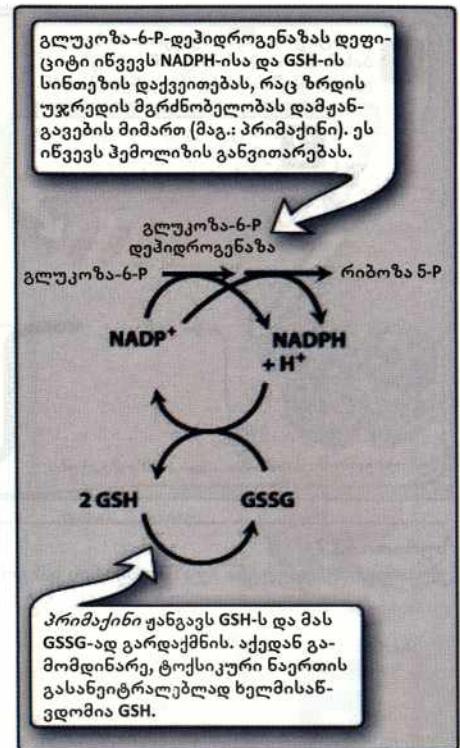
2. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ *პრიმაქინი* სრულად შეიწოვება. იგი ქსოვილებში არ გროვდება, სწრაფად იჟანგება და მრავალ ნაერთს წარმოქმნის, რომელთა შორის მთავარია დეამინირებული ნამალი. არ არის დადგენილი თუ რომელ მათგანს ახასიათებს შიზონტოციდური აქტივობა. ნამლის მინიმალური რაოდენობა ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** გლუკოზა-6-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს, *პრიმაქინი* იწვევს ნამლის-მიერ ჰემოლიზურ ანემიას (**სურათი 43.6**). მაღალი დოზით გამოყენებისას ის განაპირობებს აბდომინურ დისკომფორტს (განსაკუთრებით *ქლოროქინთან* კომბინაციაში), ერთეულ შემთხვევებში კი მეთემოგლობინემიას. ორსულობის დროს უკუნაჩვენებია *პრიმაქინის* მოხმარება. *პრიმაქინის* მიმართ რეზისტენტობა *Plasmodium*-ის ყველა სახეობას უვითარდება.

ბ. ქლოროქინი

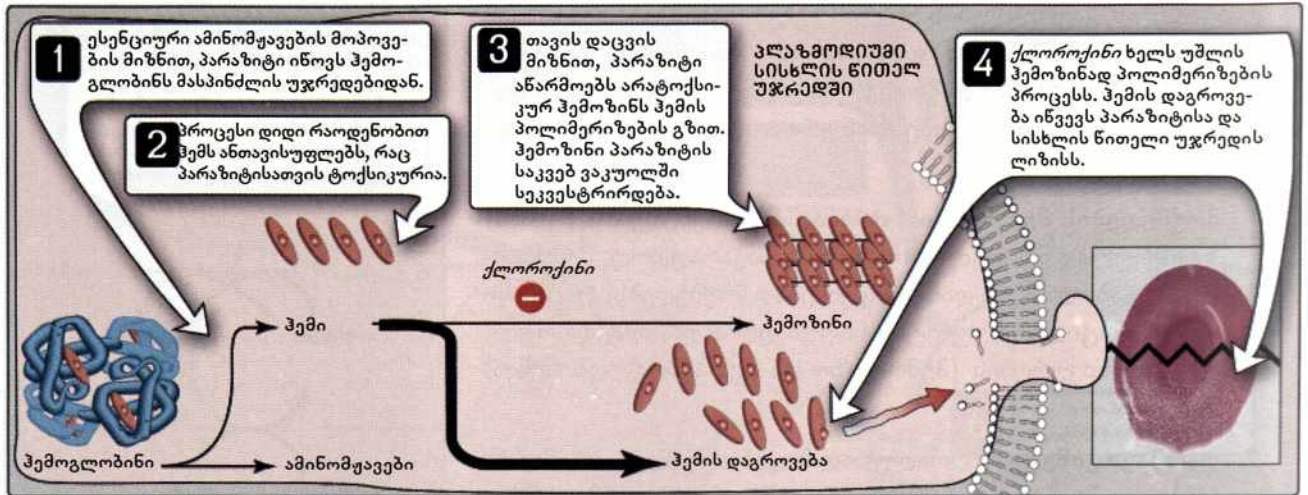
ქლოროქინი სინთეზური 4-ამინოქინოლონი. წარსულში იგი მალარიის ძირითად სამკურნალო საშუალებად მოიაზრებოდა, ამჟამად კი ერითროციტური *P. falciparum*-ით განპირობებული მალარიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია (გარდა რეზისტენტული ფორმებისა). *P. vivax* მალარიის შემთხვევაში იგი ნაკლებად ეფექტურია. *ქლოროქინი* პლაზმოდუიმის უსქესო ფორმების მიმართ მაღალი სპეციფიკურობი ხასიათდება. ქლოროქინ-მგრძნობიარე მალარიის გავრცელების ადგილებში მოგზაურობისას ტურისტებს ენიშნებათ *ქლოროქინი* მალარიის პროფილაქტიკის მიზნით [შენიშვნა: ქლოროქინ-მგრძნობიარე მალარიის პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის *ქლოროქინის* ალტერნატიული საშუალებაა *ჰიდროქლოროქინი*]. *ლოროქინი*, აგრეთვე, არანაწლავური ამებიზის სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** მიუხედავად იმისა, რომ *ქლოროქინის* მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის, **სურათზე 43.7** წარმოდგენლია *ქლოროქინის*



სურათი 43.6

პრიმაქინით განპირობებული ჰემოლიზური ანემიის მექანიზმი. GSH – აღდგენილი გლუტათიონი; GSSG – დაჟანგული გლუტათიონი; NADP⁺ – ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდი; NADPH – აღდგენილი ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდი ფოსფატი.



სურათი 43.7

ქლოროქინის გავლენა პლაზმოდიუმის სახეობების მიერ ჰემოზინის წარმოქმნაზე.

ანტიმალარიული მოქმედებისთვის აუცილებელი პროცესები. ერითროციტისა და პლაზმოდიუმის მემბრანებში გასვლის შემდეგ, ქლოროქინი (დიპროტული სუსტი ფუძე) „იონური მახის“ მექანიზმით მალარიის გამომწვევი პარაზიტის მჟავა ბუნებით მახასიათებელ საკვებ ვაკუოლში გროვდება. ესენციური ამინომჟავების მისაღებად პარაზიტი საკვებ ვაკუოლში იწვევს მასპინძლის უჯრედების ჰემოგლობინის ამ პროცესის მიმდინარეობისას დიდი რაოდენობით ხსნადი ჰემი თავისუფდება, რომელიც ტოქსიკურად მოქმედებს პარაზიტზე. თავის დასაცავად, პოლიმერიზაციის გზით პარაზიტი ჰემს გარდაქმნის ჰემოზინად (პიგმენტი), რომელიც პარაზიტის საკვებ ვაკუოლში სეკვესტრირდება. ქლოროქინი სპეციფიკურად უკავშირდება ჰემს და ხელს უშლის მის პოლიმერიზაციას. pH-ის გაზრდა და ჰემის დაგროვება იწვევს ფოსფოლიპიდური მემბრანების ოქსიდაციურ დაზიანებას, რაც პარაზიტისა და სისხლის წითელი უჯრედების ლიზის მიზეზია.

- 2. ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ ქლოროქინი სწრაფად და სრულად შეიწოვება. ნამალი კონცენტრირდება ერითროციტებში, ღვიძლში, ელენთაში, თირკმელებში, ფილტვებში, მელანინის შემცველ უჯრედებსა და ლეიკოციტებში. აქედან გამომდინარე, მას განაწილების ძალზე დიდი მოცულობა ახასიათებს. იგი დიდხანს რჩება ერითროციტებში. ქლოროქინი ცნს-სა და პლაცენტაშიც გადის. ქლოროქინის დეალკილირება ღვიძლის შერეული ფუნქციის ოქსიდაციური ფერმენტების მეშვეობით ხორციელდება. მეტაბოლიზმის ზოგიერთ პროდუქტს ანტიმალარიული აქტივობა ახასიათებს. „მშობელი“ ნამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: პროფილაქტიკის მიზნით, *კლოროქინის* დაბალი დოზებით გამოყენებისას, მისი გვერდითი მოვლენები ხშირად არ ვლინდება. მაღალი დოზებით გამოყენებისას კი თავს იჩენს ისეთი გვერდითი მოვლენები, როგორიც არის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, ქავილი, თავის ტკივილი და მხედველობის დაბინდვა (**სურათი 43.8**) [შენიშვნა: მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია ოფტალმოლოგის მეთვალყურეობა]. მუდმივად გამოყენებისას ფერმკრთალდება ლორწოვანი გარსები და ფრჩხილის ბუდე. *კლოროქინის* გამოყენება სიფრთხილეს საჭიროებს ღვიძლის დისფუნქციისას, აგრეთვე, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, ნევროლოგიური და სისხლის დაავადებების დროს. *კლოროქინი* ამწვავებს ფსორიაზისა და პორფირიის მიმდინარეობას. *კლოროქინმა* შესაძლოა, გაახანგრძლივოს QT ინტერვალი, ამდენად არ შეიძლება მისი მოხმარება QT ინტერვალის გამახანგრძლივებელ პრეპარატებთან ერთად.

4. რეზისტენტობა: აფრიკის, აზიის, ცენტრალური და სამხრეთ ამერიკის ქვეყნების დიდი პრობლემაა რეზისტენტობა მალარიის სამკურნალო წამლების მიმართ. *კლოროქინის* მიმართ რეზისტენტული *P. falciparum* მულტიგენურ ცვლილებებს ავლენს, რაც რეზისტენტობის მაღალი ხარისხის საფუძველია.

გ. ატოვაქვინი-პროგუანილი

ატოვაქვინი-პროგუანილის კომბინაცია აქტიურია *კლოროქინის* მიმართ რეზისტენტული *P. falciparum*-ისადმი და იგი მალარიის მკურნალობისა და პრევენციის მიზნით გამოიყენება. *ატოვაქვინი* აინჰიბირებს ისეთ მიტოქონდრიულ პროცესებს, როგორიც არის ელექტრონების ტრანსპორტი, აგრეთვე, ატფ-ისა და პირიმიდინის ბიოსინთეზი. *პროგუანილის* აქტიური მეტაბოლიტი ციკლოგუანილი თრგუნავს პლაზმოდიუმის დიჰიდროფოლატრედუქტაზას და ამ გზით ხელს უშლის DHAP-ის სინთეზს. *პროგუანილის* მეტაბოლიზმში მონაწილეობს CYP2C19, იზოფერმენტი, რომელსაც გენეტიკური პოლიმორფიზმი ახასიათებს, რის გამოც, ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში, მისი მეტაბოლიზმი დაქვეითებულია. აბსორბციის გაუმჯობესების მიზნით, კომბინაცია ინიშნება საკვებთან ან რძესთან ერთად. პრეპარატის ჩვეული გვერდითი მოვლენებია: გულისრევა, ღებინება, მუცლის ტკივილი, თავის ტკივილი, ფაღარათი, ანორექსია და თავბრუსხვევა.

დ. მეფლოქინი

მეფლოქინი მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული *P. falciparum*-ით განპირობებული ინფექციის მონოთერაპიისათვის გამოიყენება. მისი მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ჯერ კიდევ უცნობია. აღმოჩენილია *მეფლოქინის* მიმართ რეზისტენტული

კუჭ-ნაწლავის
ტრაქტის
გაღიზიანება



გამონაყარი



თავის ტკივილი



მხედველობის
დაბინდვა



სურათი 43.8

კლოროქინთან ასოცირებული
ზოგიერთი არასასურველი მოვლენა.

პარაზიტის ფორმები, კერძოდ, სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში. ორალურად მიღების შემდეგ იგი კარგად შეიწოვება და ფართოდ ნაწილდება ქსოვილებში. ქსოვილებში დაგროვებისა და ენტეროჰეპატური ცირკულაციის გამო, *მეფლოქინს* ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს (20 დღე). იგი მნიშვნელოვნად მეტაბოლიზდება და ძირითადად ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. *მეფლოქინის* მაღალი დოზები იწვევს ფართო დიაპაზონის არასასურველ მოვლენებს, როგორებიც არის გულისრევა, ლებინება და თავბრუსხვევა, ასევე დეზორიენტაცია, ჰალუცინაციები და დეპრესია. ნეიროფსიქიატრიული რეაქციების გამომწვევი პოტენციალის გამო, *მეფლოქინი* მაღარიის სამკურნალო სარეზერვო პრეპარატია და მხოლოდ იმ შემთხვევაში ინიშნება, როდესაც სხვა წამლების დანიშვნა ვერ ხერხდება. *ქინაქინთან* ან *ქინიდინთან* ერთად *მეფლოქინის* გამოყენებისას შესაძლოა, განვითარდეს ელექტროკარდიოგრაფიული მნიშვნელოვანი ცვლილებები და გაჩერდეს გული.

ე. ქინაქინი

ქინაქინი მიღებულია ცინქონის ხის ქერქიდან. იგი ჰემის პოლიმერიზაციის პროცესზე მოქმედებს და იწვევს პლაზმოდუიმის პარაზიტის ერითროციტული ფორმების დალუპვას. ის სარეზერვო პრეპარატია და მაღარიის მძიმე მიმდინარეობის, ან *ქლოროქინის* მიმართ რეზისტენტობის შემთხვევაში ინიშნება.

ჩვეულებრივ, *ქინაქინი* გამოიყენება *დოქსიციკლინთან*, *ტეტრაციკლინთან* ან *კლინდამიცინთან* კომბინაციაში. ორალურად მიღების შემდეგ *ქინაქინი* ორგანიზმში კარგად ვრცელდება. *ქინაქინის* ძირითადი გვერდითი მოვლენების ერთობლიობა „ცინქონიზმის“ სინდრომის სახელით არის ცნობილი და მოიაზრებს გულისრევას, ლებინებას, ყურებში შუილსა (ტინიტუსს) და თავბრუსხვევას (ვერტიგო). ეს მოვლენები შექცევადია და მკურნალობის შეწყვეტას არ საჭიროებს; თუმცა, ჰემოლიზური ანემიის გამოვლენის შემთხვევაში, მკურნალობა უნდა შეწყდეს. აღსანიშნავია, რომ *ქინაქინი* აძლიერებს მიორელაქსანტების ეფექტს და ზრდის *დიგოქსინის* პლაზმის-მიერ კონცენტრაციას. ალუმინის შემცველი ანტაციდები ხელს უშლის *ქინაქინის* შეწოვას.

ვ. არტემიზინინი

არტემიზინინი მცენარე აზზინდასგან მიიღება, რომელიც რამდენიმე საუკუნეა გამოიყენება ტრადიციულ ჩინურ მედიცინაში. *არტემიზინინი* და მისი ნაწარმები მულტირეზისტენტული *P.falciparum* მაღარიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. რეზისტენტობის თავიდან აცილების მიზნით, აღნიშნული წამლები არ მოიხმარება მონოთერაპიის მიზნით. მაგ.: ხელმისაწვდომია *არტემეთერისა* და *ლუმეფანტრიინის* კომბინირებული პრეპარატი, რომელიც მაღარიის გაურთულებელი

ფორმების სამკურნალოდ გამოიყენება [შენიშვნა: ანტიმალარიული პრეპარატის *ლუმეფანტრინის* მოქმედება *ქინაქინის* ან *მეფლოქინის* მსგავსია]. *არტეზუნატი* გამოიყენება *სულფადოქსინ-პირიმეთამინთან*, *მეფლოქინთან*, *კლინდამიცინთან* ან სხვა პრეპარატებთან ერთად. პლაზმოდუიმის საკვებ ვაკუოლში ჰემის რკინა იწვევს ამ პრეპარატების ენდოპეროქსიდული ხიდის გახლეჩას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება თავისუფალი რადიკალები, ეს კი ანტიმალარიული მოქმედების საფუძველია. ეს აგენტები კოვალენტურად უკავშირდება მალარიულ ცილებს და აზიანებს მათ. ხელმისაწვდომია მათი ორალური, რექტალური და ინტრავენური პრეპარატები, მაგრამ ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდების გამო მათი პროფილაქტიკის მიზნით გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის. მაღალი დოზით მოხმარებისას *არტემიზინინმა* შესაძლოა, გამოიწვიოს QT ინტერვალის გახანგრძლივება, ალერგიული რეაქციები და გამონაყარი.

ზ. პირიმეთამინი

პირიმეთამინი აინჰიბირებს პლაზმოდუიმის დიჰიდროფოლატრედუქტაზას, რომელიც აუცილებელია ტეტრაჰიდროფოლატის სინთეზისთვის. როდესაც მასპინძლის სისხლთან ერთად კოლო მასში გახსნილ პრეპარატსაც ამოწვს, იგი იწყებს მოქმედებას, როგორც შიზონტიციდი და ძლიერი სპორონტოციდი. *P. falciparum*-ის შემთხვევაში, *პირიმეთამინით* მონოთერაპია ეფექტური არ არის; ხელმისაწვდომია მისი ფიქსირებული დოზის შემცველი, *სულფადოქსინთან* კომბინირებული პრეპარატი. აღნიშნული კომბინაციის მიმართ ვითარდება რეზისტენტობა, ამდენად იგი ჩვეულებრივ *არტემიზინინის* ნაწარმებთან ერთად გამოიყენება. *Toxoplasma gondii*-ის საწინააღმდეგოდ *პირიმეთამინი* სულფონამიდთან კომბინირებულად ინიშნება. *პირიმეთამინით* მკურნალობის ფონზე მეგალობლასტური ანემიის განვითარების შემთხვევაში, რეკომენდებულია *ლეიკოვერინის* გამოყენება. **სურათზე 43.9** მოცემულია მალარიის მკურნალობის ზოგიერთი რეჟიმი.

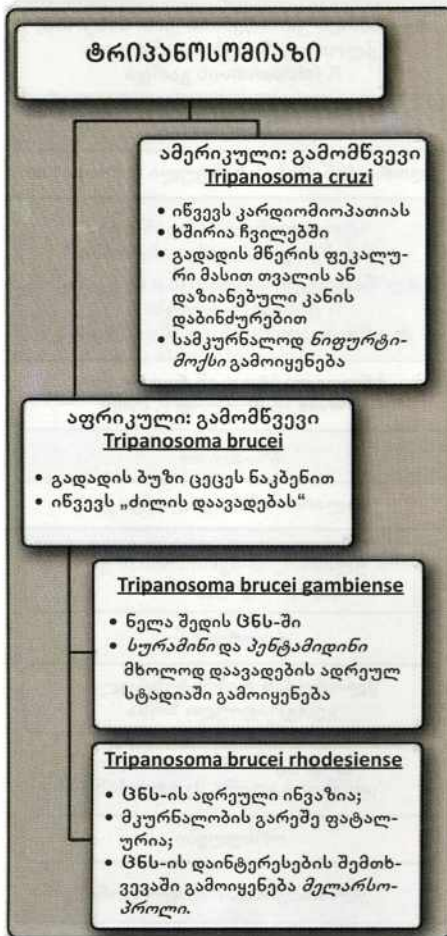
პლაზმოდუიმის ნებისმიერი სახეობა, ქლოროქინ-რეზისტენტული <i>P. falciparum</i> -ის გარდა
ქლოროქინი
ქლოროქინ-რეზისტენტული <i>P. falciparum</i>
ატოვაქვინი-პროგუანილი არტემეთერი/ლუმეფანტრინი ალტერნატიული საშუალება: მეფლოქინი, ქინაქინი პლიუს: დოქსიციკლინი ან კლინდამიცინი
პროფილაქტიკა ან რეციდივი: <i>P. vivax</i> ან მხოლოდ <i>P. ovale</i>
პრიმაქინი
მალარიის პროფილაქტიკა
ქლოროქინ-მგრძნობიარე გეოგრაფიული ზონა
ქლოროქინი
ქლოროქინ-რეზისტენტული გეოგრაფიული ზონა
ატოვაქვინი-პროგუანილი დოქსიციკლინი, მეფლოქინი
ორსულები
<i>ქლოროქინი</i> ან <i>მეფლოქინი</i>

სურათი 43.9

მალარიის პროფილაქტიკა და მკურნალობა.

IV. ტრიპანოსომიოზის ქიმიოთერაპია

Tripanosoma-ს სახეობები იწვევს ორ ქრონიკულ და ფატალურ დაავადებას: აფრიკულ ტრიპანოსომიოზს (ძილის დაავადება) და ამერიკულ ტრიპანოსომიოზს (ასევე ცნობილია ჩაგას დაავადების სახელწოდებით) (**სურათი 43.10**). აფრიკული დაავადების გამომწვევები, *T. brucei gambiense* და *T. brucei rhodiense*, თავდაპირველად სისხლში ცხოვრობენ და იზრდებიან. შემდეგ პარაზიტები შედიან ცნს-ში და იწვევენ თავისა და ზურგის ტვინის ანთებას, რის შედეგადაც ვითარდება დაავადებისთვის დამახასიათებელი ლეტარგია, რაც უწყვეტი ძილით მთავრდება. „ჩაგას“ დაავადების გამომწვევი არის *T. cruzi*. იგი სამხრეთ ამერიკაში ბუდობს.



სურათი 43.10

ტრიპანოსომიაზი. ცნს-ცენტრალური ნერვული სისტემა.

ა. პენტამიდინი

პენტამიდინის სხვადასხვა პროტოზოული ინფექციის სანაღმდეგო აქტივობა ახასიათებს, მათ შორის, *T. brucei gambiense*-თი განპირობებული აფრიკული ტრიპანოსომიაზისა, რომლის პირველი ფაზის (შემოლიმფოპათიური სტადია ცნს-ის დაზიანების გარეშე) სამკურნალოდ პენტამიდინი ინიშნება. პენტამიდინი, აგრეთვე, *P. jiroveci*-ით გამოწვეული ინფექციის სამკურნალო და პრევენციის ალტერნატიული საშუალებაა [შენიშვნა: *P. jiroveci* ატიპური სოკოა, რომელიც იმუნოსუპრესიულ პაციენტებში (მაგ.: აივ-ინფიცირებულები) პნევმონიას იწვევს. მკურნალობისას უპირატესობა ტრიმეტოპრიმ-სულფამეტოქსაზოლს ენიჭება. სულფონამიდებზე ალერგიის შემთხვევაში კი, პენტამიდინი ინიშნება]. პენტამიდინი ლეიშმანიოზის სამკურნალო ალტერნატიული ნამალაია.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** ენერგია-დამოკიდებული, მაღალ-აფინური სისტემების მეშვეობით პენტამიდინი *T. brucei*-ში კონცენტრირდება [შენიშვნა: ტრიპანოსომების რეზისტენტობის მექანიზმი სწორედ პროტოზოას ორგანიზმში წამლის კონცენტრირების უნარის დაკარგვაში მდგომარეობს]. მიუხედავად იმისა, რომ ზუსტი მექანიზმი უცნობია, დამტკიცებულია, რომ წამალი აქვეითებს პარაზიტის რნმ-ის, ღწმ-ის, ფოსფოლიპიდებისა და ცილების სინთეზს.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *P. jiroveci*-ით გამოწვეული ტრიპანოსომიაზისა და პნევმონიის სამკურნალოდ პენტამიდინი კუნთში და ან ინტრავენური ინექციების სახით ინიშნება. [შენიშვნა: *P. jiroveci*-ით გამოწვეული პნევმონიის პროფილაქტიკის მიზნით, პენტამიდინი ნებულაიზერის საშუალებით გამოიყენება]. წამალი ფართოდ ვრცელდება და ღვიძლში, თირკმელებში, თირკმელზედა ჯირკვალში, ელენთასა და ფილტვებში კონცენტრირდება. იგი ვერ გადადის თავ-ზურგტვინის სითხეში, ამდენად ტრიპანოსომიაზის მეორე ეტაპის სამკურნალოდ (ცნს-ის დაზიანება) არ გამოიყენება. პენტამიდინი არ მეტაბოლიზდება და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად ძალზე ნელა გამოიყოფა.

3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** შესაძლოა, გამოვლინდეს თირკმელების მძიმე შექცევადი დისფუნქცია, რომელიც აღდგება წამლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ. წამლის სხვა არასასურველი რეაქციებია: ჰიპერკალემია, ჰიპოტენზია, პანკრეატიტი, ჰიპოგლიკემია ან ჰიპერგლიკემია და დიაბეტი.

ბ. სურამინი

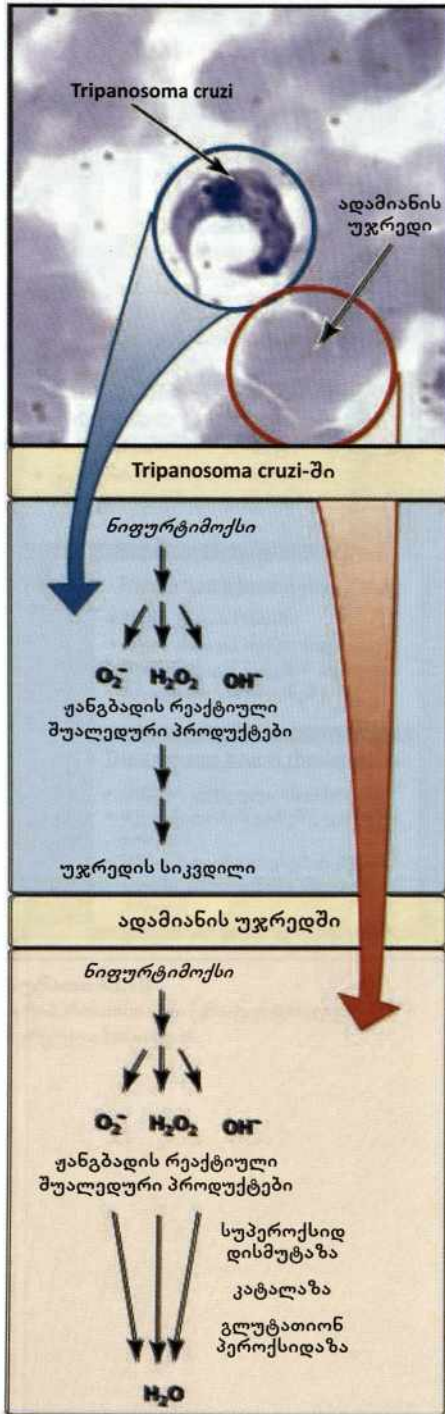
სურამინი ძირითადად ადრეული მკურნალობისთვის გამოიყენება (ცნს-ის დაზიანების გარეშე). განსაკუთრებით *T. brucei rhodsiense*-ით გამოწვეული აფრიკული ტრიპანოსომიაზის სამკურ-

ნალოდ. იგი ძალზე რეაქტიულია და აინჰიბირებს მრავალ ფერმენტს, განსაკუთრებით იმ ფერმენტებს, რომლებიც ენერგიის მეტაბოლიზმში მონაწილეობს, რაც სავარაუდოდ, კორელირებს სურამინის ტრიპანოციდული ეფექტის მექანიზმთან. წამალი ინტრავენური ინექციის სახით გამოიყენება. სურამინი პლაზმის ცილებს უკავშირდება და ვერ კვეთს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. მას ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს (40 დღეზე მეტი) და ძირითადად უცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. იშვიათად ვითარდება არასასურველი რეაქციები: გულისრევა, ღებინება, შოკი, ცნობიერების დაბინდვა, მწვავე ჭინჭრის ციება, ბლევარიტი და ნევროლოგიური პრობლემები, მაგ.: პარესთეზია, ფოტოფობია და ზედა და ქვედა კიდურების ჰიპერესთეზია. შესაძლოა, განვითარდეს თირკმელების უკმარისობა, მაგრამ მკურნალობის შეწყვეტის შემთხვევაში, პროცესი შექცევადია. ჰიპერმგრძნობელობით განპირობებული მწვავე რეაქციების რისკის გამო, წამლის დანიშვნამდე სასურველია შესაბამისი გამოკვლევების ჩატარება.

გ. მელარსოპროლი

მელარსოპროლი დარიშხანის სამვალენტო ნაერთია და აფრიკული ტრიპანოსომული ინფექციის მეორე ეტაპის (ცნს-ის დაზიანება) სამკურნალოდ გამოიყენება. იგი *T. brucei rhodense*-ით განპირობებული ტრიპანოსომიოზის მეორე ეტაპის სამკურნალო ერთადერთი ხელმისაწვდომი წამალია. მელარსოპროლი სხვადასხვა ქიმიური ნაერთის სულფიდრილურ ჯგუფებზე მოქმედებს, მათ შორის, პარაზიტისა და მასპინძლის ფერმენტებზეც. აღწერილია წამლის მიმართ რეზისტენტობა, რომელიც გამოწვეულია ტრანსპორტერის მიერ წამლის უკუმიტაცების დაქვეითებით. მელარსოპროლი ხანგრძლივი ინტრავენური ინექციის სახით შეჰყავთ, ვინაიდან იგი ძალიან ალიზიანებს მიმდებარე ქსოვილებს. თავ-ზურგტვინის სითხეში სწრაფად ვითარდება მელარსოპროლის ადეკვატური ტრიპანოციდული კონცენტრაცია, ამიტომ იგი *T. brucei rhodense*-ით განპირობებული ინფექციის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. მასპინძელი სწრაფად ჟანგავს მელარსოპროლს დარიშხანის შედარებით არატოქსიკურ, პენტავენტიან ნაერთად. წამალს ძალზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად სწრაფად ექსკრეტირდება. მელარსოპროლის გამოყენება შეზღუდულია ცნს-ზე ტოქსიკური ზემოქმედების გამო. შესაძლოა, განვითარდეს რეაქტიული ენცეფალოპათია, რომლის შემთხვევათა 10% ფატალურად სრულდება. სხვა არასასურველი მოვლენებია – პერიფერიული ნეიროპათია, ჰიპერტენზია და ალბუმინურია. შესაძლოა, განვითარდეს ალერგიული რეაქციები და ინექციის შემდგომი ფებრილური მოვლენები. გლუკოზა 6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტის ფონზე ვითარდება ჰემოლიზური ანემია.





სურათი 43.11

ნიფურტიმოქსის მიერ ტოქსიკური შუალედური პროდუქტების წარმოქმნა.

დ. ეფლორნიტინი

ეფლორნიტინი ორნიტინდეკარბოქსილაზას შეუქცევადი ინჰიბიტორია. პარაზიტულ ორგანიზმებში აღნიშნული ფერმენტის ინჰიბირება იწვევს პოლიამინაზას ინჰიბირებას და, შესაბამისად, უჯრედის გამრავლების უნარის დათრგუნვას. ინტრავენური ეფლორნიტინი *T. brucei gambiense*-ით გამოწვეული აფრიკული ტრიპანოსომიაზის მეორე ეტაპის სამკურნალო პირველი რიგის არჩევის პრეპარატია [შენიშვნა: ქალებში სახეზე არასასურველი თმისა და სისხლის არსებობისას ეფლორნიტინი ადგილობრივად გამოიყენება]. ეფლორნიტინის მახასიათებელი ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის გამო აუცილებელი ხდება მისი ხშირი ინტრავენური ინექცია, რაც ართულებს მკურნალობის რეჟიმის დაცვას. ეფლორნიტინი მელარსოპროლზე ნაკლებად ტოქსიკურია, თუმცა მან შესაძლოა გამოიწვიოს ანემია, კრუნჩხვა და სმენის დროებითი დაქვეითება.

ე. ნიფურტიმოქსი

ნიფურტიმოქსი გამოიყენება *T. cruzi*-ით განპირობებული ქრონიკული ინფექციის („ჩაგას“ დაავადება) სამკურნალოდ, მიუხედავად იმისა, რომ ამ ინფექციის მუდმივ მკურნალობას შესაძლოა, სხვადასხვა შედეგი მოჰყვეს. ეფლორნიტინთან კომბინაციაში იგი ეფექტურია *T. brucei gambiense*-ით განპირობებული ინფექციის მეორე ფაზის სამკურნალოდ. ნიფურტიმოქსი ნიტროარომატული ნაერთია და აღდგენის შემდეგ უჯრედშიდა ჟანგბადის რადიკალებს წარმოქმნის, როგორებიც არის სუპეროქსიდი და წყალბადის ზეჟანგი (სურათი 43.11). ეს მაღალრეაქტიული რადიკალები ტოქსიკურია *T. cruzi*-ის მიმართ. ნიფურტიმოქსი ორალურად მიიღება, ინტენსიურ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა. მუდმივად გამოყენებისას ხშირად ვლინდება არასასურველი მოვლენები, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში. ტოქსიკურობა მოიცავს ალერგიულ რეაქციებს (ანაფილაქსია, დერმატიტი) და საკმაოდ მძიმე პრობლემებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, რომლებიც სხეულის წონის კლებასაც იწვევს. შედარებით ხშირია ნეიროპათია, შესაძლოა, ასევე აღინიშნებოდეს თავის ტკივილი და თავბრუსხვევა.

ვ. ბენზიდაზოლი

ნიტროიმიდაზოლის ნაწარმი ბენზიდაზოლის მოქმედების მექანიზმი ნიფურტიმოქსის მსგავსია. ნიფურტიმოქსთან შედარებით ბენზიდაზოლი კარგი ამტანობით ხასიათდება და ჩაგას დაავადების ალტერნატიული მკურნალობისთვის გამოიყენება. მასთან დაკავშირებული არასასურველი მოვლენებია დერმატიტი, პერიფერიული ნეიროპათია, უძილობა და ანორექსია.

V. ლეიშმანიოზის სამკურნალო საშუალებები

არსებობს ლეიშმანიოზის სამი ფორმა: კანის, მუკოკუტანეური და ვისცერული [შენიშვნა: ვისცერული (ღვიძლისა და ელენთის) ფორმის დროს პარაზიტი სისხლშია და მნიშვნელოვან გართულებებს იწვევს]. ლეიშმანიოზის გამავრცელებელია ინფიცირებული კოლო, რომელსაც დაავადება გადააქვს ცხოველებიდან ადამიანებზე (აგრეთვე, ადამიანიდან ადამიანზე). დიაგნოზის დასადასტურებლად აუცილებელია პარაზიტის აღმოჩენა ბიოფსიით აღებულ მასალასა და კანის დაზიანებულ უბანში. ვისცერალური ლეიშმანიოზის პარენტერალური მკურნალობისთვის გამოიყენება *ამფოტერიცინი* (იხ. თავი 42). ალტერნატიულ სამკურნალო საშუალებებს ეკუთვნის ხუთვალენტიანი სურმა, *სტიბოგლუკონატის ნატრიუმი*, *პენტამიდინთან ერთად და პარომომიცინი*. ვისცერალური ლეიშმანიოზის ორალური სამკურნალო საშუალებებია *მილტეფოსინი*. პრეპარატის შერჩევა დამოკიდებულია *Leishmania*-ს სახეობაზე, მასპინძლის ფაქტორსა და წამლების მიმართ გეორგაფიულ არეში გავრცელებულ რეზისტენტობაზე.

ა. ნატრიუმის სტიბოგლუკონატი

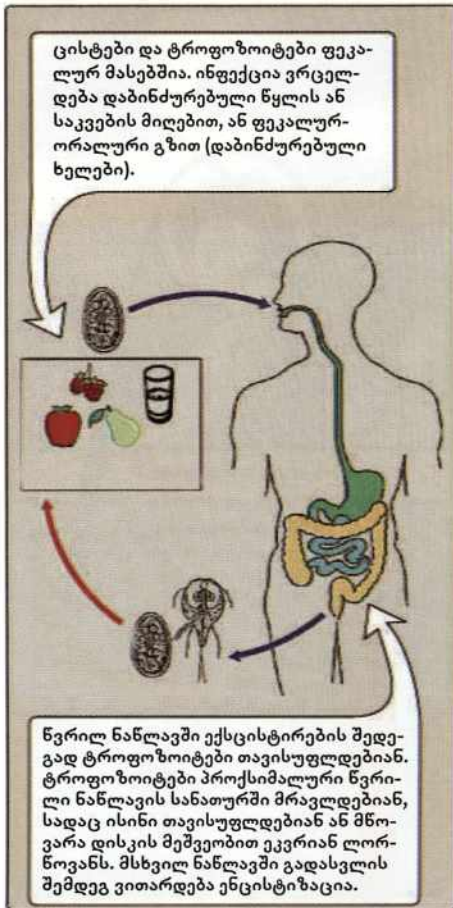
ნატრიუმის სტიბოგლუკონატი არ არის ეფექტური *in vitro*. იგი აქტიურდება სამვალენტიან ნაერთად გარდაქმნის შემდეგ. *ნატრიუმის სტიბოგლუკონატის* მოქმედების ზუსტი მექანიზმი უცნობია. ორალურად მიღების შემდეგ ის არ შეიწოვება, ამიტომ პარენტერულად გამოიყენება. პრეპარატი ექსტრავასკულარულ საკანში ვრცელდება, მინიმალურად მეტაბოლიზდება და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. არასასურველი მოვლენებია: ინექციის უბნის ტკივილი, პანკრეატიტი, ღვიძლის ფერმენტების მატება, ართრალგია, მიალგია, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება და არითმია. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია პერიოდული მეთვალყურეობა თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციებზე.

ბ. მილტეფოსინი

მილტეფოსინი ვისცერალური ლეიშმანიოზის სამკურნალო პირველი ორალური პრეპარატია. იგი ასევე ეფექტურია ლეიშმანიოზის კანისა და მუკოკუტანეური ფორმების სამკურნალოდ. მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ცნობილი არ არის. სავარაუდოდ, *მილტეფოსინი* მოქმედებს პარაზიტის უჯრედის მემბრანის ფოსფოლიპიდებზე და იწვევს აპოპტოზს. მისი ხშირი არასასურველი რეაქციებია გულისრევა და ღებინება. წამალი ტერატოგენულია, ამიტომ ორსულებს არ ენიშნებათ.

VI. ტოქსოპლაზმოზის ქიმიოთერაპია

უმარტივესი პარაზიტებით განპირობებული ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ინფექციის გამომწვევია *T. gondii*, რომელიც უმი ან თერმულად არაადეკვატურად დამუშავებული ხორცის გამოყ-



სურათი 43.12

Giardia lamblia-ს სიცოცხლის ციკლი.

ენებით ვრცელდება. ორსული ქალის დაინფიცირების შემთხვევაში, ორგანიზმები ნაყოფსაც გადაეცემა. ცხოველთა შორის მხოლოდ კატები ავრცელებენ ოოციტებს და აინფიცირებენ, როგორც ცხოველებს ისე, ადამიანებს. *სულფადიაზინისა და პირიმეთამინის* კომბინაცია აღნიშნული დაავადების სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. ფოლიუმის მჟავას დეფიციტისგან უჯრედების დასაცავად გამოიყენება *ლეიკოვერინი* [შენიშვნა: გამოწყარის გამოჩენისთანავე *პირიმეთამინის* მიღება უნდა შეწყდეს, რადგან ამ პრეპარატით განპირობებულ ალერგიულ რეაქციებს შესაძლოა, საკმაოდ მძიმე შედეგი მოჰყვეს]. მკურნალობის ალტერნატიულ მეთოდებად განიხილება *პირიმეთამინის* და *კლინდამიცინის* ან *ტრიმეთოპრიმისა* და *სულფამეთოქსაზოლის* კომბინაციები. იმუნოკომპრემეტირებულ პაციენტებში *ტრიმეთოპრიმ/სულფამეთოქსაზოლის* კომბინაცია ტოქსოპლაზმოზის (ისე როგორც *P. jiroveci*-ის) პროფილაქტიკის მიზნითაც გამოიყენება.

VII. გიარდიაზის ქიმიოთერაპია

ნაწლავურ პარაზიტებს შორის აშშ-ში ყველაზე მეტად გავრცელებულია *Giardia lamblia*. მას სიცოცხლის ციკლის მხოლოდ ორი სტადია ახასიათებს: ბინუკლურ ტროფოზოიტი ოთხი წამითა და წამლის მიმართ რეზისტენტული ოთხბირთვიანი ცისტა (სურათი 43.12). ინფიცირება დაბინძურებული წლის მიღებით ხდება. ტროფოზოიტები წვრილ ნაწლავში დაყოფით მრავლდებიან. ერთეულ შემთხვევაში წარმოიშვება ცისტები, რომლებიც ორგანიზმიდან ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. მიუხედავად იმისა, რომ ინფექცია ხშირად უსიმპტომოა, ზოგჯერ შესაძლოა, განვითარდეს ძლიერი ფალარათი, რომელიც იმუნოსუპრესიულ პაციენტებში საკმაოდ მძიმედ მიმდინარეობს. არჩევის პრეპარატია *მეტრონიდაზოლი*, რომელიც 5 დღიანი ვადით ინიშნება. გიარდიაზის სამკურნალო ერთ-ერთი ალტერნატიული წამალია *ტინიდაზოლი*, რომელიც ეფექტურობით *მეტრონიდაზოლის* ტოლფასია. წამალი ინიშნება ერთჯერადი დოზის სახით. *ნიტაზოქსანიდი* ნიტროთიაზოლის ნაწარმია, რომელიც ასევე ეფექტურია გიარდიაზის სამკურნალოდ [შენიშვნა: *ნიტაზოქსანიდი*, აგრეთვე, გამოიყენება *Cryptosporidium parvum*-ით გამოწვეული კრიპტოსპორიდიოზის შემთხვევაში (დიარეა, რომელიც ხშირია იმუნოსუპრესიულ პაციენტებში)]. გიარდიაზის სამკურნალოდ *ნიტაზოქსანიდის* 3 დღიანი მკურნალობის კურსი ინიშნება. ასევე ეფექტურია ანტიჰელმინთური პრეპარატი *ალბენდაზოლი*, ორსული პაციენტებისთვის კი, ზოგჯერ რეკომენდებულია *პარომომიციინი*.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

43.1. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი უნდა დაინიშნოს მწვავე ინფექციის შემდეგ *E.hystolytica*-ს ასიმპტომური კოლონიზაციის სტადიაში?

- ა. ქლოროქინი;
- ბ. იოდოქინოლი;
- გ. მეტრონიდაზოლი;
- დ. პრიმაქინი.

სწორი პასუხია ბ: იოდოქინოლი, დილოქსან-იდის ფურორატი და პარომომიცინი ნაწლავის სანათურში მოქმედი ამეზიციდური საშუალებებია. ისინი ასიმპტომური კოლონიზაციის სტადიაში ინიშნება შერეულ ან სისტემურ ამეზიციდურებთან ერთად. ქლოროქინი სისტემური ამეზიციდური და ანტიმალარიული საშუალებაა. მეტრონიდაზოლი შერეული ამეზიციდური მოქმედებისაა. პრიმაქინი ანტიმალარიული პრეპარატია.

43.2. კოლეჯის სტუდენტები სამოგზაუროდ გაემგზავრნენ ქლოროქინ-რეზისტენტული მალარიის არეში. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან, რომელი გამოიყენება მალარიის, როგორც მკურნალობის ისე, პრევენციის მიზნით?

- ა. პირიმეტამინი;
- ბ. არტემიზინინი;
- გ. ატოვაქვინი-პროგუანილი;
- დ. მელარსოპროლი.

სწორი პასუხია გ: მალარიის ქლოროქინ-რეზისტენტულ რეგიონებში ინფექციის მკურნალობისა და პრევენციის მიზნით ატოვაქვინ-პროგუანილის კომბინაცია გამოიყენება. პირიმეტამინი არ ინიშნება მალარიის პროფილაქტიკის მიზნით. არტემიზინინი და მისი ნაწარმები მოიხმარება მალარიის მხოლოდ მკურნალობის (და არა პროფილაქტიკის) მიზნით. მელარსოპროლი გამოიყენება აფრიკული ძილის დაავადების სამკურნალოდ.

43.3. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელია ვიცერალური ლეიშმანიოზის სამკურნალო ორალური პრეპარატი?

- ა. არტემეტერი/ლუმეფანტრინი;
- ბ. მილტეფოსინი;
- გ. ნიტაზოქსანიდი;
- დ. ტინიდაზოლი.

სწორი პასუხია ბ: მილტეფოსინი ვიცერალური ლეიშმანიოზის სამკურნალო ერთადერთი ორალური პრეპარატია. პასუხებში მოცემული სხვა ყველა წამალი ორალურად გამოიყენება, მაგრამ ისინი სხვადასხვა პროტოზოათი განპირობებული ინფექციების სამკურნალო საშუალებებია: არტემეტერი/ლუმეფანტრინი ინიშნება მალარიის სამკურნალოდ, ნიტაზოქსანიდი გამოიყენება გიარდიაზის ან კრიპტოსპორიდიოზის შემთხვევაში, ტინიდაზოლი კი, ამეზიციდური ან გიარდიაზის სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა.

43.4. 18 წლის მამაკაცს დაუდგინდა ჩაგას დაავადება. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს ამ პაციენტს?

- ა. ნიფურტიმოქსი;
- ბ. სურამინი;
- გ. ნატრიუმის სტიბოგლუკონატი;
- დ. მეტრონიდაზოლი.

სწორი პასუხია ა: ნიფურტიმოქსი გამოიყენება *T.cruzi*-ით გამოწვეული ამერიკული ტრიპანოსომიოზის (ჩაგას დაავადება) სამკურნალოდ. სურამინი ინიშნება *T.brucei rhodesiense*-ით გამოწვეული აფრიკული ტრიპანოსომიოზის პირველი სტადიის სამკურნალოდ. ნატრიუმის სტიბოგლუკონატი გამოიყენება ლეიშმანიოზის შემთხვევაში. მეტრონიდაზოლი ინიშნება ამეზიციდური ან გიარდიაზის სამკურნალოდ.

ანტიჰელმინთური საშუალებები

ლიზა კლაივილ მარტინი

I. შესავალი

ადამიანს აინფიცირებს ჰელმინთების სამი ძირითადი (ჭია) ჯგუფი: ნემატოდები, ტრემატოდები და ცესტოდები. ანტიჰელმინთური საშუალებები (სურათი 44.1) პარაზიტის იმ მეტაბოლურ სამიზნეებზე მოქმედებს, რომლებიც მასპინძელს არ გააჩნია, ან მასპინძლის ეს კომპონენტი პარაზიტის სამიზნისგან განსხვავებულია. სურათზე 44.2 მოცემულია ჰელმინთური ინფექციების გავრცელების სიხშირე მსოფლიო მასშტაბით. ანტიჰელმინთური საშუალებების უმრავლესობა მასპინძლის ორგანიზმიდან ჰელმინთების ელიმინაციისა და ინფექციის გავრცელების საკონტროლოდ გამოიყენება.

II. ნემატოდების სანიტარულ საშუალებები

ნემატოდები გრძელი, მრგვალი ჭიებია, რომლებიც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ყველა ნაწილშია. მათ ნაწლავური ინფექციის გარდა, სისხლისა და ქსოვილების ინფიცირებაც შეუძლიათ.

ა. მებენდაზოლი

სინთეზური ბენზიმიდაზოლური ნაერთი, მებენდაზოლი ბენტავათი (*Trichuris trichiura*), მახვილათი (*Enterobius vermicularis*) და მრგვალი ჭიებით (ანკილოსტომისებრნი - *Necator americanus* და *Ancylostoma duodenale*; ასკარიდისებრნი - *Ascaris lumbricoides*) გამოწვეული ინფექციების პირველი რიგის სამკურნალო პრეპარატია. მებენდაზოლი პარაზიტის მიკროტუბულებს უკავშირდება და მათ აწყობას უშლის ხელს; გარდა ამისა, იგი პარაზიტის მიერ გლუკოზის შთანთქმასაც აინჰიბირებს. დახოცილი პარაზიტები ორგანიზმიდან ფეკალურ მასასთან ერთად გამოიყოფა. მებენდაზოლი წყალში თითქმის არ იხსნება. ორალურად მიღებული (ტაბლეტი უნდა დაილეჭოს) მებენდაზოლის შენოვა მნიშვნელოვანია, ამიტომ იგი ცხიმით მდიდარი საკვების მიღების შემდეგ ინიშნება. პრესისტემური ელიმინაციის შედეგად იგი არააქტიურ ნაერთებად მეტაბოლიზდება. მებენდაზოლის უმნიშვნელო ტოქსიკური ეფექტები ახასიათებს, თუმცა, არსებობს მუცლის ტკივილისა და ფაღარათის გამოვლენის ალბათობა. ორსულობის პერიოდში მებენდაზოლი არ ინიშნება. [შენიშვნა: ანტიჰელმინთური საშუალებების უმრავლესობა არ ინიშნება ორსულებში (სურათი 44.3); თუმცა, პრევენციისა და მკურნალობის ზოგიერთი პროგრამა ითვალისწინებს ზოგიერთ პრეპარატს (მაგ., მებენდაზოლსა და ალბენდაზოლს) მეორე ან მესამე რიგის სამკურნალო საშუალების სახით.

ჰელმინთური ინფექციების
ქიმიოთერაპია ნემატოდებისთვის

დიეთილკარბამაზინი ბანოცილი
ივერმექტინი სტრონტოლი
მებენდაზოლი პირამიდი
პირანტელ პამოტი პინ-
თიბენდაზოლი პინტაზოლი

ჰელმინთური ინფექციების
ქიმიოთერაპია ტრემატოდებისთვის

პრაზიკვანტელი პილტრიციდი

ჰელმინთური ინფექციების
ქიმიოთერაპია ცესტოდებისთვის

ალბენდაზოლი ალბენზა
ნიკლოზამიდი

სურათი 44.1

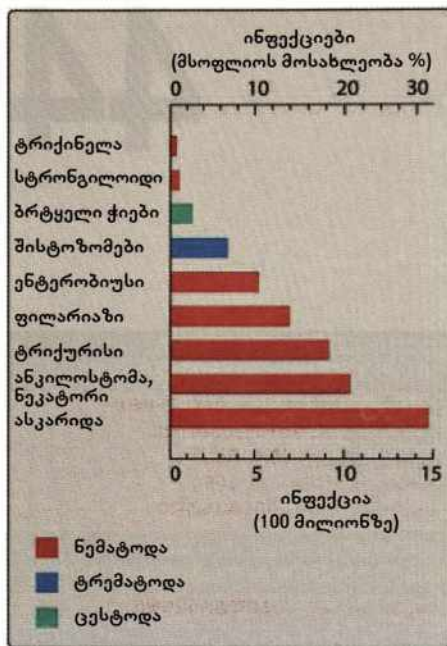
ანტიჰელმინთური საშუალებები.



ანტიჰელმინთური
საშუალებები
ინფექციის

ნ.პ.პ. იოანესიძე

ანტიჰელმინთური საშუალებები
ანტიჰელმინთური საშუალებები
ანტიჰელმინთური საშუალებები
ანტიჰელმინთური საშუალებები



სურათი 44.2

ჰელმინთური ინფექციის გავრცელების სიხშირე მსოფლიო მასშტაბით.

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

სურათი 44.3

ბ. პირანტელ პამოატი

პირანტელ პამოატიც მრგვალი ჭიებითა და მახვილათი განპირობებული ინფიციების ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა (სურათი 44.4). ორალურად მიღების შემდეგ იგი ცუდად შეიწოვება და თავის ეფექტებს ძირითადად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ავლენს. მას დეპოლარიზაციული მიორელაქსანტების მსგავსი მოქმედება ახასიათებს: აძლიერებს აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებას და აინჰიბირებს ქოლინესტერაზას, რაც იწვევს ჭიის დამბლას. დადამბლავებული პარაზიტები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მეშვეობით ტოვებენ „მასპინძლის“ ორგანიზმს. მსუბუქი არასასურველი მოვლენებია – გულისრევა, ღებინება და ფალარათი.

გ. თიაბენდაზოლი

თიაბენდაზოლი სინთეზური ბენზიმიდაზოლია. მას ანტიჰელმინთური მოქმედების ფართო სპექტრი ახასიათებს. ამჟამად, თიაბენდაზოლის გამოყენება შეზღუდულია და მხოლოდ კანში მოძრავი ლარვების („მცოცავი ამოფრქვევა“) სანიინალმდეგო ადგილობრივი მკურნალობით შემოიფარგლება. მისთვის დამახასიათებელი ტოქსიკური მოვლენების გამო, თიაბენდაზოლი ფართოდ არის ჩანაცვლებული სხვა პრეპარატებით.

დ. ივერმექტინი

ივერმექტინი კანში მოძრავი ლარვების, სტრონგილოიდიზისა და *Onchocerca volvulus*-ით განპირობებული ონქოცერკიაზის („მდინარის სიბრმავე“) სამკურნალო არჩევის პრეპარატია (ივერმექტინი კლავს მიკროფილიარებს, მაგრამ არ მოქმედებს ზრდასრულ ჰელმინტებზე) [შენიშვნა: ივერმექტინი პედიკულოზისა (მკბენარებით გამოწვეული ინფექცია) და მუნის სამკურნალოდაც გამოიყენება]. ივერმექტინის სამიზნე პარაზიტის გლუტამატური ქლორის არხების რეცეპტორებია. პრეპარატი ზრდის ქლორის შედინებას უჯრედში, რაც იწვევს მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციასა და პარაზიტის დამბლას. წამალი ორალურად გამოიყენება. იგი ვერ გადის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს. ორსულობისას პრეპარატის მოხმარება რეკომენდებული არ არის (იხ. სურათი 44.3). ონქოცერკიაზის დროს მიკროფილიარიების დაღუპვა იწვევს საკმაოდ სახიფათო მაზოტის რეაქციას (ცხელება, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, ძილიანობა და ჰიპოტენზია). ამ რეაქციის სიმწვავე დამოკიდებულია დახოცილი პარაზიტების რაოდენობაზე. სიმტომების შემცირების მიზნით, რეკომენდებულია ანტიჰისტამინური საშუალებებისა და სტეროიდების გამოყენება.

ე. დიეთილკარბამაზინი

დიეთილკარბამაზინი *Wuchereria bancrofti*-ითა და *Brugia malayi*-ით გამოწვეული ფილარიაზის სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. ის კლავს მიკროფილიარებს და ზრდასრული



სურათი 44.3

ორსულობის პერიოდში უკუნაჩვენებია ალბენდაზოლის, ივერმექტინისა, მეგენდაზოლის და თიაბენდაზოლის გამოყენება.

ონქოცერკოზი
(მდინარის სიბრმავე)

- გამომწვევი: *Onchocerca volvulus*;
- ხშირია მექსიკის მიდამოებში, სამხრეთ ამერიკასა და ტროპიკულ აფრიკაში;
- ახასიათებს კანქვეშა კვანძები, კანზე გამონაყარი, ქავილი, თვალის დაზიანება, რაც ხშირად სიბრმავეთ მთავრდება;
- მკურნალობა: *ივერმექტინი*.

ენტერობიაზი
(მასწავლებელი გამომწვევი დაავადება)

- გამომწვევი: *Enterobius vermicularis*;
- აშშ-ში ყველაზე გავრცელებული პელმინთია;
- სიმტომებიდან აღსანიშნავია ანალური ხვრელის ქავილი. თვალსაჩინოა თეთრი ჭიების არსებობა ფეკალურ მასასა და ანალური ხვრელის მიდამოში.
- მკურნალობა: *მეგენდაზოლი* ან *პირანტელ პამოტი*.

ტრიქურიასი
(განვითარებული დაავადება)

- გამომწვევი: *Trichuris trichiura*;
- ინფექცია ხშირად უსიმპტომოდ მიმდინარეობს, თუმცა, შესაძლოა, გამოვლინდეს მუცლის ტკივილით, ფალარითი და მეტეორიზმით.
- მკურნალობა: *მეგენდაზოლი*.

ნემატოდური დაავადება

- გამომწვევი: *Ancylostoma duodenale* (ძველი მსოფლიოს ნემატოდა), *Necator americanus* (ახალი მსოფლიოს ნემატოდა);
- პელმინთი ეკვრის ნაწლავის ლორწოვან და ინვეს უმადობას, პეპტიური ნლულის მსგავს სიმპტომებს, ნაწლავებიდან სისხლის ქრონიკულ დანაკარგს, რაც განაპირობებს ანემიას;
- უსიმპტომო, ანემიის გარეშე მიმდინარეობის დროს მკურნალობა საჭირო არ არის;
- მკურნალობა: *პირანტელ პამოტი* ან *მეგენდაზოლი*.

ასკარიდიაზი

- გამომწვევი: *Ascaris lumbricoides*;
- გავრცელების სიხშირის მიხედვით, აშშ-ში მეორე ადგილზეა მახვილას შემდეგ. მსოფლიოს მოსახლეობის დაახლოებით ერთი მესამედი ამ პელმინთით არის ინფიცირებული;
- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტით მიღებული ლავრა ნაწლავებში იზრდება და ინვეს აბდომინურ სიმპტომებს, მათ შორის, ნაწლავების ობსტრუქციას. პარაზიტი ფილტვებშიც ხვდება სისხლით;
- მკურნალობა: *პირანტელ პამოტი* ან *მეგენდაზოლი*.

სტრონგილოიდოზი

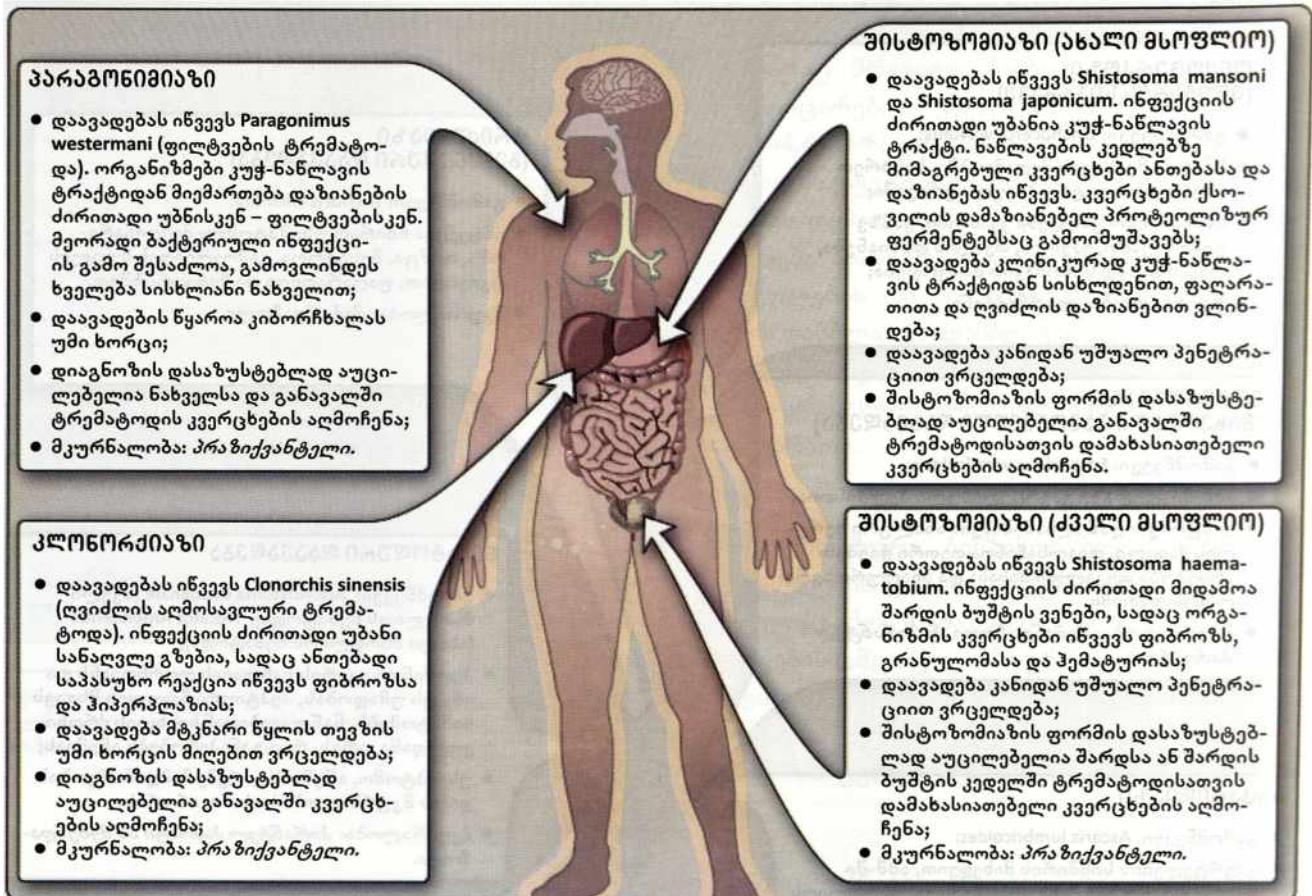
- გამომწვევი: *Strongyloides stercoralis*;
- სხვა ნაწლავურ ნემატოდებთან შედარებით იშვიათად გვხვდება. ჯანმრთელ ადამიანებში კეთილთვისებიანი მიმდინარეობა ახასიათებს, იმუნური სისტემის ფუნქციის დაქვეითების დროს კი, შესაძლოა, ფატალურიც აღმოჩნდეს;
- მკურნალობა: *ივერმექტინი*.

ფილარიაზი

- გამომწვევი: *Wucheria bancrofti*, *Brugia malayi*;
- პელმინთები ინვესენ ლიმფის მოძრაობის დაცობას, რასაც საბოლოოდ ლიმფური სისტემის ანთება და ფიბროზი მოსდევს;
- ნლუბის შემდეგ მკლავები, ქვედა კიდურები და სათესლე პარკი სითხით ივსება, რაც სპილოვანების მიზეზია;
- მკურნალობა: *დიეთილკარბამაზინისა* და *ალბენდაზოლის* კომბინაცია.

ტრიქინოზი

- გამომწვევი: *Trichinella spiralis*;
- ჩვეულებრივ, ინფიცირების მიზეზი თერმულად არასაკმარისად დამუშავებული ხორცია (განსაკუთრებით ლორის);
- მკურნალობა: *ალბენდაზოლი* ან *მეგენდაზოლი*.



სურათი 44.5

ტრემატოდური ინფექციის დახასიათება და მკურნალობა.

ჭიების სანინაალმდეგო აქტივობითაც ხასიათდება [შენიშვნა: ფილირიაზის ენდემურ ქვეყნებში ინფექციის პრევენციის მიზნით ანტიფილიარული ნამლების კომბინაცია გამოიყენება (დიეთილკარბამაზინი და ალბენდაზოლი; ან ივერმექტინი და ალბენდაზოლი)]. საკვებთან ერთად ორალურად მიღების შემდეგ დიეთილკარბამაზინი სწრაფად შეიწოვება და ძირითადად, შარდთან ერთად გამოიყოფა. მისი არასასურველი მოვლენებია – ცხელება, გულისრევა, ღებინება, სახსრებისა და თავის ტკივილი [შენიშვნა: ონქოცერკიაზის დროს დიეთილკარბამაზინმა შესაძლოა გააძლიეროს სიბრმავე და დამძიმდეს მაზოტის რეაქციის მიმდინარეობა. ამიტომ, ამ დაავადების დროს დიეთილკარბამაზინი არ ინიშნება].

III. ტრემატოდების სანინაალმდეგო საშუალებები

ტრემატოდებს (მწოველებს) უწოდებენ ფოთლის ფორმის ბრტყელ ჭიებს. მათ ახასიათებენ ძირითადად, იმ ქსოვილის მიხედვით, რომლებსაც ისინი აინფიცირებენ (მაგ.: ღვიძლის, ფილტვის, ნაწლავური ან სისხლის სურათი 44.5).

ა. პრაზიქვანტელი

პრაზიქვანტელი ნებისმიერი ფორმის შისტოზომიოზისა და სხვა ტრემატოდური ინფექციის, აგრეთვე, ცესტოდური ინფექციის (მაგ.: ტენიაზისის) სამკურნალო არჩევის პრეპარატია. *პრაზიქვანტელი*, აგრეთვე, გამოიყენება *Taenia solium* larvae-თი (სურათი 44.6) განპირობებული ცისტიცერკოზის სამკურნალოდ, თუმცა, მისი მოხმარების ეს ჩვენება არ არის დამტკიცებული.

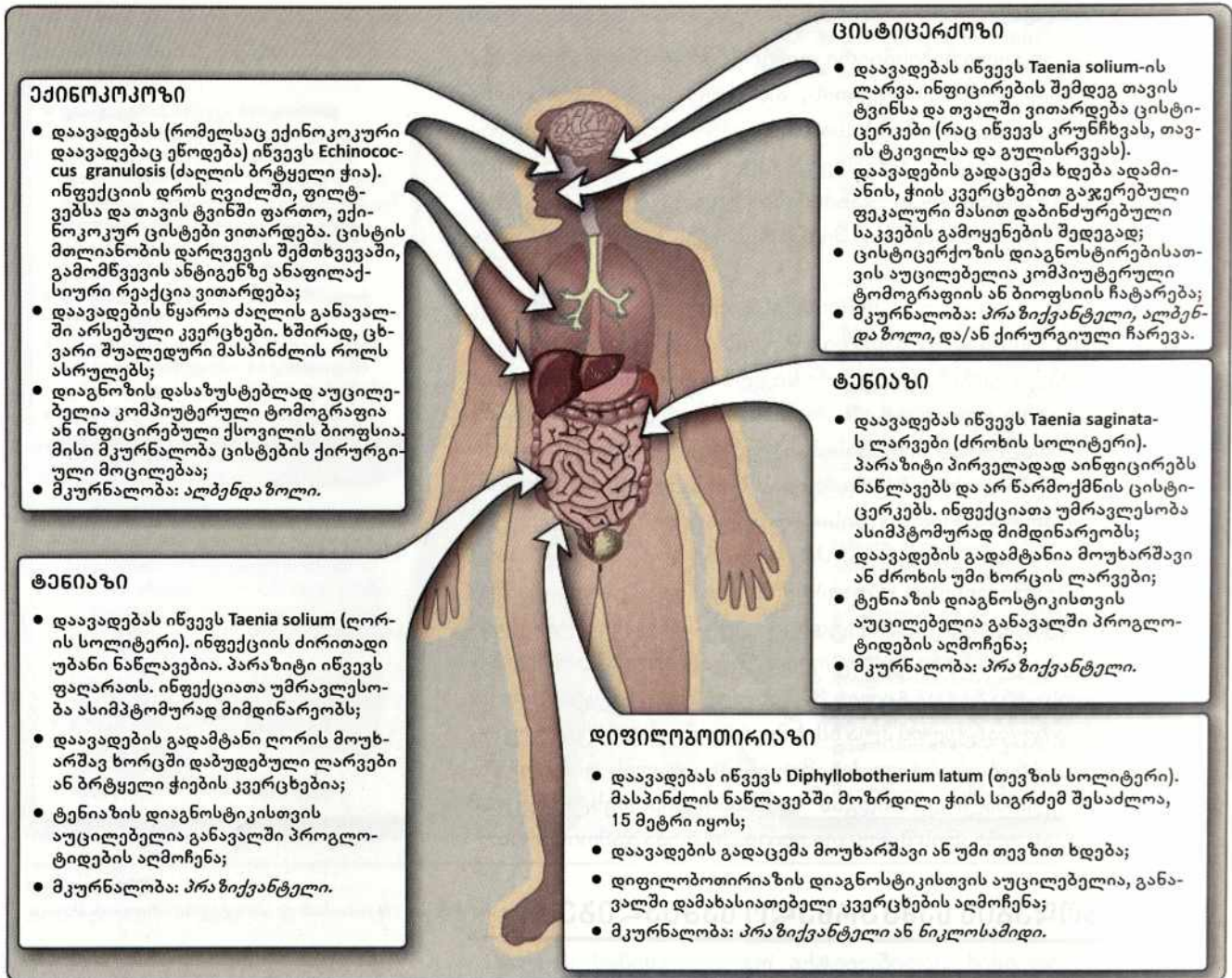
იგი ზრდის უჯრედული მემბრანის განვლადობას კალციუმის მიმართ, რის გამოც პარაზიტს უვითარდება კონტრაქტურა და დაშლა. *პრაზიქვანტელი* საკვებთან ერთად ინიშნება. მას მწარე გემო აქვს, ამიტომ არ არის სასურველი ტაბლეტის დალევა. ორალურად მიღების შემდეგ *პრაზიქვანტელი* სწრაფად შეიწოვება და თავ-ზურგტვინის სითხეში ხვდება. პრეპარატი მეტაბოლიზდება და მისი არააქტიური მეტაბოლიტები შარდთან ერთად გამოიყოფა. *პრაზიქვანტელის* ჩვეული არასასურველი მოვლენებია – თავბრუსხვევა, უკუნებობა და თავის ტკივილი, აგრეთვე, სიმპტომები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ. *დექსამეთაზონი*, *ფენიტოინი*, *რიფამპინი* და *კარბამაზეპინი* ზრდის *პრაზიქვანტელის* მეტაბოლიზმს, *ციმეტიდინი* კი ზრდის *პრაზიქვანტელის* პლაზმისმიერ კონცენტრაციას. უკუნაჩვენებია *პრაზიქვანტელის* გამოყენება თვალის ცისტიცერკოზის სამკურნალოდ, რადგან ჰელმინთების დესტრუქციამ შესაძლოა, ამ ორგანოს შეუქცევადი დაზიანება გამოიწვიოს.

IV. ცესტოდების სამკურნალო საშუალებები

ცესტოდებს, ანუ ჭეშმარიტ თასმისებურ ჭიებს, სეგმენტებისგან შემდგარი ბრტყელი სხეული აქვთ და ისინი მასპინძლის ნაწლავს ეკვრიან (სურათი 44.6). ტრემატოდების მსგავსად, თასმისებურ ჭიებსაც არ გააჩნიათ პირის ღრუ და მომწელებელი ტრაქტი.

ა. ნიკლოზამიდი

ნიკლოზამიდი (აშშ-ში აღარ გამოიყენება) ტენიაზის, დიფილობოთრიაზის და ცესტოდებით განპირობებული სხვა ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება, *პრაზიქვანტელის* ალტერნატიული საშუალების სახით. იგი თრგუნავს პარაზიტის ადენოზინ დიფოსფატის მიტოქონდრიულ ფოსფორილებას. წამალი იწვევს ცესტოდის სკოლექსისა და სეგმენტების დალუპვას, მაგრამ არ მოქმედებს კვერცხებზე. იგი ანაერობულ მეტაბოლიზმსაც აინჰიბირებს. პარაზიტის მკვდარი სეგმენტისაგან ნაწლავების განმენდის, აგრეთვე, კვერცხების გამოთავისუფლებისა და მონელების მიზნით, *ნიკლოზამიდის* ორალურ მიღებამდე პაციენტს საფალარათე საშუალება ენიშნება. წამლის გამოყენების პერიოდში (1 დღის განმავლობაში) დაუშვებელია ალკოჰოლის შემცველი სასმელის მიღება.



სურათი 44.6

ცესტოდური ინფექციის დახასიათება და მკურნალობა.

ბ. ალბენდაზოლი

ალბენდაზოლი ბენზიმიდაზოლია. იგი იწვევს ნემატოდების მიკროტუბულების სინთეზისა და გლუკოზის შთანთქმის დათრგუნვას და ეფექტურია ნემატოდებით გამოწვეული ინფექციების სამკურნალოდ. იგი ძირითადად ცესტოდური ინვაზიისა და ჰიდატიდური ექინოკოკოზის (*Echinococcus granulosus*-ით განპირობებული) სამკურნალოდ ინიშნება [შენიშვნა: ალბენდაზოლი ეფექტურია სოკოვანი ინფექციით გამოწვეული მიკროსპორიდიოზის სამკურნალოდაც]. ორალურად მიღების შემდეგ ალბენდაზოლი არასრულად შეიწოვება, მაგრამ ცხიმ-იან საკვებთან ერთად მიღებისას მისი შეწოვა მნიშვნელოვნად უმჯობესდება. ნაშალი კარგად ნანილდება ორგანიზმში, მათ შორის თავ-ზურგტვინის სითხეშიც. იგი მნიშვნელოვან პრესისტემურ ელიმინაციას ექვემდებარება და წარმოქმნის სულფოქსიდს (აქტიურ მეტაბოლიტს). ალბენდაზოლი და მისი მე-

ტაბოლიტები ორგანიზმიდან ძირითადად ნალველთან ერთად გამოიყოფა. ნემატოდების სანინალმდეგოდ მკურნალობის ხანმოკლე კურსით გამოყენებისას (1-3 დღე) ალბენდაზოლის არასასურველი მოვლენები მსუბუქი და გარდამავალია, ვლინდება თავის ტკივილისა და გულისრევის სახით. ჰიდატიდური ექინოკოკოზის მკურნალობისას (3 თვე) კი ჰეპატოტოქსიკურობის გამოვლენის რისკი მაღალია, იშვიათად ვითარდება აგრანულოციტოზი და პანციტოპენია. ნეიროცისტიცერკოზის მედიკამენტური მკურნალობა ასოცირებულია მკვდარი პარაზიტებით განპირობებულ ცნს-ის ანთებით საპასუხო რეაქციებთან, მათ შორის, თავის ტკივილთან, ლებინებასთან, ცხელებასა და კრუნჩხვასთან.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

44.1. 48 წლის მექსიკელ ემიგრანტს კრუნჩხვა და სხვა ნევროლოგიური სიმპტომები აღენიშნება. განავლის კვლევაში *T. solium*-ის კვერცხების არსებობა გამოავლინა. თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით გამოვლინდა მრავლობითი ცისტა, მათ შორის, კალციფიცირებულიც. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს ამ პაციენტს?

- ა. ივერმექტინი;
- ბ. პირანტელ პამოატი;
- გ. ალბენდაზოლი;
- დ. დიეთილკარბამაზინი;
- ე. ნიკლოზამიდი.

44.2. 56 წლის სამხრეთ ამერიკელ მამაკაცს დაუდგინდა ორმაგი ინვაზია: შისტოზომიაზი და ძაღლის სოლიტერი (*T. solium*). ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიჰელმინთური საშუალებებიდან რომელს ახასიათებს ორივე ინვაზიის სანინალმდეგო აქტივობა?

- ა. ალბენდაზოლი;
- ბ. ივერმექტინი;
- გ. მებენდაზოლი;
- დ. პრაზიქვანტელი.

სწორი პასუხია გ. ამ პაციენტის სიმპტომები და კვლევის შედეგები ნეიროცისტიცერკოზზე მიუთითებს. ალბენდაზოლი ამ დაავადების სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია. პასუხებში მითითებულ სხვა წამლებს ბრტყელი ჭიების ლარვული ფორმების სანინალმდეგო აქტივობა არ ახასიათებს.

სწორი პასუხია დ. პრაზიქვანტელი ტრემანტოლური და ცესტოდური ინვაზიის სანინალმდეგო საშუალებაა. ალბენდაზოლი ეფექტურია ცისტიცერკოზის დროს, მაგრამ მას მწოველების სანინალმდეგო აქტივობა არ ახასიათებს, ამ პაციენტის დიაგნოზი კი ცისტიცერკოზი არ არის. ივერმექტინი და მებენდაზოლი ნემატოდური ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება.

44.3. ქვემოთ ჩამოთვლილი წამლებიდან რომელი აინჰიბირებს ადენოზინ დიფოსფატის ფოსფოლირილებას?

- ა. ალბენდაზოლი;
- ბ. მებენდაზოლი;
- გ. ნიკლოზამიდი;
- დ. პრაზიქვანტელი.

44.4. აღნიშნეთ წამალი, რომლის სამიზნეა ქლორის იონური არხები, არასასურველი მოვლენაა მაზოტის რეაქცია და რომელიც „მდინარის სიბრმავის“ სამკურნალოდ გამოიყენება.

- ა. ივერმექტინი;
- ბ. პრაზიქვანტელი;
- გ. პირანტელ პამოატი;
- დ. ალბენდაზოლი.

სწორი პასუხია გ. ნიკლოზამიდი აინჰიბირებს ენერგიის ძირითადი წყაროს – ადენოზინ დიფოსფატის (აღფ) ფოსფორილებას პარაზიტის მიტოქონდრიაში.

სწორი პასუხია ა. ივერმექტინის სამიზნე პარაზიტის გლუტამატკარიბჭიანი ქლორის არხის რეცეპტორებია. უჯრედში ქლორის შედინების ზრდა იწვევს მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციას, რის შედეგადაც პარაზიტი დამბლავდება.

ანტივირუსული საშუალებები

ელიზაბეთ შერმანი

I. შესავალი

ვირუსები უფრედშიდა პარაზიტებია. მათ არ გააჩნია არც უფრედის კედელი, არც უფრედული მემბრანა. ვირუსი ვერც მეტაბოლურ პროცესებს ასრულებს დამოუკიდებლად. გამრავლების პროცესში იგი მასპინძლის მეტაბოლური მექანიზმებით სარგებლობს, ამიტომ მასპინძლის უფრედების დაზიანების გარეშე, ვირუსის რეპლიკაციაზე სელექციურად ანტივირუსული საშუალებების მხოლოდ მცირე ნაწილი მოქმედებს. ვირუსული ინფექციის მკურნალობას ართულებს ის, რომ კლინიკური სიმპტომები დაავადების გვიან სტადიაზე ვლინდება, მაშინ როდესაც ვირუსების უმრავლესობა უკვე გამრავლებულია, ამიტომ ვირუსული ინფექციის გვიანდელ, სიმპტომურ სტადიაში ვირუსის რეპლიკაციის დამთრგუნველი საშუალებების ეფექტურობა დაბალია. მიუხედავად ამისა, ზოგიერთი მათგანი კარგი პროფილაქტიკური საშუალებაა. წიგნის ამ თავში განხილულია ამჟამად ხელმისაწვდომი ანტივირუსული მედიკამენტები, რომლებიც ვირუსთა მხოლოდ რამდენიმე ჯგუფზე მოქმედებს. ამ წამლების შესწავლის გასაადვილებლად, ისინი დაჯგუფებულია მათ მიერ გამოწვეული ინფექციების ტიპის მიხედვით (სურათი 45.1).

II. სასუნთქი გზების ვირუსული ინფექციების მკურნალობა

ხელმისაწვდომია ანტივირუსული საშუალებები, რომლებიც გრიპის A და B, აგრეთვე, რესპირაციული სინტიციური ვირუსით გამოწვეული სასუნთქი გზების ვირუსული ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება [შენიშვნა: A ტიპის გრიპის ვირუსის შემთხვევაში, უპირატესობა პრევენციულ იმუნიზაციას ენიჭება. ანტივირუსული საშუალებები კი, გამოიყენება მხოლოდ ვირუსული ინფექციის ეპიდემიის დროს, ან ენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებიც ალერგიულები არიან ვაქცინის მიმართ].

ა. ნეურამინიდაზას ინჰიბიტორები

ნეურამინიდაზას ინჰიბიტორები *ოსელტამივირი* და *ზანამივირი* აქტიურია გრიპის ორივე ტიპის ვირუსის მიმართ (A და B). ისინი განაპირობებს გრიპის პრევენციას, ხოლო მათი მიღება სიმპტომების გამოვლენიდან პირველი 24-48 საათის განმავლობაში ზომიერად ამცირებს სიმპტომების ინტენსივობასა და ხანგრძლივობას.

სასუნთქი გზების ვირუსული ინფექციების სამკურნალო საშუალებები

ამანტადინი **სიმანტადი**
ოსელტამივირი **ტამიფლუ**
რიბავირინი **კოპავიუსი**, **რეაბოლი**,
რიბაპაპი, **რიბასპირი**, **ვირაზოლი**
რიმანტადინი **ფლუდაიინი**
ზანამივირი **რელანსა**

ღვიძლის ვირუსული ინფექციების სამკურნალო საშუალებები

ადეფოვირი **პავსარა**
ბოსტრევირი **ვიპრობალისი**
ენტეკავირი **ბარაკლუდი**
ინტერფერონი **ინიბრონი**, **აპონეპსი**
ლამივუდინი **პიპირო-HSV**
პეგილირებული ინტერფერონი **პეგასისი**,
პეგ-ინტრონი
ტელაპრევირი **ინიპიპი**
ტელბივუდინი **ტიზიპა**
ტენოფოვირი **ვირაბი**

ჰერპესის ვირუსისა და ციტომეგალო-ვირუსის სამკურნალო საშუალებები

აციკლოვირი **ჰოპირაქსი**
სიდოფოვირი **პისტიდი**
ფამციკლოვირი **ჰამვირი**
ფოსკარნეტი **ფოსკაპირი**
განციკლოვირი **ციტოპენი**
პენციკლოვირი **დენაპირი**
ტრიფლუორიდი **ვიროპატი**
ვალაციკლოვირი **ვალტრამსი**
ვალგანციკლოვირი **ვალციტი**

აივ-ინფექციის სამკურნალო საშუალებები: ნუკლეოზიდ და ნუკლეოტიდ რევერს ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები

აბაკავირი **ზიდავინი**
დიდანოზინი **ვიდავინი**
ემტრიციტაბინი **ემტრივი**
ლამივუდინი **პიპირო**
სტავუდინი **ზარბიტი**
ტენოფოვირი **ვირაბი**
ზიდოვუდინი **რეტროვირი**

სურათი 45.1

ანტივირუსული საშუალებები.

HIV – ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი.

აივ-ინფექციის სამკურნალო საშუალებები: არანუკლეოზიდური რევერს ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები

დელავერდინი რასპრიკაპტორი
ეფავირენზი სუსტივა
ეტრავირინი ინტაღანსი
ნევირაპინი ჰირაფუნი
რილპივირინი ედურანტი

აივ-ინფექციის სამკურნალო საშუალებები: პროტეაზას ინჰიბიტორები

ატაზანავირი რაბიბაზი
დარუნავირი პრავიდა
ფოსამპრენავირი ლამიკვა
ინდინავირი კრიქსივანი
ლოპინავირი/რიტონავირი კალატრა
ნელფინავირი ჰირამავიტი
რიტონავირი ნორვირი
საქვინავირი ინვირასი
ტიპრანავირი აპტივუსი

აივ-ინფექციის სამკურნალო საშუალებები: მასინის უჯრედში შესვლის ინჰიბიტორები

ენფუვირტიდი ფუზონი
მარავიროკი სელსინტარი

აივ-ინფექციის სამკურნალო საშუალებები: ინტეგრასის ინჰიბიტორები

დოლუტეგრავირი ტივიკანი
ელვიტეგრავირი
რალტეგრავირი ისინტარსი

აივ-ინფექციის სამკურნალო საშუალებები: სხვადასხვა ანტივირუსული საშუალების ფიქსირებული დოზების შემცველი კომბინირებული პრეპარატები

ლამივუდინი+აბაკავირი ეპიკოვი
ემტრიციტაბინი+ტენოფოვირი ტრუვადა
ზიდოვუდინი+ლამივუდინი კომბივირი
ეფავირენზი+ემტრიციტაბინი+ტენოფოვირი ატრიპლა
რილპივირინი+ტენოფოვირი+ემტრიციტაბინი კოვალეა
ზიდოვუდინი+ლამივუდინი+აბაკავირი ტრიზივირი
ელვიტეგრავირი+კობიცისტატი+ტენოფოვირი+ემტრიციტაბინი სტრიპზოლი

სურათი 45.1 (გაგრძელება)

ანტივირუსული საშუალებები.

HIV – ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** ახლად წარმოშობილი ვირიონების გამოსათავისუფლებლად გრიპის ვირუსი იყენებს სპეციფიკურ ნეურამინიდაზას, რომელიც მასპინძლის უჯრედის მემბრანაშია ლოკალიზებული. აღნიშნული ფერმენტი მეტად მნიშვნელოვანია ვირუსის სასიცოცხლო ციკლისთვის. *ოსელტამივირი* და *ზანამივირი* სელექციურად თრგუნვას ფერმენტის აქტივობას და ამ გზით ხელს უშლის ახალი ვირიონების გამოსათავისუფლებასა და უჯრედიდან უჯრედში მათ გავრცელებას.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *ოსელტამივირი* ორალურად აქტიური პრონამალია. ლვიძლისმიერი ჰიდროლიზის შედეგად იგი სწრაფად გარდაიქმნება აქტიურ ფორმად. *ზანამივირი* არ არის ორალურად აქტიური და იგი ორგანიზმში ინჰალაციური გზით შეჰყავთ. ორივე ნაშალი ორგანიზმიდან უცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად (*სურათი 45.2*).

3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ოსელტამივირის* ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება და გულისრევა, რის გამოც ნაშალი საკვებთან ერთად ინიშნება. *ზანამივირი* სასუნთქ გზებს აღიზიანებს და შესაძლოა, ძლიერი ბრონქოსპაზმიც გამოიწვიოს, ამიტომ სიფრთხილით გამოიყენება ასთმის ან ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს.

4. **რეზისტენტობა:** ნეურამინიდაზას ნებისმიერი ინჰიბიტორით ნამკურნალებ მოზრდილებში იდენტიფიცირებულია ამ ფერმენტის მუტაციები. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ასეთი მუტანტები ხშირად უფრო ნაკლებად ინვეს ინფექციებს და ნაკლებად ვირულენტურია.

ბ. ადამანტანის ნაწარმები

ადამანტანის ნაწარმების, *ამანტადინისა* და *რიმანტადინის* თერაპიული სპექტრი გრიპის A ტიპის ვირუსით შემოიფარგლება. გავრცელებული რეზისტენტობის გამო, აშშ-ში ადამანტანის ნაწარმების გამოყენება გრიპის A ტიპის ვირუსის მკურნალობისა და პროფილაქტიკის მიზნით რეკომენდებული არ არის.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** *ამანტადინი* და *რიმანტადინი* მოქმედებს ვირუსულ M2 პროტეინის ფუნქციაზე, სავარაუდოდ, ისინი აინჰიბირებს ვირუსის ნაწილაკების დეკაპსიდაციასა და ხელს უშლის ვირუსის გამოსათავისუფლებას ინფიცირებულ უჯრედში.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღების შემდეგ ორივე ნაშალი კარგად შეიწოვება. *ამანტადინი* ორგანიზმში შეუფერხებლად ვრცელდება და ადვილად გადადის ცნს-ში, ხოლო *რიმანტადინი* კი უფრო ძნელად კვეთს ჰემატო-ენცე-

ფალურ ბარიერს. ამანტადინი ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების შემთხვევაში, საჭიროა დოზის შემცირება. რიმანტადინი კი ლვიძლისმიერ მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს ექვემდებარება, მშობელი წამალი თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა მეტაბოლიტებთან ერთად (სურათი 45.3).

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ამანტადინის გვერდითი მოვლენები, მაგ.: უძილობა, თავბრუსხვევა და ატაქსია, ძირითადად უწყვეტად არის ასოცირებული. აღწერილია უფრო სერიოზული გვერდითი მოვლენები ჰალუცინაციებისა და კრუნჩხვის სახით. წამალი ფრთხილად ენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებსაც ფსიქიკური პრობლემები, ცერებრალური ათეროსკლეროზი, თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება ან ეპილეფსია აღენიშნებათ. უწყვეტად გვერდითი მოვლენებს რიმანტადინიც იწვევს. პრეპარატი სიფრთხილით გამოიყენება ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში.

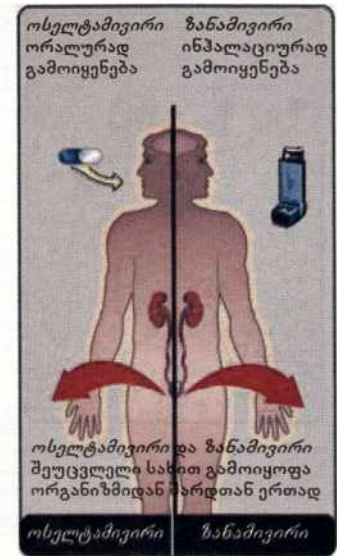
4. რეზისტენტობა: ამანტადინისა და რიმანტადინის მიმართ რეზისტენტობა სწრაფად ვითარდება და რეზისტენტული შტამების გავრცელება ახლო კონტაქტის მეშვეობით ხორციელდება. რეზისტენტობას განაპირობებს M2 მატრიქსული ცილის ერთი ამინომჟავას ცვლილება. ამანტადინის და რიმანტადინის შორის ვითარდება ჯვარედინი რეზისტენტობა.

გ. რიბავირინი

რიბავირინი გუანოზინის სინთეზური ანალოგია. მას რნმ და დნმ ვირუსების ფართო სპექტრის საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს. მაგ.: რიბავირინი ინიშნება რესპირაციული სინტიციური ვირუსით განპირობებული მძიმე ინფექციის საწინააღმდეგოდ იმუნოსუპრესიულ ახალშობილებსა და ბავშვებში. ქრონიკული ჰეპატიტ C-ს სამკურნალოდ რიბავირინი ინტერფერონთან ერთად ინიშნება.

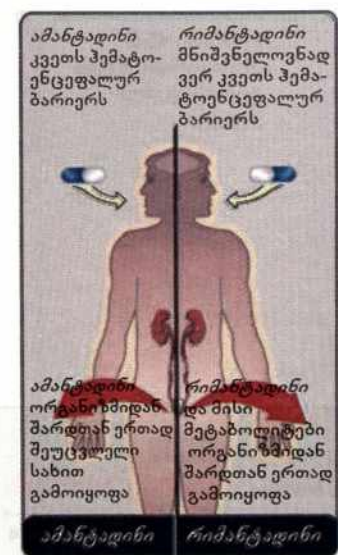
1. მოქმედების მექანიზმი: რიბავირინი აინჰიბირებს ვირუსების რნმ-ისა და დნმ-ის რეპლიკაციას. წამალი ფოსფორილების გზით გარდაიქმნება 5'-ფოსფატის ნაწარმად – რიბავირინ-ტრიფოსფატად. ამ უკანასკნელს ანტივირუსული აქტივობა ახასიათებს: იგი აინჰიბირებს გუანოზინ-ტრიფოსფატის წარმოქმნას, რითიც ხელს უშლის ვირუსული mRNA-ის კეპირებას, აგრეთვე, აინჰიბირებს რნმ-დამოკიდებულ რნმ პოლიმერაზას.

2. ფარმაკოკინეტიკა: რიბავირინი ორალურად და ინჰალაციურად ინიშნება. აეროზოლი გამოიყენება რესპირატორული სინტიციური ვირუსული ინფექციის სამკურნალოდ. ცხიმოვანი საკვებთან ერთად მიღებისას მისი შეწოვა ძლიერდება. წამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა (სურათი 45.4).



სურათი 45.2

ოსელტამივირისა და ზანამივირის ორგანიზმში შეყვანის გზები და ელიმინაცია.



სურათი 45.3

ამანტადინისა და რიმანტადინის ორგანიზმში შეყვანის გზები და მეტაბოლიზმი.



სურათი 45.4

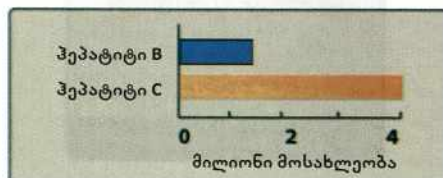
რიბავირინის ორგანიზმში შეყვანის გზები და მეტაბოლიზმი.



უკუნაჩვენებია ორსულობის პერიოდში

სურათი 45.5

რიბავირინი ინვეტს ტერატოგენულ ეფექტს.



სურათი 45.6

ქრონიკული B და C ჰეპატიტების გავრცელება აშშ-ში.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: რიბავირინის გამოყენებისას ვლინდება დოზა-დამოკიდებული გარდამავალი ანემია. აღწერილია ბილირუბინის მომატებაც. მიუხედავად იმისა, რომ აეროზოლი შედარებით უსაფრთხოა, ბავშვებში მკურნალობის დაწყებისას, მან შესაძლოა, სწრაფად გამოიწვიოს სუნთქვითი ფუნქციის დარღვევა, ამიტომ აუცილებელია პაციენტების მეთვალყურეობა. ორსულებს რიბავირინი არ ენიშნებათ (სურათი 45.5).

III. ღვიძლის პირუსული ინფექციების მკურნალობა

ჰეპატიტის გამომწვევი თითოეული ვირუსი (A,B,C,D და E) პათოგენური სპეციფიკურობით ხასიათდება, რაც მოიცავს ჰეპატოციტებში რეპლიკაციასა და ჰეპატოციტების დესტრუქციას. ქრონიკული ჰეპატიტის, ციროზისა და ჰეპატოცელულური კარცინომის ყველაზე ხშირი გამომწვევეებია B (ღმ ვირუსი) და C ჰეპატიტის ვირუსები (სურათი 45.6). ამჟამად ხელმისაწვდომია ჰეპატიტის B და C ვირუსების სამკურნალო საშუალებები [შენიშვნა: A ჰეპატიტი გავრცელებული ინფექციაა. იგი ვითარდება ვირუსის ორალური გზით მიღებისას და არ არის ქრონიკული ინფექცია]. B ჰეპატიტის ქრონიკული ფორმის სამკურნალოდ გამოიყენება პეგინტერფერონ-α-2a, რომლის კანქვეშა ინექცია კვირაში ერთხელ ინიშნება [შენიშვნა: B ჰეპატიტის სამკურნალოდ ეფექტურია ინტერფერონ-α-2a-ს კუნთშიდა ან კანქვეშა ინექცია კვირაში სამჯერ, თუმცა აღსანიშნავია, რომ პეგინტერფერონ-α-2a-ს მსგავსი (შესაძლოა უკეთესი) ეფექტურობა და გაუმჯობესებული ამტანობა ახასიათებს]. B ჰეპატიტის ქრონიკული ფორმის სამკურნალო ორალური პრეპარატებია ლამივუდინი, ადეფოვირი, ენტეკავირი, ტენოფოვირი ან ტელბივუდინი. C ჰეპატიტის ქრონიკული ფორმის სამკურნალოდ არჩევის პრეპარატებია პეგინტერფერონ-α-2a ან პეგინტერფერონ-α-2b-სა და რიბავირინის კომბინაცია, რომელიც გაცილებით ეფექტურია, სტანდარტული ინტერფერონებისა და რიბავირინის კომბინაციაზე. C ჰეპატიტის ვირუსის 1 გენოტიპის (HCV) სამკურნალოდ პეგილირებულ ინტერფერონს ან რიბავირინს უნდა დაემატოს NS3/4a პროტეაზას ინჰიბიტორები (მაგ.: ბოცპრევირი ან ტელაპრევირი).

ა. ინტერფერონები

ინტერფერონები ბუნებრივი, ინდუციბელური გლიკოპროტეინების ოჯახია, რომელიც მოქმედებს ვირუსის უჯრედის დამინფიცირებელ უნარზე. ინტერფერონები სინთეზირდება რეკომბინანტული ღმ ტექნოლოგიის გამოყენებით. არსებობს სულ მცირე, სამი ტიპის ინტერფერონი: α, β და γ (სურათი 45.7). 15 ინტერფერონ-α-გლიკოპროტეინებიდან ერთ-ერთი, ინტერფერონ-α-2b, B და C ჰეპატიტის, კონდილომებისა და სიმსივნეების (მაგ.: ნაწნაოვანი უჯრედების ლეიკემია/ hairy cell leukemia

და კაპოშის სარკომა) სამკურნალოდ გამოიყენება. მოლეკულური მასის გაზრდის მიზნით, „პეგილირებულ“ პრეპარატში ორ-მონომეთოქსი პოლიეთილენ გლიკოლი დაკავშირებულია ინტერფერონ- α -2a-სთან, ან α -2b-სთან კოვალენტური კავშირის მეშვეობით. რაც უფრო დიდია მოლეკულის მასა, მით უფრო ნელა შეიწოვება იგი ინექციის ადგილიდან, რაც ინვეს წამლის მოქმედების გახანგრძლივებასა და კლირენსის დაქვეითებას.

1. მოქმედების მექანიზმი: ანტივირუსული მოქმედების მექანიზმი სრულად არ არის შესწავლილი. შესაძლოა, ინტერფერონები მონაწილეობს მასპინძლის უჯრედების ფერმენტების მეტაბოლიზმში, რომლებიც აინჰიბირებს ვირუსის რნმ-ის ტრანსლაციის და ინვეს ვირუსის მატრიცული რნმ (mRNA)-ისა და სატრანსპორტო რნმ (mRNA)-ის დეგრადაციას.

2. ფარმაკოკინეტიკა: ორალური მიღებისას ინტერფერონი არ არის აქტიური, მაგრამ მისი გამოყენება შესაძლებელია დაზიანების ადგილზე, კანქვეშ ან ინტრავენურად. წამლის აქტიური ნაწილის მხოლოდ ძალიან მცირე რაოდენობა ხვდება პლაზმამდე და პლაზმისმიერი კონცენტრაცია კლინიკურ პასუხთან კორელაციურ კავშირში არ არის. პლაზმიდან ინტერფერონის ელიმინაციას განაპირობებს უჯრედების მიერ მისი მიტაცება, აგრეთვე, ლვიძლისმიერი და თირკმლისმიერი მეტაბოლიზმი. თირკმლისმიერი ელიმინაცია უმნიშვნელოა.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: არასასურველი მოვლენებია გრიპის მსგავსი სიმპტომები, მაგ.: ტემპერატურის მომატება, შემცივნება, მიაღვია, ართრალგია და დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ. ასევე ხშირია დაღლილობის შეგრძნება და დეპრესია. უწყვეტი გამოყენებისას აღნიშნული სიმპტომების ინტენსივობა მცირდება. დოზის შემზღუდავი ძირითადი ტოქსიკურობაა ძვლის ტვინის სუპრესია, ძლიერი დაღლილობა და სხეულის წონის კლება. ნეიროტოქსიკურობის ნიშნებია ძილიანობა და ქცევითი დარღვევები. ვლინდება, აგრეთვე, აუტოიმუნური დარღვევები, მაგ.: თირეოიდიტი. იშვიათად აღინიშნება, ცვლილებები გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ, მაგ.: გულის უკმარისობა. ინტერფერონი ინვეს ძვლის ტვინის სუპრესიის უნარით მახასიათებელი წამლებით განპირობებული მიელოსუპრესიის პოტენცირებას.

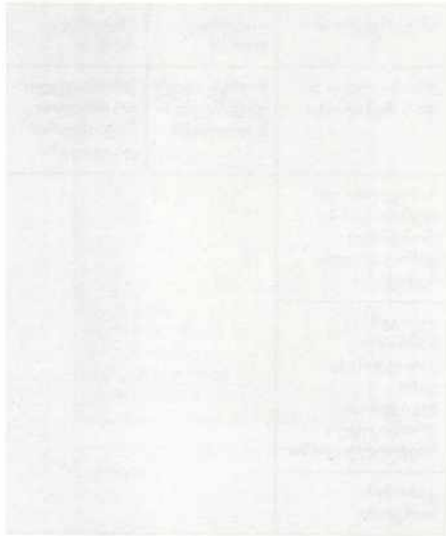
ინტერფერონ- α	ინტერფერონ- β	ინტერფერონ- γ
ქრონიკული B და C ჰეპატიტი	მორეციდივე გაფანტული სკლეროზი	ქრონიკული გრანულომატოზური დაავადება
პაპილომა ვირუსით განპირობებული გენიტალური მეჭეჭები		
ლევკემია, წამწამოვანი-უჯრედოვანი ლევკემია, ქრონიკული მიელოლეიკოზი		
კაპოშის სარკომა		

სურათი 45.7

ინტერფერონის გამოყენების ჩვენებები.

ბ. ლამივუდინი

ციტოზინის ანალოგი ლამივუდინი აინჰიბირებს, როგორც B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) ისე, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის რევერს ტრანსკრიპტაზას (RT). მასპინძლის უჯრედული ფერმენტების მეშვეობით ლამივუდინი ფოსფორირდება



ბა ტრიფოსფატად (აქტიურ ფორმად). აღნიშნული ნაერთი კონკურენტულად აინჰიბირებს B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) რნმ-დამოკიდებულ ღწმ პოლიმერაზას. მრავალი სხვა ნუკლეოტიდების მსგავსად, ტრიფოსფატების უჯრედშიდა ნახევარდაშლის პერიოდი პლაზმურ ნახევარდაშლის პერიოდზე რამდენიმე საათით ხანგრძლივია. *ლამივუდინის* ხანგრძლივი გამოყენებისას საკმაოდ ხშირად ვითარდება რეზისტენტობა. ორალურად მიღების შემდეგ ნაშალი კარგად შეიწოვება და ასევე კარგად ნაწილდება. თირკმელების საშუალო სიმძიმის უკმარისობის დროს დოზა უნდა შემცირდეს. *ლამივუდინი* კარგი ამტანობით ხასიათდება. მისი მიღებისას ვითარდება თავის ტკივილი და თავბრუსხვევა, თუმცა, იშვიათად.

გ. ადეფოვირი

ადეფოვირი დიპივოქსილი ნუკლეოტიდის ანალოგია. უჯრედული კინაზების მეშვეობით იგი ფოსფორირდება და გარდაიქმნება ადეფოვირ დიფოსფატად, რომელიც ვირუსის ღწმ-ში ერთვება. ეს იწვევს B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) ჯაჭვის დაგრძელების დასრულებასა და ვირუსის რეპლიკაციის პრევენციას. *ადეფოვირი* დღეში ერთხელ ინიშნება. იგი ორგანიზმიდან თირკმლისმიერი გლომერულური ფილტრაციისა და მილაკოვანი სეკრეციის გზით გამოიყოფა. სხვა ნაწილების მსგავსად, *ადეფოვირის* მიღების შეწყვეტა იწვევს ჰეპატიტის ძლიერ გამწვავებას. მუდმივად გამოყენებისას ვითარდება ნეფროტოქსიკურობა, ხოლო თირკმელების უკმარისობის შემთხვევაში, ნაშალი დიდი სიფრთხილით მოიხმარება. მილაკოვანი სეკრეციისთვის პაექრობის გამო, *ადეფოვირი* ზრდის *ტენოფოვირის* დონეს, ამიტომ ისინი ერთად არ ინიშნება.

დ. ენტეკავირი

ენტეკავირი გუანოზინ ნუკლეოზიდის ანალოგია. გამოიყენება B ჰეპატიტის ვირუსით (HBV) გამონეული ინფექციების სამკურნალოდ. უჯრედის შიგნით ტრიფოსფატად ფოსფორირების შემდეგ, იგი ვირუსული უკუტრანსკრიპტაზას ბუნებრივი სუბსტრატის – დეოქსიგუანოზინ ტრიფოსფატის კონკურენტად გარდაიქმნება. *ენტეკავირი* აქტიურია B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) *ლამივუდინ-რეზისტენტული* შტამების მიმართ. ნაშალი ინიშნება დღეში ერთხელ. გამოიყოფა შარდთან ერთად უცვლელი სახით. თირკმელების უკმარისობის დროს საჭიროა დოზის კორექცია. დაუშვებელია მისი მოხმარება ნეფროტოქსიკურ ნაწილებთან ერთად.

ე. ტელბივუდინი

თიამიდინის ანალოგი *ტელბივუდინი* B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) სამკურნალოდ გამოიყენება. უჯრედის შიგნით *ტელბივუდინი* ტრიფოსფატად ფოსფორირდება. ეს უკანასკნელი ან ენდოგენური თიამიდინ ტრიფოსფატს ეპაექრება ღწმ-ში ინკორპორაციისათვის, ან ერთვება ვირუსის ღწმ-ში და ხელს უშლის

დნმ-ის ჯაჭვის დაგრძელებას. წამალი ორალურად ინიშნება, დღეში ერთხელ. *ტელბივედინი* გლომერულური ფილტრაციის გზით ელიმინირდება უცვლელი სახით. თირკმელების უკმარისობის დროს აუცილებელია წამლის დოზის კორექცია. არასასურველი რეაქციებია დაღლილობა, თავის ტკივილი, ფაღარათი, აგრეთვე, ღვიძლის ფერმენტებისა და კრეატინინ კინაზას დონის გაზრდა.

3. ტენოფოვირი (იხილეთ VI ნაწილი – NRTI)

ზ. ბოცეპრევირი და ტელაპრევირი

ბოცეპრევირი და *ტელაპრევირი* პირველი, პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული საშუალებებია, რომლებიც გამოიყენება C ჰეპატიტის ვირუსის (HCV) 1 გენოტიპის დამატებითი მკურნალობისთვის. აღნიშნული HCV NS3/4 A სერინ პროტეაზას ინჰიბიტორები კოვალენტურ კავშირს ამყარებს NS3 პროტეაზას აქტიურ უბანთან და აინჰიბირებს ვირუსის რეპლიკაციას მასპინძლის უჯრედში. ორივე წამალი ვირუსის რელიკაციის პოტენციური ინჰიბიტორია. მათ რეზისტენტობის განვითარების საკმაოდ დაბალი ბარიერი ახასიათებს, ამიტომ მონოთერაპიის შემთხვევაში, რეზისტენტობა სწრაფად ვითარდება. ამდენად, პასუხის გაუმჯობესებისა და რეზისტენტობის შემცირების მიზნით, *ბოცეპრევირი* ან *ტელაპრევირი* გამოიყენება *პეგინტერფერონ ალფასთან* და *რიბავირინთან* ერთად. აბსორბციის გაუმჯობესების მიზნით, *ბოცეპრევირი* მიიღება საკვებთან ერთად. *ტელაპრევირის* აბსორბციას ხელს უწყობს ცხიმოვანი საკვები. *ბოცეპრევირი* და *ტელაპრევირი* მეტაბოლიზდება CYP450 იზოფერმენტებით. ორივე პრეპარატი CYP3A4/5 ძლიერი ინჰიბიტორია, ამასთანავე ისინი ნაწილობრივ მეტაბოლიზდება CYP3A4/5-ის მეშვეობით, ამიტომ წამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. *ბოცეპრევირის* ხშირი გვერდითი მოვლენაა ანემია და გემოვნების შეცვლა. *ტელაპრევირის* გამოყენებისას ხშირია გამონაყარი, ანემია და ანორექტალური არეს დისკომფორტი.



IV. ჰერპესის ვირუსით განპირობებული ინფექციების მკურნალობა

ჰერპესის ვირუსთან ასოცირებულია დაავადებათა ფართო სპექტრი, მაგ.: ტუჩის ჰერპესი („გაციების მეჭეჭი“), ვირუსული ენცეფალიტი და გენიტალური ინფექციები. აღნიშნული ინფექციების სამკურნალოდ წამლის გამოყენება ეფექტურია მხოლოდ მწვავე ფაზაში, ამიტომ ლატენტურ ფაზაში მისი მოხმარება მიზანშეწონილი არ არის.

ა. აციკლოვირი

აციკლოვირი (*აციკლოგუანოზინი*) ანტიჰერპესული საშუალებების პროტოტიპია. *აციკლოვირის* მიმართ მგრძნობიარეა

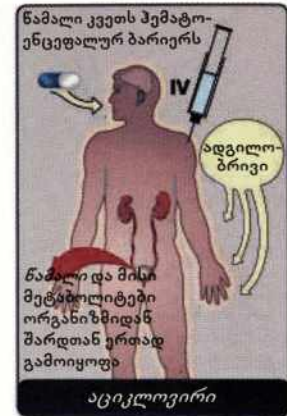
4. რეზისტენტობა: ზოგიერთ რეზისტენტულ ვირუსულ შტამში აღმოჩენილია თიამიდინ კინაზასა და **დნმ** პოლიმერაზას სახეცვლილება ან დეფიციტი, რაც განსაკუთრებით ხშირია იმუნოკომპრომეტირებულ პაციენტებში. შესაძლოა, გამოვლინდეს ჯვარედინი რეზისტენტობა.

ბ. ციდოფოვირი

ციდოფოვირი გამოიყენება აივ ინფიცირებულ პაციენტებში ციტომეგალოვირუსული რეტინიტის სამკურნალოდ [შენიშვნა: ციტომეგალოვირუსი ჰერპესვირუსების ოჯახის წევრია]. ციდოფოვირი ციტოზინის ნუკლეოტიდური ანალოგია. მისი ფოსფორილება არ არის დამოკიდებული ვირუსის, ან უჯრედის ფერმენტებზე. ციდოფოვირი აინჰიბირებს ვირუსის **დნმ**-ის სინთეზს. უჯრედშიდა აქტიური მეტაბოლიტები ნელ-ნელა ელიმინირდება, რაც დოზირების ინტერვალის გახანგრძლივების საშუალებას იძლევა. ამასთანავე, *განციკლოვირისა* განსხვავებით, არ საჭიროებს ხანგრძლივ ვენურ წვდომას. ციდოფოვირი ინტრავენური გზით გამოიყენება. ციდოფოვირის ინტრავენტრალური ინექციისას (ინექცია მინისებურ სხეულში, ბროლსა და ბადურას შორის) მაღალია ჰიპოტონიისა და უვეიტის რისკი, ამიტომ ეს გზა მხოლოდ განსაკუთრებულ შემთხვევებში გამოიყენება. ციდოფოვირი საკმაოდ ნეფროტოქსიკურია (**სურათი 45.10**), ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში თირკმელების უკმარისობა აღენიშნებოდათ, ან უტარდებოდათ მკურნალობა სხვა ნეფროტიკსიკური ნამდებით. ციდოფოვირით მკურნალობის პერიოდში შესაძლოა, განვითარდეს ნეიტროპენია და მეტაბოლური აციდოზი. ნეფროტოქსიკურობის შემცირების მიზნით, ციდოფოვირთან ერთად ორალურად ინიშნება *პრობენიციდი*, ან ინტრავენურად ფიზიოლოგიური ხსნარი. მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული მკურნალობის (HAART) დანერგვამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ციტომეგალოვირუსული ინფექციის გავრცელება იმუნოკომპრომეტირებულ პაციენტებში და, შესაბამისად, გააიშვიათა ციდოფოვირის კლინიკური გამოყენების შემთხვევებიც.

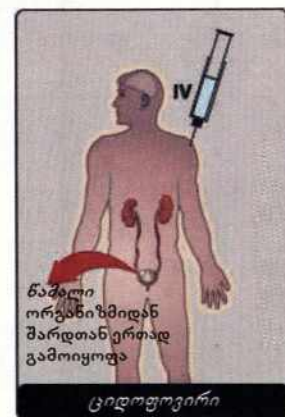
გ. ფოსკარნეტი

სხვა ანტივირუსული საშუალებებისგან განსხვავებით, *ფოსკარნეტი* არ არის პურინების, ან პირიმიდინების ანალოგი. იგი ფოსფონოფორმატია (პიროფოსფატის ნაწარმი) და გააქტიურებისთვის ვირუსის (ან უჯრედის) კინაზებს არ საჭიროებს. *ფოსკარნეტი* იმუნოკომპრომეტირებულ პაციენტებში გამოიყენება ციტომეგალოვირუსული რეტინიტის და აციკლოვირ-რეზისტენტული ჰერპესვირუსული ინფექციების სამკურნალოდ. *ფოსკარნეტი* შექცევადად აინჰიბირებს ვირუსის **დნმ** და **რნმ** პოლიმერაზას და თრგუნავს ვირუსის **დნმ**-ისა და **რნმ**-ის სინთეზს. პოლიმერაზას სტრუქტურის მუტაცია იწვევს *ფოსკარნეტის* მიმართ ვირუსის რეზისტენტობას. ორალურად მიღების შემდეგ *ფოსკარნეტი* ცუდად შეიწოვება და ამდენად,



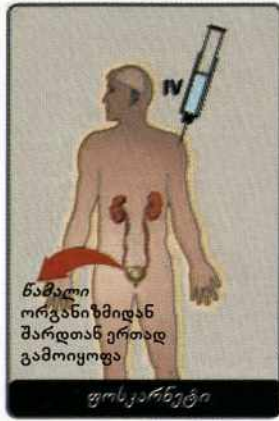
სურათი 45.9

აციკლოვირის ორგანიზმში შეყვანის გზები და მეტაბოლიზმი. IV-ინტრავენური.



სურათი 45.10

ციდოფოვირის ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ტოქსიკურობა. IV-ინტრავენური.



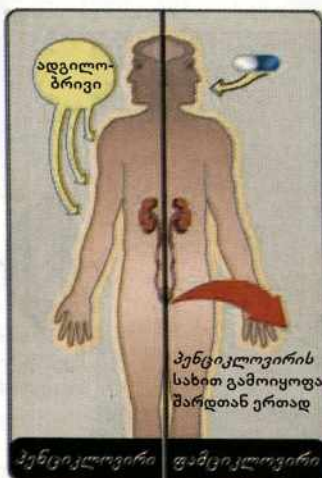
სურათი 45.11

ფოსკარნეტის ორგანიზმში შეყვანის გზები და მეტაბოლიზმი.



სურათი 45.12

განციკლოვირის ორგანიზმში შეყვანის გზები და მეტაბოლიზმი.



სურათი 45.13

პენციკლოვირისა და ფამციკლოვირის ორგანიზმში შეყვანის გზები და მეტაბოლიზმი.

იგი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება. პლაზმაში ნაშლის კონცენტრაციის დაქვეითება ასოცირებულია დაავადების რეციდივთან, ამიტომ ფოსკარნეტი ხშირი დოზირებით ინიშნება. ფოსკარნეტი მთელ ორგანიზმში ნაწილდება, 10%-ზე მეტი გროვდება ძვლის ქსოვილში, საიდანაც ნელ-ნელა თავისუფლდება. მშობელი ნაშალი გლომერულური ფილტრაციისა და მილაკოვანი სეკრეციის გზით ელიმინირება (სურათი 45.11). არასასურველი რეაქციებია ნეფროტოქსიკურობა, ანემია, გულისრევა და ცხელება. ორვალენტიან კათიონებთან ქელატების წარმოქმნის გამო, იგი ინვევს ჰიპოკალცემიასა და ჰიპომაგნემიას. აღწერილია, აგრეთვე, ჰიპოკალემია, ჰიპო- და ჰიპერფოსფატემია, კრუნჩხვები და არითმია.

დ. განციკლოვირი

აციკლოვირის ანალოგს განციკლოვირს ციტომეგალოვირუსის საწინააღმდეგო მაღალი აქტივობა ახასიათებს. იგი იმუნოკომპრომეტირებულ პაციენტებში გამოიყენება ციტომეგალოვირუსული რეტინიტის სამკურნალოდ და ტრანსპლანტაციის შემდგომ პერიოდში ციტომეგალოვირუსის პროფილაქტიკის მიზნით.

1. მოქმედების მექანიზმი: აციკლოვირის მსგავსად, განციკლოვირიც საჭიროებს აქტიურ ნუკლეოზიდ ტრიფოსფატად გარდაქმნას ვირუსისა და უჯრედის ფერმენტების მეშვეობით. ნუკლეოტიდი აინჰიბირებს ვირუსის ღმ-პოლიმერაზას და ერთვება ღმ-ში, რის შედეგადაც ინვევს ჯაჭვის ნაადრევ დასრულებას.

2. ფარმაკოკინეტიკა: განციკლოვირი ინტრავენურად ინიშნება. იგი მთელ ორგანიზმში ნაწილდება, მათ შორის თავ-ზურგტვინის სითხეშიც. განციკლოვირი შარდთან ერთად გამოიყოფა გლომერულური ფილტრაციის ან მილაკოვანი სეკრეციის გზით (სურათი 45.12). აციკლოვირის მსგავსად, თირკმელების უკმარისობის დროს განციკლოვირიც აკუმულირდება. განციკლოვირის ვალილი ეთერი ვალგანციკლოვირი ორალურად გამოიყენება. ვალგანციკლოვირის მსგავსად, ვალგანციკლოვირსაც მაღალი ბიოშელწევადობა ახასიათებს. ვალგანციკლოვირი სწრაფად ჰიდროლიზდება ნაწლავებსა და ღვიძლში, ამიტომ ვალგანციკლოვირის ორალურად მიღების შემდეგ პლაზმაში განციკლოვირის მაღალი კონცენტრაცია იქმნება.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: არასასურველი მოვლენაა მწვავე, დოზა-დამოკიდებული ნეიტროპენია. ექსპერიმენტული კვლევების შედეგად დადგენილია განციკლოვირის კანცეროგენობა, ემბრიოტოქსიკურობა და ტერატოგენობა.

4. რეზისტენტობა: აღმოჩენილია ციტომეგალოვირუსის რეზისტენტული შტამები, რომლებიც განციკლოვირ ტრიფოსფატის დაბალ დონეს შეიცავს.

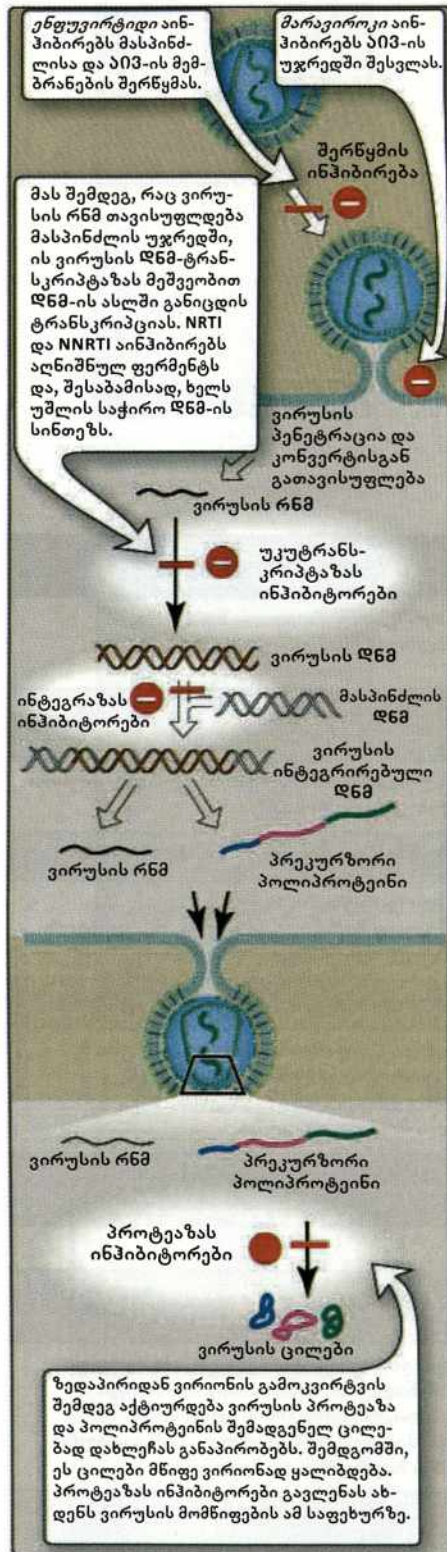
ე. პენციკლოვირი და ფამციკლოვირი

აციკლოური გუანოზინ ნუკლეოზიდური ნაწარმი *პენციკლოვირი* აქტიურია HSV-1, HSV-2 და VZV მიმართ. *პენციკლოვირი* მხოლოდ ადგილობრივად გამოიყენება (**სურათი 45.13**). ვირუსის თიამიდინ კინაზასა და უჯრედული ფერმენტების მეშვეობით იგი განიცდის მონოფოსფორილებას და წარმოქმნის ნუკლეოზიდ ტრიფოსფატს, რომელიც აინჰიბირებს HSV დნმ-პოლიმერაზას. *პენციკლოვირის* ტრიფოსფატს უფრო ხანგრძლივი უჯრედშიდა ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს, ვიდრე აციკლოვირის ტრიფოსფატს. ადგილობრივი გამოყენებისას *პენციკლოვირი* უმნიშვნელოდ შეიწოვება და კარგი ამტანობით ხასიათდება. *ფამციკლოვირი 2'*-დეოქსიგუანოზინის სხვა აციკლოური ანალოგია, რომელიც პრონამალია და მე-

ანტივირუსული საშუალება	მოქმედების მექანიზმი	ვირუსი, ან დაავადება, რომელზეც მოქმედებს
აციკლოვირი	მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნის აციკლოვირ ტრიფოსფატს, რომელიც აინჰიბირებს ვირუსის დნმ პოლიმერაზას	მარტივი ჰერპესი, ვარიცელა-ზოსტერი, ციტომეგალოვირუსი
ამანტადინი	იონური არხის M2 ცილის ბლოკადა და უჯრედშიდა pH-ის მოდულაციის უნარი	გრძიპი A
ციდოფოვირი	ვირუსის დნმ პოლიმერაზას ინჰიბირება	ციტომეგალოვირუსი, ჩვენება მხოლოდ ვირუსით განპირობებული რეტინიტი
ფამციკლოვირი	პენციკლოვირის მსგავსი	მარტივი ჰერპესი, ვარიცელა-ზოსტერი
ფოსკარნეტი	ვირუსის დნმ პოლიმერაზასა და უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბირება პიროფოსფატის შეკავშირების ადგილას	ციტომეგალოვირუსი, აციკლოვირ-რეზისტენტული მარტივი ჰერპესი, აციკლოვირ-რეზისტენტული ვარიცელა-ზოსტერია.
განციკლოვირი	ვირუსის დნმ პოლიმერაზას ინჰიბირება	ციტომეგალოვირუსი
ინტერფერონ ალფა	ვირუსის ცილების სინთეზში მონაწილე უჯრედული ფერმენტების ინდუქცია	ჰეპატიტი B და C, ადამიანის ჰერპესვირუსი 8, პაპილომა ვირუსი, კაპოშის სარკომა, წამწამოვან-უჯრედოვანი ლეიკემია, ქრონიკული მიელოლეიკოზი
ლამივუდინი	ვირუსის დნმ პოლიმერაზასა და უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბირება	ჰეპატიტი B (ქრონიკული), აივ-ტიპი I
ოსელტამივირი	ვირუსის ნეირამინიდაზას ინჰიბირება	გრძიპი A
პენციკლოვირი	ვირუსის დნმ პოლიმერაზასა მაინჰიბირებელი პენციკლოვირ ტრიფოსფატის წარმოქმნა	მარტივი ჰერპესი
რიბავირინი	ვირუსის მესენჯერ რნმ-სთან ურთიერთქმედება	ლასას ცხელება, ჰანტავირუსი (ჰემორაგიული ცხელება რენალური სინდრომი), ჰეპატიტი C (ქრონიკული, ინტერფერონ ალფასთან კომბინაციაში), რესპირატორული სინციტიური ვირუსი (RSV) ბავშვებსა და ჩვილებში
რიმანტადინი	იონური არხის M2 ცილის ბლოკადა და უჯრედშიდა pH-ის მოდულაცია	გრძიპი A
ვალაციკლოვირი	აციკლოვირის მსგავსი	მარტივი ჰერპესი, ვარიცელა-ზოსტერი, ციტომეგალოვირუსი
ზანამივირი	ვირუსის ნეირამინიდაზას ინჰიბირება	გრძიპი A

სურათი 45.14

ანტივირუსული საშუალებების მოქმედების მექანიზმი და დანიშნულების ჩვენება



სურათი 45.15

აივ-ის რეპლიკაციის დამთრგუნველი
საშუალებები.
ნრტი = ნუკლეოზიდ და ნუკლეოტიდ უკუ-
ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები;
ანრტი = უკუტრანსკრიპტაზას
ინჰიბიტორები.

ტაბოლიზმის შემდეგ გარდაიქმნება აქტიურ *პენციკლოვირად*.
მისი ანტივირუსული მოქმედების სპექტრი *განციკლოვირის*
მსგავსია. გამოიყენება ჰერპეს ზოსტერის, გენიტალური ჰერ-
პესვირუსული ინფექციებისა და ტუჩის ჰერპესის სამკურნალ-
ოდ. ნამალი ეფექტურია ორალური მიღებისას (**სურათი 45.13**).
მისი არასასურველი გვერდითი მოვლენებია თავის ტკივილი
და გულისრევა.

3. ტრიფლურიდინი

პირიმიდინ ნუკლეოზიდის ფტორირებული ანალოგი *ტრი-
ფლურიდინი* სტრუქტურულად თიმიდინის მსგავსია. ტრიფო-
სფატად გარდაქმნის შემდეგ, ნამალი აინჰიბირებს თიმიდინ
ტრიფოსფატის ჩართვას ვირუსის **დნმ-ში** და, შესაბამისად,
ინჰიბირებს დეფექტური **დნმ-ის** სინთეზს, რის გამოც ვირუსი
წყვეტს რეპლიკაციას. *ტრიფლურიდინი* აქტიურია **HSV-1**, **HSV-2**-
სა და ძროხის ყვავილის ვირუსების მიმართ. იგი გამოიყენება
ჰერპესვირუსით გამოწვეული კერატოკონიუნქტივიტისა და
მორეციდივე ეპითელური კერატიტის სამკურნალოდ. *ტრი-
ფლურიდინი* ტრიფოსფატული ფორმა გარკვეულწილად ერთ-
ვება მასპინდლის უჯრედის **დნმ-ში**, ამდენად მისი სისტემური
გამოყენება საკმაოდ ტოქსიკურია. *ტრიფლურიდინი* კლინი-
კური მოხმარება საკმაოდ შეზღუდულია და მხოლოდ ოფთალ-
მოლოგიით შემოიფარგლება. ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერი-
ოდის გამო, ნამალი ხშირად ინიშნება. მისი არასასურველი მოვ-
ლენებია თვალის გარდამავალი გალიზიანება და პალპებრული
(ქუთუთოს) შეშუპება.

სურათზე 45.14 შეჯამებულია ანტივირუსული საშუალებების
მოქმედების მექანიზმი და დანიშნულების ჩვენება

V. აივ ინფექციის მკურნალობის მიმოხილვა

ზიდოვუდინის ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩენამდე (1987
წლამდე), აივ ინფექციის მკურნალობის ძირითადი მიზანი იყო
შიდს-ით დაავადებული პაციენტების ავადობისა და მოკვდავო-
ბის ხშირი მიზეზის, ოპორტუნისტული ინფექციების პრევენცია.
ამჟამად უკვე ცნობილია ვირუსის სასიცოცხლო ციკლი (**სურა-
თი 45.15**) და აივ რეპლიკაციის დამთრგუნველის, აგრეთვე, **CD4**
უჯრედების რაოდენობისა და მასპინძელი ორგანიზმის იმუ-
ნოკომპეტენტურობის აღმდგენი ნამლების კომბინირებული, მრ-
ვალკომპონენტური სქემა რომელსაც უწოდებენ „მაღალ აქტიურ
ანტირეტროვირუსულ თერაპიას“ (**HAART**) (**სურათი 45.16**). ანტი-
რეტროვირუსული საშუალებები 5 ჯგუფად იყოფა. ვირუსული 4
პროცესიდან ერთ-ერთი თითოეული ჯგუფის სამიზნეა. ნამალთა
ეს ჯგუფებია: უკუტრანსკრიპტაზას ნუკლეოზიდური და ნუკლეო-
ტიდური ინჰიბიტორები (**NRTI**), უკუტრანსკრიპტაზას არანუკლე-
ოზიდური ინჰიბიტორები (**NNRTI**), პროტეაზას ინჰიბიტორები (**PI**),
ვირუსის უჯრედში შესვლის ინჰიბიტორები და ინტეგრაცია ინჰი-

ბიტორები. მკურნალობა იწყება კომბინაციით – ორი NRTI-სა და პროტეაზას ინჰიბიტორი, NNRTI-სთან ან ინტეგრაზას ინჰიბიტორ-თან ერთად. სასურველი კომბინაციის შერჩევა ეფუძნება კრიტერიუმებს: 1) არ შეიძლება ერთი და იმავე ნუკლეოზიდის ანალოგი ორი წამლის გამოყენება; 2) არ შეიძლება მსგავსი ტოქსიკურობისა და ვირუსის გენოტიპსა და ფენოტიპზე ერთნაირად მოქმედი წამლების გამოყენება; 3) გასათვალისწინებელია პაციენტის ფაქტორი – დაავადების სიმძიმეები და თანმხლები დაავადების არსებობა; 4) გასათვალისწინებელია წამალთშორისი ურთიერთქმედება; 5) საჭიროა პაციენტისთვის ადვილად დასაცავი, მკურნალობის მოქნილი სქემის შერჩევა. მკურნალობის მიზანია აივ-ის რემის რეპლიკაციის მაქსიმალური დათრგუნვა და იმუნოლოგიური ფუნქციის აღდგენა და შენარჩუნება, რაც ხელს შეუწყობს აივ-თან ასოცირებული ავადობისა და სიკვდილიანობის შემცირებას, ამასთანავე, გააუმჯობესებს პაციენტის ცხოვრების ხარისხს.

VI. აივ ინფექციის სამკურნალოდ უკუტრანსკრიპტაზას ნუკლეოზიდური და ნუკლეოტიდური ინჰიბიტორების (NRTI) გამოყენება

ა. NRTI-ის მიმოხილვა

1. **მოქმედების მექანიზმი:** NRTI-ები ბუნებრივი რიბოზიდების (ნუკლეოზიდები და ნუკლეოტიდები შეიცავს რიბოზას) ანალოგებია. ნებისმიერ მათგანს აკლია 3'-ჰიდროქსილის ჯგუფი. უჯრედში შესვლის შემდეგ ისინი განიცდის ფოსფორილდებას უჯრედული ფერმენტების საშუალებით და გარდაიქმნება შესაბამისი ტრიფოსფატის ანალოგად, რომელიც უკუტრანსკრიპტაზას მეშვეობით ერთდება დნმ-ში. 3'-ჰიდროქსილის ჯგუფის არარსებობის გამო, შემომაგალ ნუკლეოზიდ ტრიფოსფატსა და მზარდ დნმ-ს შორის ველარ წარმოიქმნება ჯაჭვი, ამიტომ სრულდება დნმ-ის ჯაჭვის დაგრძელება. აივ-ის უკუტრანსკრიპტაზასთან შედარებით, მასპინძლის მრავალი უჯრედის დნმ-პოლიმერაზას მიმართ წამლის აფინურობა გაცილებით დაბალია. თერაპიული კონცენტრაციის მიმართ მგრძნობიარეა, აგრეთვე, მიტოქონდრიული დნმ-პოლიმერაზა γ.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორგანიზმიდან NRTI უპირატესად თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს აუცილებელია ნებისმიერი მათგანის დოზის კორექცია, გამოწვევისა აბაკავირი, რადგან იგი მეტაბოლიზდება ალკოჰოლდეჰიდროგენაზასა და გლუტურონილტრანსფერაზას მიერ.

3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** სავარაუდოდ, NRTI-ის ტოქსიკურობა გამოწვეულია გარკვეულ ქსოვილებში

ხელმისაწვდომი პრეპარატები	
ნუკლეოზიდ/ნუკლეოტიდური უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები (NRTI) • აბაკავირი • დიდანოზინი • ემტრიციტაბინი • ლამივუდინი • სტავუდინი • ტენოფოვირი • ზიდოვუდინი	
არანუკლეოზიდური უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები (NNRTI) • დელავირდინი • ეფავირენზი • ეტრავირინი • ნევირაპინი • რილპივირინი	
პროტეაზას ინჰიბიტორები (PI) • ატაზანავირი • დარუნავირი • ფოსამპრენავირი • ინდინავირი • ლოპინავირი/რიტონავირი • ნელფინავირი • რიტონავირი • საქვინავირი • ტიპრანავირი	
უჯრედში შესვლის ინჰიბიტორები • ენფუვირტიდი • მარავიროკი	
ინტეგრაზას ინჰიბიტორები • დოლუტეგრავირი • ელვიტეგრავირი • რალტეგრავირი	
კომბინირებული მკურნალობა	
ორი ნუკლეოზიდ/ნუკლეოტიდური უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორი (NRTI) პლუს ერთი პროტეაზას ინჰიბიტორი (PI) (+ რიტონავირი) ან არანუკლეოზიდური უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორი (NNRTI) ან ინტეგრაზას ინჰიბიტორი	

სურათი 45.16

მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული მკურნალობა (HAART).

მიტოქონდრიული dNTP პოლიმერაზას ინჰიბირებით. როგორც წესი, დიდეოქსინუკლეოზიდებს, მაგ.: *დიდანოზინსა* და *სტავუდინს*, მიტოქონდრიული dNTP პოლიმერაზას მიმართ მაღალი აფინურობა ახასიათებს, რაც განაპირობებს მათ ტოქსიკურობას – ნეიროპათიას, პანკრეატიტსა და ლიპოატროფიას. ერთზე მეტი NRTI-ის მიღების შემთხვევაში, სიფრთხილეა საჭირო „გადამფარავი ტოქსიკურობის“ გამო. ნებისმიერი NRTI ფატალური ჰეპატოტოქსიკურობის პოტენციური გამომწვევია. ჰეპატოტოქსიკურობას ახასიათებს რძემჟავა აციდოზი, ჰეპატომეგალია და სტეატოზი.

4. წამალთშორისი ურთიერთქმედება: თირკმლისმიერი ექსკრეციის გამო, NRTI-ებს არ ახასიათებს ხშირი წამალთშორისი ურთიერთქმედება. გამონაკლისია *ზიდოვუდინი* და *ტენოფოვირი*.

5. რეზისტენტობა: NRTI-ის მიმართ ვითარდება რეზისტენტობა, რომლის გამომწვევი ყველაზე ხშირი მექანიზმია ვირუსის უკუტრასნკრიპტაზას 184 კოდონის მუტაცია, რაც იწვევს *ლამივუდინისა* და *ემტრიციტაბინის* მიმართ ვირუსის მაღალი ხარისხის რეზისტენტობას, მაგრამ უფრო მნიშვნელოვანია ის, რომ ის აღადგენს მგრძნობელობას *ზიდოვუდინისა* და *ტენოფოვირის* მიმართ. ერთი და იმავე ანალოგის (თიმიდინი, ციტოზინი, გუანოზინი და ადენოზინი) ჯგუფის კომპონენტებს შორის აღინიშნება ჯვარედინი რეზისტენტობა და ანტაგონიზმი, ამიტომ უკუნაჩვენებია იმ რამდენიმე წამლის ერთდროულად გამოყენება, რომლებიც ერთსა და იმავე სამიზნეზე მოქმედებს (მაგ.: *ზიდოვუდინი* და *სტავუდინი* თიმიდინის ანალოგებია, ამიტომ მათი ერთად გამოყენება რეკომენდებული არ არის).

ბ. ზიდოვუდინი (AZT)

ზიდოვუდინი [პირიმიდინის ანალოგი, 3'-აზიდო-3'-დეოქსითიმიდინი (AZT)] აიპინფექციის სამკურნალო პირველი წამალია. გამოიყენება აიპინფიციურებულ ბავშვებსა და მოზრდილებში, აგრეთვე, ორსულებში, აიპინფექციის პერინატალური გადაცემის პრევენციის მიზნით. მას ინფექციის პროფილაქტიკის მიზნით უნიშნავენ აიპინფექციით ინფიცირებულ პირებსაც. ორალურად მიღების შემდეგ *ზიდოვუდინი* კარგად აბსორბირდება და კვეტს ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 1 საათია, უჯრედის შიგნით კი – 3 საათი. წამლის დიდი ნაწილი ღვიძლში გლუკურონიდად გარდაიქმნება და შარდთან ერთად გამოიყოფა (*სურათი 45.17*). *ზიდოვუდინი* ტოქსიკურად მოქმედებს ძვლის ტვინზე და შესაძლოა, გამოიწვიოს ანემია და ნეიტროპენია. პაციენტები ხშირად უჩივიან თავის ტკივილს. *სტავუდინი* და *რიბავირინი* ერთი და იმავე უჯრედშიდა გზებით აქტიურდება, ამიტომ ისინი არ ინიშნება *ზიდოვუდინთან* ერთად.



სურათი 45.17

ზიდოვუდინის (AZT) ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ტოქსიკურობა.

გ. სტაუდინი (d4T)

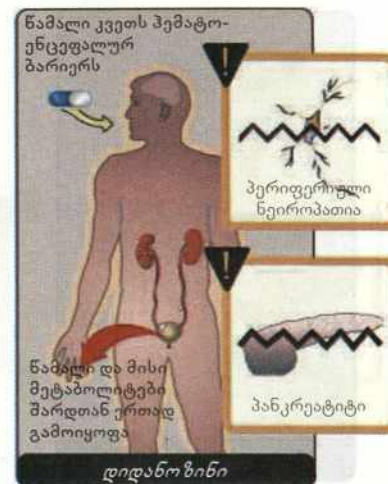
სტაუდინი თიმიდინის ანალოგია და აივ ინფექციის სამკურნალოდ გამოიყენება. ორალურად მიღების შემდეგ იგი კარგად შეიწოვება და ადვილად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. წამლის დიდი ნაწილი ორგანიზმიდან უცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. თირკმელების დაზიანების შემთხვევაში, წამლის კლირენსი ქვეითდება. სტაუდინი მნიშვნელოვნად აინჰიბირებს მასპინძლის უჯრედულ ფერმენტებს, მათ შორის, ღწმ პოლიმერაზას, ამიტომ იგი ამცირებს მიტოქონდრიული ღწმ-ის სინთეზს და იწვევს ტოქსიკურობას. პერიფერიული ნეიროპათია, აგრეთვე, თავის ტკივილი, გამონაყარი, ფალარათი და ლიპოატროფია კლინიკური ტოქსიკურობის მთავარი და ყველაზე ხშირი გამოვლინებაა.

დ. დიდანოზინი (ddI)

მასპინძლის უჯრედში შესვლის შემდეგ, დიდანოზინი (დიდეოქსინოზინი, ddI) ფოსფორირებისა და ამინირების რამდენიმე ეტაპიან რეაქციებს ექვემდებარება, რის შედეგადაც იგი გარდაიქმნება დიდეოქსიადენოზინ ტრიფოსფატად (ddATP). ზიდოვუდინის მსგავსად, დიდანოზინიც ღწმ-ის ჯაჭვში ერთვება და აჩერებს მის დაგრძელებას. პრეპარატი არამდგრადია მჟავა გარემოში, ამიტომ უზმოზე მიღებისას უკეთ შეიწოვება. წამალი გადის თავ-ზურგტვინის სითხეში, თუმცა, ზიდოვუდინთან შედარებით, ნაკლები ინტენსივობით. მშობელი წამლის დიდი ნაწილი შარდთან ერთად გამოიყოფა (სურათი 45.18). დიდანოზინის მთავარი ტოქსიკური ეფექტია ფატალური პანკრეატიტი, ამიტომ აუცილებელია შრატის ამილაზას მონიტორინგი. პერიფერიული ნეიროპათია დიდანოზინის დოზა-დამოკიდებული ტოქსიკური მოვლენაა. დიდანოზინსა და სტაუდინს ერთნაირი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს, ამიტომ მათი ერთად გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

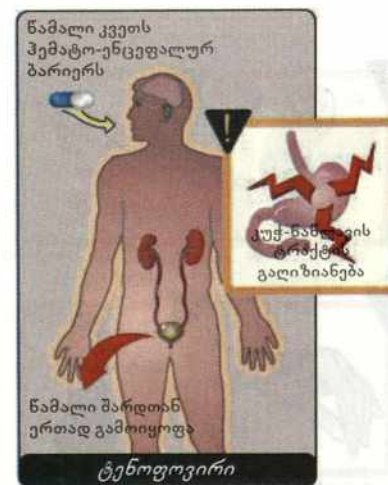
ე. ტენოფოვირი (TDF)

ტენოფოვირი ნუკლეოტიდის, კერძოდ კი, ადენოზინ 5'-მოზოფოსფატის აციკლური ნუკლეოზიდ ფოსფონატური ანალოგია. უჯრედული ფერმენტების მეშვეობით იგი დიფოსფატად გარდაიქმნება, ეს უკანასკნელი კი აივ-ის უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორია. ტენოფოვირსა და NRTI-ის სხვა კომპონენტებს შორის შესაძლოა, გამოვლინდეს ჯვარედინი რეზისტენტობა. ტენოფოვირს ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს, რის გამოც იგი დღეში ერთხელ ინიშნება. წამლის დიდი ნაწილი უცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. თირკმელების უკმარისობის დროს აუცილებელია კრეატინინის შრატისმიერი კონცენტრაციის მონიტორინგი და დოზის კორექცია. პაციენტები ხშირად უჩივიან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანებას, გულისრევასა და მეტეორიზმს (სურათი 45.19). წამალთშორისი ურთიერთქმედების გამო, ტენოფოვი-



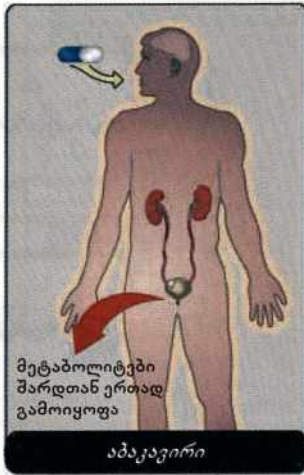
სურათი 45.18

დიდანოზინის (ddI) ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ტოქსიკურობა.



სურათი 45.19

ტენოფოვირის ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ტოქსიკურობა.



სურათი 45.20
აბაკავირის ორგანიზმში
შეყვანის გზები და
მეტაბოლიზმი.

რი დიდანოზინთან ერთად არ გამოიყენება. ტენოფოვირი ამ-
ცირებს პროტეაზას ინჰიბიტორის – ატაზანავირის კონცენტ-
რაციას, ამიტომ ამ ორი წამლის ერთად გამოყენების შემთხ-
ვევაში ატაზანავირი უნდა „გამაგრდეს“ რიტონავირით.

ვ. ლამივუდინი (3TC)

ლამივუდინი (2'-დეოქსი-3'-თიაციტიდინი, 3TC) აინჰიბირებს,
როგორც პიპ-ის ისე, B ჰეპატიტის ვირუსის უკუტრანსკრი-
პტაზას. იგი ნაკლებად ტოქსიკურია, რადგან არ მოქმედებს
არც ღვინო-ის მიტოქონდრიულ სინთეზსა და არც ძვლის ტვინის
პრეკურზორ უჯრედებზე. ორალური მიღებისას ლამივუდინი
კარგი ბიოშელწვეადობით ხასიათდება, ექსკრეცია დამოკი-
დებულია თირკმელებზე. ზოგადად, პაციენტები ამ წამალს
კარგად იტანენ.

ზ. ემტრიციტაბინი (FTC)

ემტრიციტაბინი ლამივუდინის ფტორირებული ნაწარმია.
იგი აინჰიბირებს, როგორც პიპ-ის ისე, B ჰეპატიტის ვირუსის
უკუტრანსკრიპტაზას. ორალურად მიღების შემდეგ ემტრიცი-
ტაბინი კარგად შეიწოვება. მისი პლაზმური ნახევარდაშლის
პერიოდი 10 საათია, უჯრედშიდა ნახევარდაშლის პერიოდი კი
გაცილებით ხანგრძლივია – 39 სთ. ემტრიციტაბინი უცვლელი
სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. მას არ ახასიათებს მნიშ-
ვნელოვანი წამალთშორისი ურთიერთქმედება. მისი ყველაზე
ხშირი გვერდითი მოვლენებია თავის ტკივილი, ფაღარათი,
გულისრევა და გამონაყარი. ემტრიციტაბინი ასევე იწვევს ხე-
ლისგულებისა და ფეხისგულების ჰიპერპიგმენტაციას. B ჰეპა-
ტიტის დროს წამლის მიღების შეწყვეტა აუარესებს ჰეპატიტის
მიმდინარეობას.

თ. აბაკავირი (ABC)

აბაკავირი გუანოზინის ანალოგია. ორალურად მიღების შემ-
დეგ იგი კარგად შეიწოვება. აბაკავირი ალკოჰოლ დეჰიდრო-
გენაზასა და გლუკოკორონილტრანსფერაზას მიერ არააქტიურ
მეტაბოლიტებად მეტაბოლიზირდება, მეტაბოლიტები კი შარ-
დთან ერთად გამოიყოფა (სურათი 45.20). აბაკავირის ჩვეული
გვერდითი მოვლენებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება,
თავის ტკივილი და თავბრუსხვევა. პაციენტთა დაახლოებით
5%-ს აღენიშნება „ალერგიული რეაქციები“, რომლებიც ვლინ-
დება ცხელებით, გამონაყარით, სიმპტომებით კუჭ-ნაწლავის
ტრაქტის მხრივ, სისუსტითა და სასუნთქი სისტემის დათრგუნ-
ვით (სურათი 45.21). ლეტალური გამოსავლის რისკის გამო,
დაუშვებელია მგრძნობიარე ინდივიდებისთვის აბაკავირის გა-
ნმეორებით დანიშვნა. მსგავსი რეაქციების პოტენციური გა-
ნვითარების შესაფასებლად შესაძლებელია ჩატარდეს გენეტი-
კური ტესტი (HLA-B*5701). სურათზე 45.22 წარმოდგენილია
ნუკლეოზიდების ანალოგების ზოგიერთი არასასურველი რე-
აქცია.



სურათი 45.21
აბაკავირის ჰიპერმგრძნობელობის
რეაქციები.

VII. აივ-ინფექციის სამკურნალო უკუტრანსკრიპტაზას არანუკლეოზიდური ინჰიბიტორები (NNRTI)

NNRTI მაღალსელექციური, აივ-1-ის არაკონკურენტული ინჰიბიტორებია. ისინი აივ უკუტრანსკრიპტაზას აქტიური უბნის ახლომდებარე ალოსტერულ ჰიდროფობურ უბანს უკავშირდება, რაც ცვლის კონფორმაციას და საბოლოოდ ფერმენტის ინჰიბირებას განაპირობებს. ისინი არ საჭიროებს უფრედული ფერმენტებით გააქტიურებას. აღნიშნული ჯგუფის წამლებს საერთო მახასიათებლები აქვს, მათ შორის, ჯვარედინი რეზისტენტობის, წამალთშორისი ურთიერთქმედებისა და ჯვარედინი ალერგიული რეაქციების (მაგ.: გამონაყარი) განვითარების მაღალი სიხშირე.

ა. ნევირაპინი (NVP)

ბავშვებსა და მოზარდებში აივ ინფექციის სამკურნალოდ ნევირაპინი სხვა ანტირეტროვირუსულ წამლებთან ერთად გამოიყენება. პოტენციურად ძლიერი ჰეპატოტოქსიკურობის გამო, ნევირაპინი არ ენიშნებათ ქალებს, როდესაც CD4 უჯრედების რაოდენობა აღემატება 250 უჯრედი/მმ³ ან მამაკაცებს, როდესაც CD4 უჯრედების რაოდენობა აღემატება 400 უჯრედი/მმ³. ორალურად მიღების შემდეგ ნევირაპინი კარგად შეიწოვება. ლიპოფილური ბუნების გამო, იგი შეუფერხებლად ნაწილდება ქსოვილებში, მათ შორის, ცხს-ში, პლაცენტასა (გადადის ნაყოფში) და დედის რძეში. ნევირაპინი ჰიდროქსილირების გზით მეტაბოლიზდება და შემდგომ გლუკურონიდად კონიუგირდება. ნევირაპინის მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა (სურათი 45.23). ნევირაპინი CYP3A4 იზოფერმენტების ინდუქტორია, ამდენად იგი აძლიერებს მრავალი წამლის მეტაბოლიზმს, მათ შორის, ორალური კონტრაცეპტივების, კეტოკონაზოლის, მეთადონის, ქინიდინისა და ვარფარინის. ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია გამონაყარი, ცხელება, თავის ტკივილი, პლაზმის ტრანსამინაზების დონის გაზრდა და ფატალური ჰეპატოტოქსიკურობა. შესაძლოა, აღინიშნებოდეს მწვავე დერმატოლოგიური პრობლემები, მაგ.: სტივენს-ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზისი. სერიოზული ეპიდერმული ნეკროლიზისის და ჰეპატოტოქსიკურობის განვითარების რისკის შემცირების მიზნით აუცილებელია ნახევარი დოზის 14 დღიანი ტიტრაციის პერიოდი.

ბ. დელავირდინი (DLV)

დაბალი ანტივირუსული ეფექტურობისა და მოუხერხებელი დოზირების (სამჯერ დღეში) გამო, აივ ინფექციის სამკურნალო თანამედროვე გაიდლაინების მიხედვით დელავირდინი არ განიხილება NNRTI არჩევის პრეპარატად.



სურათი 45.22

ნუკლეოზიდების ანალოგების არასასურველი რეაქციები.



სურათი 45.23

ნევირაპინის ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ტოქსიკურობა.



სურათი 45.24

ეფავირენზის ორგანიზმში შეყვანის გზები და მეტაბოლიზმი.

გ. ეფავირენზი (EFV)

ეფავირენზი NNRTI არჩევის პრეპარატია. ორალური მიღების შემდეგ ეფავირენზი კარგად ნაწილდება, მათ შორის ცნს-შიც (სურათი 45.24). ცნს-ის მხრივ არასასურველი მოვლენების შემცირების მიზნით, ნაშალი უზმოზე მიიღება. ეფავირენზის ნახევრადშლის პერიოდი 40 საათს აღემატება, ამიტომ ნაშალი ინიშნება დღეში ერთხელ. ეფავირენზი მნიშვნელოვან მეტაბოლიზმს ექვემდებარება და წარმოქმნის არააქტიურ მეტაბოლიტებს. ნაშალი CYP450 ფერმენტების პოტენციური ინდუქტორია, ამიტომ ამცირებს CYP450 ფერმენტების სუბსტრატი ნაშლების კონცენტრაციას. არასასურველი მოვლენების უმრავლესობა ასატანია და ძირითადად ასოცირებულია ცნს-თან – თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, ფერადი სიზმრები და კონცენტრირების უნარის დაკარგვა (სურათი 45.25). პაციენტთა დაახლოებით ნახევარს აღენიშნება მსგავსი მოვლენები, რომლებიც, ჩვეულებრივ, რამდენიმე კვირაში ქრება. სხვა ჩვეული გვერდითი მოვლენაა გამონაყარი. ეფავირენზი ორსულ ქალებს არ ენიშნება.

დ. ეტრავირინი (ETR)

ეტრავირინი მეორე თაობის NNRTI-ია. იგი აქტიურია პირველი თაობის NNRTI-ის მიმართ რეზისტენტული პიპ-ის მრავალი შტამის მიმართ. K103N მუტაციით მახასიათებელი და პირველი თაობის NNRTI-ის მიმართ რეზისტენტული პიპ-ის შტამები მგრძნობიარეა ეტრავირინის მიმართ. ეტრავირინი ენიშნებათ პაციენტებს, რომლებსაც უკვე ჩატარებული აქვთ მკურნალობა, აღენიშნებათ მრავალი ნაშლის მიმართ რეზისტენტობა და, ამჟამად, ვირუსის რეპლიკაციის ფაზაში არიან. ცხიმოვანი საკვებთან ერთად მიღებისას ეტრავირინის ბიოშელწევადობა იზრდება. ნახევრადშლის პერიოდი დაახლოებით 40 საათია. იგი დღეში ორჯერ ინიშნება. ეტრავირინი ინტენსიურად მეტაბოლიზდება არააქტიურ პროდუქტებად და ძირითადად ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა. ეტრავირინი CYP450 ფერმენტების პოტენციური ინდუქტორია და ამდენად მისი CYP450 სუბსტრატების მიღებისას აუცილებელია მათი დოზის გაზრდა. ეტრავირინის ხშირად გამოვლენილი გვერდითი მოვლენაა გამონაყარი.

ე. რილპივირინი (RPV)

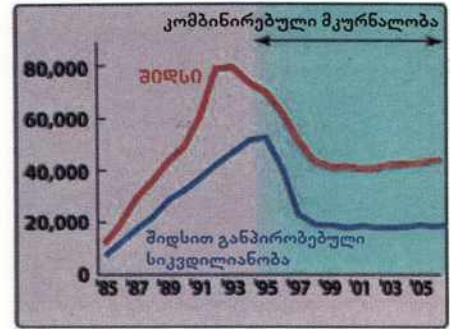
პიპ-ის სამკურნალოდ რილპივირინი სხვა ანტირეტროვირუსულ საშუალებებთან ერთად გამოიყენება. იგი იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც არ ჩატარებიათ ანტირეტროვირუსული მკურნალობა. მიიღება ორალურად, დღეში ერთხელ, საკვებთან ერთად, რადგან მას pH-დამოკიდებული აბსორბცია ახასიათებს. აქედან გამომდინარე, რილპივირინი არ გამოიყენება წყალბად-ტუმბოს ინჰიბიტორებთან კომბინირებულად, ხოლო მისი მოხმარებისას H_2 ანტაგონისტებთან ან ანტაციდებთან ერთად, აუცილებელია გარკვეული ინტერვალის დაც-



სურათი 45.25

ეფავირენზის არასასურველი რეაქციები.

ვა. რილპივირინის ცილებთან, განსაკუთრებით ალბუმინებთან, ბმის მაღალი უნარი ახასიათებს. რილპივირინი CYP3A4-ის სუბსტრატია და ამდენად, ამ ფერმენტების ინდუქტორები გავლენას ახდენს მის კონცენტრაციაზე. რილპივირინი ძირითადად ფეკალურ მასებთან ერთად ექსკრეტირდება. NNRTI-ს ჯვარედინი რეზისტენტობა ახასიათებს. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია დეპრესია, თავის ტკივილი, უძილობა და გამონაყარი.



სურათი 45.26

აშშ-ში შიდა-ის შემთხვევებისა და ამ დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის საერთო რაოდენობა. მწვანე ფერით გადმოცემულია კლინიკურ პრაქტიკაში ანტივირუსული კომბინირებული მკურნალობის დანერგვის წლები.

VIII. აივ-ის მკურნალობა პროტეზას ინჰიბიტორებით

აივ-ის პროტეზას ინჰიბიტორები მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს ამ დამანგრეველი ვირუსული დაავადების მკურნალობაში. 1995 წელს, ფარმაცევტულ ბაზარზე მათი გამოჩენის შემდეგ აშშ-ში შემცირდა შიდა-ით განპირობებული სიკვდილიანობა, თუმცა, როგორც მოსალოდნელი იყო, აღინიშნება გათანაბრების ტენდენცია (სურათი 45.26).

ა. მიმოხილვა

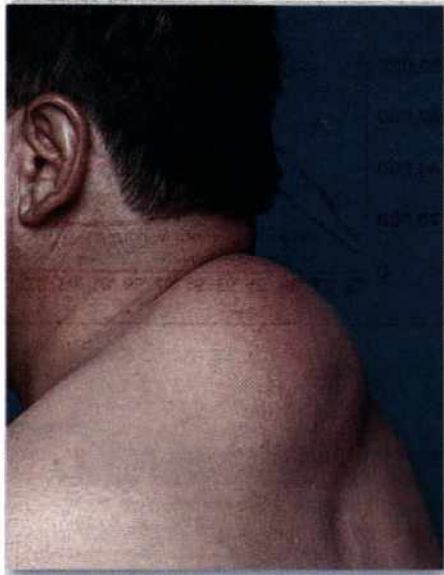
ამ ჯგუფის პრეპარატები რამდენიმე საერთო ფარმაკოლოგიური მახასიათებლებით ხასიათდება.

- მოქმედების მექანიზმი:** ამ ჯგუფის ყველა წამალი აივ-ის ასპარტილ პროტეზას (რეტროპეპსინი) შექცევადი ინჰიბიტორია. ეს უკანასკნელი ვირუსის ფერმენტია და პასუხისმგებელია ვირუსის პოლიპროტეინის რამდენიმე აუცილებელ ფერმენტად (უკუტრანსკრიპტაზა, პროტეაზა და ინტეგრაზა) და სტრუქტურულ პროტეინად გახლეჩაზე. ფერმენტის ინჰიბირება ხელს უშლის ვირუსის ნაწილაკების მომწიფებას და იწვევს არაინფექციური ვირიონების პროდუქციას.
- ფარმაკოკინეტიკა:** ცხიმოვანი საკვები ზრდის ზოგიერთი პროტეზას ინჰიბიტორის ბიოშელწევადობას, მაგ.: ნელფინავირისა და საქუინავირის. ცხიმოვანი საკვები აქვეითებს ინდინავირის ბიოშელწევადობას და არ მოქმედებს პროტეზას სხვა ინჰიბიტორის ბიოშელწევადობაზე. აივ-ის პროტეზას ინჰიბიტორები უკავშირდება პლაზმის ცილებს. აივ-ის პროტეზას ნებისმიერი ინჰიბიტორი CYP3A4 იზოფერმენტის სუბსტრატია და CYP450-ის სხვადასხვა იზოფერმენტებით ინტენსიურად მეტაბოლიზდება. პროტეზას ინჰიბიტორების მხოლოდ ძალზე მცირე რაოდენობა გამოიყოფა უცვლელი სახით შარდთან ერთად. თირკმელების უკმარისობისას დოზის კორექცია საჭირო არ არის.
- არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** პროტეზას ინჰიბიტორები იწვევს გულისრევას, ლებინებასა და ფალარათს (სურათი 45.27). ისინი არღვევს გლუკოზისა და ლიპიდების



სურათი 45.27

აივ-ის პროტეზას ინჰიბიტორების არასასურველი მოვლენები.



45.28

ცხიმის დაგროვება კისრის ფუძეზე პროტეაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობის ფონზე.

ფარმაკოლოგიური ჯგუფი	მაგალითი
ანტიარითმული	ამიოდარონი
ჰეპატის რკინის ნაწარმები	ერგოტამინი
ტუბერკულოზის სამკურნალო საშუალებები	რიფამპინი
ბანოლოლიზაციები	ტრიაზოლამი
საინფლამაციო სტეროიდები	ფლუტიკაზონი
მცენარეული დანამატები	ფითრი
ჰიდროქსი-მეთილგლუტარმ-კონენი A-ს ინჰიბიტორები	ლოვასტატინი სიმვასტატინი
ნარკოტიკები	ფენტანილი
პ ₂ აგონისტები	სალმეტეროლი



უკუჩვენება

პროტეაზას ინჰიბიტორები

სურათი 45.29

ნამლები, რომელთა გამოყენებაც დაუშვებელია პროტეაზას ინჰიბიტორებთან ერთად.

ცვლას და ინვეს დიაბეტს, ჰიპერტრიგლიცერიდემიასა და ჰიპერქოლესტეროლემიას. ამ პრეპარატების მუდმივად გამოყენებისას აღინიშნება ცხიმის რედისტრიბუცია, რაც ვლინდება კიდურების ცხიმის დაკარგვითა და მუცლის და კისრის მიდამოში მისი დაგროვებით („ხარის კუზი“, **სურათი 45.28**), აგრეთვე, მკერდის ზომის მატებით. აღნიშნული ნიშნების არსებობა მიუთითებს, რომ ინდივიდი აიძვნება ცირებულა.

4. ნამალთშორისი ურთიერთქმედება: პროტეაზას ინჰიბიტორები CYP3A4 იზოფერმენტების სუბსტრატები და მათი ძლიერი ინდუქტორებია, ამიტომ ნამალთშორისი ურთიერთქმედება ამ პრეპარატებით განპირობებული საერთო და ხშირი პრობლემაა. ამ ჯგუფის ნამლები ხშირად მონაწილეობს ნამალთშორისი ურთიერთქმედებაში. ორგანიზმში გროვდება ნამლები, რომელთა მოქმედების დასრულება დამოკიდებული მეტაბოლიზმზე, და შესაძლოა, მათმა დონემ ტოქსიკურსაც კი მიაღწიოს. მაგ.: პოტენციურად საშიში ნამალთშორისი ურთიერთქმედება აღინიშნება პროტეაზას ინჰიბიტორებისა და სიმვასტატინის ან ლოვასტატინის (ვიტარდება რაბდომიოლიზისი), მიდაზოლამის ან ტრიაზოლამის (ძლიერი სედაცია), აგრეთვე, ფენტანილის (სუნთქვის დეპრესია) ერთად გამოყენებისას (**სურათი 45.29**). აქედან გამომდინარე, დაუშვებელია პროტეაზას ინჰიბიტორებისა და ამ ნამლების ერთად დანიშვნა. ვარფარინთან, სილდენაფილთან და ფენიტოინთან ერთად გამოყენებისას აუცილებელია დოზის კორექცია და სიფრთხილე (**სურათი 45.30**). და ბოლოს, CYP450 იზოფერმენტების ინდუქტორებმა შესაძლოა, სუბოპტიმალურ დონემდე დააქვეითოს პროტეაზას ინჰიბიტორების პლაზმისმიერი კონცენტრაცია, რაც წარუმატებელ მკურნალობას განაპირობებს. აქედან გამომდინარე, რიფამპინი და ფითრის ალკალიდები არ ინიშნება პროტეაზას ინჰიბიტორებთან ერთად.

5. რეზისტენტობა: პროტეაზას ინჰიბიტორების მიმართ რეზისტენტობა პროტეაზას გენის საფეხურებრივი მუტაციის შედეგად ვითარდება. სანყისი მუტაცია ინვეს ვირუსის რეპლიკაციის უნარის დაქვეითებას, მუტაციების აკუმულაცია კი პროტეაზას ინჰიბიტორების მიმართ ვირიონების მაღალი ხარისხის მდგრადობას. ვირუსის რეზისტენტობა უფრო სწრაფად ვითარდება პროტეაზას ინჰიბიტორების სუბოპტიმალური კონცენტრაციის პირობებში.

ბ. რიტონავირი (RTV)

რიტონავირით მონოთერაპია აღარ ინიშნება და ამჟამად, იგი გამოიყენება პროტეაზას სხვა ინჰიბიტორის ფარმაკოკინეტიკური ხელშეწყობის, ან „გამაძლიერებლის“ სახით. რიტონავირი CYP3A-ს პოტენციური ინჰიბიტორია, ამიტომ მის დაბალ

დოზასთან ერთად პროტეზას მეორე ინჰიბიტორის მიღების დროს იზრდება ამ უკანასკნელის ბიოშელწვეადობა და შესაძლებელი ხდება მისი მიღებათა შორის ინტერვალის გახანგრძლივება. ამასთანავე, პროტეზას „გაძლიერებული“ ინჰიბიტორის მაღალი C_{min} მაჩვენებლი ხელს უშლის რეზისტენტობის განვითარებას. აქედან გამომდინარე, აივ ინფექციის მკურნალობისას გაიდლაინები უპირატესობას „გაძლიერებულ“ პროტეზას ინჰიბიტორს ანიჭებენ. *რიტონავირის* ელიმინაცია მეტაბოლიზმითა და ბილიარული ექსკრეციის გზით ხორციელდება. *რიტონავირის* ნახევარდაშლის პერიოდი 3–5 საათია. იგი CYP450 იზოფერმენტების ინჰიბიტორია, ამიტომ მას წამალთშორისი ურთიერთქმედებები ახასიათებს. ხშირად გამოვლენილი არასასურველი მოვლენებია – გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, თავის ტკივილი და პარესთეზიები.

გ. საქვინავირი (SQV)

ბიოშელწვეადობის გაზრდის მიზნით, *საქვინავირი* ინიშნება *რიტონავირის* დაბალ დოზასთან ერთად. ცხიმით მდიდარი საკვები ხელს უწყობს *საქვინავირის* შეწოვას. მისი ელიმინაცია ძირითადად ლვიძლისმიერი მეტაბოლიზმითა და ბილიარული ექსკრეციით ხორციელდება. *საქვინავირის* ნახევარდაშლის პერიოდი 7–12 საათია და იგი დღეში ორჯერ ინიშნება. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია თავის ტკივილი, დაღლილობა, ფაღარათი, გულისრევა და სხვა დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ. აღწერილია ლვიძლის ტრანსამინაზების მატებაც, კერძოდ B ან C ჰეპატიტის დროს.

დ. ინდინავირი (IDV)

ორალურად მიღების შემდეგ *ინდინავირი* კარგად აბსორბირდება და პროტეზას ინჰიბიტორებს შორის მას ცილებთან შეკავშირების ყველაზე დაბალი უნარი ახასიათებს. შეწოვისათვის აუცილებელია კუჭის მჟავა გარემო. საკვებთან ერთად მიღებისას აბსორბცია მცირდება, თუმცა, წამლის მიღების წინ დასაშვებია მსუბუქი, უცხიმო საკვებით ნახემსება. პროტეზას ინჰიბიტორებს შორის *ინდინავირს* ყველაზე ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს – 1.8 საათი. *რიტონავირით* „გაძლიერებისას“ *ინდინავირის* ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება, რაც მისი დღეში ორჯერ მიღების საშუალებას იძლევა. ლვიძლის უკმარისობის დროს დოზა უნდა შემცირდეს. ძირითადი გვერდითი მოვლენებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება და თავის ტკივილი. *ინდინავირი* იწვევს ნეფროლითიასა და ჰიპერბილირუბინემიას. თირკმელებში კენჭის ჩამოყალიბების თავიდან აცილების მიზნით სასურველია ადეკვატური ჰიდრატაცია. აქედან გამომდინარე, მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია დღის განმავლობაში სულ მცირე 1.5 ლიტრი წყლის მიღება. *ინდინავირი* ცხიმის რედისტრიბუციასაც იწვევს.

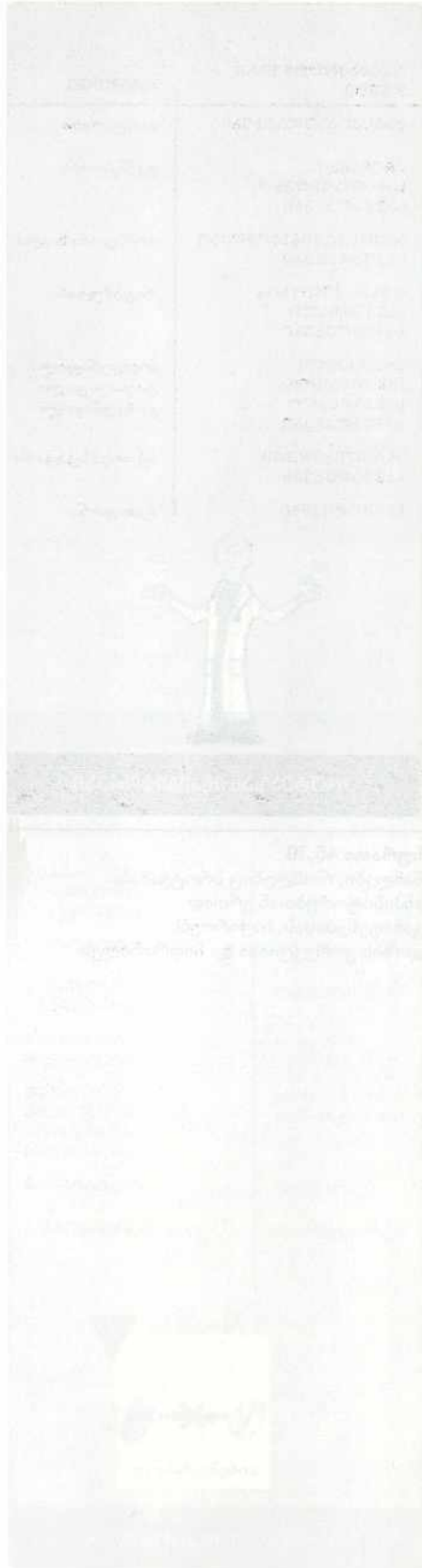
ფარმაკოლოგიური ჯგუფი	მაგალითი
ანტიკოაგულანტები	ვარფარინი
კარდიაკის სანიანალგეზო საშუალებები	ფენიტინი
სოკოს სანიანალგეზო საშუალებები	ვორიკონაზოლი
ტუბერკულოზის სამკურნალო საშუალებები	რიფამპინი
ერეცტილი დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები	სილდენაფილი ტადალაფილი ვარდენაფილი
ანტილიპიდური საშუალებები	ატორვასტატინი
ნარკოტიკები	მეთადონი



პროტეზას ინჰიბიტორები

სურათი 45.30

წამლები, რომლებიც პროტეზას ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას, საჭიროებს დოზის კორექციასა და სიფრთხილს.



ე. ნელფინავირი (NFV)

ნელფინავირი კარგად შეინოვება და მიუხედავად იმისა, რომ არ საჭიროებს საკვებთან ან სითხესთან შეთანხმებას, ჩვეულებრივ, იგი საკვებთან ერთად მიიღება. ნელფინავირი CYP450 რამდენიმე იზოფერმენტების მეშვეობით მეტაბოლიზდება, მაგრამ პროტეაზას ინჰიბიტორებს შორის მხოლოდ ნელფინავირი არ საჭიროებს რიტონავირით გაძლიერებას, რადგან მის მეტაბოლიზმში არ არის ჩართული CYP3A-იზოფერმენტი. ნელფინავირის ნახევარდაშლის პერიოდი 5 საათია. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა ფალარათი, რომლის საკორექციოდაც ლოპერამიდი გამოიყენება.

ვ. ფოსამპრენავირი (FPV)

ფოსამპრენავირი პრონამალია, რომელიც მეტაბოლიზმის შემდეგ ამპრენავირად გარდაიქმნება. ის ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება, რის გამოც ინიშნება დღეში ორჯერ. მისი რიტონავირთან ერთად მიღებისას იზრდება ამპრენავირის კონცენტრაცია პლაზმაში, რაც დღიური დოზის შემცირების შესაძლებლობას იძლევა. აივ ინფექციის მკურნალობისას რიტონავირით „გაძლიერებულ“ ფოსამპრენავირს გაიდლაინები ერთ-ერთ ალტერნატიულ საშუალებად მოიაზრებენ. ფოსამპრენავირის გვერდითი მოვლენებია გულისრევა, ლებინება, ფალარათი, დაღლილობა, პარესთეზია და თავის ტკივილი.

ზ. ლოპინავირი (LPV/r)

აივ ინფექციის მკურნალობის გაიდლაინის მიხედვით ლოპინავირი ალტერნატიული პროტეაზას ინჰიბიტორია. ლოპინავირს საკმაოდ დაბალი ბიოშელწევადობა ახასიათებს, რის გასაძლიერებლადაც პრეპარატს დამატებული აქვს რიტონავირის მცირე დოზა. ლოპინავირის ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება და ჰიპერტრიგლიცერემია. მასთან ერთად არ ინიშნება ფერმენტების ინდუქტორები და ფიტორის პრეპარატები, ვინაიდან, ისინი ამცირებს პლაზმაში ლოპინავირის კონცენტრაციას. ლოპინავირის ორალური ხსნარი შეიცავს ალკოჰოლს, რის გამოც დისულფირამთან ან მეტრონიდაზოლთან ერთად გამოყენებისას ვლინდება არასასურველი რეაქციები.

თ. ატაზანავირი (ATV)

პროტეაზას ინჰიბიტორებს შორის ატაზანავირი არჩევის პრეპარატია. ორალურად მიღების შემდეგ იგი კარგად შეინოვება. საკვები ზრდის მის აბსორბციას და ბიოშელწევადობას, ამიტომ ატაზანავირი საკვებთან ერთად ინიშნება. პრეპარატს ცილებთან ბმის მაღალი უნარი ახასიათებს, ამასთანავე იგი ექვემდებარება ინტენსიურ მეტაბოლიზმს CYP3A4 იზოფერმენტების მეშვეობით. ატაზანავირი ორგანიზმიდან ძირითადად

ნალევლთან ერთად გამოიყოფა. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 7 საათია, მაგრამ მიუხედავად ამისა, პრეპარატი დღეში ერთხელ ინიშნება. ატაზანავირი გლუკურონილტრანსფერაზას კონკურენტული ინჰიბიტორია, ამდენად მისი გვერდითი მოვლენებია უმნიშვნელო ჰიპერბილირუბინემია და სიყვითლე. გულზე გავლენის შედეგად ატაზანავირი ახანგრძლივებს PR ინტერვალს. პროტეაზას სხვა ინჰიბიტორებისგან განსხვავებით, ატაზანავირს ნაკლებად ახასიათებს ჰიპერლიპიდემიის განვითარების რისკი. „გაუძლიერებელი“ ატაზანავირი არ გამოიყენება წყალბად-ტუმბოს ინჰიბიტორებთან ერთად, ხოლო H_2 ბლოკატორებთან და ანტაციდებთან ერთად გამოყენებისას კი აუცილებელია მიღებათა შორის გარკვეული ინტერვალის დაცვა.

ი. ტიპრანავირი (TPV)

ტიპრანავირი არაპეპტიდური ბუნების პროტეაზას ინჰიბიტორია, რომელიც პროტეაზას სხვა ინჰიბიტორების მიმართ რეზისტენტულ ვირუსებშიც კი აინჰიბირებს პიპ-ის პროტეაზას. ტიპრანავირი კარგად შეიწოვება საკვებთან ერთად მიღებისას. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 6 საათია და იგი დღეში ორჯერ ინიშნება რიტონავირთან ერთად. მას პროტეაზას სხვა ინჰიბიტორების მსგავსი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს, იმ განსხვავებით, რომ პრეპარატის გამოყენებისას აღწერილია ფატალური ჰეპატიტისა და ინტრაკრანიალური ჰემორაგიის იშვიათი შემთხვევები. თანმხლები დაავადებების არსებობის შემთხვევაში, პაციენტთა უმრავლესობას მწვავე გვერდითი მოვლენები უვითარდება. ტიპრანავირი მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტობის დროსაც ავლენს „გადამრჩენის“ რეჟიმის ეფექტს.

კ. დარუნავირი (DRV)

პროტეაზას ინჰიბიტორებს შორის დარუნავირი არჩევის პრეპარატია და იგი ყოველთვის რიტონავირის დაბალ დოზასთან ერთად ინიშნება. რეკომენდებულია დარუნავირის გამოყენება პიპ-ით ინფიცირებული პაციენტების საწყისი მკურნალობისთვის, აგრეთვე, ნამკურნალებ პაციენტებში, რომლებიც რეზისტენტულნი არიან პროტეაზას სხვა ინჰიბიტორების მიმართ. აბსორბციის გაზრდის მიზნით დარუნავირი საკვებთან ერთად ინიშნება. რიტონავირთან ერთად მიღებისას მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 15 საათია. დარუნავირი CYP3A4 იზოფერმენტების საშუალებით მეტაბოლიზდება, იგი ამასთანავე CYP3A4 იზოფერმენტების ინჰიბიტორია. არასასურველი მოვლენები სხვა პროტეაზას ინჰიბიტორების მსგავსია. დარუნავირით მკურნალობისას აღინიშნება გამონაყარი.

ნაშალი	ძირითადი ტოქსიკური ეფექტები და პრობლემები
ატაზანავირი	გულისრევა, დისკომფორტი მუცლის არეში, თავის ტკივილი, გამონაყარი
დარუნავირი	გულისრევა, დისკომფორტი მუცლის არეში, თავის ტკივილი, გამონაყარი
ფოსამპრენავირი	გულისრევა, ფაღარათი, ღებინება, ორალური და პერიორალური პარესთეზია, გამონაყარი
ინდინავირი	კეთილთვისებიანი ჰიპერბილირუბინემია, ნეფროლითიაზი; კვებამდე 1 საათით ადრე ან კვებოდან 2 საათის შემდეგ მიღება; შეიძლება მოხდეს რძესთან ან დაბალციხიანი საკვებთან ერთად მიღება; აუცილებელია ყოველდღიურად $>1,5$ ლ. სითხის მიღება
ლოპინავირი	არასასურველი მოვლენები, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, ჰიპერლიპიდემია, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა
ნელფინავირი	ფაღარათი, გულისრევა, მეტეორიზმი, გამონაყარი
რიტონავირი	ფაღარათი, გულისრევა, გემოს გაუკუღმართება, ღებინება, ანემია, ღვიძლის ფერმენტების მომატება, ტრიგლიცერიდების დონის მომატება, საჭიროებს კაფსულების შენახვას მაცივარში, ტაბლეტებისა კი არა. მიიღება საკვებთან ერთად. შოკოლადიანი რძე გემოს აუმჯობესებს.
საქინავირი	ფაღარათი, გულისრევა, დისკომფორტი მუცლის არეში, ტრანსამინაზების დონის გაზრდა; ცხიმის მაღალი შემცველობის საკვებთან ერთად მიღება, ან ძირითადი, ნოყიერი კვებიდან 2 საათის შემდეგ მიღება.
ტიპრანავირი	გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, გამონაყარი, მძიმე ჰეპატოტოქსიკურობა, ქალასშიდა სისხლჩაქცევა.

სურათი 45.31

პროტეაზას ინჰიბიტორები [შენიშვნა: ხელმისაწვდომია ლოპინავირისა და რიტონავირის კომბინირებული პრეპარატი; რიტონავირი აინჰიბირებს ლოპინავირის მეტაბოლიზმს, ამიტომ ზრდის მის კონცენტრაციას პლაზმაში].

სურათზე 45.31 წარმოდგენილია პროტეაზას ინჰიბიტორების შეჯამებული მონაცემები.

IX. აივ ინფექციის სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც აინჰიბირებს ვირუსის შეჭრას უჯრედში

ა. ენფუვირტიდი

ენფუვირტიდი ვირუსის უჯრედთან შერწყმის ინჰიბიტორია. უჯრედში შესასვლელად აივ-ი მჭიდროდ ეკრობა მასპინძლის უჯრედის მემბრანას და ვირუსის ტრანსმემბრანული გლიკოპროტეინი, gp 41, კონფორმაციულ ცვლილებებს ექვემდებარება. ენფუვირტიდი სხვა ანტირეტროვირუსულ პრეპარატთან კომბინირებულად ენიშნებათ უკვე ნამკურნალებ პაციენტებს, რომელთაც მიუხედავად ანტირეტროვირუსული მკურნალობისა, მაინც აღენიშნებათ ვირუსის რეპლიკაცია. ენფუვირტიდი ცილაა, ამიტომ იგი კანქვეშა ინექციის სახით გამოიყენება. პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება ინექციასთან დაკავშირებული არასასურველი მოვლენები, მათ შორის ტკივილი, ერითემა, ინდურაცია და კვანძების წარმოქმნა. ენფუვირტიდის ხსნარი უშუალოდ გამოყენების წინ მზადდება.

ბ. მარავიროკი

მარავიროკი ვირუსის უჯრედში შესვლის კიდევ ერთი ინჰიბიტორია. ორალურად მიღების შემდეგ იგი კარგად შეიწოვება, ამდენად ტაბლეტების სახით ინიშნება. მარავიროკი აბლოკირებს CCR5 კორეცეპტორს, რომელიც gp 41-თან ერთად ხელს უწყობს მასპინძლის უჯრედის მემბრანის გავლით აივ-ის უჯრედში შესვლას. აივ-მა შესაძლოა, გამოავლინოს უპირატესობა CCR5-ის, ან CXCR4 კორეცეპტორის მიმართ და ორმაგი ტროპიზმი (ორივეს მიმართ). მარავიროკის გამოყენებამდე აუცილებელია ვირუსის ტროპიზმის დადგენა, რადგან მარავიროკი აქტიურია აივ-ის მხოლოდ იმ შტამების მიმართ, რომლებიც იყენებს CCR5 კორეცეპტორს. მარავიროკი CYP450 ფერმენტების მეშვეობით მეტაბოლიზდება. ამის გამო, მისი დოზა უნდა გაიზარდოს ეფავირენზთან, ეტრავირინთან ან CYP450-ის ძლიერ ინდუქტორებთან ერთად გამოყენებისას. მარავიროკი კარგი ამტანობით ხასიათდება.

X. აივ ინფექციის სამკურნალო ინტეგრაზას ინჰიბიტორები

ინტეგრაზას ჯაჭვის ტრანსფერის ინჰიბიტორებს ხშირად ინტეგრაზას ინჰიბიტორების სახელით მოიხსენიებენ. ისინი ხელს უშლის მასპინძლის უჯრედის გენომში პროვირუსის ღწმ-ის ჩართვას. ფერმენტ ინტეგრაზას აქტიური უბანი მასპინძლის უჯრედის ღწმ-ს უკავშირდება. იგი შეიცავს 2 ორვალენტურიან მეტალის კათიონს, რომლებიც ინტეგრაზას ჯაჭვის ტრანსფერის ინჰიბიტორების ქელატური სამიზნეა. ინტეგრაზას ინჰიბიტორე-

ბის თანაარსებობისას ფერმენტის აქტიური უბანი დაკავებულია, ამიტომ ირღვევა ინტეგრაციის პროცესი. ინტეგრაცია ინჰიბიტორები კარგი ამტანობით ხასიათდება. მათი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია: გულისრევა და ფალარათი. აღსანიშნავია, რომ ინტეგრაცია ინჰიბიტორები ანტაციდებთან წარმოქმნის ქელატებს, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს მათ ბიოშელწევადობას. ამდენად, ინტეგრაცია ინჰიბიტორებსა და ანტაციდების (ან სხვა პოლივალენტური კათიონების) მიღებას შორის რეკომენდებულია რამდენიმე საათიანი შუალედის დაცვა. ამ პრეპარატების მიმართ რეზისტენტობა ინტეგრაცია გენში ერთეული წერტილოვანი მუტაციების შედეგად ვითარდება. *რალტეგრავირსა და ელვიტეგრავირს* შორის შესაძლოა, გამოვლინდეს ჯვარედინი რეზისტენტობა, ხოლო ინტეგრაცია სხვა ინჰიბიტორებთან შედარებით, *დოლუსტეგრავირს* ეს თვისება უფრო მსუბუქად აქვს გამოხატული.

ა. რალტეგრავირი

რალტეგრავირი გამოიყენება, როგორც აივ-ით ინფიცირებული, არანამკურნალევი პაციენტების საწყისი მკურნალობისთვის ისე, უკვე ნამკურნალევი პაციენტებისთვის, რომლებსაც მიუხედავად მკურნალობისა, მაინც აღენიშნებათ ვირუსის რეპლიკაცია. იგი სხვა ანტირეტროვირუსულ პრეპარატებთან ერთად ინიშნება. *რალტეგრავირის* ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 9 საათია და ის დღეში ორჯერ ინიშნება. მისი მეტაბოლიზმი UDP-გლუკურონილტრანსფერაზა (UGT) 1A-ით განპირობებული გლუკურონიზაციით მეშვეობით მიმდინარეობს, ამდენად, მას არ ახასიათებს წამალთშორისი ურთიერთქმედება CYP450-ის ინდუქტორებთან და ინჰიბიტორებთან. *რალტეგრავირი* კარგი ამტანობით გამოირჩევა, მისი სერიოზული არასასურველი მოვლენები უკავშირდება კრეატინკინაზას მატებას, რაც იწვევს კუნთების ტკივილსა და რაბდომიოლიზის. აღწერილია, აგრეთვე, დეპრესიის ერთეული შემთხვევა სუიციდის მცდელობით.

ბ. ელვიტეგრავირი

ელვიტეგრავირი ამჟამად ხელმისაწვდომია მხოლოდ კომბინირებული პრეპარატის კომპონენტის სახით, რომელიც გარდა ელვიტეგრავირისა შეიცავს *ტენოფოვირის, ემტრიციტაბინის, ელვიტეგრავირის* და *კობიცისტატის* ფიქსირებული დოზების კომბინაციას [შენიშვნა: *კობიცისტატი* CYP3A ფერმენტების ინჰიბიტორია, ამიტომ იგი აივ ინფექციის კომბინირებული მკურნალობის დროს გამოიყენება ფარმაკოკინეტიკური პროცესების გამძლიერებლის ან ხელშემწყობის სახით]. მონოთერაპიისას *ელვიტეგრავირის* ნახევარდაშლის პერიოდი 3 საათია, მაგრამ *კობიცისტატი* ერთად გამოყენებისას 9 საათამდე ხანგრძლივდება. ფარმაკოკინეტიკის ხელის შეწყობი წამლების გამოყენების დროს *ელვიტეგრავირის* დღეში ერთხელ ინიშნება საკვებთან ერთად. თუმცა, ამან შესაძლოა, კლინი-

კურად მნიშვნელოვანი წამალთშორისი ურთიერთქმედება გამოიწვიოს. *ელვიტეგრავირს* ახასიათებს ცილებთან ბმის მაღალი უნარი. იგი ძირითადად ღვიძლში მეტაბოლიზდება CYP3A ფერმენტების მიერ და უფრო ნაკლებად UGT1A1/3 გლუკურონიზაციის გზით. *ელვიტეგრავირი* ორგანიზმიდან ძირითადად ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენა გულისრევაა. *კობიცისტატმა* შესაძლოა, დათრგუნოს კრეატინინის მილაკოვანი სეკრეცია და, შესაბამისად, გაზარდოს კრეატინინის დონე პლაზმაში. საკმაოდ ხშირია ჯვარედინი რეზისტენტობა *რალტეგრავირსა* და *ელვიტეგრავირს* შორის.

გ. დოლუტეგრავირი

ორალურად მიღების შემდეგ *დოლუტეგრავირი* სწრაფად შეიწოვება. მას ახასიათებს ცილებთან ბმის მაღალი უნარი და განიცდის ინტენსიურ ღვიძლისმიერ მეტაბოლიზმს, რომელიც ძირითადად ხორციელდება UGT1A1-ს საშუალებით, მეტაბოლიზმში უმნიშვნელოდ მონაწილეობს CYP3A4. UGT1A1-სა და CYP3A4-ის პოტენციური ინდუქტორები/ინჰიბიტორები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს *დოლუტეგრავირის* კონცენტრაციაზე. დოზის ნახევარზე მეტი უცვლელი სახით გამოიყოფა ფეკალურ მასებთან ერთად. დაახლოებით მესამედი მეტაბოლიტების სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. *დოლუტეგრავირი* თირკმელების სატრანსპორტო ცილის OCT2-ის ინჰიბიტორია და შესაძლოა, გამოიწვიოს კრეატინინის დონის მსუბუქი, კეთილთვისებიანი ან შექცევადი მატება პლაზმაში. ინტეგრასის ინჰიბიტორების მიმართ რეზისტენტობის არარსებობისას *დოლუტეგრავირი* მიიღება დღეში ერთხელ ფარმაკოკინეტიკური გამაძლიერებლის გარეშე. პრეპარატის დღეში ორჯერ გამოყენება რეკომენდებულია იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც პარალელურად ინტეგრასას ინჰიბიტორებს, ან UGT1A1-სა და CYP3A-ის ინდუქტორებს იღებენ. სპეციფიკური გენეტიკური პროფილის გამო, *რალტეგრავირის* ან *ელვიტეგრავირის* რეზისტენტობის გამომწვევი მუტაციებით მახასიათებელი ზოგიერთი პაციენტი ინარჩუნებს მგრძნობელობას *დოლუტეგრავირის* მიმართ.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

45.1. აივ-ით ინფიცირებულ 30 წლის მამაკაცს უტარდება მკურნალობა მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული (HAART) რეჟიმით. მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირაში მან მიმართა გადაუდებელი დახმარების განყოფილებას ჩივილებით – ცხელება, გამონაყარი და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება. ქვემოთ ჩამოთვლილ წამლებს შორის რომელი გამოიწვევდა ამ სიმპტომებს?

- ა. ზიდოვუდინი;
- ბ. ნელფინავირი;
- გ. აბაკავირი;
- დ. ეფავირენზი;
- ე. დარუნავირი.

45.2. ექიმები ეჭვობენ, რომ 75 წლის მამაკაცი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით, ინფიცირებულია გრიპის ვირუსით. დიაგნოსტიკა ეფუძნება გრიპის მსგავსი სიმპტომების გამოვლენას, რომლებიც დაიწყო 24 საათის წინ. ქვემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან, რომელი ინიშნება გრიპის ვირუსის საწყისი მკურნალობისთვის?

- ა. რიბავირინი;
- ბ. ოსელტამივირი;
- გ. ზანამივირი;
- დ. რიმანტადინი;
- ე. ამანტადინი.

45.3. 24 წლის ქალს დაუდგინდა მარტივი ჰერპესის ვირუსით განპირობებული გენიტალური ჰერპესი. ქვემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი გამოიყენება აღნიშნულ შემთხვევაში?

- ა. ვალაციკლოვირი;
- ბ. სიდოფოვირი;
- გ. განციკლოვირი;
- დ. ზანამივირი;
- ე. ლამიფუდინი.

სწორი პასუხია გ. აბაკავირით განპირობებული ჰიპერსენსიტიური რეაქციები ვლინდება ცხელებით, გამონაყარითა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანებით. სიმპტომების გამოვლენისას მკურნალობა უნდა შეწყდეს და აღარ განახლდეს.

სწორი პასუხია ბ. ოსელტამივირი საუკეთესო არჩევანია, ვინაიდან, იგი ორალურად მიიღება და არ იწვევს რეზისტენტობის განვითარებას. ზანამივირი მიიღება ინჰალაციური გზით და არ არის რეკომენდებული ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით ავადმყოფი პაციენტებისთვის. ადამანტანების (ამანტადინი, რიმანტადინი) მიმართ საკმაოდ ხშირად ვითარდება რეზისტენტობა, ამდენად აღნიშნული პრეპარატები იშვიათად ინიშნება. რიბავირინი არ გამოიყენება გრიპის სამკურნალოდ.

სწორი პასუხია ა. ვალაციკლოვირი, ფამციკლოვირი, პენციკლოვირი და აციკლოვირი მარტივი ჰერპესით განპირობებული ინფექციების სამკურნალოდ გამოიყენება, სიდოფოვირი და განციკლოვირი ინიშნება ციტომეგალოვირუსით გამოწვეული რეტინიტის დროს. ზანამივირის გამოყენება ნაჩვენებია გრიპის დროს. ლამიფუდინი ინიშნება აივ-ით ინფიცირებისა და B ჰეპატიტის დროს.

45.4. ქრონიკული B ჰეპატიტით დაავადებულ ქალს მკურნალობის პერიოდში განუვითარდა ნეფროტოქსიკური მოვლენები. ქემოთ ჩამოთვლილ პრეპარატთაგან რომელი გამოიყენება B ჰეპატიტის სამკურნალოდ?

- ა. ენტეკავირი;
- ბ. ტელბიფუდინი;
- გ. ლამიფუდინი;
- დ. ადეფოვირი.

სწორი პასუხია დ. ნეფროტოქსიკურობა ადეფოვირის ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა.

სიმსივნის სამკურნალო საშუალებები

კორტინი ლაპლანტი, პაიგე ლუზონი

I. შესავალი

დადგენილია, რომ აშშ-ს მოსახლეობის 25%-ს, ცხოვრების გარკვეულ პერიოდში უდგინდება კიბოს დიაგნოზი, ამასთანავე, ყოველწლიურად აღირიცხება 1.6 მილიონი ახალი ონკოლოგიური შემთხვევა. ამ პაციენტების მეოთხედზე ნაკლებს მხოლოდ ქირურგიული და/ან ადგილობრივი რადიაციული/სხივური მკურნალობა უტარდებათ, დანარჩენები კი დაავადების გარკვეულ ეტაპზე სისტემურ ქიმიოთერაპიას საჭიროებენ. ქიმიოთერაპიით სრული განკურნება, ან ხანგრძლივი რემისია მიიღწევა მხოლოდ გარკვეული სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტთა მცირე ნაწილში (დაახლოებით 10%), უმრავლეს შემთხვევაში კი, მედიკამენტური მკურნალობა დაავადების მხოლოდ რეგრესს იწვევს და სიმსივნური დაავადებების გართულებები და/ან რემისია საბოლოოდ ლეტალური გამოსავლით მთავრდება. ასე, რომ ონკოლოგიური პაციენტების 5 წლიანი გადარჩენის სიხშირე დაახლოებით 68%-ია. სიკვდილიანობის მაღალი რისკის დაავადებათა შორის სიმსივნე მეორე ადგილს იკავებს, გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიების შემდეგ. **სურათზე 46.1** წარმოდგენილია ამ თავში განხილული სიმსივნის სამკურნალო საშუალებები.

II. კიბოს ქიმიოთერაპიის ძირითადი პრინციპები

კიბოს ქიმიოთერაპიის მიზანია სიმსივნური პროცესის პროგრესირების შეჩერება, რისი მიღწევაც შესაძლებელია კიბოს უჯრედების დაღუპვით ან აპოპტოზით. მედიკამენტური „შეტევა“ მიმართულია ღწმ-ისა და უჯრედის გამრავლებისთვის აუცილებელი მეტაბოლური პროცესებისკენ, მაგ.: ღწმ-ისა და რწმ-ის სინთეზისთვის აუცილებელი სამშენებლო მასალის, პურინებისა და პირიმიდინების ხელმისაწვდომობა (**სურათი 46.2**). კიბოს სანინალმდეგო იდეალური საშუალება მხოლოდ სიმსივნურ უჯრედში მიმდინარე პროცესებზე უნდა მოქმედებდეს. სამწუხაროდ, კიბოს სანინალმდეგო ამჟამად ხელმისაწვდომი ქიმიოთერაპიული საშუალებების უმრავლესობა ამ პირობას ვერ აკმაყოფილებს: ისინი სპეციფიკურად ვერ ცნობს ნეოპლასტიკურ უჯრედებს და ერთნაირად მოქმედებს ნებისმიერ პროლიფერირებად უჯრედზე –

46

ანტიმეტაბოლიტები

აზაციტიდინი **ვიდაზა**
კაპეციტაბინი **ქსელოდა**
კლადრიბინი **ლექსტატინი**
ციტარაბინი **ციტოზინის არაბინოზიდი (ARA-C)**

ფლუდარაბინი **ფლუდარა**
ნ-ფტორურაცილი **ადრუცილი**
გემციტაბინი **გემფარი**
ნ-მერკაპტოპურინი **პურინეთოლი**
მეთოტრექსატი (**MTX**) **ტრამსალი**
პემეტრექსედი **ალიმტა**
პრალატრექსატი **ფოლფოტინი**

ანტიბიოტიკები

ბლეომიცინი **გლენოქსანი**
დაუნორუბიცილი **ცარუბიდი**
დოქსორუბიცილი **ადრიამიცინი**
ეპირუბიცილი **ელლანსი**
იდარუბიცილი **იდამიცინი**
მიტოქსანტრონი

გააქტიურებული საშუალებები

ბუსულფანი **მილარანი**
კარმუსტინი **პიკანუ**
ქლორამბუცილი **ლეიპარანი**
ციკლოფოსფამიდი **ციტოქსანი**
დაკარბაზინი **დტიკ-დოვი**
იფოსფამიდი **იფაქსი**
ლომუსტინი **საენუ**
მელფალანი **ალკარანი**
ტემოზოლომიდი **ტამოფარი**

მიკროტუბულების ინჰიბიტორები

დოცეტაქსელი **ტამსოტარი**
პაკლიტაქსელი **ტამსოლი**
ვინბლასტინი
ვინკრისტინი **ვინკასარ PFS**
ვინორელბინი **ნაპეზინი**

სურათი 46.1

ქიმიოთერაპიული სიმსივნის სანინალმდეგო საშუალებები. (გაგრძელება შემდეგ გვერდზე).

სტეროიდული ჰორმონები და მათი ანტაგონისტები

ანასტროზოლი **არიმიდეასი**
 ჰიკალუტამიდი **ასოდეასი**
 ესტროგენები **სხვადასხვა**
 ექსემესტანი **არომაზინი**
 ფლუტამიდი
 ფულვესტრანტი **ფასოდეასი**
 გოსერელინი **ზოლდეასი**
 ლეტროზოლი **ფემარა**
 ლეუპროლიდი **ლუპრონი**
 მეგესტროლის აცეტატი **მეგასი**
 ნილუტამიდი **ნილანდრონი**
 პრედნიზონი
 რალოქსიფენი **ევისტა**
 ტამოქსიფენი
 ტრიპტორელინი **ტრალსტარი**

მონოკლონური ანტისხეულები

ბევაციზუმაბი **ავასტანი**
 ცეტუქსიმაბი **ერბიტუასი**
 რიტუქსიმაბი **რიტუქსანი**
 ტრასტუზუმაბი **ჰერცეპტინი**

თირკმლისკენიანი ინჰიბიტორები

დასატიინიბი **სარიცალი**
 ერლოტინიბი **ტარცევა**
 იმატიინიბი **გლიტივაი**
 ნილოტინიბი **ტასინგა**
 სორაფენიბი **ნეცესავარი**
 სუნიტინიბი **სუტენტი**

სხვადასხვა

აბირატერონი **ზიტიბა**
 ასპარაგინაზა **ერვინეზი**
 კარბოპლატინი
 ცისპლატინი **პლატინოლი**
 ეტოპოზიდი **ტოპოსარი, ვეპანიდი**
 ინტერფერონები **პეგ-ინტერონი**
 ირინოტეკანი **პამპოსარი**
 ოქსალიპლატინი **ელოქსათინი**
 პროკარბაზინი **მატულანი**
 ტოპოტეკანი **ვიტაგტინი**

სურათი 46.1 (გაგრძელება)
 ქიმიოთერაპიული სიმსივნის
 სანინალმდეგო საშუალებები.

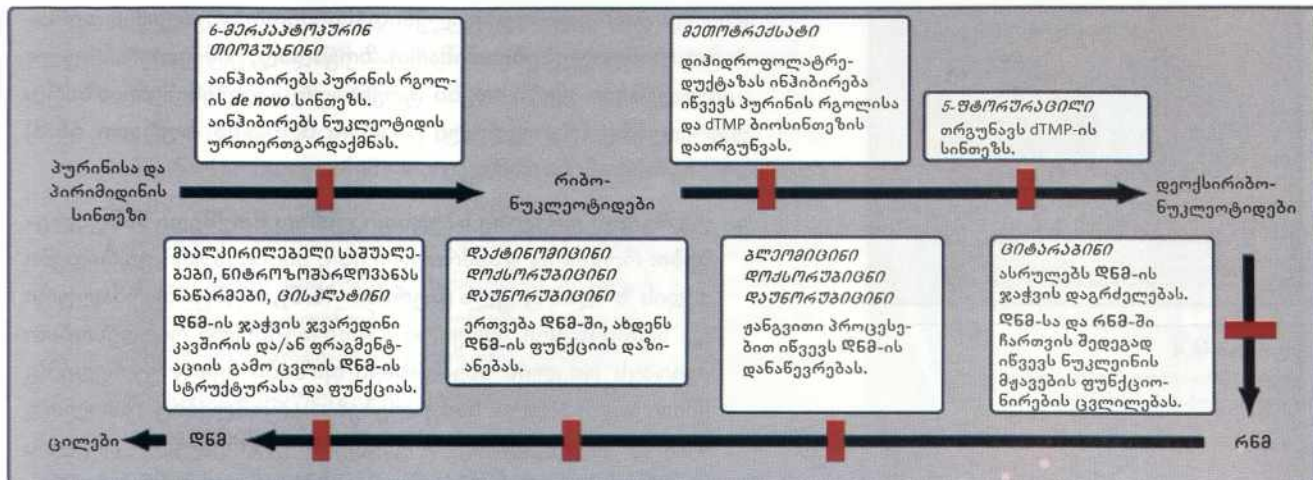
როგორც ნორმალურზე ისე, სიმსივნურზე. აქედან გამომდინარე, სიმსივნის სანინალმდეგო თითქმის ყველა საშუალების, როგორც ტოქსიკური ისე, თერაპიული ეფექტების დოზა-პასუხის მრუდი ციცაბოა.

ა. მკურნალობის სტრატეგიები

1. მკურნალობის მიზანი: ქიმიოთერაპიის მიზანია პაციენტის განკურნება (ან დაავადების ხანგრძლივი რემისია). რეალური განკურნება ყველა სიმსივნური უჯრედის ერადიკაციას ნიშნავს. როდესაც განკურნება შეუძლებელია, მაშინ მიზანი იცვლება და მკურნალობა ითვალისწინებს დაავადების კონტროლს (სიმსივნის ზრდისა და გავრცელების შეფერხება), სიცოცხლის გახანგრძლივებასა და ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნებას. აქედან გამომდინარე, კიბოთი დაავადებული ინარჩუნებს „თითქმის ნორმალურ“ არსებობას, რომელსაც დანიშნული აქვს ქრონიკული მკურნალობა. სიმსივნის მკურნალობისას თავდაპირველად მიმართავენ სიმსივნური წარმონაქმნის ქირურგიულ და/ან რადიაციულ/სხივურ შემცირებას, შემდეგ კი ქიმიოთერაპიას, იმუნოთერაპიას, ბიოლოგიური მოდიფიკატორებით, მკურნალობას ან მკურნალობის ამ მეთოდების კომბინაციას (**სურათი 46.3**). კიბოს გვიან სტადიაში დაავადების კონტროლის რეალური მიზანი პალიატიური მზრუნველობით იცვლება (სიმპტომების ინტენსივობის შემცირება და სიცოცხლისთვის საშიში ტოქსიკურობის თავიდან აცილება). ეს იმას ნიშნავს, რომ მკურნალობის ამ ეტაპზე ქიმიოთერაპიული საშუალებები არა სიცოცხლის გასახანგრძლივებად, არამედ კიბოთი განპირობებული სიმპტომების შესამსუბუქებლად და ცხოვრების ხარისხის გასაუმჯობესებლად ინიშნება. **სურათზე 46.4** წარმოდგენილია კიბოს მკურნალობის მიზანი დინამიკაში.

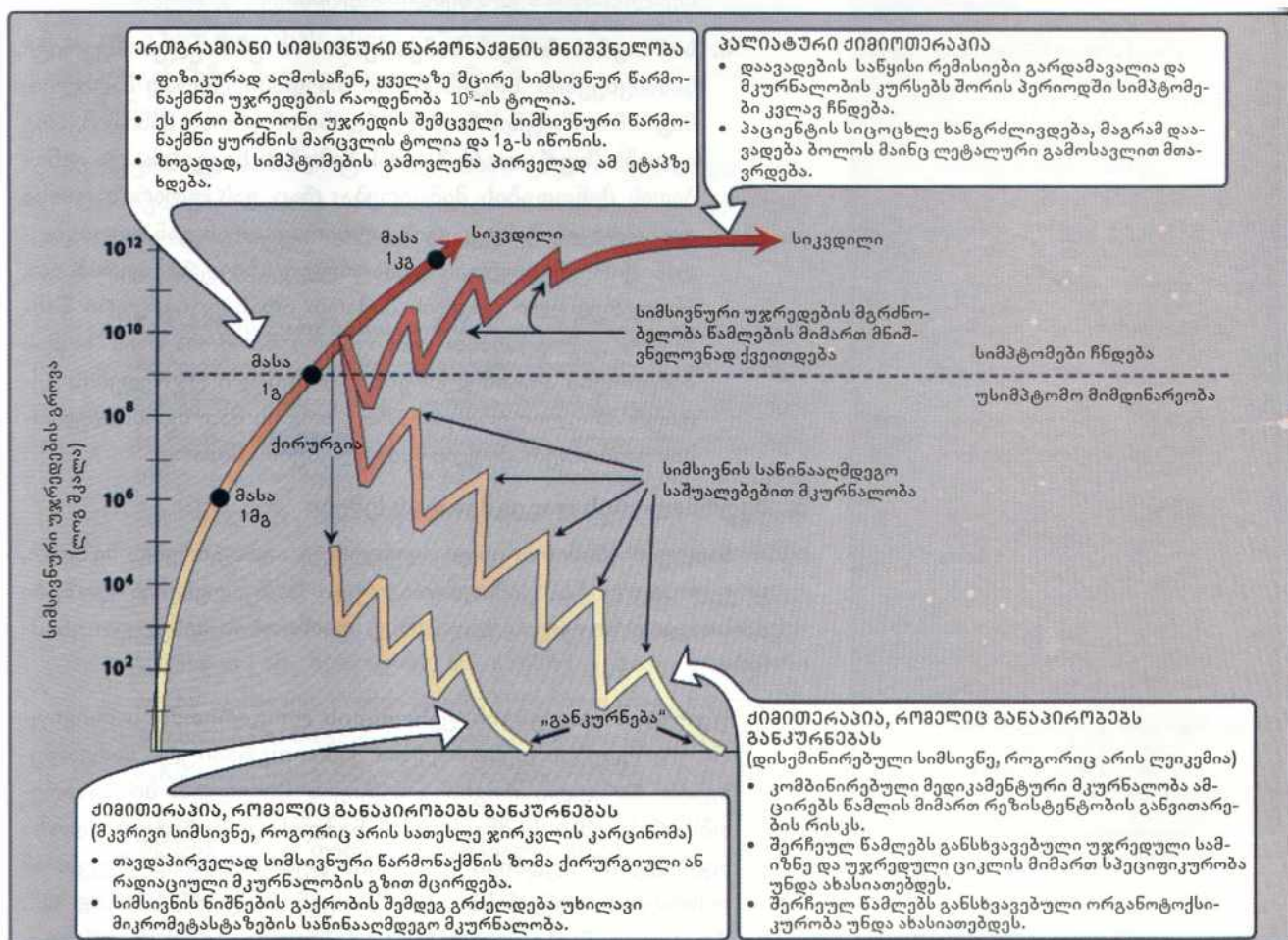
2. მკურნალობის ჩვენება: ქიმიოთერაპია იმ შემთხვევაშია რეკომენდებული, როდესაც სიმსივნე მოთესილია (დისემინირებულია) და ქირურგიულ მკურნალობას არ ექვემდებარება. ქიმიოთერაპია ნაჩვენებია, აგრეთვე, ქირურგიული და რადიაციული მკურნალობის შემდეგ, მიკრომეტასტაზების მოსასპობად. ამგვარ მკურნალობას ადიუვანტური ქიმიოთერაპია ეწოდება. ქირურგიულ ჩარევამდე ჩატარებულ ქიმიოთერაპიას (სიმსივნის დაპატარავების მიზნით) ნეოადიუვანტური ეწოდება, ხოლო რემისიის გახანგრძლივების მიზნით სიმსივნის სამკურნალო საშუალებების დაბალი დოზებით გამოყენებას კი, შემანარჩუნებელი ქიმიოთერაპია ჰქვია.

3. სიმსივნის მგრძნობელობა და უჯრედების ზრდის ციკლი: რეპლიკაციის ციკლში მყოფი სიმსივნური უჯრედების წილი („მზარდი ფრაქცია“) გავლენას ახდენს სიმსივნის სანინალმდეგო საშუალებების მიმართ უჯრედების მგრძნობელობაზე: ნელა მზარდ უჯრედებთან შედარებით, სწრაფად



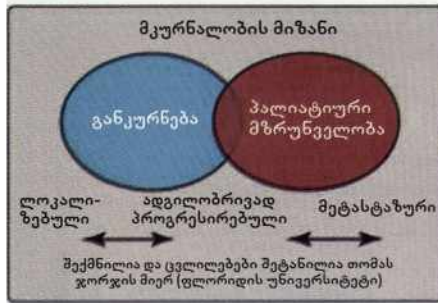
სურათი 46.2

რწმ-ისა და დწმ-ის პრეკურზორებზე მოქმედი ქიმიოთერაპიული საშუალებები. dTMP = დეოქსითიმიდინ მონოფოსფატი.



სურათი 46.3

სიმსივნური წარმონაქმნზე სხვადასხვა მკურნალობის გავლენა. პიოთეტურ პაციენტში.



სურათი 46.4

ქიმიოთერაპიული საშუალებებით მკურნალობის მიზანი.

მზარდი უჯრედები გაცილებით მგრძნობიარეა ქიმიოთერაპიული საშუალებების მიმართ. ზოგადად, ქიმიოთერაპიული საშუალებები ვერ ახდენს ტოქსიკურ გავლენას არამზარდ უჯრედებზე (უჯრედული ციკლის G_0 ფაზა; **სურათი 46.5**) სიმსივნის სანინალმდებო.

ა. **უჯრედის ციკლზე სპეციფიკურად მოქმედი საშუალებები:** როგორც ჯანმრთელი ისე, სიმსივნური უჯრედები გადის ზრდის ციკლს (**სურათი 46.5**), თუმცა ნორმალური და სიმსივნური ქსოვილი განსხვავებული რაოდენობით შეიცავს ციკლის სხვადასხვა ფაზაში მყოფ უჯრედებს. ქიმიოთერაპიულ საშუალებებს, რომლებიც მხოლოდ მზარდ უჯრედებზე მოქმედებს უჯრედული ციკლის მიმართ სპეციფიკურ საშუალებებს უწოდებენ (იხ. **სურათი 46.5**), ხოლო სხვა დანარჩენს კი უჯრედული ციკლის მიმართ არასპეციფიკურს. მიუხედავად იმისა, რომ არასპეციფიკური საშუალებები ტოქსიკურია უფრო სწრაფად მზარდი უჯრედების მიმართ, ისინი იმ სიმსივნეების სამკურნალოდაც გამოიყენება, რომელთა უჯრედების რეპლიკაცია ნელა მიმდინარეობს.

ბ. **სიმსივნის ზრდის სიჩქარე:** *in vivo* უმრავლესი მკვრივი სიმსივნეების ზრდის ტემპი თავდაპირველად მაღალია, მაგრამ სიმსივნის ზომის ზრდასთან ერთად მისი სიჩქარე იკლებს (**სურათი 46.3**). ამის მიზეზია საკვებისა და ჟანგბადის მიწოდების შემცირება, რაც ვასკულარიზაციისა და სისხლის მიმოქცევის სიმწირით არის განპირობებული. ქირურგიული, რადიაციული/სხივური თერაპიით, ან უჯრედული ციკლის მიმართ არასპეციფიკური წამლების გამოყენებით სიმსივნური წარმონაქმნის ზომის შემცირება ასტიმულირებს დარჩენილი უჯრედების აქტიურ პროლიფერაციას, რაც ზრდის მათ მგრძნობელობას ქიმიოთერაპიული საშუალებების მიმართ.

ბ. მკურნალობის დაგეგმვა და სქემები

წამლების მიმართ ინდივიდუალური ადაპტირების მიზნით, ყოველ პაციენტს, ქიმიოთერაპიული საშუალებების დოზები ძირითადად სხეულის ზედაპირის ფართობის მიხედვით ენიშნება.

1. **უჯრედის დაღუპვის ფენომენის ლოგარითმი:** სიმსივნური უჯრედების დესტრუქცია ქიმიოთერაპიული საშუალებებით პირველი რიგის კინეტიკის მიხედვით მიმდინარეობს, რაც იმას ნიშნავს, რომ წამლის კონკრეტული დოზა უჯრედების მუდმივი ფრაქციის დესტრუქციას იწვევს. ამ ფენომენის აღწერისთვის გამოიყენება ტერმინი "Log kill". მაგ.: ლეიკემიის დიაგნოზს ზოგადად სვამენ მაშინ, როდესაც ლეიკემიური უჯრედების საერთო რაოდენობა ტოლია 10^9 -ის. თუ მკურნალობის შედეგად უჯრედების 99.999%

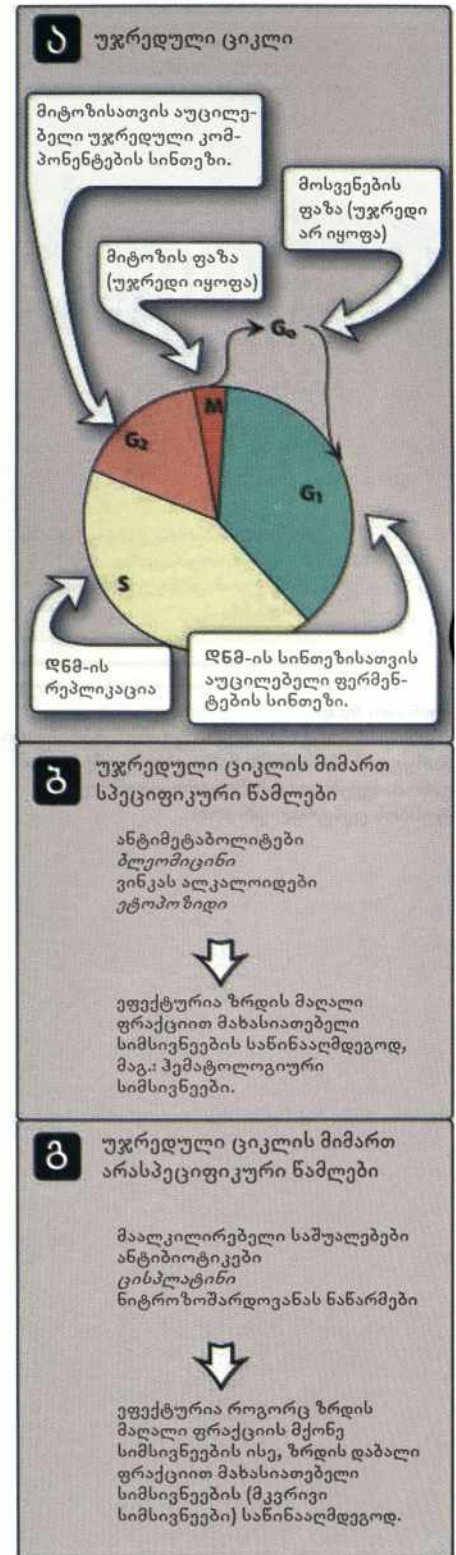
ილუპება, შესაბამისად 10^9 უჯრედების 0,001% გადარჩება (რაც ტოლია 10^4). ამას ეწოდება ხუთი-“Log kill” (უჯრედების 10^5 -ით შემცირება). სიმსივნური უჯრედების ამ რაოდენობამდე შემცირების დროს დაავადება უსიმპტომოდ მიმდინარეობს და რემისიის ფაზაში გადადის (იხ. სურათი 46.3). პაქტერიული ინფექციების შემთხვევაში, მიკროორგანიზმების რაოდენობის 5-log-ით (100 000-ჯერ) შემცირება ინფექციის განკურნებას ნიშნავს, რადგან პაქტერიების დარჩენილ რაოდენობას იმუნური სისტემა ანადგურებს. სიმსივნურ უჯრედებზე ეს არ ვრცელდება და ლეიკემიური უჯრედების სრულ ერადიკაციას დამატებითი ქიმიოთერაპია ესაჭიროება.

2. **ფარმაკოლოგიური „ნაკრძალი“:** ზოგიერთ ქსოვილში ლეიკემიური ან სხვა სიმსივნური უჯრედები პოულობს „ნაკრძალს“ (მაგ.: ცნს-ში), სადაც წამლების ტრანსპორტირების შეზღუდვის გამო, ქიმიოთერაპიული საშუალებები ნაკლებად ხვდება. ამიტომ ლეიკემიური უჯრედების ამ უბნიდან ერადიკაციისთვის პაციენტი საჭიროებს კრანიოსპინალური ლერძის დასხივებას ან წამლების ინტრათეკული გზით შეყვანას. ასევე შეზღუდულია წამლების შეღწევა ორგანიზმის ზოგიერთი ანატომიური უბნის მკვრივ სიმსივნეშიც.

3. **მკურნალობის პროტოკოლი:** სიმსივნე, რომელიც ექვემდებარება ქიმიოთერაპიას, გაცილებით ეფექტურად იკურნება ქიმიოთერაპიული საშუალებების კომბინაციებით, ვიდრე ერთ-ერთი მათგანის მონოთერაპიით.

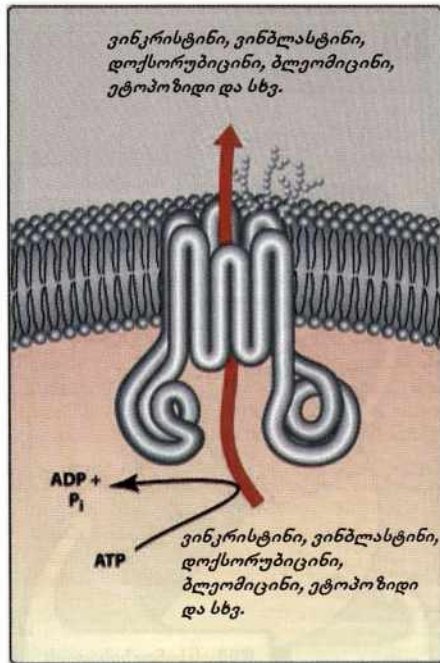
ა. **წამლების კომბინაციები:** ჩვეულებრივ, კომბინაცია მოიცავს იმ ციტოტოქსიკური საშუალებების სრულ დოზებს, რომლებსაც ტოქსიკურობის განსხვავებული ხარისხი, ამასთანავე სხვადასხვა მოლეკულური სამიზნე და მოქმედების მექანიზმი ახასიათებს. ამ სახის მკურნალობა, დამატებითი და/ან პოტენციური ციტოტოქსიკური ეფექტებისა და მასპინძლის ორგანიზმზე განსხვავებული (არაგადამფარავი) ტოქსიკური გავლენის გამო საკმაოდ კარგ შედეგს განაპირობებს. მკურნალობის ამ მეთოდისაგან განსხვავებით, ერთნაირი დოზა-დამოკიდებული ტოქსიკურობით (მაგ.: მიელოსუპრესია, ნეფროტოქსიკურობა ან კარდიოტოქსიკურობა) მახასიათებელი წამლების კომბინირებული გამოყენება მხოლოდ მაშინ არის უსაფრთხო, როდესაც კომბინაციის შემადგენელი თითოეული წამალი დაბალი დოზით გამოიყენება.

ბ. **წამლების კომბინაციების დადებითი მხარეები:** წამლების კომბინაციების დადებითი მხარეებია: 1) ასატანი ტოქსიკურობის პირობებში უჯრედების მაქსიმალ-



სურათი 46.5

ქიმიოთერაპიული საშუალებების ეფექტები ძუძუმწოვრების უჯრედის ზრდის ციკლზე.



სურათი 46.6

P-გლიკოპროტეინის ექვსი ტრანსმემბრანული მარყუჟი წარმოქმნის წამლების უჯრედიდან გამომავალი ბაზ-დამოკიდებული ტუმბოს ცენტრალურ არხს.

ური დალუპვის უზრუნველყოფა; 2) კიბოს ჰეტეროგენულ პოპულაციაში ეფექტურობის ფართო დიაპაზონი უჯრედული ხაზების მიმართ; 3) წამლების მიმართ უჯრედული ხაზების რეზისტენტობის განვითარების შესაძლო გახანგრძლივება, ან ხელის შეშლა.

გ. მკურნალობის პროტოკოლები: შექმნილია სიმსივნის სანინალმდეგო მკურნალობის მრავალი პროტოკოლი. გარკვეული ნეოპლაზიური მდგომარეობისას კონკრეტული პროტოკოლი გამოიყენება. მათი იდენტიფიკაციისთვის აკრონიმებს იყენებენ, მაგ.: არაჰოჯკინის ლიმფომის სამკურნალოდ მოწოდებულია მკურნალობის რეჟიმი R-CHOP, რომელიც მოიცავს შემდეგ პრეპარატებს: რიტუქსიმაბი, ციკლოფოსფამიდი, ჰიდროქსიდაუნორუბიცინი (დოქსორუბიცინი), ონკოვინი (ვინკრისტინი) და პრედნიზონი ან პრედნიზოლონი. მკურნალობა ინიშნება პერიოდულად (21 დღიანი შუალედებით). შუალედების დაცვა აუცილებელია ქიმიოთერაპიის დროს დაზიანებული იმუნური სისტემის აღდგენისა და სერიოზული ინფექციების განვითარების რისკის შესამცირებლად.

გ. ქიმიოთერაპიასთან ასოცირებული პრობლემები

სიმსივნეების სამკურნალოდ გამოყენებული პრეპარატები არის ტოქსინები, რომლებიც დამლუპველად მოქმედებს უჯრედებზე. ამდენად, გასაკვირი არ არის, რომ უჯრედები გამოიმუშავენ ქიმიური ტოქსინების სანინალმდეგოდ მიმართულ თავდაცვით მექანიზმებს (მათ შორის, ქიმიოთერაპიული საშუალებებისგანაც).

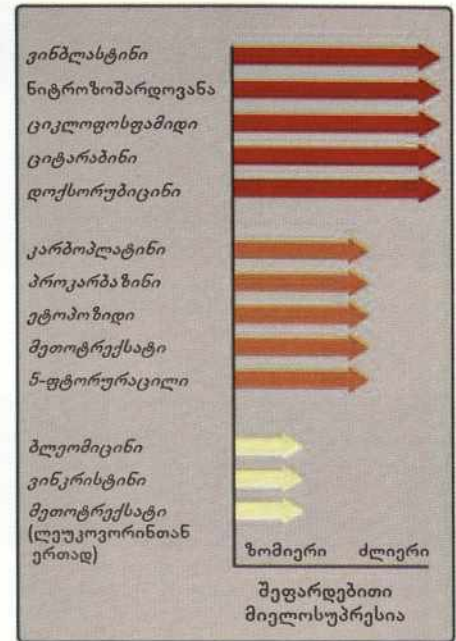
1. რეზისტენტობა: სიმსივნის სანინალმდეგო წამლების მიმართ ზოგიერთ ნეოპლაზიურ უჯრედს (მაგ.: მელანომა) მემკვიდრეობითი, თანდაყოლილი რეზისტენტობა ახასიათებს. სიმსივნის სხვა ფორმების შემთხვევაში, წამლების სუბოპტიმალური დოზების ხანგრძლივად გამოყენებისას უჯრედების მუტაციის გამო პრეპარატების ციტოტოქსიკური მოვლენების მიმართ ვითარდება შეძენილი რეზისტენტობა. რეზისტენტობის მინიმუმამდე შემცირება შესაძლებელია პრეპარატების კომბინაციების მცირე ხნით, ინტენსიურად და დროგამოშვებით გამოყენებით. წამლების კომბინაციების გამოყენება ეფექტურია, აგრეთვე, სიმსივნური პოპულაციის რეზისტენტული უჯრედების ფართო სპექტრის მიმართ.

2. რეზისტენტობა მრავალი წამლის მიმართ: მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტობაზე (მულტირეზისტენტობა) პასუხისმგებელია ტრანსმემბრანული ცილის (P-გლიკოპროტეინი ანუ „განვლადობის“ პროტეინი, **სურათი 46.6**) მავადირობელი ამპლიფიცირებული გენის ეტაპობრივი სელექცია. აღნიშნული რეზისტენტობა განპირობებულია

P-გლიკოპროტეინის მიერ ნამლის უჯრედიდან ადენოზინ-ტრიფოსფატ-დამოკიდებული გამოძევებით. რეზისტენტობის ეს ფორმა შესაძლოა, სტრუქტურულად განსხვავებული პრეპარატების მიმართაც განვითარდეს. მაგ.: თუ უჯრედები რეზისტენტულია ვინკა ალკალოიდების ციტოტოქსიკური ეფექტების მიმართ, ისინი რეზისტენტულია *დაქტინომიციინისა* და ანთრაციკლინური ანტიბიოტიკების მიმართაც (*კოლხიციინის* მიმართ და პირიქით). აღნიშნული პრეპარატები მცენარეული წარმოშობისაა, თითოეული მათგანი შეიცავს ჰიდროფობულ არომატულ რგოლს და ნეიტრალური pH-ის პირობებში დადებითად არის დამუხტული [შენიშვნა: ჩვეულებრივ, P-გლიკოპროტეინის დაბალი დონე ყველა უჯრედში გვხვდება, მაგრამ მაღალი დონით იგი აღმოჩენილია თირკმელებში, ღვიძლში, პანკრეასში, ნვრილ და მსხვილ ნაწლავებსა და თირკმელზედა ჯირკვალში. არსებობს მოსაზრება, რომ ქიმიოთერაპიის მიმართ ადენოკარცინომების შინაგანი მდგრადობა სწორედ P-გლიკოპროტეინის არსებობით არის განპირობებული]. ზოგიერთი ნამლის მაღალი კონცენტრაცია (მაგ.: *ვერაპამილი*) აინჰიბირებს ტუმბოს და აქვეითებს სიმსივნის სანინალმდეგო პრეპარატების უჯრედიდან გამოძევების პროცესს, მაგრამ ისინი არ გამოიყენება მძიმე არასასურველი ფარმაკოლოგიური მოქმედების გამო. ტუმბოს ფარმაკოლოგიურად ინერტული ინჰიბიტორები ჯერ კიდევ გამოუკვლეველია.

3. ტოქსიკურობა: მკურნალობის მიზანია კიბოს სწრაფად გამრავლებადი უჯრედების განადგურება, მაგრამ სამწუხაროდ ქიმიოთერაპიული საშუალებები სწრაფად პროლიფერირებად ნორმალურ უჯრედებზეც მოქმედებს (მაგ.: ლოყის ლორწოვანი, ძვლის ტვინი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვანი და თმის ფოლიკულები), რაც იწვევს ქიმიოთერაპიით განპირობებულ ტოქსიკურ მოვლინებებს.

ა. ზოგადი არასასურველი მოვლენები: ქიმიოთერაპიული საშუალებების უმრავლესობას ვიწრო თერაპიული ინდექსით ხასიათდება. ანტინეოპლაზიური ნებისმიერი პრეპარატის გამოყენებისას ვითარდება მეტ-ნაკლები ინტენსივობის ლებინება, სტომატიტი, ძვლის ტვინის სუპრესია და ალოპეცია. ლებინების პრევენციის მიზნით ხშირად გამოიყენება ლებინების სანინალმდეგო საშუალებები. მრავალი ქიმიოთერაპიული საშუალებისთვის დამახასიათებელია მიელოსუპრესია, რაც ზრდის ინფექციების განვითარების რისკს (**სურათი 46.7**). ზოგიერთ არასასურველ რეაქციას მხოლოდ სპეციფიკური პრეპარატები იწვევს, მაგ.: *ციკლოფოსფამიდით* გამოწვეული შარდის ბუშტის ტოქსიკურობა, *დოქსორუბიციინით* გამოწვეული კარდიოტოქსიკურობა და *ბლეომიციინით* გამოწვეული ფილტვის ფიბროზი. გვერდითი



სურათი 46.7

ქიმიოთერაპიული საშუალებების მიელოსუპრესიული პოტენციალი.

მოვლენების ხანგრძლივობა ფართო ვარიაციებით ხასიათდება. მაგ.: ალოპეცია ტრანზიტორულია, მაგრამ გართულებები გულის, ფილტვებისა და შარდის ბუშტის მხრივ შეუქცევადია.

ბ. არასასურველი მოვლენების შემცირება: შესაძლებელია ზოგიერთი ტოქსიკური რეაქციის გამოვლინების შემცირება ციტოპროტექტორული პრეპარატების პერფუზიით უშუალოდ სიმსივნის ლოკალიზაციის უბანზე (მაგ.: მხრის სარკომა), ან ინტენსიური ქიმიოთერაპიის წინ პაციენტის ძვლის ტვინის ამოღებითა და მკურნალობის დასრულების შემდეგ მისი იმპლანტირებით, ან შარდის ბუშტის ტოქსიკურობის შემცირება ინტენსიური დიურეზის გამოწვევით. *მეთოტრექსატით* მკურნალობის ფონზე განვითარებული მეგალობლასტური ანემიის მკურნალობა შესაძლებელია ფოლის მჟავის (*ლეიკოვორინი*) გამოყენებით. ადამიანის გრანულოციტური კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის (*ფილგრასტიმი*) ხელმისაწვდომობის გამო შესაძლებელი გახდა მრავალი წამლის მიერ გამოწვეული ნეიტროპენიის ნაწილობრივი უკუქცევა.

4. მკურნალობით გამოწვეული სიმსივნეები: სიმსივნის საინააღმდეგო საშუალებების უმრავლესობა მუტაგენურია, ამიტომ სიმსივნის საწყისი მკურნალობიდან 10 ან მეტი წლის შემდეგ შეიძლება განვითარდეს ახალი ნეოპლაზიები (მაგ.: მწვავე არალიმფოციტური ლეიკემია) [შენიშვნა: მკურნალობით განპირობებული სიმსივნეები განსაკუთრებით დამახასიათებელია მაალკილირებელი საშუალებებისთვის]. კიბოს მკურნალობის შედეგად განვითარებული სიმსივნეების უმრავლესობა კარგად ექვემდებარება მკურნალობას.

III. ანტიმეტაბოლიტები

სტრუქტურულად ანტიმეტაბოლიტები ნორმალური უჯრედული კომპონენტების მსგავსია (**სურათი 46.8**). ზოგადად ისინი მოქმედებს ნუკლეოტიდების ნორმალური პრეკურზორების პურინებისა და პირიმიდინების ხელმისაწვდომობაზე – ან აინჰიბირებს მათ სინთეზს, ან კი კონკურენციას უწევს მათ ღწმ-ისა და რწმ-ის სინთეზის პროცესში. მათი მაქსიმალური ციტოტოქსიკური ეფექტი ვლინდება 5-ფაზაში, ამდენად ანტიმეტაბოლიტებს უჯრედული ციკლის მიმართ სპეციფიკურობა ახასიათებს.

ა. მეთოტრექსატი, პემეტრექსედი და პრალატრექსატი

ფოლიუმის მჟავა მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს იმ სხვადასხვა მეტაბოლურ პროცესში, რომლებიც საჭიროებს ნახშირბადის ერთი ერთეულის გადატანას და რომლებიც აუცილებელია უჯრედის რეპლიკაციისთვის. ფოლიუმის მჟა-

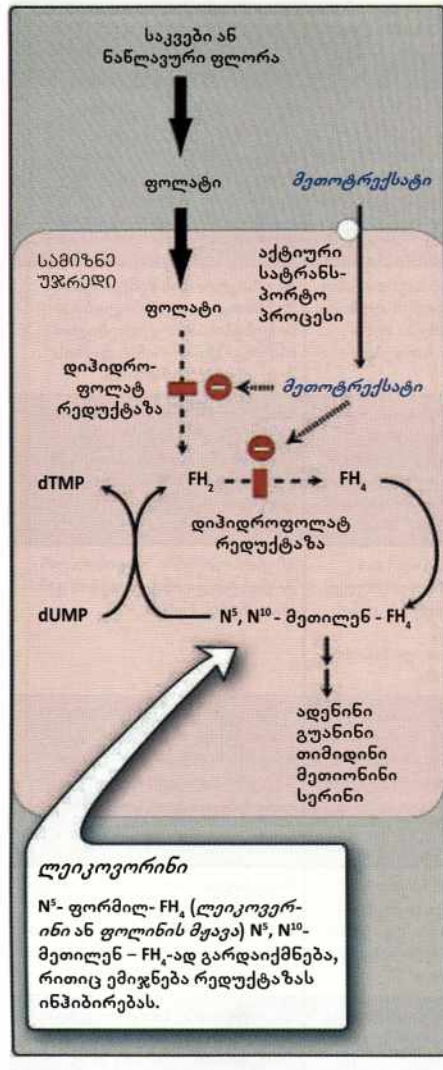
ნაგალი	მიღების გზა	არასასურველი მოვლენები	მნიშვნელოვანი ნაგალთშორისი ურთიერთქმედება	მეთვალყურეობის საშიშრე	შენიშვნა
მეთოტრექსატი	ინტრავენური/პერორალური/კუნთში/ინტრათეკური	გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, სტომატიტი, გამონაყარი, მიელოსუპრესია. ძალიან დოზები: თირკმელების დაზიანება. ინტრათეკურად: ნევროლოგიური ტოქსიკურობა	იმეპრაზოლი, ფოლიუმის მჟავა, ვარფარინი, ანთების საინაალმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, პენიცილინი, ცეფალსპორინები	სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, მეთოტრექსატის დონე (მაღალი დოზით ინფუზიის შემთხვევაში)	შესაძლებელია ზოგიერთი არასასურველი ეფექტის პრევენცია, ზოგიერთი მათგანი შეცვადი ლუკოვორინის მიღებისას. თირკმელების უკმარისობისას საჭიროა დოზის შემცირება.
6-მერკაპტოპურინი (6-MP)	ორალური	გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, მიელოსუპრესია, ანორექსია, პეპატოტოქსიკურობა (სიყვითლე)	ვარფარინი, ალოპური-ნოლი, სულფამეთოქსა-ზოლი/ტრიმეტორპიმი	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	ტოქსიკურობის შემცირების მიზნით ალოპური-ნოლის გამოყენებისას, აუცილებელია 6-მერკაპტოპურინის დოზის შემცირება 50-70%-ით
ფლუდარაბინი	ინტრავენური	გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, მიელოსუპრესია, გამონაყარი, იმუნოსუპრესია, ცხელება, შეშუპება, ნევროლოგიური ტოქსიკურობა	ციტარაბინი, ციკლოფოსფამიდი, ცისპლატინი, მიტოქსანტრონი, პენტო-სტატინი	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, სიმსივნის ლიზისის სინდრომი	იმუნოსუპრესია, ზრდის ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარების რისკი. თირკმელების უკმარისობისას საჭიროა დოზის შემცირება.
კლადრიბინი	ინტრავენური/კანქვეშა	ნეიტროპენია, იმუნოსუპრესია, ცხელება, გულისრევა, ღებინება, ტერატოგენული ეფექტი, პერიფერიული ნეიროპათია		სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელების ფუნქციის კონტროლი, სიმსივნის ლიზისის სინდრომი	იმუნოსუპრესია ზრდის ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარების რისკი.
5-ფტორურა-ცილი (5-FU)	ინტრავენური	ფაღარათი, ალოპეცია, მძიმედ გამოხატული მუკოზიტი, მიელოსუპრესია (ბოლუსი), „ხელ-ფეხის სინდრომი“ (ხანგრძლივი ინფუზია), კორონარული ვაზოსპაზმი	მეთოტრექსატი (ანტიფოლატის ანალოგები)	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, ფაღარათი	„ხელ-ფეხის სინდრომი“/პალმარ-პლანტური ერითროდისესთეზია წარმოადგენს ხელის მტევნისა და ფეხის გულლების ერითემატოზულ დესქვამაციას
კაპეციტაბინი	ორალური	ფაღარათი, მუკოზიტი, მიელოსუპრესია, „ხელ-ფეხის სინდრომი“, გულ-მკერდის ტკივილი	ვარფარინი, ფენიტოინი	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, ფაღარათი	მიღებული უნდა იქნას კვებიდან 30 წუთის განმავლობაში, შენარჩუნებული უნდა იქნას კანის ტენიანობა
ციტარაბინი	ინტრავენური/ინტრათეკური	გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, მიელოსუპრესია, პეპატოტოქსიკურობა, ნევროლოგიური ტოქსიკურობა, კონიუნქტივიტი (მაღალი დოზები)	დიგოქსინი, მაალკილირებული საშუალებები, მეთოტრექსატი	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, ცნის ტოქსიკურობა	მაღალი დოზებით გამოყენებისას კონიუნქტივიტის განვითარების პრევენციის მიზნით სტეროიდების თვალის წვეთები გამოიყენება
აზაციტიდინი	ინტრავენური/კანქვეშა	მიელოსუპრესია (ნეიტროპენია), თრომბოციტოპენია, გულისრევა, ღებინება, შეკრულობა, შიპოკალემია, თირკმელების ტოქსიკურობა		სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	ინტრავენურად გამოსაყენებელი ხსარი სტაბილურია მხოლოდ 60 წუთის განმავლობაში
ვენციტაბინი	ინტრავენური	მიელოსუპრესია (თრომბოციტოპენია), გულისრევა, ღებინება, ალოპეცია, გამონაყარი, გრიპის მაგვარი სინდრომი	პოტენციური რადიოსენსიტიზერები	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, გამონაყარი	

სურათი 46.8

ანტიმეტაბოლიტების შეჯამება.

ვას წყაროა ზოგიერთი საკვები, მას ნაწლავური ფლორა ც გამოიმუშავებს. მეთოტრექსატი (MTX), პემეტრექსედი და პრა-ლატრექსატი ფოლიუმის მჟავას ანტაგონისტებია.

1. მოქმედების მექანიზმი: მეთოტრექსატი სტრუქტურულად ფოლიუმის მჟავას მსგავსია. მას ფოლიუმის მჟავას ანტაგ-



სურათი 46.9

მეთოტრექსატის მოქმედების მექანიზმი და ლეიკოვორინის ეფექტი.

FH_2 – დიჰიდროფოლრატი;

FH_4 – ტეტრაჰიდროფოლრატი;

dTMP – დეოქსითიმიდინ მონოფოსფატი;

dUMP – დეოქსიურიდინ მონო ფოსფატი.

ონისტური მოქმედება ახასიათებს: იგი უკავშირდება ძუძუმწოვრების დიჰიდროფოლრატრედუქტაზას (DHFR) – ფერმენტს, რომელიც გარდაქმნის ფოლიუმის მჟავას აქტიურ კოფერმენტად – ტეტრაჰიდროფოლიუმის მჟავად (FH_4) (სურათი 46.9). დიჰიდროფოლრატრედუქტაზას აღდგენა შესაძლებელია დიჰიდროფოლრატის (FH_2) ბუნებრივი სუბსტრატის 1000-ჯერ მაღალი დოზის, ან ლეიკოვორინის გამოყენებით, რომელიც ინჰიბირებული ფერმენტის არსებობისასაც კი შეავსებს ფოლრატის მარაგს (სურათი 46.9) [შენიშვნა: ლეიკოვორინი ან ეფოლინის მჟავა, ტეტრაჰიდროფოლიუმის მჟავას N^5 -ფორმლის ჯგუფის შემცველი ფორმაა]. მეთოტრექსატი სპეციფიკურად მოქმედებს უჯრედული ციკლის S-ფაზაზე. მეთოტრექსატის მსგავსი ანტიმეტაბოლიტია პემეტრექსედი, მაგრამ დიჰიდროფოლრატრედუქტაზას გარდა იგი თიმიდილაციის სინთეზს, ფოლრატების მეტაბოლიზმსა და ღწმ-ის სინთეზში მონაწილე სხვა ფერმენტებსაც აინჰიბირებს. პრალატრექსატი დიჰიდროფოლრატრედუქტაზას მაინჰიბირებელი ახალი ანტიმეტაბოლიტია.

2. თერაპიული გამოყენება: მეთოტრექსატი გამოიყენება სხვა პრეპარატებთან კომბინირებულად. იგი ეფექტურია მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემიის, ძუძუსა და შარდის ბუშტის კიბოს, თავისა და კისრის კარცინომის, აგრეთვე, ბავშვებში ბურკიტის ლიმფომის დროს. გარდა ამისა, მეთოტრექსატის დაბალი დოზებით მონოთერაპია ეფექტურია ზოგიერთი ანთებითი დაავადებების სამკურნალოდ, როგორც არის ფსორიაზის მძიმე ფორმა, რევმატიოიდი ართრიტი და კრონის დაავადება. მეთოტრექსატით მკურნალობისას აუცილებელია პაციენტზე გულმოდგინე მეთვალყურეობა, ტოქსიკური მოვლენების დროულად გამოვლენის მიზნით. პემეტრექსედი თავდაპირველად გამოიყენებოდა ფილტვის კიბოს არამცირეუჯრედოვანი ფორმის სამკურნალოდ. პრალატრექსატი ინიშნება T-უჯრედული ლიმფომის მორეციდივე ან რეფრაქტერული ფორმების დროს.

3. რეზისტენტობა: არაპროლიფერირებადი უჯრედები რეზისტენტულია მეთოტრექსატის მიმართ, სავარაუდოდ დიჰიდროფოლრატრედუქტაზას, თიმიდილაციის სინთეზისა და/ან გლუტამილირებული ფერმენტის დეფიციტის გამო. მეთოტრექსატის პოლიგლუტამატის დონის დაქვეითება აღწერილია რეზისტენტულ უჯრედებში და შესაძლოა გამოწვეული იყოს მისი წარმოქმნის დაქვეითებით ან დაშლის გაძლიერებით. ნეოპლაზიური უჯრედების რეზისტენტობის საფუძველია დიჰიდროფოლრატრედუქტაზას მაკოდირებელი გენის ამპლიფიკაცია (დამატებითი ასლების წარმოქმნა), რაც ფერმენტის დონის მატებას იწვევს. მეთოტრექსატის მიმართ ფერმენტის აფინურობა შესაძლოა, შესუსტდეს. რეზისტენტობა ვითარდება, აგრეთვე, მეთოტრექსატის ინფლუქსის შემცირებით, რომელიც როგორც ჩანს განპირო-

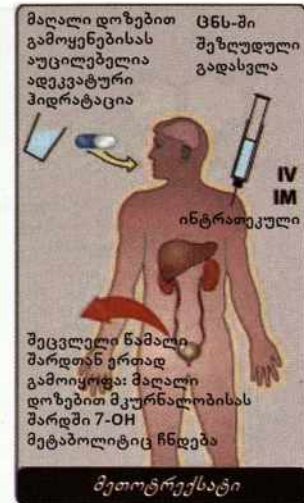
ბეზულია უფრედში წამლის შეტუმბვაზე პასუხისმგებელი გადამტანის ცვლილებით.

4. **ფარმაკოკინეტიკა:** კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან *მეთოტრექსატი* სატის დაბალი დოზების შეწოვა ვარიაბელურია. *მეთოტრექსატი* კუნთში, ინტრავენური და ინტრათეკური ინექციის სახითაც გამოიყენება (სურათი 46.10). *მეთოტრექსატი* ადვილად ვერ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, ამიტომ ცნს-ის „ნაკრძალებში“ არსებული ნეოპლაზიური უფრედების დესტრუქციის მიზნით მისი შეყვანა ხდება ინტრათეკალურად. წამლის მაღალი კონცენტრაცია აღინიშნება ნაწლავის ეპითელიუმში, ღვიძლსა და თირკმლებში, ასევე ასციტსა და პლევრალურ გამონაჟონში. *მეთოტრექსატი* კარგად ნაწილდება კანში. მაღალი დოზებით მიღებისას *მეთოტრექსატი* განიცდის ჰიდროქსილირებას მე-7 პოზიციაში და გარდაიქმნება 7-ჰიდროქსიმეთოტრექსატად, რომელსაც ნაკლები ანტიმეტაბოლური აქტივობა ახასიათებს; ამასთანავე, იგი ნაკლებად იხსნება წყალში და ინვევს კრისტალურადას. ამდენად, *მეთოტრექსატი*ს მეტაბოლიტის თირკმელებზე ტოქსიკური გავლენის თავიდან აცილების მიზნით მეტად მნიშვნელოვანია შარდის ტუტე გარემოსა და პაციენტის ადეკვატური ჰიდრატაციის შენარჩუნება. მშობელი ნამალი და მისი 7-OH მეტაბოლიტი ორგანიზმიდან უპირატესად შარდთან ერთად გამოყოფა, თუმცა, ენტეროჰეპატური ცირკულაციის გამო, *მეთოტრექსატი* და მისი მეტაბოლიტი ფეკალურ მასებშიც ხვდება.

5. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *მეთოტრექსატი*ს არასასურველი მოვლენები წარმოდგენილია სურათზე 46.8. ჰემატოლოგიური და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ტოქსიკურობის შემცირების მიზნით *პერმეტრექსიდა*თან ერთად აუცილებლად ინიშნება ფოლიუმის მჟავა და ვიტამინი B₁₂. კანის მხრივ არასასურველი მოვლენების თავიდან აცილების მიზნით რეკომენდებულია წინასწარი მკურნალობის ჩატარება კორტიკოსტეროიდებით. *პრალატრექსატი*ს ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენაა მუკოზიტი. მუკოზიტის სიმწვავიდან გამომდინარე, ან წამლის დოზა უნდა დაქვეითდეს, ან კი წამლის მიღება უნდა შეწყდეს. *პრალატრექსატი*თან ერთად აუცილებელია ფოლიუმის მჟავასა და ვიტამინი B₁₂-ის მიღება.

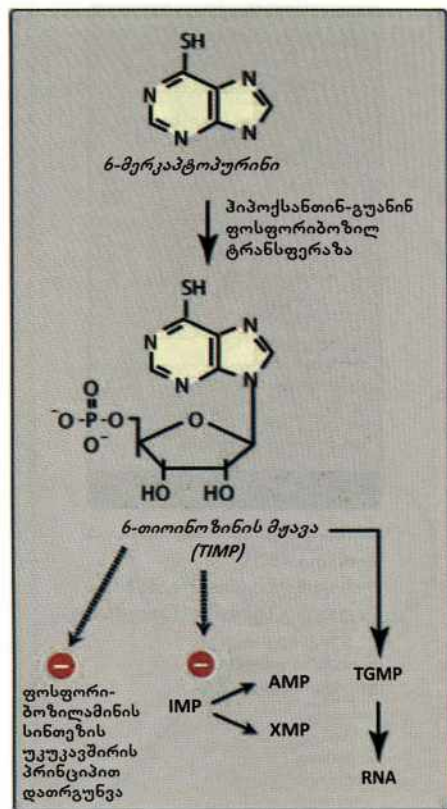
ბ. 6-მერკაპტოპურინი

6-მერკაპტოპურინი (6-MP) ჰიპოქსანთინის თიოლური ანალოგია. *6-მერკაპტოპურინი* და *6-თიოგუანინი* ნეოპლაზიური დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენებული პირველი პური-ნის ანალოგებია [შენიშვნა: იმუნოსუპრესორული საშუალებაა *აზათიოპრინის* ციტოტოქსიკური ეფექტები მისი *6-მერკაპტოპური*ნად გარდაქმნის შემდეგ ვლინდება]. *6-მერკაპტოპური*ნი მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის რემისიის შესანარ-



სურათი 46.10

*მეთოტრექსატი*ს ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია. IV-ინტრავენური, IM-კუნთებში.



სურათი 46.11

6-მერკაპტოპურინის მოქმედების მექანიზმი.

GMP – გუანოზინ მონოფოსფატი

AMP – ადენოზინ მონოფოსფატი

XMP – ქსანთოზინ მონოფოსფატი

ჩუნებლად გამოიყენება. 6-მერკაპტოპურინი და მისი მსგავსი აზათიოპურინი ასევე ეფექტურია კრონის დაავადების სამკურნალოდ.

1. მოქმედების მექანიზმი:

ა. ნუკლეოტიდების ფორმირება: ანტილეიკემიური ეფექტის გამოსავლენად საჭიროა, რომ 6-მერკაპტოპურინი შეაღწიოს სამიზნე უჯრედში და გარდაიქმნას ნუკლეოტიდის ანალოგად, 6-მერკაპტოპური-რიბოზა ფოსფატად (რომელიც 6-თიოინოზინის მჟავას სახელით (TIMP) არის ცნობილი; სურათი 46.11). რიბოზა ფოსფატის დამატების რეაქციის კატალიზატორია ფერმენტი ჰიპოქსანთინ-გუანინ ფოსფორიბოზილტრანსფერაზა (HGPRT).

ბ. პურინის სინთეზის ინჰიბირება: ნუკლეოტიდის ანალოგი 6-თიოინოზინის მჟავა გავლენას ახდენს მთელ რიგ მეტაბოლურ პროცესებზე, მათ შორის, პურინის ბიოსინთეზისა და ურთიერთგარდაქმნის პროცესზე. ნუკლეოტიდის მონოფოსფატის მსგავსად, 6-თიოინოზინის მჟავასაც ახასიათებს პურინის რგოლის *de-novo* ბიოსინთეზის პირველი საფეხურის ინჰიბირება (ამ პროცესის კატალიზატორია გლუტამინ ფოსფორიბოზილ პიროფოსფატ ამიდოტრანსფერაზა). 6-თიოინოზინის მჟავა ასევე აინჰიბირებს ინოზინის მჟავადან ადენოზინ მონოფოსფატისა და ქსანთინშარდმჟავას წარმოქმნას.

გ. ნუკლეინის მჟავაში ინკორპორირება/ჩართვა: 6-თიოინოზინის მჟავა გარდაიქმნება თიოგუანინ მონოფოსფატად, რომელიც დი- და ტრიფოსფატად ფოსფორილირების შემდეგ ერთვება რნმ-ში. წარმოიქმნება, აგრეთვე, დეოქსირიბონუკლეოტიდის ანალოგიც, რომელიც ღწმ-ში ინკორპორირდება. ყოველივე ეს იწვევს არაფუნქციონალური რნმ-ისა და ღწმ-ის წარმოქმნას.

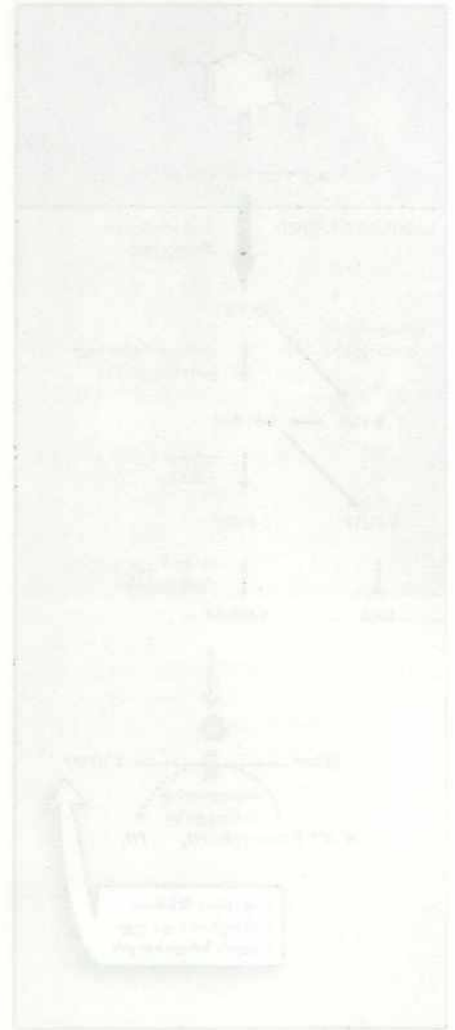
2. რეზისტენტობა: რეზისტენტობა ასოცირებულია: 1) ჰიპოქსანთინ-გუანინ ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას დაქვეითებასთან, რაც განაპირობებს 6-მერკაპტოპურინის შესაბამის ნუკლეოტიდად ბიოტრანსფორმაციის თიოშარდოვნას მჟავად და სხვა მეტაბოლიტებად; 2) დეფოსფოლირების გაზრდასთან; 3) მეტაბოლიზმის გაძლიერებასთან, რაც აძლიერებს მის გარდაქმნას.

3. ფარმაკოკინეტიკა: ორალური აბსორბცია ცვალებადია და არასრული. ცირკულაციაში მოხვედრის შემდეგ, წამალი ფართოდ ნაწილდება მთელ ორგანიზმში, მაგრამ ვერ ხვდება ცერებროსპინალურ სითხეში. ღვიძლში პირველადი გავლის მეტაბოლიზმის გამო ქვეითდება 6-მერკაპტოპურინის ბიოშედნევადობა. ღვიძლში 6-მერკაპტოპურინი გარდაიქმნება 6-მეთილმერკაპტოპურინის ნაწარმად ან თიოშარ-

დოვანას მჟავად (არააქტიური მეტაბოლიტი) [შენიშვნა: ამ უკანასკნელი რეაქციის კატალიზატორია ქსანთინ ოქსიდაზა]. მშობელი ნაშალი და მისი მეტაბოლიტები თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა ორგანიზმიდან.

გ. ფლუდარაბინი

ფლუდარაბინი პურინის ნუკლეოტიდის ანალოგია – 2-ფტორადენინ არაბინოზიდის 5'-ფოსფატი. ის გამოიყენება ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის, ნაშნამოვან-უჯრედოვანი ლეიკემიისა და არაჰოჯკინის ლიმფომის ხანგრძლივად მიმდინარე („ზარმაცი“ არაჰოჯკინის ლიმფომა) ფორმის დროს. ფლუდარაბინი პრონამალია, პლაზმაში მას სცილდება ფოსფატი და წარმოიქმნება 2-F-araA, რომელიც უჯრედისმიერი შთანთქმის შემდეგ კვლავ ფოსფორილდება (დეოქსიციტიდინ კინაზის მეშვეობით). ციტოტოქსიკური მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ცნობილი არ არის, თუმცა, ცნობილია, რომ ტრიფოსფატი ერთვება, როგორც ღწმ-ში ისე, რწმ-ში, რაც აქვეითებს მათ სინთეზს 5-ფაზაში და მოქმედებს მათ ფუნქციაზე. რეზისტენტობა ასოცირებულია უჯრედისმიერი უკუმიტაცების დაქვეითებასთან, დეოქსიციტიდინ კინაზას დეფიციტთან, ღწმ-პოლიმერაზას მიმართ აფინურობის დაქვეითებასთან, ასევე სხვა მექანიზმებთან. ფლუდარაბინი უფრო ხშირად ინტრავენუზად ინიშნება, რადგან ორალურად მიღებისას ნაწლავური ბაქტერიები აცილებს ფლუდარაბინს შაქარს და გარდაქმნის მას ძალზე ტოქსიკურ მეტაბოლიტად, ფტორადენინად. შარდთან ერთად ექსკრეცია პრეპარატის მხოლოდ ნაწილობრივ ელიმინაციას განაპირობებს.

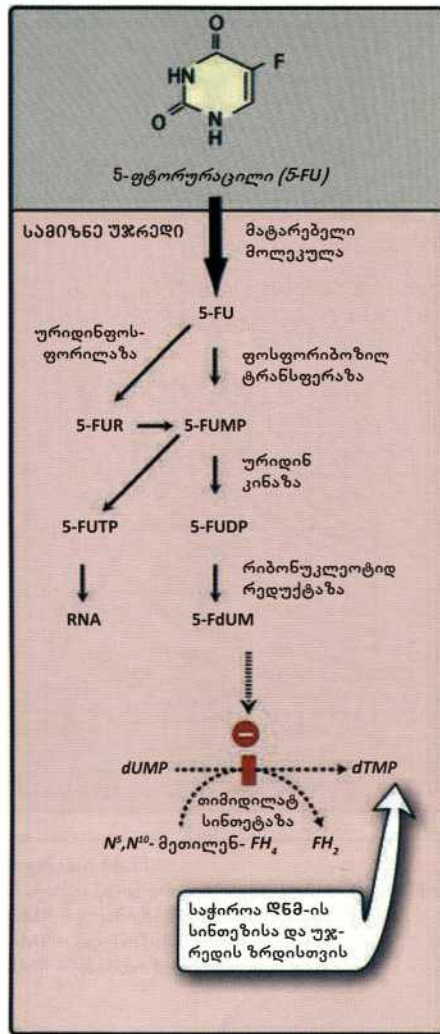


დ. კლადრიბინი

პურინის კიდევ ერთი ანალოგი, 2-ქლორდეოქსიადენოზინი ანუ კლადრიბინი ფლუდარაბინის მსგავს რეაქციებს ექვემდებარება და ციტოტოქსიკურ ნუკლეოტიდად გარდაიქმნება. იგი ღწმ-ის 3'-ტერმინალურ ნაწილში ერთვება და ხელს უშლის მის დაგრძელებას. კლადრიბინი მოქმედებს, აგრეთვე, ღწმ-ის რეპარაციაზე (აღდგენაზე) და იგი რიბონუკლეოტიდ რედუქტაზას პოტენციური ინჰიბიტორიცაა. კლადრიბინის რეზისტენტობის მექანიზმი ფლუდარაბინის მსგავსია, მაგრამ მათ შორის ჯვარედინი რეზისტენტობა აღწერილი არ არის. კლადრიბინი ეფექტურია ცილიარულ უჯრედოვანი ლეიკემიის, ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიისა და არაჰოჯკინის ლიმფომის დროს. პრეპარატის ერთჯერადად ინიშნება, უწყვეტი ინფუზიის სახით. კლადრიბინი კარგად ნაწილდება მთელ ორგანიზმში, მათ შორის, თავ-ზურგტვინის სითხეშიც.

ე. 5-ფტორურაცილი

5-ფტორურაცილი (5-FU), პირიმიდინის ანალოგია, რომელსაც ურაცილის რგოლის მე-5 პოზიციაში წყალბადის ატომის ნაცვლად აქვს სტაბილური ფტორის ატომი. ფტორი მოქ-



სურათი 46.12

5-ფტორურაცილის ციტოტოქსიკური მოქმედების მექანიზმი. 5-FU გარდაიქმნება 5-FUDP-ად, ეს უკანასკნელი კი კონკურენციას უწევს დეოქსიურიდინ მონოფოსფატს (dUMP) ფერმენტ თიმიდილატ სინთეზაზასათვის. 5-FU- 5-ფტორურაცილი; 5-FUR- 5-ფტორურიდინი; 5-FUMP- 5-ფტორურიდინ მონოფოსფატი; 5-FUDP- 5-ფტორურიდინ დიფოსფატი; 5-FUTP- 5-ფტორურიდინ ტრიფოსფატი; dUMP- დეოქსიურიდინ მონოფოსფატი; dTMP- დეოქსითიმიდინ მონოფოსფატი.

მედებს დეოქსიურიდინის მჟავას თიმიდილის მჟავად გარდაქმნის პროცესზე, უჯრედს „ართმევს“ თიმიდინს, რომელიც ღწმ-ის სინთეზის ერთ-ერთი აუცილებელი პრეკურსორია. 5-ფტორურაცილი გამოიყენება ხანგრძლივად მზარდი სოლიდური სიმსივნეების შემთხვევაში (მაგ.: კოლორექტალური, ძუძუს, საკვერცხის, პანკრეასისა და კუჭის კარცინომა). ბაზალურუჯრედული კარცინომის სამკურნალოდ 5-ფტორურაცილი ადგილობრივად, ზედაპირულად გამოიყენება.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** თავისთავად 5-ფტორურაცილს ანტინეოპლაზიური აქტივობა არ გააჩნია. სატრანსპორტო სისტემის მეშვეობით უჯრედში შესვლის შემდეგ იგი გარდაიქმნება შესაბამის დეოქსინუკლეოტიდად (5-ფტოროდეოქსიურიდინ მონოფოსფატი [5-FdUMP]; სურათი 46.12), რომელიც მონოფოსფატს ეპაექრება დეოქსიურიდინ თიმიდილატის სინთეზისთვის და ამგვარად აინჰიბირებს მის მოქმედებას. თიმიდინის დეფიციტის გამო ღწმ-ის სინთეზი ქვეითდება, რაც იწვევს დისბალანსს უჯრედის ზრდასა და სწრაფად მზარდი უჯრედების „თიმიდინის ნაკლებობით განპირობებულ სიკვდილს“ შორის [შენიშვნა: 5-ფტორურაცილთან ერთად ინიშნება ლეიკოვორინი, რომელიც ამცირებს თიმიდილატის სინთეზის ინჰიბირებისთვის აუცილებელი ფოლატის კოფერმენტის რაოდენობას. მაგ.: კოლორექტალური სიმსივნის მკურნალობის სტანდარტული რეჟიმი მოიცავს ირინოტეკანსა და 5-ფტორურაცილი/ლეიკოვორინს]. 5-ფტორურაცილი რწმ-შიც იწერება, მისი მცირე დონის აღმოჩენა ღწმ-შიც არის შესაძლებელი, სადაც გლიკოზილაზათი „მარკირების“ შემდეგ იგი აზიანებს ღწმ-ს. 5-ფტორურაცილი 5-ფაზაში მყოფ უჯრედებზე ავლენს სიმსივნის სანინაალმდეგო ეფექტს.

2. **რეზისტენტობა:** პრეპარატის მიმართ რეზისტენტობა ვითარდება უჯრედების მიერ 5-ფტორურაცილის აქტიურ ფორმად (5-FdUMP) გარდაქმნის უნარის დაკარგვის შემთხვევაში, ან თიმიდილატ სინთაზას დონის შეცვლის ან გაზრდის შემთხვევაში.

3. **ფარმაკოკინეტიკა:** კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე ძლიერი ტოქსიკური ზემოქმედების გამო, 5-ფტორურაცილი ინტრავენურად ინიშნება, კანის სიმსივნის შემთხვევაში კი ადგილობრივად. წამალი გადის ყველა ქსოვილოვან ბარიერს, მათ შორის პლაცენტა-ენციფალურ ბარიერს. 5-ფტორურაცილი სწრაფად განიცდის მეტაბოლიზმს ღვიძლში, ფილტვებში და თირკმელებში. საბოლოოდ იგი ფტორ-β-ალანინად გარდაიქმნება, რომელიც ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება 5-ფტორურაცილის დოზის კორექციას საჭიროებს. დიჰიდროპირიმინი დეჰიდროგენაზას დონის მომატების შემთხვევაში იზრდება 5-ფტორურაცილის კატაბოლიზმი და მცირდება ბიოშელ-

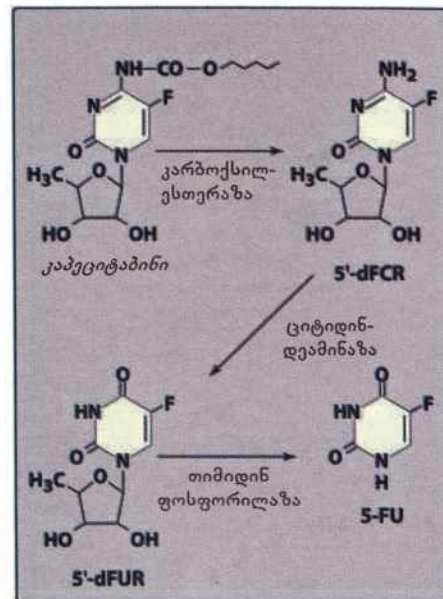
ევადობა. დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას დონე ინდივიდუალური ვარიაბელობით ხასიათდება და პოპულაციის სხვადასხვა ნაწილში იგი შესაძლოა, ექვევრებად განსხვავდებოდეს ერთმანეთისგან. დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას დეფიციტის მქონე პაციენტებს შესაძლოა, განუვითარდეთ მძიმე ტოქსიკურობა, რომელიც ვლინდება პანციტოპენიით, მუკოზიტით და სიცოცხლისთვის საშიში ფალარათით. *5-ფტორურაცილის* შესაბამისი დოზის განსაზღვრისთვის მეტად მნიშვნელოვანია დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას ინდივიდუალური აქტივობის ცოდნა.

3. კაპეციტაბინი

კაპეციტაბინი ახალი ორალური ფტორპირიმიდინ კარბამატული პრეპარატია. იგი კოლორექტალური და ძუძუს მეტასტაზირებული კიბოს სამკურნალოდ გამოიყენება. აბსორბციის შემდეგ არატოქსიკური *კაპეციტაბინი* ფერმენტული გარდაქმნების სერიებს ექვემდებარება და საბოლოო ეტაპზე *5-ფტორურაცილად* გარდაიქმნება. ამ უკანასკნელი ეტაპის კატალიზატორია ფერმენტი თიმიდინ ფოსფორილაზა, რომელიც ძირითადად სიმსივნურ უჯრედებში გროვდება (**სურათი 46.13**). ამდენად, *კაპეციტაბინის* ციტოტოქსიკური აქტივობა *5-ფტორურაცილის* მსგავსია, მაგრამ მისგან განსხვავებით, *კაპეციტაბინის* სიმსივნე-სპეციფიკური მოქმედება ახასიათებს. *5-ფტორურაცილის* (და ასევე *კაპეციტაბინის*) მიერ ინჰიბირებული ყველაზე მნიშვნელოვანი ფერმენტია თიმიდილატ სინთაზა. ორალური მიღების შემდეგ *კაპეციტაბინი* კარგად შეიწოვება. იგი ინტენსიურად მეტაბოლიზდება ჯერ *5-ფტორურაცილად*, საბოლოოდ კი ფტორ-β-ალანინად. მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა.

ზ. ციტარაბინი

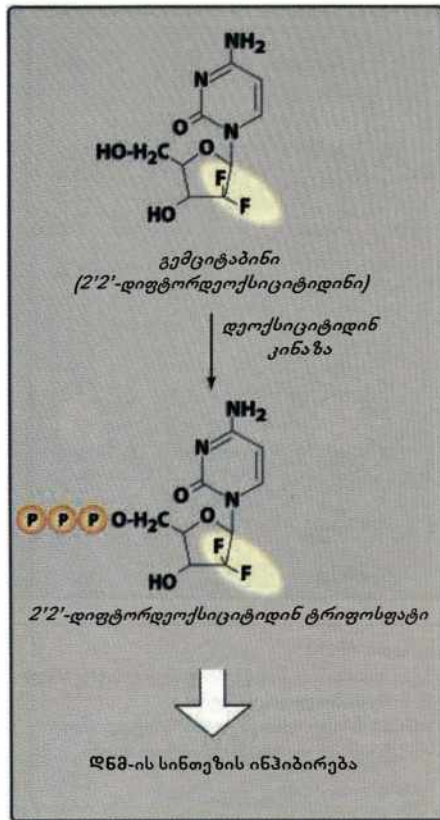
ციტარაბინი (ციტოზინ არაბინოზიდი ან ara-C) 2'-დეოქსიციტიდინის ანალოგია, რომელშიც ბუნებრივი რიბოზის ნაშთი ჩანაცვლებულია D-არაბინოზით. *ციტარაბინის* პირიმიდინის ანტაგონისტური მოქმედება ახასიათებს. იგი ძირითადად მწვავე არალიმფოციტური (მიელოგენური) ლეიკემიის სამკურნალოდ გამოიყენება. *ციტარაბინი* უჯრედული გადამტანების მეშვეობით შედის უჯრედში. პურინისა და პირიმიდინების სხვა ანტაგონისტების მსგავსად, *ციტარაბინიც* დეოქსიციტიდინ კინაზას და სხვა ნუკლეოტიდების კინაზების გავლენით თანმიმდევრულ ფოსფორილირებას ექვემდებარება და წარმოქმნის ციტოტოქსიკურ ნუკლეოტიდურ ფორმას (ციტოზინ არაბინოზიდ ტრიფოსფატს, ან ara-CTP). ციტოზინ არაბინოზიდ ტრიფოსფატი ღწმ-პოლიმერაზას ეფექტური ინჰიბიტორია. ნუკლეოტიდი ასევე ერთვება ბირთვულ ღწმ-ში და წყვეტს ჯაჭვის დაგრძელების პროცესს. ამდენად იგი 5-ფაზაზე სპეციფიკურად (და შესაბამისად უჯრედული ციკლის) მოქმედი პრეპარატია.



სურათი 46.13

კაპეციტაბინის 5-ფტორურაცილად გარდაქმნის მეტაბოლური გზები.

5'-dFCR = 5'-დეოქსი-5-ფტორციტიდინი;
5'-dFUR = 5'-დეოქსი-5-ფტორურიდინი.



სურათი 46.14

გემციტაბინის მოქმედების მექანიზმი.

1. **რეზისტენტობა:** ციტარაბინის მიმართ რეზისტენტობა შესაძლოა განპირობებული იყოს უჯრედში შესვლის სატრანსპორტო პროცესის დაზიანებით, ფოსფორილების პროცესში მონაწილე ფერმენტების აქტივობის ცვლილებით (განსაკუთრებით დეოქსიციტიდინ კინაზას), ან ბუნებრივი dCTP ნუკლეოტიდის მარაგის გაზრდით. რეზისტენტობის განვითარების კიდევ ერთი მექანიზმი შესაძლოა, იყოს ურაცილ არაბინოზად (ara-U) წამლის დეამინირების პროცესის გაზრდა.

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** ორალურად მიღებისას ციტარაბინი არ არის ეფექტური, რადგან ნაწლავის ლორწოვან გარსსა და ღვიძლში იგი ფერმენტ ციტიდინ დეამინაზას მეშვეობით არატოქსიკურ ნაერთად – ურიცილ არაბინოზად დეამინირდება. ინტრავენურად გამოყენებისას ციტარაბინი კარგად ნაწილდება მთელ ორგანიზმში, თუმცა, საკმარისი რაოდენობით ვერ გადადის ცნს-ში. ამდენად, ცნს-ზე ზემოქმედების საჭიროებისას იგი ინტრატეკური გზით გამოიყენება. ხელმისაწვდომია ციტარაბინის ლიზოსომური ფორმები, რომლებიც თავ-ზურგტვინის სითხეში წამლის ხანგრძლივი გამოთავისუფლების საშუალებას იძლევა. ციტარაბინი ინტენსიურ ოქსიდაციურ დეამინირებას ექვემდებარება და არააქტიურ მეტაბოლიტად, ურაცილ არაბინოზიდად, გარდაიქმნება. როგორც ციტარაბინი ისე, ურაცილ არაბინოზი-დი ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

თ. აზაციტიდინი

აზაციტიდინი ციტიდინის პირიმიდინ ნუკლეოზიდური ანალოგია. იგი მიელოდისპლაზიური სინდრომისა და მწვავე არალიმფოციტური ლეიკემიის სამკურნალოდ გამოიყენება. აზაციტიდინი ნუკლეოტიდის მეტაბოლიტ აზაციტიდინ ტრიფოსფატად აქტიურდება და ერთვება რნმ-ში, რის შედეგადაც აინჰიბირებს რნმ-ის პროცესინგსა და ფუნქციონირებას. აზაციტიდინი სპეციფიკურია უჯრედული ციკლის S-ფაზის მიმართ. პრეპარატის მიმართ რეზისტენტობის მექანიზმი არ არის სრულად შესწავლილი.

ი. გემციტაბინი

გემციტაბინი ნუკლეოზიდ დეოქსიციტიდინის ანალოგია. იგი პანკრეასის სიმსივნისა და არამცირეუჯრედოვანი ფილტვის სიმსივნის სამკურნალოდ გამოიყენება. გემციტაბინი დეოქსიციტიდინ კინაზას სუბსტრატია. ფერმენტი ხელს უწყობს წამლის 2',2'-დიფტორდეოქსიციტიდინის ტრიფოსფატად გარდაქმნას (სურათი 46.14). წამლის მიმართ რეზისტენტობა სავარაუდოდ განპირობებულია ფერმენტ დეოქსიციტიდინ კინაზას ცვლილებით, რის გამოც გემციტაბინი ვეღარ გარდაიქმნება აქტიურ ნუკლეოტიდად. გარდა ამისა, სიმსივნური უჯრედი დიდი რაოდენობით წარმოქმნის ენდოგენურ დეოქსიციტიდინს. დეოქსიციტიდინიც კინაზას სუბსტრატია და

ამგვარად ხელს უშლის წამლის აქტიურ ფორმად გარდაქმნის პროცესს. გემციტაბინი ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება. იგი დიფტეროდოქსიურიდინად დეამინირდება, რომელიც არატოქსიკურ ნაერთად გარდაიქმნება და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.



IV. ანტიბიოტიკები

სიმსივნის სანინალმდეგო ციტოტოქსიკური ანტიბიოტიკები (სურათი 46.15) უშუალოდ ზემოქმედებს ღწმ-ზე და იწვევს მისი ფუნქციის დარღვევას. ღწმ-ში ჩართვის გარდა ისინი ტოპოიზომერაზებსაც (I და II) აინჰიბირებს და წარმოქმნის თავისუფალ რადიკალებს, რომლებიც ასევე მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს მათი ციტოტოქსიკური ეფექტის განვითარებაში. სიმსივნის სანინალმდეგო ანტიბიოტიკებს (ბლეომიცინის გარდა), არ ახასიათებს სპეციფიკურობა უჯრედული ციკლის მიმართ.

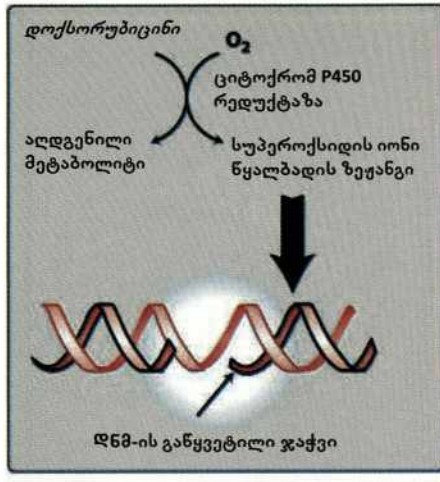
ა. ანთრაციკლინები: დოქსორუბიცინი, დაუნორუბიცინი, იდარუბიცინი, ეპირუბიცინი და მიტოქსანტრონი

კლასიფიკაციის მიხედვით დოქსორუბიცინი და დაუნორუბიცინი ანთრაციკლინურ ანტიბიოტიკებს მიეკუთვნება. დოქსორუბიცინი და დაუნორუბიცინის ჰიდროქსილირებული ანალო-

წამალი	მიღების გზა	არასასურველი ეფექტები	მნიშვნელოვანი წამალთოქსიკური ურთიერთქმედება	მონიტორინგის სამიზნე	შენიშვნა
დოქსორუბიცინი	ინტრავენური	მიელოსუპრესია, გულისრევა/ღებინება/ფაღარათი, კარდიოტოქსიკურობა, ალოპეცია, შარდის ნითელი შეფერილობა. პრეპარატი ვეზიკანტია	ფენიტოინი, ტრასტუზუმაბი (კარდიოტოქსიკურობა), დიგოქსინი	სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის ფუნქციები (ექო ან MUGA), ღვიძლის დისფუნქციის დროს დოზის კორექცია	კუმულაციური დოზები >450 მგ/მ ² ზრდის კარდიოტოქსიკურობის რისკს. პრეპარატი ვეზიკანტია!
დაუნორუბიცინი	ინტრავენური				კუმულაციური დოზები > 550 მგ/მ ² ზრდის კარდიოტოქსიკურობის რისკს. პრეპარატი ვეზიკანტია!
დოქსორუბიცინის ლიპოსომური ფორმა	ინტრავენური				არ არის დოქსორუბიცინის შემცველი, ნაკლები კარდიოტოქსიკურობა ახასიათებს
ეპირუბიცინი	ინტრავენური		ციმეტიდინი		კუმულაციური დოზები > 900 მგ/მ ² ზრდის კარდიოტოქსიკურობის რისკს. ვეზიკანტია!
იდარუბიცინი	ინტრავენური			ისეთივე რაც სხვა ანთრაციკლებს, აგრეთვე, სიმსივნის ლიზის სინდრომი	კუმულაციური დოზები > 150 მგ/მ ² ზრდის კარდიოტოქსიკურობის რისკს. ვეზიკანტია!
ბლეომიცინი	ინტრავენური კანქვეშ კუნთებში	ფილტვების ფიბროზი, ალოპეცია, რეაქციები კანის მხრივ, ხელების ჰიპერპიგმენტაცია, ცხელება, შემცივნება, ანაფილაქსია	ფენოთიაზინები, ცისპლატინი (თირკმელი), რადიაცია (ფილტვები)	ფილტვების ფუნქციური ტესტები, თირკმელების დისფუნქციის დროს დოზის კორექცია, ანაფილაქსია	„ბლეომიცინური ფილტი“ ფილტვის ფიბროზი, შესაძლოა, ფატალური აღმოჩნდეს. ფილტვების დისფუნქციის ნებისმიერი ნიშნის გამოვლენის დროს პრეპარატის მიღება უნდა შეწყდეს

სურათი 46.15

სიმსივნის სანინალმდეგო ანტიბიოტიკები.



სურათი 46.16

დოქსორუბიკინი ურთიერთქმედებს მოლეკულურ ჟანგბადთან და წარმოქმნის სუპეროქსიდის იონებსა და წყალბადის ზეჟანგს, რომლებიც DNA-ში ერთი ჯაჭვის განწყვეტას განაპირობებს.

გია, ხოლო იდარუბიკინი კი – დაუნორუბიკინის 4-დემეთოქსის. ეპირუბიკინი და მიტოქსანტრონიც სიმსივნის საწინააღმდეგო ანთრაციკლინური ანტიბიოტიკებია. მიუხედავად აღნიშნული პრეპარატების სტრუქტურული და მოქმედების მექანიზმის მსგავსებისა, ისინი სხვადასხვა კლინიკური სიტუაციის დროს გამოიყენება. დოქსორუბიკინი ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი და ფართოდ გამოყენებული სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალებაა. იგი სხვა პრეპარატებთან კომბინირებულად ინიშნება სარკომისა და სხვადასხვა კარცინომის (მათ შორის ძუძუს, ფილტვების), აგრეთვე, მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემიისა და ლიმფომის სამკურნალოდ. დაუნორუბიკინი და იდარუბიკინი მწვავე ლეიკემიის სამკურნალო საშუალებებია, მიტოქსანტინი კი პროსტატის კიბოს დროს ინიშნება.

1. მოქმედების მექანიზმი: დოქსორუბიკინისა და სხვა ანთრაციკლინების ციტოტოქსიკურ ეფექტს რამდენიმე მექანიზმი განაპირობებს. მაგ.: დოქსორუბიკინიდან მიღებული თავისუფალი რადიკალები იწვევს მემბრანის ლიპიდების პეროქსიდაციას, DNA-ის ჯაჭვის გახლეჩას, აგრეთვე, პუ-რინისა და პირიმიდინის ფუძეების, თიოლებისა და ამინების დაჟანგვას (სურათი 46.16).

2. ფარმაკოკინეტიკა: ნებისმიერი ანთრაციკლინი კარგავს აქტივობას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ამიტომ ისინი ინტრავენურად ინიშნება. მათი გამოყენებისას გასათვალისწინებელია, რომ არ უნდა მოხდეს პრეპარატის ექსტრავაზაცია (სისხლძარღვიდან გაჟონვა), რადგან ამან შესაძლოა, გამოიწვიოს ქსოვილის ნეკროზი. ანთრაციკლინური ანტიბიოტიკები უკავშირდება პლაზმის ცილებსა და სხვა ქსოვილოვან კომპონენტებს, ამიტომ მათ ფართო განაწილება ახასიათებს. ისინი არ გადის პემატო-ენეფალურ ბარიერს და ვერ აღწევს სათესლე ჯირკვალში. აღნიშნული ჯგუფის პრეპარატები ღვიძლისმიერ ინტენსიურ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება, ამიტომ ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებისას საჭიროა დოზის კორექცია. ბილიარული ექსკრეცია მათი ელიმინაციის ძირითადი გზაა. მათი უმნიშვნელო ნაწილი თირკმლისმიერ ექსკრეციასაც ექვემდებარება, თუმცა, თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება არ საჭიროებს დოზის კორექციას. ანთრაციკლინების მუქი წითელი ფერის გამო, ვენები უფრო ხილვადი ხდება მათი ინფუზიის დროს, შარდი კი იღებს მონითალო შეფერილობას.

3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ანთრაციკლინების შეუქცევადი, დოზა-დამოკიდებული კარდიოტოქსიკურობა თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნისა და ლიპიდების პეროქსიდაციის შედეგია. მათი კარდიოტოქსიკურობა საკმაოდ სერიოზული პრობლემაა და იდარუბიკინთან და ეპირუბიკინთან შედარებით, იგი უფრო ხშირად დაუნორუბიკინისა და დოქსორუბიკინის გამოყენებისას ვლინდება.

დოქსორუბიცინთან და ეპირუბიცინთან ერთად ტრასტუ-
ზუმაბის მოხმარებისას მიმდებარე გულის შეგუბებითი უკ-
მარისობის მიმდინარეობა. დოქსორუბიცინთან ერთად
რკინის ქელატების წარმოქმნილი დექსრაზოქსანის გამოყ-
ენება ამცირებს დოქსორუბიცინის კარდიოტოქსიკურობას.
დოქსორუბიცინის ლიპოსომურ-ინკაფსულირებული ფარ-
მაცევტული ფორმა უფრო ნაკლები კარდიოტოქსიკურო-
ბით ხასიათდება.

ბ. ბლეომიცინი

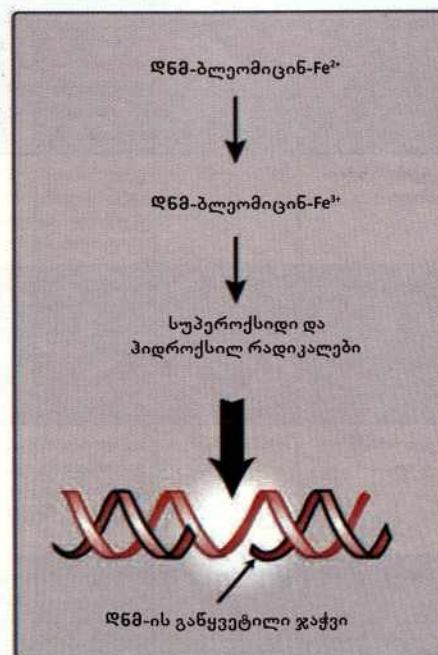
ბლეომიცინი სხვადასხვა სპილენძის-ქელატების წარმო-
ქმნილი გლიკოპეპტიდების ნარევი. ანტრაციკლინური ანტი-
ბიოტიკების მსგავსად, ბლეომიცინი იწვევს ღწმ-ის „დაჭრას“
ოქსიდაციური პროცესის მეშვეობით. ბლეომიცინი სპეციფი-
კურია უჯრედული ციკლის მიმართ და იწვევს უჯრედების
აკუმულაციას G_2 ფაზაში. მისი გამოყენების ჩვენებაა სათესლე
ჯირკვლის კიბო და ჰოჯკინის ლიმფომა.

1. **მოქმედების მექანიზმი:** ღწმ-ბლეომიცინ- Fe^{2+} კომპლექსი
იჟანგება და წარმოქმნის ბლეომიცინ- Fe^{3+} . გამოთავისუფ-
ლებული ელექტრონები ურთიერთქმედებს ჟანგბადთან და
წარმოქმნიან სუპეროქსიდს ან ჰიდროქსილის რადიკალებს,
რომლებიც თავის მხრივ, მოქმედებს ღწმ-ის ფოსფოდი-
სთერაზულ კავშირებზე და იწვევს ჯაჭვის განწყვეტასა და
ქრომოსომული აბერაციების წარმოქმნას (სურათი 46.17).

2. **რეზისტენტობა:** რეზისტენტობის მექანიზმი არ არის სრუ-
ლად შესწავლილი, თუმცა, შესაძლოა, ბლეომიცინი ჰიდრო-
ლაზას (ან დეამინაზა) და გლუტათიონ S-ტრანსფერაზას
დონის ამალეობამ გამოიწვიოს წამლის უჯრედიდან გა-
მოძევება. ბლეომიცინის მიმართ უჯრედების რეზისტენტო-
ბაში შესაძლოა, ღწმ-ის აღდგენამაც შეასრულოს გარკვეუ-
ლი ფუნქცია.

3. **ფარმაკოკინეტიკა:** ბლეომიცინი სხვადასხვა გზით გამოი-
ყენება. ბლეომიცინის ინაქტივაციაში მონაწილე ფერმენტი
(ჰიდროლაზა) საკმაოდ დიდი რაოდენობითაა სხვადასხვა
ქსოვილში (მაგ.: ღვიძლსა და ელენთაში), მცირე რაოდენო-
ბით არის ფილტვებში და არ არის კანში (რითიც აიხსნება
ბლეომიცინის ტოქსიკურობა ამ ქსოვილებში). დიდი ნაწი-
ლი შარდთან ერთად გამოიყოფა უცვლელი სახით, ამიტომ
თირკმლის უკმარისობის დროს აუცილებელია დოზის კო-
რექცია.

4. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ბლეომიცინის
გამოყენებისას ხშირია რეაქციები კანისა და ლორწოვანი
გარსის (მუკოკუტანური) მხრივ, აგრეთვე, ალოპეცია.
იგი ხშირად იწვევს კანის ჰიპერტროფიასა და ხელების ჰი-
პერპიგმენტაციას. საკმაოდ ხშირია, აგრეთვე, ცხელება და
შემცივნება, იშვიათად ვითარდება მძიმე ანაფილაქსიური



სურათი 46.17

ბლეომიცინი იწვევს ღწმ-ის ჯაჭვის
განწყვეტას ოქსიდაციური პროცესების
მეშვეობით.

რეაქცია. *ბლეომიცინის* ყველაზე საშიში არასასურველი მოვლენაა ფილტვებზე ტოქსიკური ზეგავლენა, რომელიც ვლინდება ხიხინით, ხველებითა და ინფილტრატით და პროგრესირებს ფატალურ ფიბროზამდე. *ბლეომიცინით* განპირობებულ ფილტვის ფიბროზს ხშირად „ბლეომიცინურ ფილტვს“ უწოდებენ. *ბლეომიცინი* იშვიათად იწვევს მიელოსუპრესიას.

ნაშალი	მიღების გზა	არასასურველი ეფექტები	მნიშვნელოვანი ნაშალთშორისი ურთიერთქმედებები	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
ციკლოფოს-ფამიდი	ინტრა-ვენური/ორალური	მიელოსუპრესია, ჰემორაგიული ცისტითი, გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, ალოპეცია, ამენორეა, მეორადი სიმსივნეები	<i>ფენობარბიტალი</i> , <i>ფენიტოინი</i> (P450), <i>დიგოქსინი</i> , <i>ანტიკოაგულანტები</i>	შარდის საერთო ანალიზი, სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	შარდის ბუშტის ტოქსიკურობის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია ადეკვატური ჰიდრატაცია (მაღალი დოზებით გამოყენებისას ინიშნება მესხა)
იფოსფამიდი	ინტრავენური	მიელოსუპრესია, ჰემორაგიული ცისტითი, გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, ნეიროტოქსიკურობა, ალოპეცია, ამენორეა	<i>ფენობარბიტალი</i> , <i>ფენიტოინი</i> (P450), <i>ციმეტიდინი</i> , <i>ალკოჰოლი</i> , <i>კარფურინი</i>	შარდის საერთო ანალიზი, ნეიროტოქსიკურობა	შარდის ბუშტის ტოქსიკურობის პრევენციის მიზნით ადეკვატური ჰიდრატაცია და მესხა
კარმუსტინი (BCNU)	ინტრავენური	მიელოსუპრესია, გულისრევა, ღებინება, სახის ჰიპერემია, ჰეპატოტოქსიკურობა, ფილტვის ტოქსიკურობა, იმპოტენცია, უშვილობა	<i>ციმეტიდინი</i> , <i>ამფოტერიცინი B</i> , <i>დიგოქსინი</i> , <i>ფენიტოინი</i>	სისხლის საერთო ანალიზი, ფილტვის ფუნქციური ტესტები, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	ხელმისაწვდომია, აგრეთვე, იმპლანტირებადი ფორმის სახით (თავის ტვინი)
ლომუსტინი (CCNU)	ორალური	მიელოსუპრესია, გულისრევა, ღებინება, ფილტვის ტოქსიკურობა, იმპოტენცია, უშვილობა, ნეიროტოქსიკურობა	<i>ციმეტიდინი</i> , <i>ალკოჰოლი</i>	სისხლის საერთო ანალიზი, ფილტვის ფუნქციური ტესტები, თირკმელების ფუნქციური სინჯები	მიიღება უზმოზე
დაკარბაზინი	ინტრავენური	მიელოსუპრესია, გულისრევა, ღებინება, გრიპის მსგავსი სინდრომი, ცხს-ის ტოქსიკურობა, ჰეპატოტოქსიკურობა, ფოტოსენსიტიურობა	<i>ფენიტოინი</i> , <i>ფენობარბიტალი</i> (P450)	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	ვეზიკანტი
ტემოზოლომიდი	ორალური	გულისრევა, ღებინება, მიელოსუპრესია, თავის ტკივილი, დაღლილობა, ფოტოსენსიტიურობა		სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	საჭიროებს პნევმოციტური პნევმონიის (PCP) პროფილაქტიკას
მელფალანი	ინტრა-ვენური/ორალური	მიელოსუპრესია, გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, მუკოზიტი, ჰიპერმგრძნობელობა (ინტრავენური მიღებისას)	<i>ციმეტიდინი</i> , <i>სტეროიდები</i> , <i>ციკლოსპორინი</i>	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, თირკმელების დისფუნქციის დროს დოზის კორექცია	მიიღება უზმოზე
ქლორამბუცილი	ორალური	მიელოსუპრესია, კანზე გამონაყარი, ფილტვის ფიბროზი (იშვიათი), ჰიპერურიკემია, კრუნჩხვები	<i>ფენობარბიტალი</i> , <i>ფენიტოინი</i> (P450)	სისხლის საერთო ანალიზი, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, შარდმჟავას დონე	მიიღება საკვებთან ერთად
ბუსულფანი	ინტრავენური	მიელოსუპრესია, გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, მუკოზიტი, კანზე გამონაყარი, ფილტვის ფიბროზი, ჰეპატოტოქსიკურობა	<i>აცეტამინოფენი</i> , <i>იტრაკონაზოლი</i> , <i>ფენიტოინი</i>	სისხლის საერთო ანალიზი, ფილტვისმიერი სიმპტომები, თირკმელებისა და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	„ბუსულფანური ფილტვი“

სურათი 46.18

მაღალკილირებული საშუალებები

V. მაალკილირებელი საშუალებები

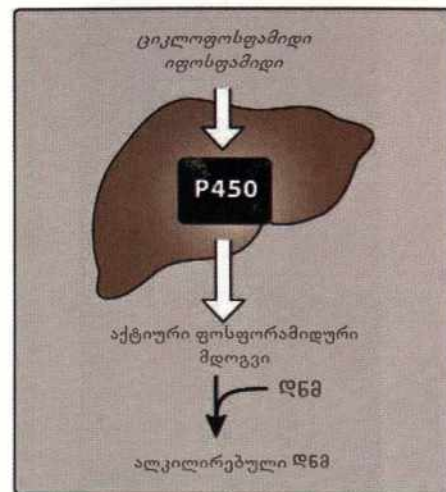
მაალკილირებელი საშუალებები (სურათი 46.18) კოვალენტური კავშირებს ქმნის უჯრედის სხვადასხვა შემადგენელი ნაწილის ნუკლეოფილურ ჯგუფთან და ამგვარად განაპირობებს ციტოტოქსიკურ ეფექტს. ღწმ-ის ალკილირება სიმსივნური უჯრედის დამღუპველ ყველაზე მნიშვნელოვან ციტოტოქსიკურ რეაქციად მოიაზრება. მაალკილირებელი საშუალებები ძალზე ტოქსიკურია სწრაფად მზარდი უჯრედებისთვის, თუმცა ისინი უჯრედული ციკლის ნებისმიერ საფეხურზე, მათ შორის მოსვენების ფაზაში მყოფ უჯრედებზეც მოქმედებს. ლიმფური და მკვრივი სიმსივნეების სხვადასხვა ფორმის დროს მაალკილირებელი საშუალებები სხვა პრეპარატებთან კომბინირებულად გამოიყენება. აღნიშნული საშუალებები ციტოტოქსიკურობის გარდა მუტაგენური და კანცეროგენული თვისებებითაც გამოირჩევა და შესაძლოა, გამოიწვიოს მეორადი სიმსივნური პროცესები, მაგ.: მწვავე ლეიკემია.

ა. ციკლოფოსფამიდი და იფოსფამიდი

აღნიშნული პრეპარატების მოქმედების მექანიზმები და ტოქსიკურობა აზოტოვანი მდოგვის პრეპარატების მოქმედების მექანიზმებისა და ტოქსიკურობის მსგავსია. ისინი ციტოქრომ P450-ით განპირობებული ჰიდროქსილირების შედეგად ციტოტოქსიკურ, მაალკილირებელ ნაერთებად გარდაიქმნება. აღნიშნული პრეპარატები გამოიყენება როგორც მონოთერაპიის სახით ისე, სხვა პრეპარატებთან კომბინირებულად და მათ ნეოპლაზიური პროცესების სანინალმდეგო ფართო კლინიკური სპექტრი ახასიათებს (მაგ.: არა-ჰოჯკინის ლიმფომა, სარკომა და სარძევე ჯირკვლის კიბო).

1. მოქმედების მექანიზმი: მაალკილირებელ საშუალებებს შორის ყველაზე ხშირად ციკლოფოსფამიდი გამოიყენება. თავდაპირველად, ციკლოფოსფამიდი და იფოსფამიდი ღვიძლის ციტოქრომ P450 სისტემის მიერ შუალედურ ჰიდროქსილირებულ მეტაბოლიტებად გარდაიქმნება (სურათი 46.19), შემდგომში კი ეს მეტაბოლიტები იშლება და ნარმოქმნის აქტიურ ნაერთებს, მდოგვის ფოსფორამიდსა და აკროლენს. ფოსფორამიდის მდოგვისა და ღწმ-ის რეაქცია ციტოტოქსიკურ საფეხურად განიხილება. მშობელი ნამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა.

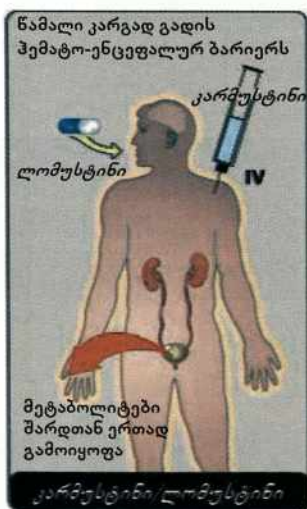
2. ფარმაკოკინეტიკა: ხელმისაწვდომია ციკლოფოსფამიდის ორალური და ინტრავენური ფორმები, იფოსფამიდისა კი მხოლოდ ინტრავენური. ციკლოფოსფამიდი ღვიძლში აქტიურ და არააქტიურ მეტაბოლიტებად მეტაბოლიზდება, მისი მცირე რაოდენობა კი უცვლელი სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან შარდთან ერთად. იფოსფამიდის მეტაბოლიზმში მონაწილეობს CYP450 3A4 და 2B6 იზოფერმენტები. იფოსფამიდი ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა.



სურათი 46.19

ღვიძლის ციტოქრომ P450-ის მიერ ციკლოფოსფამიდისა და იფოსფამიდისა გააქტიურება.





სურათი 46.20

კარმუსტინი/ლომუსტინის ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია. IV-ინტრავენური.

3. რეზისტენტობა: რეზისტენტობა განპირობებულია ღწმ-ის ალდგენის უნარის მომატებით, წამლის უჯრედში შეღწევა-დობის დაქვეითებითა და წამლის თიოლებთან (მაგ.: გლუ-ტათიონი) ურთიერთქმედებით. ჯვარედინი რეზისტენტობა ყოველთვის არ ვითარდება.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ორივე წამლისთვის დამახასიათებელია ჰემორაგიული ცისტეტი, რომელ-მაც შესაძლოა, შარდის ბუშტის ფიბროზიც გამოიწვიოს. ციკლოფოსფამიდის შემთხვევაში შარდის ბუშტის ტოქ-სიკურობა გამოწვეულია შარდში აკროლეინის დაგროვე-ბით, იფოსფამიდის შემთხვევაში კი ტოქსიკური მეტაბოლი-ტების შარდში დაგროვებით. პრობლემის შემცირება შესა-ძლებელია პაციენტის ადეკვატური ჰიდრატაციით, ასევე მესნას (ნატრიუმის 2-მერკაპტოეთანის სულფონატი) ინ-ტრავენური ინექციით. ნეიროტოქსიკურობის განსაკუთრე-ბით მაღალი სიხშირე აღინიშნება იფოსფამიდის მაღალი დოზებით გამოყენებისას, რაც ძირითადად განპირობებუ-ლია მისი მეტაბოლიტით – ქლორაცეტალდეჰიდით.

ბ. ნიტროზოშარდოვანები

ნიტროზოშარდოვანებია კარმუსტინი (MCNU) და ლომუსტინი (CCNU). ისინი კარგად აღწევს ცნს-ში და ამდენად ძირითა-დად თავის ტვინის სიმსივნეების დროს გამოიყენება.

1. მოქმედების მექანიზმი: ნიტროზოშარდოვანების ციტო-ტოქსიკური ეფექტები განპირობებულია ალკილირებით, რაც აინჰიბირებს რეპლიკაციასა და რწმ-ისა და ცილების სინთესს. ისინი ღწმ-ის ალკილირებას უჯრედის მოსვენ-ების ფაზაშიც იწვევს, მაგრამ მათი ციტოტოქსიკურობა ძირითადად უჯრედების აქტიური დაყოფის ფაზაში ვლინ-დება. აქედან გამომდინარე, ღწმ-ს ალდგენის შემთხვევაში მაღალია არაგამრავლებადი უჯრედების გადარჩენის ალბა-თობა. ნიტროზოშარდოვანები ასევე აინჰიბირებს რამდენ-იმე მნიშვნელოვან ფერმენტს, რომლებიც სამიზნე უჯრე-დების ცილებში ამინომჟავების კარბამოილირების პროცეს-ში მონაწილეობს.

2. ფარმაკოკინეტიკა: მიუხედავად სტრუქტურული მსგავსე-ბისა კარმუსტინი ინტრავენურად და ქიმიოთერაპიული იმ-პლანტის სახით გამოიყენება, ხოლო ლომუსტინი კი მხო-ლოდ ორალურად. ლიპოფილობის გამო, ისინი კარგად ვრცელდება ორგანიზმში და მათი ძირითადი უპირატესობა ცნს-ში განვლადობის მაღალი უნარია. პრეპარატები ინ-ტენსიურად მეტაბოლიზდება ღვიძლში. ლომუსტინი აქტი-ურ მეტაბოლიტებად გარდაიქმნება. ნიტროზოშარდოვანე-ბი გამოყოფის ძირითადი გზა თირკმლისმიერი ექსკრეციაა (სურათი 46.20).

გ. დაკარბაზინი

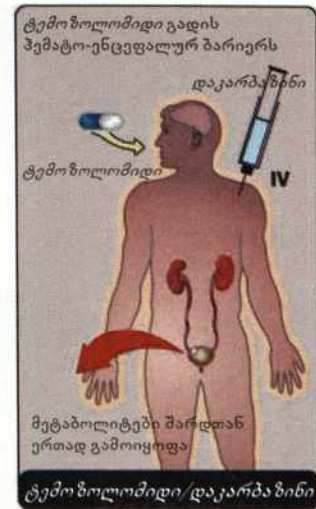
დაკარბაზინი მაალკილირებელი საშუალებაა, რომელიც ბიოტრანსფორმაციის შედეგად გარდაიქმნება აქტიურ მეტაბოლიტად – მეთილტრიაზენოიმიდაზოლის კარბოქსამიდად (MTIC). აღნიშნული მეტაბოლიტი წარმოქმნის მეთილკარბონის იონებს, რომლებიც ღწმ-ის მოლეკულის ნუკლეოფილურ ჯგუფებთან ურთიერთქმედებს, ამდენად აქტიური მეტაბოლიტი პასუხისმგებელია პრეპარატის მაალკილირებელ აქტივობაზე. სხვა მაალკილირებელი საშუალებების მსგავსად, დაკარბაზინის ციტოტოქსიკური მოქმედება განპირობებულია მისი მეტაბოლიტის უნარით გამოიწვიოს ღწმ-ის მეთილირება გუანინის O⁶ პოზიციაში. დაკარბაზინი მელანომისა და ჰოჯკინის ლიმფომის სამკურნალოდ გამოიყენება.

დ. ტემოზოლამიდი

საკმაოდ რთულია თავის ტვინის სიმსივნეების მკურნალობა. ტემოზოლამიდი ტრიაზენური აგენტია და იგი გლიობლასტომისა და ანაპლასტური ასტროციტომის სამკურნალო საშუალებაა. მას მეტასტაზური მელანომის დროსაც იყენებენ. ტემოზოლამიდიც დაკარბაზინის მსგავსად მოქმედებს: მისი აქტიური მეტაბოლიტი, მეთილტრიაზენოიმიდაზოლის კარბოქსამიდად (MTIC) ღწმ-ის მეთილირებაზე პასუხისმგებელი გუანინის მე-6 პოზიციაში. დაკარბაზინისგან განსხვავებით, ტემოზოლამიდი მეტაბოლური ბიოტრანსფორმაციისთვის არ საჭიროებს CYP450 სისტემას და ქიმიურ ტრანსფორმაციას განიცდის ნორმალურ ფიზიოლოგიურ pH-ზე. ტემოზოლამიდი აინჰიბირებს, აგრეთვე, აღმდგენ ფერმენტ – O⁶-გუანინ-ღწმ-ა-კლილტრანსფერაზას. დაკარბაზინისგან განსხვავებით, ტემოზოლამიდი გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. ტემოზოლამიდი ორალურად და ინტრავენურად ინიშნება. მშობელი ნაშა-ლი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა (სურათი 46.21).

ე. სხვა მაალკილირებელი საშუალებები

მექლორეტამინი ვეზიკანტის სახით შეიქმნა პირველი მსოფლიო ომის დროს (აზოტის მდოგვი). ლიმფოციტოპენიის გამომწვევი უნარის გამო, იგი ლიმფური სისტემის სიმსივნეების დროს მოიხმარება. აზოტის მდოგვის ფენილალანინური ნაწარმი მელფალანი მრავლობითი მიელომის სამკურნალოდ გამოიყენება. იგი ბიფუნქციური მაალკილირებელი საშუალებაა და ორალურად ინიშნება, მაგრამ მისი გამოიყენებისას აღინიშნება პლაზმური კონცენტრაციის პაციენტთაშორის ინდივიდუალური ვარიაციულობა, რაც განპირობებულია ნაწლავური აბსორბციისა და მეტაბოლიზმის ინტენსივობის ვარიაციებით. მელფალანის დოზის შერჩევა საფრთხილოა – საჭიროებს თრომბოციტებისა და სისხლის თეთრი უჯრედების მონიტორინგის. ქლორამბუცილი მეორე ბიფუნქციური მაალკილირე-



სურათი 46.21

ტემოზოლამიდი/დაკარბაზინის ორგანიზმში შეყვანის გზები, მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია. IV-ინტრავენური.



ბელი საშუალებაა, რომელიც გამოიყენება ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის სამკურნალოდ. *მელფალანის მსგავსად, ქლორმაბუცილსაც* ახასიათებს საშუალო ხარისხით გამოსატყუი ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება. *ბუსულფანიც* ორალურად ინიშნება და ეფექტურია ქრონიკული გრანულოციტური ლეიკემიის დროს. ხანდაზმულ პაციენტებში *ბუსულფანი* იწვევს ფილტვის ფიბროზს („ბუსულფანის ფილტვი“). ნებისმიერი მაალკილირებული საშუალება ლეიკემოგენური თვისებით ხასიათდება.

VI. მიკროტუბულების ინჰიბიტორები

მიტოზური თითისტარა უჯრედშიდა ჩონჩხის (ციტოსკელეტონი) ნაწილია, რომელიც აუცილებელია ეუკარიოტული უჯრედის ციტოპლაზმაში სტრუქტურების მოძრაობისთვის. მიტოზური თითისტარა შედგება ქრომატიდებისა და მიკროტუბულების სისტემისგან, რომელიც წარმოდგენილია ცილა ტუბულინით. ეუკარიოტული უჯრედების დაყოფისას ორი შვილეული უჯრედი წარმოიქმნება და მიტოზური თითისტარა აუცილებელია დნმ-ის ორ ეკვივალენტურ ნაწილად გასაყოფად. სიმსივნის სამკურნალოდ მცენარეული წარმოშობის რამდენიმე ნივთიერება გამოიყენება, რომლებიც არღვევენ მიკროტუბულების პოლიმერიზებულ და დეპოლიმერიზებულ ფორმებს შორის ექვილიბრიუმის და ამგვარად გავლენას ახდენს ამ პროცესზე. აქედან გამომდინარე, მათ ციტოტოქსიკური ეფექტი ახასიათებს. მიკროტუბულების ინჰიბიტორები წარმოდგენილია **სურათზე 46.22**.

ნაწილი	მიღების გზა	არასასურველი მოვლენები	მნიშვნელოვანი ნაგალთოქორისი ურთიერთქმედებები	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
ვინკრისტინი	ინტრავენური	ნეიროტოქსიკურობა, ყაბზობა	ფენიტოინი, ფენობარბიტალი, კარბამაზეპინი, აზოლის შემცველი სოკოს სანინალმდეგო საშუალებები	სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, პერიფერიული ნეიროპათია	ვეზიკანტია, ინტრატეკული გზით გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს სიკვდილი
ვინბლასტინი	ინტრავენური	მიელოსუპრესია, ნეიროტოქსიკურობა		სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	
ვინორელიზინი	ინტრავენური	გრანულოციტოპენია			
პაკლიტაქსელი	ინტრავენური	ნეიტროპენია, ნეიროტოქსიკურობა, ალოპეცია, გულისრევა, ღებინება	რეპაგლინიდი, გემფიბროზილი, რიფამპინი (CYP2C8)	სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, პერიფერიული ნეიროპათია	ალერგიული რეაქციები (სუნთქვის გაძნელება, ჭინჭრის ციება, პიპოტენზია), საჭიროებს პრემედიკაციას
დოცეტაქსელი	ინტრავენური	ნეიტროპენია, ნეიროტოქსიკურობა, სითხის შეკავება, ალოპეცია, გულისრევა, ღებინება, ფალარათი	ეტიკონაზოლი, რიტონავირი (CYP3A4)		

სურათი 46.22

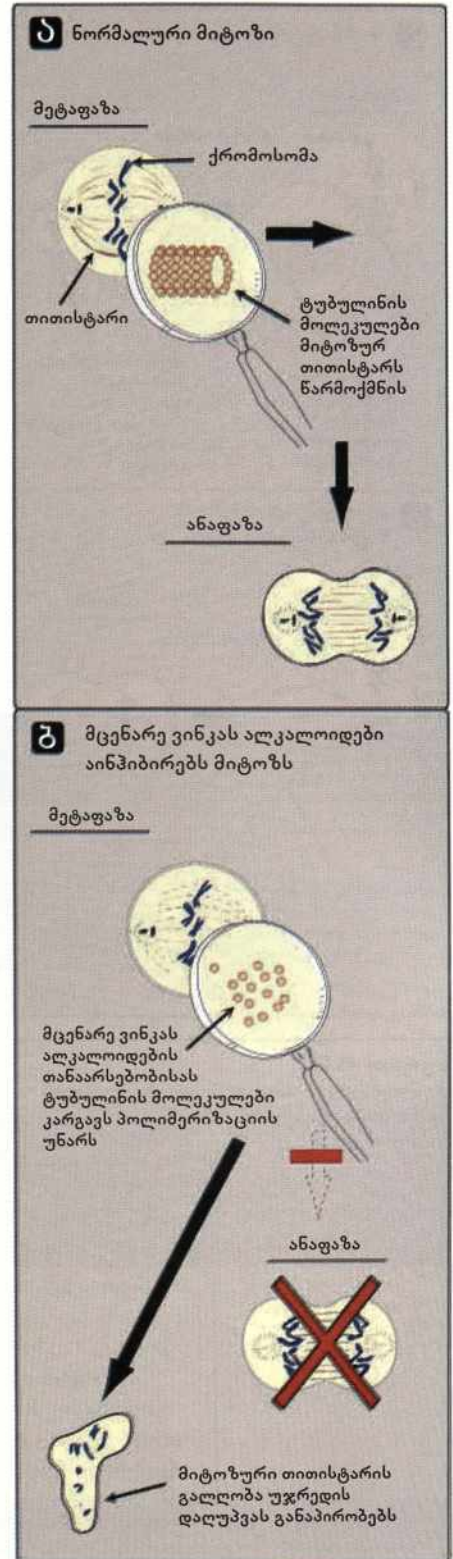
მიკროტუბულების ინჰიბიტორები

ა. ვინკრისტინი და ვინბლასტინი

ვინკრისტინი და ვინბლასტინი სტრუქტურულად მსგავსი ნაერთებია, რომლებიც მიღებულია მცენარე გველის სუროდან, *Vinca rosea*. ამდენად ისინი მიეკუთვნება ვინკას ალკალოიდებს. ვინკას ალკალოიდებს შორის ყველაზე ნაკლები ნეიროტოქსიკურობა ახასიათებს ვინორელბინს (VRB). ვინკას ალკალოიდები სტრუქტურულად ერთმანეთის მსგავსია, თუმცა მათი თერაპიული გამოყენება განსხვავებულია. ისინი სხვა პრეპარატებთან კომბინირებულად მოიხმარება. ვინკრისტინი ინიშნება ბავშვებში ლიმფობლასტური ლეიკემიის, ვილმის სიმსივნის, რბილი ქსოვილების სარკომის, ჰოჯკინის და არაჰოჯკინის ლიმფომის, აგრეთვე, სწრაფად პროლიფერირებადი სხვა ნეოპლაზიების სამკურნალოდ [შენიშვნა: ვინკრისტინი (ძველი სა-ვაჭრო სახელი – *ონკოვინი*) ლიმფომის მკურნალობის რეჟიმის აკრონიმში (R-CHOP) "O" ასოთია წარმოდგენილი. ვინკრისტინს შედარებით მსუბუქი მიელოსუპრესორული აქტივობა ახასიათებს, ამიტომ იგი სიმსივნის სამკურნალო მრავალ სხვადასხვა პროტოკოლში გამოიყენება]. სათესლე ჯირკვლის მეტასტაზირებული კარცინომის დროს ვინბლასტინი ბლეომიცინთან და ცისპლატინთან ერთად ინიშნება. იგი ჰოჯკინის სისტემური და არაჰოჯკინის ლიმფომის დროსაც გამოიყენება. ვინორელბინი ეფექტურია ფილტვის არანვრილუჯრედოვანი კიბოს სამკურნალოდ მონოთერაპიის სახით ან ცისპლატინთან კომბინაციაში.

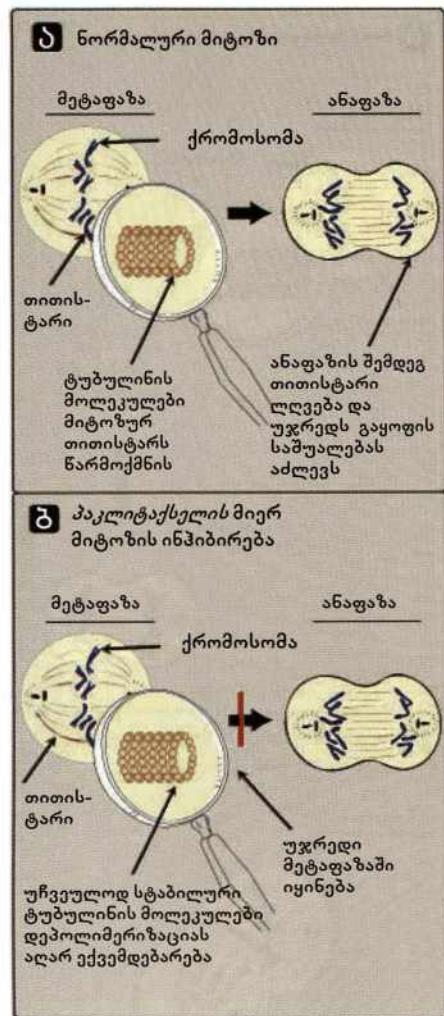
1. **მოქმედების მექანიზმი:** ვინკრისტინი, ვინორელბინი და ვინბლასტინი მიტოზს აჩერებს მეტაფაზაში (M-ფაზაში), ამიტომ უჯრედული ციკლისა და ფაზის მიმართ სპეციფიკურია. ისინი უკავშირდება მიკროტუბულების ცილა ტუბულინს და უკარგავს მას პოლიმერიზაციის უნარს, რის შედეგადაც ინჰიბირდება მიკროტუბულების წარმოქმნის პროცესი. მიკროტუბულების ნაცვლად წარმოიქმნება ტუბულინის დიმერების შემცველი პარაკრისტალინის აგრეგატები და ალკალოიდი წამალი. უფუნქციო თითისტარა აპარატის არსებობის გამო, მეტაფაზა ჩერდება (იყინება), ირღვევა ქრომოსომების სეგრეგაცია და უჯრედების პროლიფერაცია (სურათი 46.23).

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** აღნიშნული საშუალებების ინტრავენური ინექცია სწრაფად ავლენს ციტოტოქსიკურ ეფექტს და იწვევს უჯრედების დესტრუქციას. ღმ-ის მოლეკულების ფრაგმენტაციის შედეგად გამოთავისუფლებული პური-ნების დაჟანგვის გამო ვითარდება ჰიპერურიკემია. ვინკას ალკალოიდები ლვიდლში კონცენტრირდება და CYP450 სისტემის მეშვეობით მეტაბოლიზდება. ორგანიზმიდან ისინი სანაღვლე გზებით გამოიყოფა, ფეკალურ მასებთან ერთად. ლვიდლის ფუნქციის დაქვეითების ან სანაღვლე გზების ობსტრუქციის დროს აუცილებელია დოზის მოდიფიცირება.



სურათი 46.23

მიკროტუბულების ინჰიბიტორების მოქმედების მექანიზმი.



სურათი 46.24

პაკლიტაქსელი ინვესს მიკროტუბულების სტაბილიზაციას და უკარგავს მათ ფუნქციას.

3. არასასურველი მოვლენები: ვინკრისტინსა და ვინბლასტინს განსაკუთრებული ტოქსიკურობა ახასიათებს, მაგ.: ინექციის დროს წამლის სისხლძარღვიდან გაფონვა (ექსტრაავაზაცია) ინვესს ფლებიტს ან ცელულიტს. ამასთანავე, დამახასიათებელია გულისრევა, ღებინება, ფალარათი და ალოპეცია. თუმცა, ვინკრისტინისა და ვინბლასტინს სხვა, ერთმანეთისგან განსხვავებული არასასურველი მოვლენებიც ახასიათებს, კერძოდ, ვინკრისტინთან შედარებით, ვინბლასტინი უფრო პოტენციური მიელოსუპრესანტია, ვინკრისტინის გამოყენებასთან კი ასოცირებულია პერიფერიული ნეიროპათია (პარესთეზია, რეფლექსების დაკარგვა და ატაქსია). ყაბზობა უფრო ხშირად ვითარდება ვინკრისტინის გამოყენებისას. დაუშვებელია ვინკრისტინისა და ვინბლასტინის ინტრათეკური გზით გამოყენება. ამ პოტენციურმა სამედიცინო შეცდომამ შესაძლოა, პაციენტის სიკვდილი გამოიწვიოს, ამიტომ განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო.

ბ. პაკლიტაქსელი და დოცეტაქსელი

პაკლიტაქსელი ტაქსანების ოჯახის პირველი ქიმიოთერაპიული საშუალებაა. ნახევრადსინთეზური პაკლიტაქსელი წყნარი ოკეანის სანაპიროს ურთხელის წინვებში აღმოჩენილი პრეკურსორის ქიმიური მოდიფიკაციის გზით მიიღება. ხელმისაწვდომია მისი ალბუმინთან შეკავშირებული ფორმა. პაკლიტაქსელისაგან განსხვავებით, დოცეტაქსელს ჩანაცვლებული აქვს გვერდითი ჯაჭვი, რაც მას სიძლიერეს მატებს. პაკლიტაქსელი კარგი აქტივობით ხასითდება საკვერცის გავრცელებული სიმსივნისა და ძუძუს მეტასტაზირებული კიბოს დროს. ცისპლატინთან ერთად გამოყენებისას ის დადებითად მოქმედებს, ფილტვის არანვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს. ხშირად გამოიყენება დოცეტაქსელი წინამდებარე ჯირკვლის (პროსტატის), ძუძუს, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და ფილტვის არანვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს.

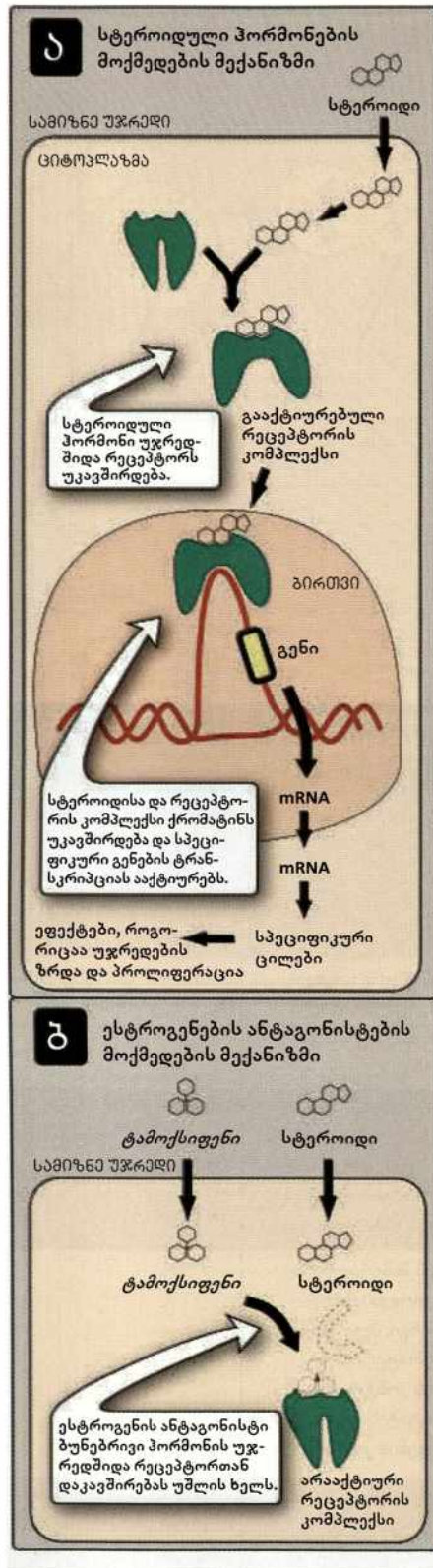
- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ორივე წამალი აქტიურია უჯრედული ციკლის G_2/M ფაზის მიამრთ. ვინკას ალკალოიდებისგან განსხვავებით, ისინი ხელს უწყობს პოლიმერის პოლიმერიზაციასა და სტაბილიზაციას (და არა მათ დაშლას), რაც ინვესს მიკროტუბულების დაგროვებას (სურათი 46.24). წარმოიქმნება ძლიერ სტაბილური მიკროტუბულები, რომლებიც კარგავს ფუნქციას, რის გამოც ქრომოსომების დესეგრეგაცია აღარ ვითარდება. ეს კი ინვესს უჯრედის კვდომას.
- 2. ფარმაკოკინეტიკა:** აღნიშნული პრეპარატები ექვემდებარება ლვიდლისმიერ მეტაბოლიზმს CYP450 სისტემის მიერ და ორგანიზმიდან სანალღე გზების მეშვეობით გამოიყოფა. თირკმელების უკმარისობისგან განსხვავებით, ლვიდლის უკმარისობისას აუცილებელია დოზის კორექცია.
- 3. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** პაკლიტაქსელი-სა და დოცეტაქსელის დოზის შემზღუდავი ტოქსიკური

მოვლენებია ნეიტროპენია და ლეიკოპენია. ისინი იწვევს ალოპეციასაც, საკმაოდ იშვიათად კი გულისრევასა და ფა-ლარათს [შენიშვნა: სერიოზული ალერგიული რეაქციების გამო (მათ შორის სუნთქვის გაძნელება, ჭინჭრის ციება და ჰიპოტენზია) პაკლიტაქსელით მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია პრემედიკაცია დექსამეტაზონით, დიფენჰი-დრამინითა და H_2 რეცეპტორების ბლოკატორებით].

VII. სტეროიდული ჰორმონები და მათი ანტაგონისტები

სტეროიდული ჰორმონების მიმართ მგრძნობიარე სიმსივნეები შესაძლოა იყოს: 1) ჰორმონზე მოპასუხე, როდესაც სპეციფიკური ჰორმონით მკურნალობა იწვევს სიმსივნის რეგრესიას; 2) ჰორ-მონ-დამოკიდებული, როდესაც ჰორმონული სტიმულის მოხსნა იწვევს სიმსივნის რეგრესიას; 3) ორივე ერთად. ჰორმონ-დამოკი-დებული სიმსივნეების დროს ჰორმონული სტიმულის მოხსნა შე-საძლებელია ქირურგიული ჩარევით (მაგ.: ორქექტომია – პრო-

ნაშალი	მიღების გზა	არასასურველი მოვლენები	მნიშვნელოვანი ნაშალთშორისი ურთიერთქმედებები	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
პრედნიზონი	ორალური	ჰიპერგლიკემია, ინფექციის რისკი, წყლულები, პანკრე-ატიტი, ზასიათის ცვლილე-ბა, კატარაქტის ფორმირე-ბა, ოსტეოპოროზი		გლუკოზა, სისხლის საერთო ანალიზი	მიიღება საკვებთან ერთად
ტამოქსიფენი	ორალური	ჰიპერემია, გულისრევა, ლებინება, სისხლდენა სა-შოდან, ჰიპერკალცემია, თრომბოემბოლიზმი	ვარფარინი, რიფამპინი	ვაგინალური სისხლ-დენა, ძუძუში ახალი წარმონაქმნების განვი-თარება	შესაძლოა გამოიწვიოს ენდომეტრიუმის კიბო
ანასტროზოლი და ლეტროზოლი	ორალური	ჰიპერემია, გულისრევა, სახსრების ტკივილი, გუ-ლის იშემიური მოვლენები, ოსტეოპოროზი	ესტროგენის შემცველი პროდუქტები	ღვიძლის ფუნქციური სინჯები, ძელის მინერა-ლური სიმკვრივის მონი-ტორინგი, ქოლესტე-როლის მონიტორინგი	არ ინიშნება პრემენო-პალურ და ორსულო-ბის პერიოდებში
ლეუპროლიდი, გოსერელინი, ტრიპტორე-ლინი	დეპო პრეპარატი, კანქვეშა, კუნთში	სიმსივნის პროგრესირება, ჰიპერემია, ასთენია, გი-ნეკომასტია		ძელის მინერალური სიმკვრივის მონი-ტორინგი, პლაზმაში ტესტოსტერონის დონის კონტროლი, პროსტატ-სპეციფიკური ანტიგენის კონტროლი	
ფლუტამიდი, ნილუტამიდი, ბიკალუტა-მიდი	ორალური	ჰიპერემია, გულისრევა, გინეკომასტია, ტკივილი, ყაბზობა	ვარფარინი	ღვიძლის ფუნქციური სინჯებისა და პრო-სტატ-სპეციფიკური ანტიგენის კონტროლი	კომბინაცია მალუთეი-ნიზირებელი რილი-ზინგ-ჰორმონის აგონი-სტებთან ან ქირურ-გიულ კასტრაციასთან



სურათი 46.26

სტეროიდული ჰორმონების და ესტროგენული ანტაგონისტების მოქმედების მექანიზმი.

სტატის გავრცელებული სიმსივნის შემთხვევაში ერთი ან ორივე სათესლე ჯირკვლის ქირურგიული ამოკვეთა) ან პრეპარატებით (მაგ.: ძუძუს კიბოს დროს ანტიესტროგენული *ტამოქსიფენი* სიმსივნური უჯრედების ესტროგენული სტიმულაციის დათრგუნვის მიზნით ინიშნება; **სურათი 46.25**). სტეროიდული ჰორმონის ზემოქმედებისთვის უჯრედს უნდა ჰქონდეს უჯრედშიდა (ციტოზოლის) რეცეპტორები, რომლებიც სპეციფიკურია კონკრეტული ჰორმონის მიმართ (**სურათი 46.26**).

ა. პრედნიზონი

პრედნიზონი ანთების საწინააღმდეგო სინთეზური ძლიერი კორტიკოსტეროიდია. *კორტიზოლთან* შედარებით, მას ნაკლებად ახასიათებს მინერალკორტიკოიდური აქტივობა (**იხ. 27-ე თავი**) [შენიშვნა: მაღალი დოზებით გამოყენებისას *კორტიზოლს* ლიმფოციტოლიზური ეფექტი ახასიათებს და ლიმფოციტების დაშლის გამო იწვევს ჰიპერურიკემიას]. *პრედნიზონი* თავდაპირველად გამოიყენებოდა მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემიის რემისიის მიზნით, აგრეთვე, ჰოჯკინის და არაჰოჯკინის ლიმფომის სამკურნალოდ. ორალურად მიღების შემდეგ *პრედნიზონი* სწრაფად შეიწოვება და სხვა გლუკოკორტიკოიდების მსგავსად, პლაზმის ალბუმინებს და ტრანსკორტინს უკავშირდება. *პრედნიზონი* თავისთავად არ არის აქტიური. ღვიძლში 11-β-ჰიდროქსილირების გზით იგი *პრედნიზოლონად* გარდაიქმნება. *პრედნიზოლონი* აქტიური ნაშალია. აღნიშნული სტეროიდი უკავშირდება რეცეპტორს და იწვევს სპეციფიკური ცილის სინთეზს (**სურათი 46.26**). ეს უკანასკნელი განიცდის გლუკურონიზაციას და ორგანიზმიდან შარდით გამოიყოფა მშობელ ნაერთთან ერთად.

ბ. ტამოქსიფენი

ტამოქსიფენი ესტროგენის ანტაგონისტია, მაგრამ მას გარკვეული ესტროგენული აქტივობაც ახასიათებს, ამიტომ მას ესტროგენული რეცეპტორის სელექციური მოდულატორი (SERM) ეწოდება. *ტამოქსიფენი* ესტროგენის რეცეპტორ-დადებითი ძუძუს კიბოს სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია. იგი ძუძუს კიბოს პროფილაქტიკის მიზნითაც ინიშნება მაღალი რისკით მახასიათებელ ქალებში. თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ ესტროგენული ბუნების გამო, მას პრესიმსივნური დაზიანების სტიმულაციის უნარიც აქვს, ამიტომ მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია პაციენტების გულმოდგინე მეთვალყურეობა.

1. მოქმედების მექანიზმი: *ტამოქსიფენი* უკავშირდება ძუძუს ქსოვილში ლოკალიზებულ ესტროგენულ რეცეპტორს და წარმოქმნის კომპლექსს, რომელსაც ბირთვში გადაადგილების უნარი არ გააჩნია, ამიტომ ტრანსკრიპციის ინიცირებაც ვეღარ ხდება. კომპლექსი ვერ იწვევს ესტროგენ-მოპასუხე გენების ინდუცირებას, ირღვევა რნმ-ის სინთეზიც

(სურათი 46.26 ბ). შედეგად, ესტროგენული რეცეპტორების რაოდენობა მცირდება („დაუნ-რეგულაცია“) და ითრგუნება ბუნებრივი ჰორმონის ეფექტი, ინჰიბირდება, აგრეთვე, ზრდის სხვა ფაქტორებიც [შენიშვნა: ესტროგენი *ტამოქსიფენის* კონკურენტია, ამიტომ პრემენოპაუზაში მყოფ ქალებში, *ტამოქსიფენი* გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის ანალოგთან (*ლეუპროლიდი*) ერთად ინიშნება (ესტროგენის დონის შესამცირებლად)].

2. **ფარმაკოკინეტიკა:** *ტამოქსიფენი* ორალურად აქტიური პრეპარატია. იგი ღვიძლში ნაწილობრივ მეტაბოლიზდება. ზოგ მეტაბოლიტს ესტროგენული რეცეპტორების საწინააღმდეგო აქტივობა ახასიათებს, ზოგი კი პირიქით – აგონისტური აქტივობით ხასიათდება. უცვლელი წამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან სანაღვლე გზების მეშვეობით გამოიყოფა ფეკალურ მასებთან ერთად. *ტამოქსიფენი* CYP3A4-ისა და P-გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორია.

3. **არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ტამოქსიფენის* გვერდითი მოვლენებია სახის ჰიპერემია, გულისრევა, ღებინება, გამონაყარი კანზე, ვაგინალური სისხლდენა და გამონადენი (თვითონ წამლისა და მისი მეტაბოლიტების ესტროგენული აქტივობის გამო). ჰიპერკალცემიის გამოვლენის შემთხვევაში, წამლის მიღება უნდა შეწყდეს. ძვალში სიმსივნის მეტასტაზების არსებობის შემთხვევაში, *ტამოქსიფენი* აძლიერებს ტკივილს. მან შესაძლოა, ხელი შეუწყოს ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარებას. სხვა ტოქსიკური მოვლენებია თრომბოემბოლიზმი და მხედველობის სიმახვილის დაქვეითება [შენიშვნა: უსაფრთხოების უკეთესი პროფილის გამო, ამჟამად ძუძუს კიბოს მკურნალობისას უპირატესობა არომატაზას ინჰიბიტორებს ენიჭება].

გ. ფულვესტრანტი და რალოქსიფენი

ფულვესტრანტი და *რალოქსიფენი* ესტროგენის რეცეპტორებზე ზემოქმედებს. *ფულვესტრანტი* ესტროგენის რეცეპტორის ანტაგონისტია. იგი რეცეპტორ-დადებითი მეტასტაზირებული ძუძუს კიბოს სამკურნალოდ ინიშნება ინტრამუსკულური ინექციის სახით. აღნიშნული პრეპარატები სიმსივნესა და სხვა სამიზნე ქსოვილში ლოკალიზებულ ესტროგენულ რეცეპტორებს უკავშირდება და იწვევს მათ დაუნ-რეგულაციას. *რალოქსიფენი* ესტროგენის რეცეპტორის ორალური სელექციური მოდიფიკატორია. იგი თრგუნავს ესტროგენის ზემოქმედებას საშვილოსნოსა და ძუძუს ქსოვილში, იმავდროულად, თრგუნავს ძვლის რეზორბციის პროცესს. აღნიშნული საშუალებები ამცირებს ესტროგენული რეცეპტორ-პოზიტიური ინვაზიური ძუძუს კიბოს განვითარების რისკს პოსტმენოპაუზურ პერიოდის ქალებში. *ფულვესტრანტი* და *რალოქსიფენი* იწვევს ჰიპერემიას, ართრალგიასა და მიალგიას.

დ. არომატაზას ინჰიბიტორები

არომატაზული რეაქცია ესტროგენის ექსტრა-ადრენალურ სინთეზზე პასუხისმგებელი ანდროსტენედიონიდან, რაც ღვიძლში, ცხიმოვან ქსოვილში, კუნთებში, კანსა და ძუძუს ქსოვლში მიმდინარეობს (მათ შორის ძუძუს ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს). პერიფერიული არომატიზაცია ესტროგენის მნიშვნელოვანი წყაროა პოსტმენოპაუზურ პერიოდის ქალებში, აქედან გამომდინარე, არომატაზას ინჰიბიტორები ამცირებს ესტროგენების პროდუქციას.

1. ანასტროზოლი და ლეტროზოლი: ანასტროზოლი და ლეტროზოლი არომატაზას არასტეროიდული, იმიდაზოლური ინჰიბიტორებია. არომატაზას სტეროიდული ინჰიბიტორებისგან (მაგ.: *ამინოგლუტეთიმიდი*) განსხვავებით, ისინი არ იწვევს ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარებას და მათ არ აღენიშნება ანდროგენული გვერდითი მოვლენები. აშშ-ში ანასტროზოლი და ლეტროზოლი ჰორმონ-დამოკიდებული ძუძუს კიბოს სამკურნალო მეორე რიგის პრეპარატებია (*ტამოქსიფენის* შემდეგ). ორალურად აქტიური ანასტროზოლი და ლეტროზოლი სრულად თრგუნავს ესტროგენის სინთეზს. ორივე წამალი ღვიძლში ინტენსიურ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება. მშობელი წამალი და მეტაბოლიტები კი ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა.

2. ექსემესტანი: არომატაზას სტეროიდული, შეუქცევადი ინჰიბიტორი *ექსემესტანი* ორალურად მიღების შემდეგ კარგად შეიწოვება და ორგანიზმში ფართოდ ნაწილდება. პრეპარატის ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმი CYP3A4 იზოფერმენტებზეა დამოკიდებული. *ექსემესტანის* მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს რეკომენდებულია წამლის დოზის კორექცია. *ექსემესტანის* ძირითადი არასასურველი მოვლენებია გულისრევა, სისუსტე და ჰიპერემია. აღინიშნება, აგრეთვე, ალოპეცია და დერმატიტი.

ე. პროგესტინები

მეგესტროლის აცეტატი აქტიური ორალური პროგესტინია, რომელიც წარსულში ფართოდ გამოიყენებოდა ძუძუსა და ენდომეტრიუმის სიმსივნეების ჰორმონ-მოპასუხე მეტასტაზირებული ფორმების სამკურნალოდ. ჩვეულებრივ, კლინიკურ კვლევებში სხვა პროგესტინებს *მეგესტროლთან* ადარებენ; ამჟამად *მეგესტროლი* ჩანაცვლებულია არომატაზას ინჰიბიტორებით.

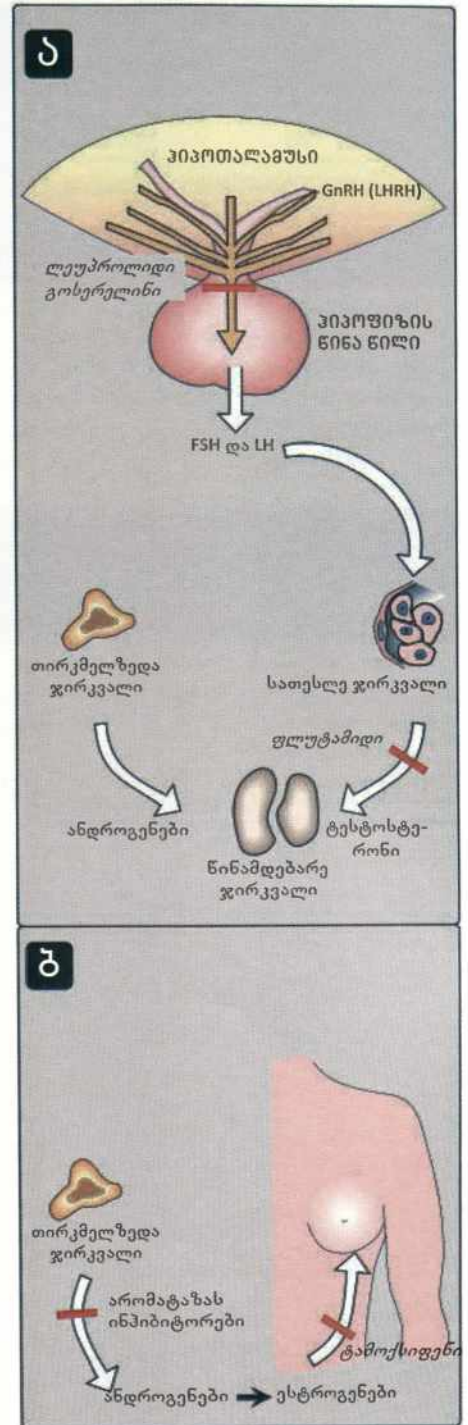
ვ. ლეუპროლიდი, გოსერელინი და ტრიპტორელინი

ჰიპოთალამუსში გამომუშავებული გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონი ასტიმულირებს გონადოტროპული ჰორმონების სეკრეციას ჰიპოფიზის წინა წილის მიერ: 1) მალუთენიზირებული ჰორმონი ასტიმულირებს ტესტოსტერონის სეკრეციას

სათესლე ჯირკვალში; 2) ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, ასტიმულირებს ესტროგენის სეკრეციას. *ლეუპროლიდი*, *გოსერელინი* და *ტრიპტორელინი* გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის სინთეზური ანალოგებია. ისინი უკავშირდება ჰიპოფიზის გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის რეცეპტორებს, იწვევს მათ დესენსიტიზაციას და, შესაბამისად, აინჰიბირებს ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთენინიზირებელი ჰორმონების გამოთავისუფლებას. აქედან გამომდინარე, გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის სინთეზური ანალოგები აქვეითებს ანდროგენებისა და ესტროგენების სინთეზს (**სურათი 46.27**). წინამდებარე ჯირკვლის (პროსტატის) სიმსივნის შემთხვევაში *ლეუპროლიდზე* ორგანიზმის საპასუხო რეაქცია, კერძოდ, სიმსივნის რეგრესიისა და ძვლების ტკივილის შემსუბუქების თვალსაზრისით, ორქიექტომიით განპირობებული გაუმჯობესების ეკვივალენტურია. გარკვეულწილად სასარგებლოა აღნიშნული წამლების გამოყენება პრემენოპაუზური პერიოდის ქალებში პროგრესირებადი ძუძუს კიბოს დროს. ამჟამად, პროსტატის კიბოს მკურნალობისას ესტროგენები ფართოდ არის ჩანაცვლებული გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის სინთეზური ანალოგებით. *ლეუპროლიდი* ხელმისაწვდომია: 1) აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომთავისუფლებელი ინტრადერმული იმპლანტების სახით; 2) კანქვეშა დეპო ინექციების სახით; 3) პროსტატის მეტასტაზირებული კარცინომის სამკურნალო ინტრამუსკულური დეპო ინექციების სახით. *გოსერელინის* აცეტატი კანქვეშა იმპლანტის სახით გამოიყენება, ხოლო *ტრიპტორელინის* *პამოატი* კი ინტრამუსკულური საინექციო პრეპარატია. ამ პრეპარატებით მკურნალობის დასაწყისში ანდროგენების დონე იზრდება, მაგრამ შემდგომში სწრაფად ქვეითდება კასტრაციის მაჩვენებლამდე. აღნიშნული პრეპარატების არასასურველი გვერდითი მოვლენებია იმპოტენცია, ჰიპერემია და სიმსივნის პროგრესირება. ესტროგენებთან შედარებით, პროგესტინებს გაცილებით მსუბუქი არასასურველი მოვლენები ახასიათებს.

ბ. ესტროგენები

ესტროგენი *ეთინილესტრადიოლი*, წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალოდ გამოიყენება. არასასურველი მოვლენების უკეთესი პროფილის გამო, ამჟამად იგი ჩანაცვლებულია გონადოტროპინ რილიზინგ-ჰორმონების ანალოგებით. ესტროგენები აინჰიბირებს მალუთენინიზირებელი ჰორმონის გამომუშავებას, რითიც ხელს უშლის პროსტატის ქსოვილის ზრდას და ამცირებს სათესლე ჯირკვალში ანდროგენების სინთეზს. შესაბამისად, აღნიშნული პრეპარატები მოქმედებს მხოლოდ ანდროგენ-დამოკიდებულ სიმსივნეებზე. ესტროგენებით მკურნალობა იწვევს ისეთ სერიოზულ გართულებებს, როგორიც არის თრომბოემბოლიზმი, მიოკარდიუმის ინფარქტი და ჰიპერკალცემია. ესტროგენებით მკურნალობისას მამაკაცებს შესაძლოა განუვითარდეთ გინეკომასტია და იმპოტენცია.



სურათი 46.27

სიმსივნის საწინააღმდეგო ზოგიერთი საშუალების გავლენა ენდოკრინულ სისტემაზე. **ა.** წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობა. **ბ.** სარძევე ჯირკვლის პოსტმენოპაუზაში განვითარებული კიბო. FSH = ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი; GnRH (LHRH) = გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი (მალუთენინიზირებელი ჰორმონის რილიზინგ ჰორმონი).

თ. ფლუტამიდი, ნილუტამიდი და ბიკალუტამიდი

ფლუტამიდი, ნილუტამიდი და ბიკალუტამიდი სინთეზური, არასტეროიდული ანტიანდროგენული საშუალებებია. ისინი პროსტატის კიბოს სამკურნალოდ გამოიყენება. ანტიანდროგენები ბუნებრივი ჰორმონების კონკურენტებია და ეწინააღმდეგება რა მის შეკავშირებას ანდროგენულ რეცეპტორთან, ხელს უშლის მის ტრანსლოკაციას უჯრედის ბირთვში (სურათი 46.27). ზემოთ აღნიშნული ანტიანდროგენები ორალურად გამოიყენება. ორგანიზმიდან ისინი თირკმლების მეშვეობით ელიმინირდება [შენიშვნა: ფლუტამიდი დღეში სამჯერ ინიშნება, დანარჩენი პრეპარატები კი ერთხელ დღეში]. მათი გვერდითი მოვლენებია გინეკომასტია და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება. ფლუტამიდით მკურნალობის ფონზე იშვიათად ვითარდება გინეკომასტია. ნილუტამიდმა შეიძლება გამოიწვიოს პრობლემები მხედველობის მხრივ.

VIII. მონოკლონური ანტისხეულები

მონოკლონურ ანტისხეულებს (სურათი 46.28) სპეციფიკური, მიზანმიმართული სამიზნე და უმნიშვნელოდ გამოხატული არასასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს, ამიტომ ხელსაყრელია მათი გამოყენება სიმსივნეებისა და სხვა არანეოპლაზიური დაავადებების სამკურნალოდ. ისინი B-ლიმფოციტებისგან (იმუნიზირებული თავგის ან ზაზუნას) მიიღება. მონოკლინური ანტისხეულები ერწყმის სიმსივნური უჯრედების „უკვდავ“ B-ლიმფოციტებს, რის შედეგადაც მიიღება ჰიბრიდული უჯრედები, რომელთა კლონირება ინდივიდუალურად ხდება. თითოეული კლონი ერთი ტიპის ანტიგენის სანინალმდეგო ანტისხეულებს გამოიმუშავებს. რეკომბინანტული ტექნოლოგიების დახმარებით შეიქმნა „ჰუმანიზებული“ („ადამიანური“) ანტისხეულები, რომლებიც თავისუფალია თავგის („მურინული“) ანტისხეულებით განპირობებული იმუნოლოგიური პრობლემებისგან. ქვემოთ განხილულია მონოკლონური ანტისხეულების ტრასტუზუმაბის, რიტუქსიმაბის, ბევაციზუმაბის და სეტუქსიმაბის გამოყენება სიმსივნეების სამკურნალოდ. ამჟამად, ხელმისაწვდომია სხვა მონოკლონური ანტისხეულებიც, მაგ.: B-უჯრედული ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის სამკურნალო ალემტუზუმაბი, მეტასტაზირებული კოლორექტალური სიმსივნის სამკურნალო პანიტუმუმაბი, არაჰოჯკინის ლიმფომის რეციდივის სამკურნალო 131 -ტოსიტუმომაბი [შენიშვნა: მონოკლონური ანტისხეულები მრავალი სხვა დაავადებების სამკურნალოდაც გამოიყენება, მაგ.: ნაწლავების ანთებითი დაავადება, ფსორიაზი და რევმატოიდული ართრიტი].

ა. ტრასტუზუმაბი

ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა 25-30%-ს აღენიშნება ადამიანის ტრანსმემბრანული ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის, პროტეინ 2-ის (HER2) ძლიერი ექსპრე-

ნაშალი	მიღების გზა	არასასურველი მოვლენები	მნიშვნელოვანი წმალთმოქმედების ურთიერთქმედება	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
ტრასტუზუ-მაბი	ინტრავენური	კარდიომიოპათია, ინფუზიით განპირობებული ცხელება, ფილტვის ტოქსიკურობა, თავის ტკივილი, გულისრევა, ღებინება, ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში – ნეიტროპენია		მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, პერიფერიული სისხლის სურათი, ინფუზიის რეაქციასთან ასოცირებული ფილტვის ტოქსიკურობა	ემბრიო-ფეტალური ტოქსიკურობა
რიტუქსიმაბი	ინტრავენური	ინფუზიისას ფატალური რეაქციების განვითარება, სიმსივნის ლიზისის სინდრომი, კანისა და ლორწოვანის მხრივი რეაქციები, პროგრესული მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია	ცისპლატინი	ინფუზიისას სასიცოცხლო ნიშნები, სიმსივნის ლიზისის სინდრომის ლაბორატორიული კვლევა	B ჰეპატიტის ფატალური რეაქტივაცია, რეაქციების პრევენციის მიზნით აუცილებელია პრემედიკაცია
ბევაციზუ-მაბი	ინტრავენური	ჰიპერტენზია, კუჭ-ნაწლავის პერფორაცია, პროტეინურია, ჭრილობის შეხორცების პრობლემები, სისხლდენა		არტერიული წნევა, შარდში ცილის არსებობა, სისხლდენის ნიშნები და სიმპტომები	თავი შეიკავეთ ქირურგიული პროცედურებისგან
ცეტუქსიმაბი	ინტრავენური	გამონაყარი კანზე, ელექტროლიტების დაკარგვა, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, ფალარათი		ელექტროლიტები, ინფუზიისას სასიცოცხლო ნიშნები	ინფუზიის წინ პრემედიკაცია, გამონაყარი გაიგივებულია მომატებულ პასუხთან

სურათი 46.28

მონოკლონური ანტისხეულები

სია. HER2-ის გაძლიერებული ექსპრესია აღინიშნება, აგრეთვე, კუჭისა და გასტროეზოფაგური სიმსივნეების დროს. ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულის, *ტრასტუზუმაბის* სამიზნე HER2 ზრდის რეცეპტორის უჯრედგარეთა დომენია. მას შინაგანი თიროზინკინაზული აქტივობა ახასიათებს [შენიშვნა: უჯრედის ზრდას ან დაყოფას სულ მცირე 50 თიროზინ კინაზა შუამდგომლობს, სასიგნალო ცილების ფოსფორილირების გზით. ჯერ კიდევ აუხსნელი მექანიზმით, ისინი გავლენას ახდენს მრავალი სიმსივნის განვითარებაზე].

1. მოქმედების მექანიზმი: *ტრასტუზუმაბი* უკავშირდება სარძევე ჯირკვლისა და კუჭის კიბოს, აგრეთვე, გასტროეზოფაგალურ ქსოვილებში ლოკალიზებული რეცეპტორების HER2-ის უბნებს და აინჰიბირებს იმ უჯრედების პროლიფერაციას, რომლებსაც HER2 ცილის გაძლიერებული ექსპრესია აღენიშნებათ. აქედან გამომდინარე, მცირდება *5-ფაზაში* მყოფი უჯრედების რაოდენობა. HER2-თან შეკავშირების გამო, *ტრასტუზუმაბი* აინჰიბირებს სიგნალის გადაცემას, ინვესს ანტისხეულ-დამოკიდებულ ტოქსიკურობას და ხელს უშლის HER2-ის გამოთავისუფლებას.

2. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ტრასტუზუმაბთან* დაკავშირებული ყველაზე სერიოზული ტოქსიკურობაა გულის შეგუბებითი უემარისობა. ანტრაციკლინებთან ერთად

გამოყენებისას ტოქსიკურობა უფრო მძიმდება. განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო პრეპარატის დანიშვნისას პაციენტებში, რომლებსაც გულის დისფუნქცია აღენიშნებათ.

ბ. რიტუქსიმაბი

რიტუქსიმაბი კიბოს სამკურნალოდ გამოყენებული პირველი მონოკლონური ანტისხეულია. იგი გენეტიკური ინჟინერიით შექმნილი ქიმერული მონოკლონური ანტისხეულია და ნორმალური და ავთვისებიანი B ლიმფოციტების ზედაპირზე ლოკალიზებული CD20 ანტიგენის საწინააღმდეგოდ არის მიმართული. CD20 გარკვეულ ფუნქციას ასრულებს უჯრედული ციკლის ინიცირებისა და დიფერენციაციის გააქტიურების პროცესში. არაჰოჯკინის ლიმფომის შემთხვევაში CD20 ანტიგენი ძვლის ტვინის უჯრედების გარდა, თითქმის ყველა B-უჯრედში ექსპრესირდება. *რიტუქსიმაბი* ლიმფომის, ქრონიკული ლიმფოციური ლეიკემიისა და რევმატოიდული ართრიტის ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა.

1. მოქმედების მექანიზმი: *რიტუქსიმაბის* Fab დომენი B ლიმფოციტებზე არსებულ CD20 ანტიგენს უკავშირდება, ხოლო მისი Fc დომენი კი განაპირობებს იმუნურ ეფექტორულ ფუნქციას – აინდუცირებს კომპლემენტს და B უჯრედების ანტისხეულ-დამოკიდებულ, უჯრედ-განპირობებულ ციტოტოქსიკურობას. ჩვეულებრივ, *რიტუქსიმაბი* სიმსივნის საწინააღმდეგო სხვა საშუალებებთან ერთად გამოიყენება, მაგ.: *ციკლოფოსფამიდთან*, *დოქსორუბიცინთან*, *ვინკრისტინთან* (*ონკოვინი*) და *პრედნიზონთან* (CHOP) კომბინაციაში.

2. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: მძიმე არასასურველი რეაქციები შეიძლება ფატალურად დასრულდეს. *რიტუქსიმაბის* გამოყენება აუცილებელია ხანგრძლივი ინფუზიის სახით. შესაძლოა, განვითარდეს ჰიპოტენზია, ბრონქოსპაზმი და ანგიოედემა. ცხელება თან ახლავს პირველ ინფუზიას (განსაკუთრებით ნეოპლაზიური უჯრედების ცირკულაციის მაღალი დონის შემთხვევაში), ვინაიდან, კომპლემენტის სწრაფი აქტივაცია იწვევს სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი-α-ს, აგრეთვე, ინტერლეიკინების გამოთავისუფლებას. *დიფენჰიდრამინით*, *აცეტამინოფენითა* და კორტიკოსტეროიდებით წინასწარი მკურნალობა ამცირებს ინფუზიით განპირობებულ პრობლემებს. სიმსივნის ლიზის სინდრომი აღინიშნება *რიტუქსიმაბის* პირველი დოზის მიღებიდან 24 საათის განმავლობაში. აღნიშნული სინდრომისას ვლინდება ჰიპერკალემია, ჰიპოკალცემია, ჰიპერურიკემია, ჰიპერფოსფატაზემია (ალკალაინ ფოსფატაზას ძალზე მაღალი მაჩვენებელი სისხლში) და თირკმელების მწვავე უკმარისობა, რის გამოც შესაძლოა, საჭირო გახდეს დიალიზი.

გ. ბევაციზუმები

მონოკლონური ანტისხეული *ბევაციზუმები* ინტრავენური ანტიანგიოგენური საშუალებაა. *ბევაციზუმები* მეტასტაზირებული კოლორექტალური სიმსივნეების სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატია და *5-ფტორურაცილზე* დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის კურსთან ერთად ინიშნება. იგი უკავშირდება სისხლძარღვების ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორს და აჩერებს ახალი სისხლძარღვების ფორმირებას (ნეოვასკულარიზაცია). ახალი სისხლძარღვების გარეშე სიმსივნური წარმონაქმნი ვერ იღებს ზრდისა და პროლიფერაციისთვის აუცილებელ ჟანგბადსა და საკვებს.

დ. ცეტუქსიმები და პანიტუმუმები

ცეტუქსიმები კიდევ ერთი ქიმერული მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება და ინიშნება KRAS ველური ტიპის მეტასტაზირებული კოლორექტალური, აგრეთვე, თავისა და კისრის სიმსივნეების შემთხვევაში [შენიშვნა: KRAS არის RAS ცილის ფორმაა, რომელიც პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის მედიატორია]. *ცეტუქსიმების* სამიზნეა ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორები, რომლებიც სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზეა ლოკალიზებული. მისი ანტინეოპლაზური ეფექტი სიმსივნური უჯრედების ზრდის შეფერხებაში მდგომარეობს. *ცეტუქსიმები, პანიტუმუმები* და იმავე რეცეპტორებზე მოქმედი სხვა პრეპარატები იწვევს აკნესმაგვარ გამონაყარს. გამონაყარის გაძიება მკურნალობის მიმართ დადებით პასუხზე მიუთითებს.

IX. პლატინის კოორდინაციული კომპლექსები

ა. ცისპლატინი, კარბოპლატინი და ოქსიპლატინი

ცისპლატინი სიმსივნის სანაიალმდეგოდ გამოყენებული პლატინასთან შეკავშირებული პირველი კომპლექსია. იგი ძალზე ტოქსიკურია, ამიტომ შეიქმნა *კარბოპლატინი*. ამ პრეპარატებს მსგავსი მოქმედების მექანიზმი გააჩნია, თუმცა, მათ ძალზე განსხვავებული ძალა, ფარმაკოკინეტიკა, განაწილების თავისებურება და დოზა-დამოკიდებული ტოქსიკურობა ახასიათებს (*სურათი 46.29*). სხივურ თერაპიასთან და სხვა ქიმიოთერაპიული საშუალებებთან ერთად გამოყენებისას *ცისპლატინი* ავლენს სინერგისტულ ციტოტოქსიკურობას. მკერძის სიმსივნეების სამკურნალოდ (მაგ.: სათესლე ჯირკვლის მეტასტაზირებული კარცინომა) იგი ფართოდ გამოიყენება *ვინბლასტინთან* და *ბლეომიცინთან* ერთად, საკვერცხის კარცინომის დროს ინიშნება *ციკლოფოსფამიდთან* ერთად, ხოლო შარდის ბუშტის კარცინომის სამკურნალოდ კი რეკომენდებული *ცისპლატინით* მონოთერაპია. *ცისპლატინით* მკურნალობისას აუცილებელია ადეკვატური ჰიდრატაცია და თუ შეუძ-

ნამალი	მიღების გზა	არასასურველი მოქმედება	მნიშვნელოვანი ნამალთშორისი ურთიერთქმედება	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
ცისპლატინი	ინტრავენური, ინტრაპერიტონე- ალური, ინტრაარ- ტერიული	ნეიროტოქსიკურობა, მიე- ლოსუპრესია, ოტოტოქსიკუ- რობა, გულისრევა, ღებინება, ელექტროლიტების დაკარგ- ვა, ინფუზიასთან დაკავშირე- ბული რეაქციები, ნეფროტო- ქსიკურობა	ანტიკონვულსან- ტები	სისხლის საერთო ანალიზი, სრული მეტაბოლური სპე- ქტრი, ელექტრო- ლიტები, სმენა	საჭიროა აგრე- სიული პრე- და პოსტჰიდრატაცია, გულისრევისა და ღებინების მაღალი სიხშირე
კარბოპლატინი	ინტრავენური, ინტრაპერიტონე- ალური, ინტრაარ- ტერიული	მიელოსუპრესია, ნეიროტო- ქსიკურობა, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	ამინოგლიკოზიდები	სისხლის საერთო ანალიზი	დოზის გამოთვლა მრუდის ქვეშ ფართობის (AUC) მიხედვით
ოქსალი- პლატინი	ინტრავენური	ნეიროტოქსიკურობა, ინფუ- ზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, გულისრევა, ღებინება, ჰეპატოტოქსიკუ- რობა, მიელოსუპრესია	ვარფარინი	სისხლის საერთო ანალიზი, ნევრო- ლოგიური ფუნ- ქცია, ღვიძლის ფუნქცია	სიცივესთან დაკავშირებული და კუმულაციური პერიფერიული ნეიროპათია

სურათი 46.29

პლატინის კომპლექსური პრეპარატები.

ლებელია ამ პირობის დაცვა მაშინ ინიშნება კარბოპლატინი. კარბოპლატინი თირკმელების დისფუნქციის, ან ნეირო- და ოტოტოქსიკურობის მიმართ მიდრეკილების შემთხვევაშიც გა-
მოიყენება. ოქსალიპლატინი კარბოპლატინის მსგავსია და კო-
ლორექტალური სიმსივნის სამკურნალოდ ინიშნება.

1. მოქმედების მექანიზმი: ნამალთა ამ ჯგუფის მოქმედე-
ბის მექანიზმი მაალკილირებელი პრეპარატების მსგავსია. პლაზმაში ქლორის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში ცი-
სპლატინი წარმოდგენილია ნეიტრალური სახით. იგი შედის
უჯრედში და ქლორის დაბალი კონცენტრაციის პირობებ-
ში კარგავს ქლორს, შემდეგ უკავშირდება ღმმ-ის გუანინის
და წარმოქმნის ჯვარედინ კავშირებს ჯაჭვებს შორის და
ჯაჭვის შიგნით. მისი ციტოტოქსიკური ეფექტი ღმმ-ის რე-
პლიკაციისა და რნმ-ის სინთეზის პოლიმერიზაციის ინჰიბი-
რებაში მდგომარეობს. ისინი ციტოტოქსიკურად მოქმედებს
უჯრედული ციკლის ნებისმიერ ფაზაში, თუმცა მათ მიმართ
უფრო მეტად მგრძნობიარეა G₁ და S-ფაზები.

2. ფარმაკოკინეტიკა: აღნიშნული ჯგუფის პრეპარატები ინ-
ტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება. საკვერცხის კი-
ბოს დროს ცისპლატინი და კარბოპლატინი ინტრაპერიტო-
ნეალურად ინიშნება, სხვა ორგანოების პერფუზიისათვის
კი ინტრაარტერიულად. ნამლის მაღალი კონცენტრაცია
აღინიშნება ღვიძლის, თირკმელების, ნაწლავების, სათესლე
ჯირკვლებისა და საკვერცხის უჯრედებში, მაგრამ მისი და-
ბალი კონცენტრაცია იქმნება თავ-ზურგტვინის სითხეში.
ექსკრეცია ძირითადად თირკმლისმიერია.

3. არასასურველი მოვლენები: ცისპლატინის მიღებიდან მინიმუმ 1 საათის შემდეგ იწყება ძლიერი, შეუჩერებელი ლებინება, რომელიც შეიძლება გაგრძელდეს 5 დღის განმავლობაში. ამის გამო აუცილებელია პრემედიკაცია ლებინების სანინააღმდეგო საშუალებებით. დოზა-დამოკიდებული ნეფროტოქსიკურობა (რომელიც მოიცავს დისტალურ კლანკილ და შემკრებ მილაკებს) ტოქსიკურობის ძირითადი გამოვლინებაა. აღნიშნული ტოქსიკურობის შემცირება შესაძლებელია ძლიერი ჰიდრატაციით. ტოქსიკურობის სხვა გამოვლინებებია ოტოტოქსიკურობა, სმენის მაღალი სიხშირის დაქვეითება და ტინიტუსი. ცისპლატინისგან განსხვავებით კარბოპლატინი იწვევს მხოლოდ გულისრევასა და ლებინებას. იგი იშვიათად იწვევს ნეფრო-, ნეირო- ან ოტოტოქსიკურობას. მიელოსუპრესია მისი დოზა-დამოკიდებული ტოქსიკურობაა. ოქსალიპლატინს ახასიათებს განსხვავებული გვერდითი მოვლენები – სიცივესთან ასოცირებული პერიფერიული ნეიროპათია, რომელიც ჩვეულებრივ, თვითგანკურნებადია 72 საათის განმავლობაში. შესაძლოა, ასევე აღინიშნებოდეს მიელოსუპრესია და კუმულაციური პერიფერიული ნეიროპათია, აღწერილია ჰეპატოტოქსიკურობაც. აღნიშნული ჯგუფის პრეპარატებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს სხვადასხვა ინტენსივობის ალერგიული რეაქციები: კანზე გამონაყარიდან – ანაფილაქსიამდე.



X. ტოპოიზომერაზას ინჰიბიტორები

აღნიშნული ჯგუფის პრეპარატები აინჰიბირებს ფერმენტ ტოპოიზომერაზას, რის გამოც ამცირებს დნმ-ის სუპერსპირალიზაციას (სურათი 46.30).

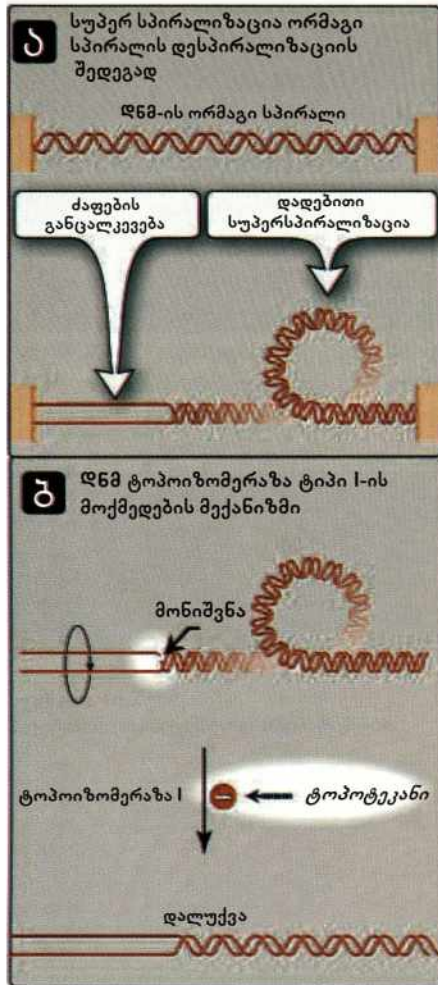
ა. კამპტოთეკინები

კამპტოთეკინები მცენარეული ალკალოიდებია. ისინი გამოყოფილია ჩინური ხისგან – კამპტოთეკისგან. *ირინოტეკანი* და *ტოპოტეკანი* კამპტოთეკინის ნახევრად სინთეზური ნაწარმებია. *ტოპოტეკანი* გამოიყენება საკვერცხის მეტასტაზირე-

ნაშალი	მიღების გზა	არასასურველი მოვლენები	მნიშვნელოვანი ნაშალთშორისი ურთიერთქმედება	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
<i>ირინოტეკანი</i>	ინტრავენური	ფაღარათი, მიელოსუპრესია, გულისრევა, ლებინება	CYP3A4 სუბსტრატები	სისხლის საერთო ანალიზი, ელექტროლიტები	მწვავე და გვიანი ფაღარათი (სიცოცხლისთვის საშიში)
<i>ტოპოტეკანი</i>	ინტრავენური, პერორალური	მიელოსუპრესია, გულისრევა, ლებინება	P-გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორები (PO)	სისხლის საერთო ანალიზი	ფაღარათი აღინიშნება პერორალური მიღებისას
<i>ეტოპოსიდი</i>	ინტრავენური, პერორალური	მიელოსუპრესია, ჰიპოტენზია, ალოპეცია, გულისრევა, ლებინება		სისხლის საერთო ანალიზი	შესაძლოა გამოიწვიოს მერადი სიმსივნის განვითარება (ლეიკემიები)

სურათი 46.30

ტოპოიზომერაზას ინჰიბიტორები



სურათი 46.31

ტიპი I დნმ ტოპოიზომერაზას მოქმედების მექანიზმი.

ბული კიბოს პირველადი მკურნალობის წარუმატებლობის შემთხვევაში, აგრეთვე, ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს. კოლორექტალური კარცინომის სამკურნალოდ *ირინოტეკანი 5-ფტორურაცილთან* და *ლეიკოვორინთან* ერთად გამოიყენება.

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ტოპოიზომერაზას ინჰიბიტორები სპეციფიკურია 5-ფაზის მიმართ. ისინი აინჰიბირებს ადამიანის უჯრედების დნმ-ის რეპლიკაციისთვის აუცილებელ ფერმენტს, ტოპოიზომერაზა I-ს (სურათი 46.31). აქტიური მეტაბოლიტი (SN-38) 1000-ჯერ უფრო ეფექტურად აინჰიბირებს ტოპოიზომერაზა I-ს, ვიდრე *ირინოტეკანი*. ტოპოიზომერაზები იწვევს დნმ-ის სპირალის შექცევად გახსნას ერთჯაჭვიან ფორმად.
- 2. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** *ტოპოტეკანის* დოზის შემზღუდავი ყველაზე ტოქსიკური გამოვლინებაა ძვლის ტვინის სუპრესია და მასთან ასოცირებული ნეიტროპენია. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია სისხლის საერთო ანალიზის ხშირი კონტროლი. მიელოსუპრესიის უნარი *ირინოტეკანსაც* ახასიათებს. მკურნალობის პერიოდში შეიძლება გამოვლინდეს საკმაოდ მძიმედ მიმდინარე ფალარათი (როგორც მწვავედ ისე, მოგვიანებით), რომელიც საჭიროებს ინფუზიის დროს *ატროპინის* გამოყენებას, ან ინფუზიის მომდევნო დღეებში *ლოპერამიდის* მაღალი დოზებით მკურნალობას.

ბ. ეტოპოსიდი

ეტოპოსიდი მცენარეული ალკალოიდის – პოდოფილოტოქსინის ნახევრადსინთეზური ნაწარმია. იგი ყინავს უჯრედებს უჯრედული ციკლის გვიანი S-ფაზიდან G₂ ფაზამდე. *ეტოპოსიდის* მთავარი სამიზნეა ტოპოიზომერაზა II. პრეპარატი უკავშირდება ფერმენტ-დნმ-ის კომპლექსს და ინარჩუნებს მას გარდამავალ, გახლეჩად ფორმაში, რითიც ხელს უწყობს ორმაგი ჯაჭვის შეუქცევად განწყვეტას (სურათი 46.32). *ეტოპოსიდის* ძირითადი კლინიკური ჩვენებაა ფილტვის კიბო, თუმცა იგი *ბლეომიცინთან* და *ცისპლატინთან* ერთად სათესლე ჯირკვლის კარცინომის დროსაც გამოიყენება. *ეტოპოსიდი* ინტრავენურად და ორალურად ინიშნება. *ეტოპოსიდის* ძირითადი ტოქსიკურობაა მიელოსუპრესია (პირველადი ლეიკოპენია), რაც მისი დოზის შემზღუდავი ფაქტორია.

XI. თიროზინ კინაზის ინჰიბიტორები

თიროზინკინაზები ფერმენტების ოჯახია, რომელიც მონაწილეობს უჯრედის რამოდენიმე მეტად მნიშვნელოვანი პროცესის განხორციელებაში, როგორებიც არის სიგნალის გადაცემა და უჯრედის დაყოფა. დღეისთვის ხელმისაწვდომია თიროზინკინაზის მრავალი ინჰიბიტორი და ისინი ფართოდ გამოიყენება სიმ-

სივრცის სამკურნალოდ (სურათი 46.33). ქვემოთ განხილულია უფრო ხშირად გამოყენებული პრეპარატები.

ა. იმატინიბი, დასატიინიბი და ნილოტინიბი

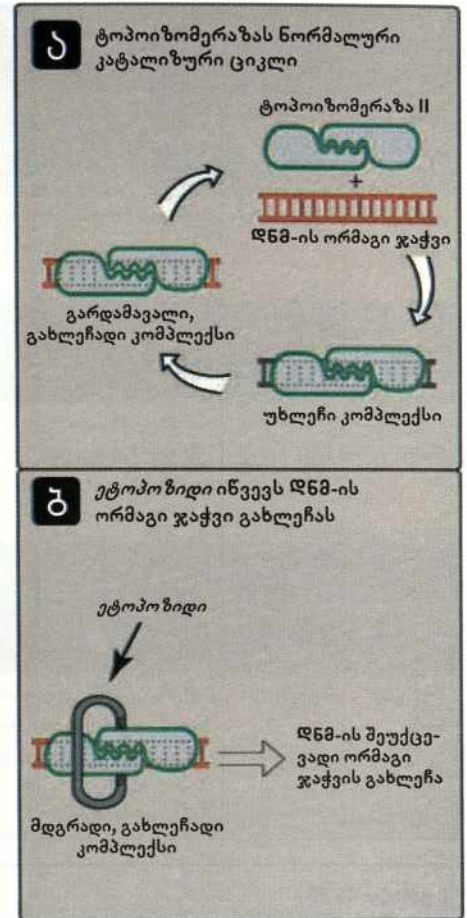
იმატინიბის მესილატი მოიხმარება ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სტრომალური სიმსივნეების სამკურნალოდ. იგი სიგნალის გადაცემის ინჰიბიტორია და სიმსივნის თიროზინკინაზული აქტივობის დათრგუნვის მიზნით გამოიყენება. ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის დროს თითქმის ყველა ლეიკემიური უჯრედი შეიცავს დერეგულირებულ BCR-ABL კინაზას. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სტრომალური სიმსივნეების დროს თიროზინკინაზას არარეგულირებადი ექსპრესია ასოცირებულია ზრდის ფაქტორთან. იმატინიბი უკავშირდება "კინაზას ჯიბეს" და ხელს უშლის სუბსტრატის მოლეკულაზე თიროზინის ფორსფორილირებას, შესაბამისად, აინჰიბირებს უჯრედის პროლიფერაციის შემდეგ ეტაპებს. ნილოტინიბი და დასატიინიბი ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებია. ხელმისაწვდომია ნებისმიერი მათგანის ორალური ფორმა. ისინი იწვევს მნიშვნელოვან ტოქსიკურობას, როგორცაა სითხის შეკავება და QT ინტერვალის გახანგრძლივება (სურათი 46.33).

ბ. ერლოტინიბი

ერლოტინიბი ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის თიროზინკინაზული რეცეპტორის ინჰიბიტორია. იგი ორალურად გამოიყენება ფილტვის არანვრილუჯრედოვანი კიბოსა და პანკრეასის კიბოს დროს. ორალური მიღების შემდეგ ერლოტინიბი კარგად შეიწოვება და ლვიძლის CYP3A4 იზოფერმენტების მიერ ინტენსიურად მეტაბოლიზდება. მისი ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენებია ფაღარათი, გულისრევა, აკნეს მსგავსი გამონაყარი კანზე და ოკულარული პრობლემები. იშვიათი, მაგრამ პოტენციურად ფატალური არასასურველი მოვლენაა ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება, რომელიც ვლინდება სუნთქვის მწვავე უკმარისობითა და ხველებით.

გ. სორაფენიბი და სუნიტინიბი

სორაფენიბი და სუნიტინიბი ორალურად მისაღები სერინ/თრეონინისა და თიროზინკინაზას ინჰიბიტორებია. ისინი ძირითადად თირკმელების კარცინომის დროს გამოიყენება. სორაფენიბი ჰეპატოცელულური კარცინომის სამკურნალო სტრატეგიის ერთ-ერთი კომპონენტია. სუნიტინიბი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სტრომული და პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების დროს ინიშნება. აღნიშნული პრეპარატების სამიზნეა უჯრედის ზედაპირის კინაზები, რომლებიც მონაწილეობს სიმსივნის სასიგნალო სისტემებში, ანგიოგენეზსა და აპოპტოზში, აქედან გამომდინარე, ისინი აფერხებს სიმსივნის ზრდის პროცესს. მათი არასასურველი მოვლენებია ფაღარა-



სურათი 46.32

ეტოპოზიდის მოქმედების მექანიზმი.

ნაშალი	მიღების გზა	არასასურველი მოქმედება	მნიშვნელოვანი ნაშალთშორისი ურთიერთქმედება	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
იმეტი- ნიბი	ორალური	მიელოსუპრესია, სითხის შეკავება, გულის შეგუბებითი უკმარისობა	CYP3A4 სუბსტრატები, ვარფარინი	სისხლის საერთო ანალიზი, BCR-ABL	გულის უკმარისობის განვითარების მონიტორინგი
დასატი- ნიბი	ორალური	მიელოსუპრესია, სითხის შეკავება, ფაღარათი	CYP3A4 სუბსტრატები, მარილმჟავას სეკრეციის დამაქვეითებელი საშუალებები	სისხლის საერთო ანალიზი, BCR-ABL, ელექტროლიტები	QT ინტერვალის გაზან-გრძლივება
ნილოტი- ნიბი	ორალური	მიელოსუპრესია, QT ინტერვალის გაზანგრძლივება, ჰეპატოტოქსიკურობა	CYP3A4 სუბსტრატები, მარილმჟავას სეკრეციის დამაქვეითებელი საშუალებები	სისხლის საერთო ანალიზი, BCR-ABL, ელექტროლიტები	QT ინტერვალის გაზან-გრძლივება, მიიღება უზმოდ (ცარიელ კუჭზე)
ერლოტი- ნიბი	ორალური	გამონაყარი, ფილტვების ინტერსტიციული დაავადება, ჰეპატოტოქსიკურობა	CYP3A4 სუბსტრატები, მარილმჟავას სეკრეციის დამაქვეითებელი საშუალებები, ვარფარინი	სრული მეტაბოლური სპექტრი	გამონაყარი ვითარდება გაძლიერებული პასუხისას
სორაფე- ნიბი	ორალური	ჰიპერტენზია, „ხელებისა და ფეხების“ სინდრომი, გამონაყარი ფაღარათი, დაღლილობა	CYP3A4 ინდუქტორები, ვარფარინი	არტერიული წნევა, სრული მეტაბოლური სპექტრი	ჭრილობის შეხორცების გართულება, გულის მხრივ ცვლილებები
სუნითი- ნიბი	ორალური	ჰიპერტენზია, „ხელებისა და ფეხების“ სინდრომი, გამონაყარი ფაღარათი, დაღლილობა, ჰეპატოტოქსიკურობა, ჰიპოთირეოიდიზმი	CYP3A4 სუბსტრატები	არტერიული წნევა, სრული მეტაბოლური სპექტრი, თირეო-ტროპული ჰორმონი	გულის უკმარისობის განვითარების მონიტორინგი

სურათი 46.33

თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები.

თი, დაღლილობა, „ხელებისა და ფეხების“ სინდრომი და ჰიპერტენზია.

XII. სხვადასხვა საშუალება**ა. პროკარბაზინი**

პროკარბაზინი ჰოჯკინის დაავადებისა და სხვა სიმსივნეების სამკურნალოდ გამოიყენება. ორალური მიღების შემდეგ პროკარბაზინი თანაბრად ნაწილდება პლაზმასა და თავ-ზურ-გტვინის სითხეში. ციტოტოქსიკური მოქმედების განსახორციელებლად (დნმ-ის, რნმ-ისა და ცილების სინთეზის ინჰიბირება) მან ჟანგვითი რეაქციების სერიები უნდა გაიაროს. მშობელი წამალი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა. მისი ძირითადი არასასურველი მოვლენაა ძვლის ტვინის სუპრესია, თუმცა, ხშირია, აგრეთვე, გულისრევა, ლებინება და ფაღარათი. პროკარბაზინი ნეიროტოქსიკურია და იწვევს მთელ რიგ სიმპტომებს – ძლიანობიდან – ჰალუცინაციებსა და პარესთეზიამდე. იგი აინჰიბირებს მონოამინოოქსიდაზას და შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰიპერტენზიული კრიზი, ამიტომ დაუშვებელია თირამინით მდიდარი საკვების მიღება (მაგალითად, შებოლილი ყველი, ლუდი და ღვინო).

ნო). ალკოჰოლის მიღება იწვევს დისულფირამის მსგავს რეაქციას. *პროკარბაზინს* ახასიათებს როგორც მუტაგენური ისე, ტერატოგენული ეფექტები. მკურნალობის ფონზე შესაძლოა, განვითარდეს არალიმფოციტური ლეიკემია.

ბ. ასპარაგინაზა და პეგასპარგაზა

ზოგიერთი სიმსივნური უჯრედი საკმარისი რაოდენობით ვერ ასინთეზირებს ზრდისა და ფუნქციონირებისთვის საჭირო ამინომჟავებს, ამიტომ მათ ასპარაგინის გარეგანი წყარო ესაჭიროება. *L-ასპარაგინაზა* და მისი პეგილირებული პრეპარატი *პეგასპარგაზა* ასპარაგინის ასპარტატის მჟავად და ამონიუმად დეამინირების კატალიზატორებია. აქედან გამომდინარე, ისინი სიმსივნურ უჯრედებს ართმევს ცილების სინთეზისთვის აუცილებელ ამინომჟავებს. ქიმიოთერაპიისთვის გამოყენებული ფერმენტის ფორმა მიღებულია ბაქტერიისგან. *L-ასპარაგინაზა* ინიშნება *ვინკრისტინთან* და *პრედნიზონთან* კომბინირებულად ბავშვებში მწვავე ლიმფოციტური ლეიკემიის სამკურნალოდ. *L-ასპარაგინაზა* ფერმენტია და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფერმენტების ზემოქმედებით იშლება, ამიტომ ორგანიზმში შეჰყავთ ინტრავენურად, ან კუნთებში.

ტოქსიკურობა მოიცავს ალერგიულ რეაქციებს (ვინაიდან ის უცხო ცილაა), სისხლის შემადედეგელი ფაქტორების დაქვეითებას, ლეიქოსის პათოლოგიებს, პანკრეატიტს, კრუნჩხვებსა და კომას (ამონიუმის ტოქსიკურობის გამო).

გ. ინტერფერონები

ადამიანის ინტერფერონები ბიოლოგიური პასუხის მოდიფიცირებას განაპირობებს. ანტიგენურობის მიხედვით ისინი სამ ტიპად იყოფა α , β , და γ . α ინტერფერონები უპირატესად ლეიკოციტებშია, მაშინ როდესაც β გამომუშავდება შემაერთებელი ქსოვილების ფიბრობლასტებში, ხოლო γ ინტერფერონები კი T ლიმფოციტებში. რეკომბინანტული ღწმ-ის ტექნოლოგიები ბაქტერიის მიერ სუფთა ინტერფერონის დიდი რაოდენობით გამომუშავების საშუალებას იძლევა. სიმსივნური პროცესების სამკურნალოდ ინტერფერონის ორი ძირითადი ტიპი გამოიყენება – *ინტერფერონ- α -2a* და *2b*. *ინტერფერონ- α -2a* გამოიყენება ბუსუსოვან-უჯრედოვანი ლეიკემიის, ქრონიკული მიელობლასტური ლეიკემიისა და შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომთან (შიდს) ასოცირებული კაპომის სარკომის დროს. *ინტერფერონ- α -2b* მოიხმარება ბუსუსოვან-უჯრედოვანი ლეიკემიის, მელანომის, შიდს-თან ასოცირებული კაპომის სარკომისა და ფოლიკულური ლიმფომის სამკურნალოდ. ინტერფერონები ურთიერთქმედებს სხვა უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებულ რეცეპტორებთან. შეკავშირებული ინტერფერონები არც ინტერნალიზდება და არც დეგრადირდება. ინტერფერონის შეკავშირების შედეგად აღიძვრება უჯრედშიდა რთული რეაქციების სერიები – ფერმენტების სინთეზი, უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვა, მაკროფა-

ნაშალი	მიღების გზა	არასასურველი ეფექტები	მნიშვნელოვანი ნაშალთშორისი უარყოფითი ეფექტები	მონიტორინგის პარამეტრები	შენიშვნა
აბირატერონის აცეტატი	ორალური	ჰიპერტენზია, სითხის შეკავება, ფალარათი, ნამოხურება, ჰეპატო- ტოქსიკურობა	CYP2D6 სუბსტრატები	პროსტატ-სპეციფი- კური ანტიგენი, არტე- რიული წნევა, ღვიძლის ფუნქციური ტესტები	ინიშნება პრედნიზონთან ერთად, უზმოდ (მზიერ კუჭზე, საკვების მიღე- ბამდე) 2-ჯერ დღეში
ენზალუტა- მიდი	ორალური	ასთენია/დაღლილობა, სითხის შეკავება, ნამოხურება, სახსრე- ბის/კუნთების ტიკივილი	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 სუბსტრა- ტები, გემზიფროზილი	პროსტატ-სპეციფიკუ- რი ანტიგენი	კრუნჩხვა, მიიღება დღეში ერთხელ

სურათი 46.34

სხვადასხვა ქიმიოთერაპიული საშუალებების დახასიათება

გების გააქტიურება და ლიმფოციტების ციტოტოქსიკურობის ზრდა. მიუხედავად ამისა, ინტერფერონების ციტოტოქსიკური მექანიზმი ცნობილი არ არის. კუნთში და კანქვეშა ინექციის სახით გამოყენების შემდეგ ინტერფერონები კარგად შეიწოვება. ხელმისაწვდომია ინტერფერონ- α -2b-ს ინტრავენური ფორმაც. ინტერფერონები მინიმალურად მეტაბოლიზდება ღვიძლში. ისინი ექვემდებარება გლომერულურ ფილტრაციას, ხოლო რეაბსორბციის დროს კი იშლება. აღნიშნული პრეპარატებისთვის დამახასიათებელია გრიპის მსგავსი სიმპტომები და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება. აღწერილია ასევე სუიციდის მცდელობა და კრუნჩხვები.

დ. აბირატერონის აცეტატი

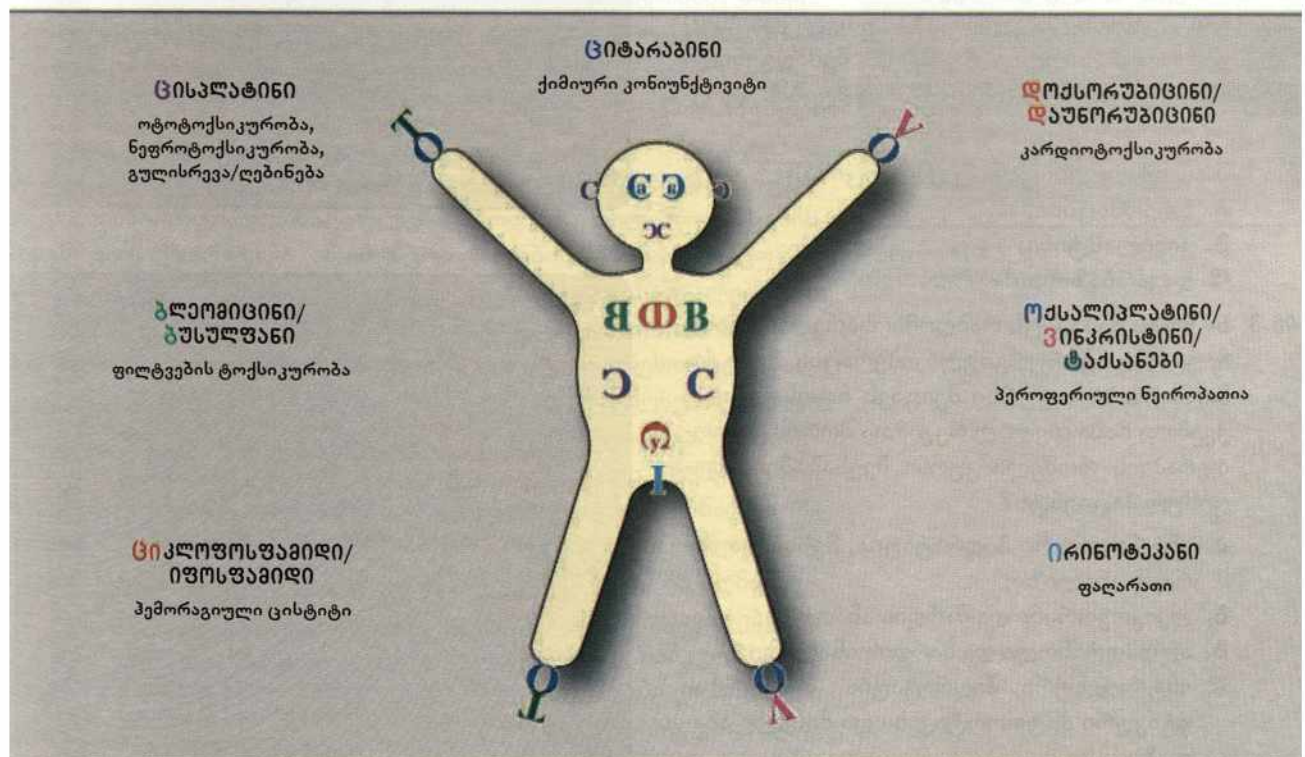
აბირატერონის აცეტატი ორალურად ინიშნება მეტასტაზირებული, კასტრაცია-რეზისტენტული პროსტატის კიბოს სამკურნალოდ (სურათი 46.34). CYP17 ფერმენტის (ფერმენტი, რომელიც საჭიროა ანდროგენების სინთეზისთვის) დათრგუნვისა და ტესტოსტერონის სინთეზის დაქვეითების მიზნით, აბირატერონის აცეტატი პრედნიზონთან ერთად ინიშნება (პრედნიზონი ინიშნება CYP17 ინჰიბირებასთან ასოცირებული მინერალკორტიკოიდების სიჭარბით განპირობებული ეფექტების შესამცირებლად). აბირატერონის აცეტატმა შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰეპატოტოქსიკურობა. ჰიპერტენზიის, ჰიპოკალემიის, და სითხის შეკავების გამო საჭიროა პაციენტის გულმოდგინე მეთვალყურეობა. აბირატერონის აცეტატის ჩვეული გვერდითი მოვლენებია სახსრებისა და კუნთების დისკომფორტი, ჰიპერემია და ფალარათი.

ე. ენზალუტამიდი

ენზალუტამიდი ორალურად მიიღება და მოქმედებს ანდროგენის სასიგნალო გადაცემის გზაზე. იგი გამოიყენება მეტასტაზირებული, კასტრაცია-რეზისტენტული პროსტატის კიბოს სამკურნალოდ იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩატარდათ ქიმიოთერაპია დოცეტაქსელით. ენზალუტამიდი აინჰიბირებს

ანდროგენის დაკავშირებას ანდროგენულ რეცეპტორთან და ამგვარად აინჰიბირებს ანდროგენის რეცეპტორის ბირთვში ტრანსლოკაციასა და **DNM**-თან ურთიერთქმედებას. მისი გვერდითი მოვლენებიდან აღსანიშნავია ასთენია, წელის ტკივილი, სითხის შეკავება და კრუნჩხვების განვითარების რისკი. **ენზა-ლოტამიდი** CYP3A4-ის ძლიერი, ხოლო CYP2C9-ისა და CYP2C19-ის ზომიერი ინდუქტორია, ამიტომ მას წამალთშორისი ურთიერთქმედებები ახასიათებს.

სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობა მიმართულია დავადების განკურნების, სიცოცხლის გახანგრძლივებისა და სიმსივნით განპირობებული სიმპტომების გაუმჯობესებისკენ. მართალია, აღნიშნულმა პრეპარატებმა შესაძლოა, გამოიწვიოს სიცოცხლისთვის საშიში გვერდითი მოვლენები, თუმცა გულმოდგინე მონიტორინგის ფონზე სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალებები შესაძლოა საკმაოდ ეფექტური აღმოჩნდეს სიმსივნის სამკურნალოდ. „ქიმოთერაპიული ადამიანი“ („ქემო ადამიანი“) მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტია პრეპარატების ტოქსიკურობის დამახსოვრებისთვის (**სურათი 46.35**).



სურათი 46.35

„ქემო ადამიანი“ – ქიმოთერაპიული საშუალებების ტოქსიკურობა.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

46.1. პაციენტს აღენიშნება შარდის ბუშტის კიბო. ოპერაციამდე მას ჩაუტარდა ქიმიოთერაპიის სამი კურსი. ქვემოთ ჩამოთვლილ ტერმინთაგან რომელი აღწერს ზუსტად ამ სიტუაციის დროს გამოყენებულ ქიმიოთერაპიას?

- ა. ადიუვანტური;
- ბ. ნეოადიუვანტური;
- გ. პალიატიური;
- დ. შემანარჩუნებელი.

46.2. 45 წლის მამაკაცს ჰოჯკინის ლიმფომის სამკურნალოდ ჩაუტარდა ABVD ქიმიოთერაპია. დაგეგმილია ქიმიოთერაპიის 6 კურსი. ამჟამად იგი იტარებს მე-4 კურსს და მას დაენყო ხველება. მისი გადმოცემით ხველება პირველად დაენყო 1 კვირის წინ. მას ქოშინიც აღენიშნება. ქვემოთ ჩამოთვლილი ABVD ქიმიოთერაპიული რეჟიმის შემადგენელი რომელი წამალი იწვევს ფილტვების ტოქსიკურობას?

- ა. დოქსორუბიცინი (ადრიამიცინი);
- ბ. ბლეომიცინი;
- გ. ვინბლასტინი;
- დ. დაკარბაზინი.

46.3. 64 წლის მამაკაცს რაბდომიოსარკომის გამო ჩაუტარდა ქირურგიული ოპერაცია. მისი ქიმიოთერაპიის კურსი შეიცავს იფოსფამიდს. ქვემოთ ჩამოთვლილ რეჟიმთა შორის ქიმიოთერაპიის რომელი კურსი შეესაბამება მოცემულ პაციენტს?

- ა. ინტრავენური ჰიდრატაცია, მესნა და შარდის ანალიზი;
- ბ. ლეიკოვორინი და შარდის ანალიზი;
- გ. ალოპურინოლი და შარდის ანალიზი;
- დ. ინტრავენური ჰიდრატაცია, პროფილაქტიკური ანტიბიოტიკები და შარდის ანალიზი.

46.4. ქვემოთ ჩამოთვლილ მოვლენათა შორის რომელთან არის ასოცირებული სახეზე გამოჩენილი ცეცხლოვანი გამოყვანების გამო?

- ა. მკურნალობაზე ნეგატიური პასუხი;
- ბ. მკურნალობაზე დადებითი პასუხი;
- გ. ალერგიული რეაქცია წამალზე;
- დ. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია.

სწორი პასუხია: ბ. ქიმიოთერაპიის კურსი ჩატარდა ქირურგიულ ჩარევამდე, ამდენად მას ეწოდება ნეოადიუვანტური. ქიმიოთერაპიის ჩვენება დისემინირებული ნეოპლაზია, რომლებიც არ ექვემდებარება ქირურგიულ ჩარევას (პალიატიური ქიმიოთერაპია). ქიმიოთერაპია ასევე გამოიყენება, როგორც დამატებითი მკურნალობის მეთოდი ქირურგიული და სხივური მკურნალობის შემდეგ მიკრომეტასტაზების სანიანალმდეგოდ. ამ შემთხვევას ეწოდება ადიუვანტური თერაპია. ქირურგიულ პროცედურამდე ქიმიოთერაპიის დანიშვნა სიმსივნის ზომაში შემცირებას ემსახურება და მას ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია ეწოდება. რემისიის გახანგრძლივების მიზნით ქიმიოთერაპიული საშუალებების დაბალი დოზებით გამოყენებას შემანარჩუნებელი ქიმიოთერაპია ეწოდება.

სწორი პასუხია: ბ. ბლეომიცინის ყველაზე სერიოზული არასასურველი მოვლენაა ფილტვების ტოქსიკურობა, რომელიც იწყება ხიხინით, ხველებითა და ინფილტრაციით. პრეპარატი ფილტვის ფატალურ ფიბროზსაც იწვევს. ბლეომიცინით გამოწვეულ ფილტვის ფიბროზს „ბლეომიცინურ ფილტვს“ უწოდებენ.

სწორი პასუხია: ა. იფოსფამიდის უნიკალური ტოქსიკურობაა ჰემორაგიული ცისტითი. შარდის ბუშტის ტოქსიკურობას განაპირობებს იფოსფამიდის ტოქსიკური მეტაბოლიტები. ადეკვატური ჰიდრატაცია და მესნას (ნატრიუმის 2-მერკაპტოეთანის სულფონატი) ინტრავენური ინექცია იწვევს ტოქსიკური მეტაბოლიტების ნეიტრალიზაციას და ამგვარად ამცირებს პრობლემას. შარდის ანალიზი საჭიროა სისხლის ნითელი უჯრედების მონიტორინგის მიზნით. ლეიკოვორინი გამოიყენება მეთოტრექსატთან ან 5-ფტორურაცილთან ერთად (და არა იფოსფამიდთან ერთად). ალოპურინოლისა და იფოსფამიდის ერთად გამოყენებისას ელინდება წამალთშორის ურთიერთქმედება და ალოპურინოლი არ განაპირობებს ჰემორაგიული ცისტითის პრევენციას. ასევე არ არის საჭირო პროფილაქტიკური მიზნით ანტიბიოტიკების გამოყენება.

სწორი პასუხია: ბ. EGFR ინჰიბიტორების გამოყენებისას, როგორც არის ცეცხლოვანი ხშირად ვითარდება აკნესმაგვარი გამოჩენილი სახეზე, გულმკერდისა და ზურგის მიდამოში, აგრეთვე ხელზე. გამოჩენილი გამოვლენა კორელირებს მკურნალობაზე გაძლიერებულ პასუხთან.

I. შესავალი

ცნობილია, რომ უცხო, დამაზიანებელი მოლეკულებისგან ორგანიზმის დაცვა იმუნური სისტემის ფუნქციაა. თუმცა, ორგანოთა ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში, იმუნურმა სისტემამ შესაძლოა, საზიანო იმუნური პასუხი აღძრას, რაც გადანერგილი ქსოვილის გამოძევებას იწვევს. ქირურგიისა და ქსოვილების ზრდის ტექნოლოგიის განვითარებასთან ერთად, ორგანოებისა და ქსოვილების ტრანსპლანტაციამ რუტინული ხასიათი მიიღო (მაგ.: თირკმელები, გული, ძვლის ტვინი). გარდა ამისა, ამჟამად უკვე ხელმისაწვდომია უფრო ნატიფი, პაციენტის იმუნურ ფუნქციაზე სახიფათო გავლენის გარეშე მოქმედი ნაშლები, რომლებიც არჩევითად თრგუნავს ტრანსპლანტატის გამოძევების რეაქციას (**სურათი 47.1**). ძველი, არასელექციური მოქმედების ნაშლები თრგუნავს იმუნური სისტემის, როგორც ანტისხეულით განპირობებულ (ჰუმორულ) ისე, უჯრედულ რგოლებს, რაც ზრდის პაციენტების მიმღებლობას ინფექციების მიმართ. ამჟამად, იმუნოსუპრესიული თერაპიის ძირითად მიმართულებად მოიაზრება ლიმფოციტების ფუნქციის დათრგუნვა, ან იმუნური ცილების საწინააღმდეგო ანტისხეულების გამოყენება. იმუნოსუპრესიული საშუალებებით მონოთერაპია ასოცირებულია ძლიერ ტოქსიკურობასთან, ამიტომ ძირითადად იყენებენ რამდენიმე იმუნოსუპრესორული ნაშლის მცირე დოზის კომბინაციებს. ზოგადად, იმუნოსუპრესიული მკურნალობის რეჟიმები შედგება T ლიმფოციტების გააქტიურების სხვადასხვა დონესა და სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედი ორი ან ოთხი ნაშლისაგან [შენიშვნა: სახელმძღვანელოს ამ ნაწილში იმუნოსუპრესორული საშუალებები ძირითადად განხილულია ორგანოთა ტრანსპლანტაციასთან მიმართებაში, მაგრამ აღნიშნული პრეპარატების გამოყენება შესაძლოა სხვა დაავადებების სამკურნალოდ, მაგ.: ციკლოსპორინს ფსორიაზის სამკურნალოდ იყენებენ, სხვადასხვა მონოკლონურ ანტისხეულებს კი მრავალი დაავადების, მათ შორის, რევმატოიდული ართრიტის, გაფანტული სკლეროზის, კრონის დაავადებისა და წყლულოვანი კოლიტის სამკურნალოდ].

იმუნური გააქტიურების კასკადის განხილვა შესაძლებელია სამი სასიგნალო მოდელის მიხედვით: I სიგნალი ანტიგენის მიერ ანტიგენ-შემცველი უჯრედის ზედაპირზე არსებული T-უჯრედების CD₃ რეცეპტორის კომპლექსის გააქტიურებაა. T-უჯრედების ბოლომდე გააქტიურებისთვის მხოლოდ I სიგნალის არსებობა საკმარისი არ არის: ეს პროცესი საჭიროებს II სიგნალს, რომელ-

ციტოკინების წარმოქმნისა და ფუნქციის სელექციური ინჰიბიტორები

ბელატაცეპტი **ნაფოჯიქსი**
ევერილიმუსი **აფინიტორი, ზორტასი**
ციკლოსპორინი **ნაორალი, სანდიმგუნი**
სიროლიმუსი **რეაპამონი**
ტაკროლიმუსი **პროგრეფი**

იმუნოსუპრესიული ანტიმეტაბოლიტები

აზათიოპრინი **იმურანი**
მიკოფენოლატ მოფეტილი **ცელლეპტი**
მიკოფენოლატ ნატრიუმი **მიფორტიკი**

ანტისხეულები

ანტითიმოციტური გლობულინები **ატგამი,**
თიმოგლობულინი
ბაზილიქსიმაბი **სიმულეპტი**

ადრენოკორტიკოიდები

მეთილპრედნიზოლონი **მედროლი**
პრედნიზოლონი **ორაპრადი, კრალონი**
პრედნიზონი

სურათი 47.1
იმუნოსუპრესანტები.

ციტოკინი	მოქმედება
IL-1	• ბუნებრივი კილერების აქტივობის გაძლიერება • ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების მიზიდვა
IL-2	• ანტიგენზე მიმართული T უჯრედების პროლიფერაციის ინდუქცია • ბუნებრივი კილერების აქტივობის გაძლიერება
IFN γ	• მაკროფაგებისა და ბუნებრივი კილერების აქტივობას გაძლიერება • MHC მოლეკულების ექსპრესიის გაძლიერება • IgG_{2a} პროდუქციის გაძლიერება
TNF α	• სიმსივნის უჯრედებზე ციტოტოქსიკური ფაქტი • ანთების საპასუხო რეაქციაში ციტოკინების სეკრეციის გაზრდა

სურათი 47.2

ზოგიერთი ციტოკინის დახასიათება.
 IL – ინტერლეიკინი; IFN – ინტერფერონი;
 TNF – სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი;
 NK – ბუნებრივი „მკვლელი“ (კლერი);
 IgG – იმუნოგლობულინ G;
 MHC – ძირითადი ჰისტოთავსებადი კომპლექსი.

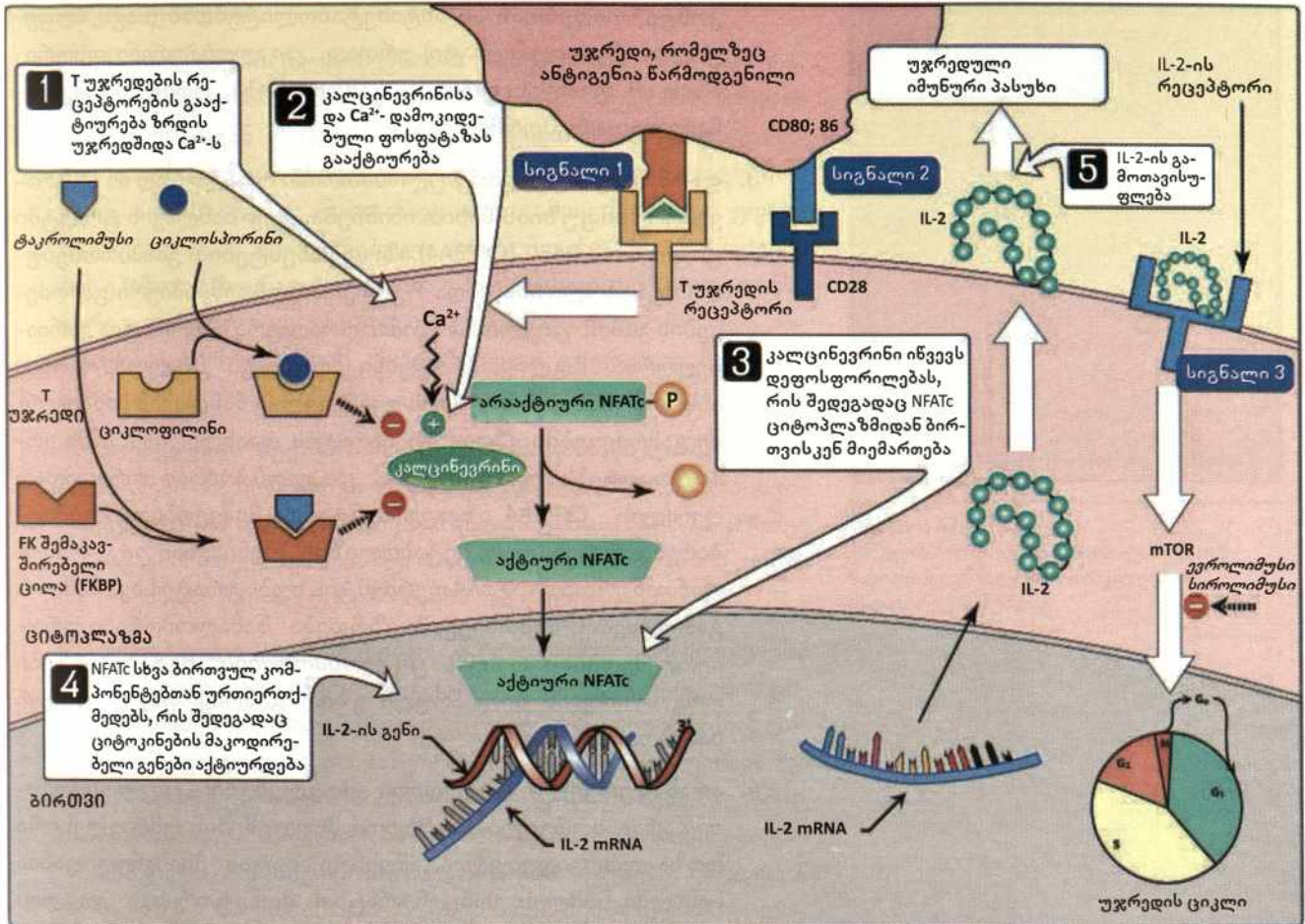
საც კოსტიმულაციასაც უწოდებენ. ის მას შემდეგ ვლინდება, რაც ანტიგენ-შემცველი უჯრედის ზედაპირზე არსებული CD80 და CD86 შეუერთდება T-უჯრედებზე ლოკალიზებულ CD28-ს. ორივე სიგნალი (როგორც I ისე, II უჯრედის) ააქტიურებს რამდენიმე უჯრედშიდა სასიგნალო ტრანსდუქციულ გზას, რომელთა შორის ერთ-ერთი კაციუმ-კალცინერინული გზაა. ამ გზების გააქტიურება იწვევს ციტოკინების (მაგ.: ინტერლეიკინ-2-ის) პროდუქციის ზრდასა და B ლიმფოციტების T-უჯრედდამოკიდებულ გააქტიურებას. ინტერლეიკინ-2 უკავშირდება T-უჯრედების ზედაპირზე ლოკალიზებულ ინტერლეიკინ-2-ის რეცეპტორს (რომელიც ცნობილია, როგორც CD25), რაც იწვევს ძუძუმწოვრების უჯრედში რაპამიციინის სამიზნე მოლეკულის (mTOR) გააქტიურებასა და T-უჯრედების პროლიფერაციისთვის აუცილებელი III სიგნალის წარმოქმნას. იმუნოსუპრესიული პრეპარატების კლასიფიკაცია ეფუძნება მოქმედების მექანიზმს: 1) ციტოკინების პროდუქციაზე ან მოქმედებაზე გავლენა; 2) უჯრედის მეტაბოლიზმის დარღვევა, რაც ლიმფოციტების პროლიფერაციას უშლის ხელს; 3) T-უჯრედების ზედაპირის მოლეკულების მახლოკირებელი მონო- და პო-ლიკლონური ანტისხეულები.

II. ციტოკინების წარმოქმნისა და ფუნქციის სელექციური ინჰიბიტორები

ციტოკინები ხსნადი, ანტიგენ-არასპეციფიკური სასიგნალო ცილებია. ისინი სხვადასხვა უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებულ რეცეპტორებს უკავშირდება. ტერმინი ციტოკინი მოიაზრებს: ინტერლეიკინებს (IL), ინტერფერონებს (IFN), სიმსივნის ნეკროზულ ფაქტორს (TNF), ტრანსფორმირებად ზრდისა და კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტორებს. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ინტერლეიკინ-2, ზრდის ფაქტორი, რომელიც ასტიმულირებს T-უჯრედების („ჰელპერების“) პროლიფერაციას. ეს უკანასკნელი კი განაპირობებს უფრო მეტი ინტერლეიკინ-2-ის, IFN γ -ისა და TNF α -ს პროდუქციას (სურათი 47.2). აღნიშნული ციტოკინები ერთობლივად ააქტიურებს ბუნებრივ „მკვლელ“ („კილერები“) უჯრედებს, მაკროფაგებსა და ციტოტოქსიკურ T ლიმფოციტებს. ნამლები, რომლებიც გავლენას ახდენს ინტერლეიკინ-2-ის აქტივობასა ან პროდუქციაზე მნიშვნელოვნად აქვეითებს იმუნურ პასუხს და, შესაბამისად, ამცირებს გადანერგილი ქსოვილის გამოძევებას. ამგვარი მოქმედების ნამლები იყოფა სამ ძირითად ჯგუფად: 1) კალცინერინის ინჰიბიტორები (ციკლოსპორინი და ტაკროლიმუსი); 2) კოსტიმულაციის მახლოკირებელი საშუალებები (ბელატასეპტი) და 3) mTOR ინჰიბიტორები (სიროლიმუსი და ევეროლიმუსი).

ა. ციკლოსპორინი

ციკლოსპორინი კალცინერინის ინჰიბიტორია. იგი ლიპო-ფილური ციკლური პოლიპეპტიდია და მიღებულია ნიადაგის სოკო Beauveria nivea-სგან.



სურათი 47.3

იმუნოსუპრესორული საშუალებების მოქმედების მექანიზმი. IL-2 – ინტერლეიკინ-2; mTOR – რაპამიციინის სამიზნე ძუძუმწოვრებში; NFATc – გააქტიურებული T უჯრედების ციტოზოლური ნუკლეარული ფაქტორი, mRNA – მესენჯერული რნმ.

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ციკლოსპორინი ჰუმორულ იმუნიტეტთან შედარებით უფრო მეტად უჯრედულ იმუნურ რეაქციებს თრგუნავს. T უჯრედებში დიფუზიის შემდეგ ციკლოსპორინი უკავშირდება ციკლოფილინს (ზოგადად მას იმუნიფილინს უწოდებენ) და წარმოქმნის კომპლექსს, რომელიც კალცინერინს უკავშირდება (სურათი 47.3). კალცინერინი პასუხისმგებელია გააქტიურებული T უჯრედის ბირთვული ფაქტორის (NFATc) დეფოსფორილებაზე, ამიტომ ციკლოსპორინ-კალცინერინული კომპლექსი ხელს უშლის ამ რეაქციის განხორციელებას, გააქტიურებული T უჯრედის ბირთვული ფაქტორი ვეღარ შედის ბირთვში და ითრგუნება ციტოკინებისა და ინტერლეიკინ 2-ის სინთეზი, ინტერლეიკინ-2 კი T ლიმფოციტების რაოდენობის გაზრდის პირველადი ქიმიური სტიმულია.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** ციკლოსპორინი თირკმელების, ღვიძლისა და გულის ალოგენური ტრანსპლანტაციის დროს გამოიყენება. ჩვეულებრივ იგი ორი, ან სამი პრეპარატისგან შემდგარი კომბინირებული სქემით ინიშნება, კორტი-

კოსტეროიდებთან ან ანტიმეტაბოლიტებთან (მაგ.: მოფეტილის მიკოფენოლატი) ერთად. ციკლოსპორინი ფსორიაზის იმ ფორმის დროსაც გამოიყენება, რომელიც მკურნალობას არ ემორჩილება.

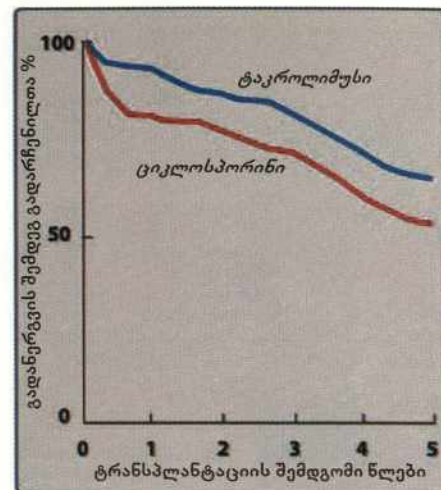
3. ფარმაკოკინეტიკა: ციკლოსპორინი ორალურად ან ინტრავენური ინფუზიის სახით ინიშნება. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ციტოქრომ P450 (CYP3A4) იზოფერმენტებით განპირობებული მეტაბოლიზმისა და P-გლიკოპროტეინისმიერი გამოძევების გამო, ციკლოსპორინის ორალური აბსორბცია ვარიაბელურია. P-გლიკოპროტეინი ზღუდავს ციკლოსპორინის აბსორბციას, პრეპარატის უკან, კვლავ ნაწლავის სანათურში გამოძევების გზით. პრეპარატის დაახლოებით 50% ერთოციტებს უკავშირდება. ციკლოსპორინი ძირითადად ღვიძლის CYP3A4 იზოფერმენტების მეშვეობით ექვემდებარება ინტენსიურ მეტაბოლიზმს [შენიშვნა: ციკლოსპორინთან ერთად CYP3A4 ფერმენტის სუბსტრატი სხვა წამლის გამოყენების შემთხვევაში იზრდება წამალთშორისი ურთიერთქმედების რისკი]. ციკლოსპორინის მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ბილიარული გზით გამოიყოფა, ფეკალურ მასებთან ერთად.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: ციკლოსპორინის არასასურველი გვერდითი მოვლენების უმრავლესობა დოზა-დამოკიდებულია. ამდენად, მეტად მნიშვნელოვანია სისხლში წამლის კონცენტრაციის მონიტორინგი. ციკლოსპორინის ყველაზე ხშირი და მნიშვნელოვანი არასასურველი მოვლენა ნეფროტოქსიკურობა, რის გამოც აუცილებელია თირკმელების ფუნქციის მონიტორინგი. ზოგჯერ ნეფროტოქსიკურობა შექცევადი ხასიათისაა და ციკლოსპორინის დოზის შემცირების შემთხვევაში, პაციენტის მდგომარეობა უმჯობესდება [შენიშვნა: ციკლოსპორინთან ერთად თირკმელების ფუნქციაზე მოქმედი სხვა პრეპარატების მიღება (მაგ.: ამინოგლიკოზიდები და ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები) ხელს უწყობს ნეფროტოქსიკურობის განვითარებას]. ჰეპატოტოქსიკურობის გამო, აუცილებელია ღვიძლის ფუნქციის პერიოდული შეფასება. ციკლოსპორინით მკურნალობისას ხშირია ინფექციური გართულებები, რომლებიც ზოგჯერ შესაძლოა, სიცოცლისთვის საშიშიც კი აღმოჩნდეს. პრევალირებს პერპესული ინფექციები და ციტომეგალოვირუსი. ძლიერი იმუნოსუპრესიის გამო, ტრანსპლანტაციის შემდგომ პერიოდში პაციენტებს შესაძლოა, განუვითარდეთ ლიმფომა. ტოქსიკურობის სხვა გამოვლინებებია ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, ჰიპერკალემია (ამ პაციენტებს არ უნდა დაენიშნოთ K^+ შემნახველი შარდმდენები), ტრემორი, ჰირსუტიზმი, გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის დარღვევა და ღრძილების ჰიპერპლაზია.

ბ. ტაკროლიმუსი

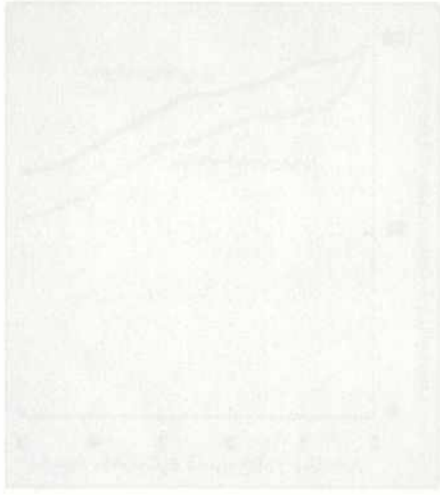
ტაკროლიმუსი კალცინევერინის კიდევ ერთი ინჰიბიტორია. იგი მაკროლიდია და მიღებულია ნიადაგის სოკო *Streptomyces tsukubaensis*-სგან. ციკლოსპორინთან შედარებით უპირატესობას ტაკროლიმუსს ანიჭებენ, რადგან მას უფრო მაღალი პოტენცია ახასიათებს, ამასთანავე იმის გამოყენებასთან უფრო ნაკლებად არის ასოცირებული ტრანსპლანტაციის გამოძევების ეპიზოდი (სურათი 47.4). მის უპირატესობაზე მეტყველებს, აგრეთვე, სტეროიდ-დამზოგავი ეფექტის არსებობა, რაც ამცირებს სტეროიდებთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენების გამოვლენის სიხშირეს.

- 1. მოქმედების მექანიზმი:** ტაკროლიმუსს ციკლოსპორინის მსგავსი იმუნოსუპრესორული ეფექტი გააჩნია, იმ განსხვავებით, რომ იგი ებმის სხვა იმუნოფილინს – FKBP-12 (FK-შემაკავშირებელი ცილა, სურათი 47.3) და წარმოქმნის კომპლექსს, რომელიც უკავშირდება კალცინევერინს.
- 2. თერაპიული გამოყენება:** ტაკროლიმუსი გამოიყენება ლეიძლისა და თირკმელების გადანერგილი ქსოვილების გამოძევების სანინალმდეგოდ (გლუკოკორტიკოიდებთან ერთად). იგი გულისა და პანკრეასის ტრანსპლანტაციისა და სტანდარტული თერაპიის არაეფექტურობის შემთხვევაშიც ინიშნება. ტაკროლიმუსის მაღალმოქმედებით დერმატიტის საშუალო ან მძიმე ხარისხის დროს გამოიყენება, ტრადიციული მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში.
- 3. ფარმაკოკინეტიკა:** ტაკროლიმუსი ორალურად ან ინტრავენურად ინიშნება. უპირატესობას ორალურ გზას ანიჭებენ, თუმცა, ციკლოსპორინის მსგავსად, ტაკროლიმუსის აბსორბცია არასრული და ვარიაციულია, რაც დოზის მოდიფიცირებას საჭიროებს. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ციტოქრომ P450 (CYP3A4) იზოფერმენტებით განპირობებული მეტაბოლიზმისა და P-გლიკოპროტეინისმიერი გამოძევების გამო, ტაკროლიმუსის ორალური აბსორბცია ვარიაბელურია. პრეპარატის შენოვას აქვეითებს, აგრეთვე, ცხიმებით ან ნახშირწყლებით მდიდარი საკვები. ტაკროლიმუსი და მისი მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან ძირითადად ფეკალურ მასებთან ერთად გამოიყოფა.
- 4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები:** ციკლოსპორინთან შედარებით, ტაკროლიმუსს გაცილებით ძლიერი ნეფროტოქსიკურობა და ნეიროტოქსიკურობა (ტრემორი, კრუნჩხვა და ჰალუცინაციები) ახასიათებს, თუმცა, დოზის ფრთხილი კორექტირებით შესაძლებელია ამ პრობლემის შედარებითი უვნებელყოფა. შავკანიან და ესპანურ პოპულაციაში ხშირია პოსტტრანსპლანტაციური ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტის განვითარება. სხვა ტოქსიკურობა ციკლოსპორინის მსგავსია, თუმცა, ტაკროლიმუსი არ იწვევს



სურათი 47.4

ციკლოსპორინით ან ტაკროლიმუსით 5 წლიანი მკურნალობა თირკმელების გადანერგვის შემდეგ.



ჰირსუტიზმსა და ღრძილების ჰიპერპლაზიას, მაგრამ მისი მიღების ფონზე შესაძლოა, განვითარდეს ალოპეცია. ზოგადად, ციკლოსპორინთან შედარებით, ტაკროლიმუსი ნაკლებად იწვევს ისეთ კარდიოლოგიურ პრობლემებს, როგორიც არის ჰიპერტენზია და ჰიპერლიპიდემია, თუმცა ეს ორი სიმპტომი თირკმელების ტრანსპლანტაციისას უფრო ხშირად ვითარდება. წამალთაშორისი ურთიერთქმედება ციკლოსპორინის მსგავსია.

გ. კოსტიმულაციის ბლოკატორები

ბელატაცეპტი კოსტიმულაციის მეორე თაობის ბლოკატორია. იგი რეკომბინანტული ცილაა, რომელიც იმუნური კასკადის II სიგნალზე მოქმედებს. გამოიყენება ხანგრძლივი იმუნოსუპრესორული თერაპიისთვის.

1. მოქმედების მექანიზმი: *ბელატაცეპტი* აინჰიბირებს ანტიგენ-წარმომდგენი უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებულ CD80 და CD 86-ს და ბლოკავს T ლიმფოციტების (სიგნალი 2) CD28 განპირობებულ კოსტიმულაციას. აღნიშნული მოქმედებით იგი ხელს უშლის T უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის გამახანგრძლივებელი, პროლიფერაციის ხელის შეშლას და ინტერლეიკინ-2-ის წარმოქმნის მასტიმულირებელი სიგნალის გავრცელებას.

2. თერაპიული გამოყენება: *ბელატაცეპტი* თირკმელების ტრანსპლანტაციისას გამოიყენება *ბასილიქსიმბთან*, *მიკოფენოლატ მოფეტელთან* და კორტიკოსტეროიდებთან ერთად. ციკლოსპორინისა და ტაკროლიმუსის კარდიოვასკულური, მეტაბოლური და თირკმელების ფუნქციაზე გრძელვადიანი საზიანო გავლენის თავიდან აცილების მიზნით, *ბელატაცეპტი* შესაძლოა, მოხმარებოდეს კალცინევრინის ინჰიბიტორების ნაცვლად [შენიშვნა: პირველი თაობის კოსტიმულაციის ბლოკატორი *აბატაცეპტი* გამოიყენება რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ].

3. ფარმაკოკინეტიკა: *ბელატაცეპტი* პირველი ინტრავენური შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესორული საშუალებაა, რომელსაც ორფაზიანი დოზა ახასიათებს. საწყისი მაღალი დოზის ფაზაში ის მიიღება უფრო ხშირი ინტერვალით. შემანარჩუნებელ ფაზაში დოზა მცირდება და მიიღება თვეში ერთხელ. თვითური დოზირება მეტად მოსახერხებელია იმ პაციენტებისთვის, რომელთაც უჭირთ მკურნალობის რეჟიმის დაცვა. *ბელატაცეპტის* კლირენსზე გავლენას არ ახდენს ასაკი, სქესი, რასა, თირკმელებისა ან ღვიძლის ფუნქცია.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ბელატაცეპტი* ზრდის პოსტტრანსპლანტაციური ლიმფოპროლიფერაციული დარღვევის (პტლდ) რისკს, განსაკუთრებით ცენტრალურ ნერვულ სისტემასთან მიმართებაში. ამდენად, მისი გამოყენება უკუნაჩვენებია პაციენტებში, რომელთაც

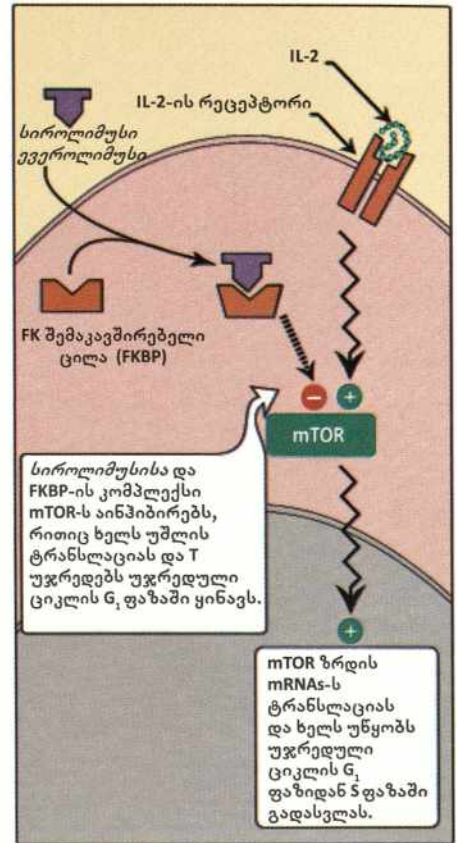
არასდროს აღენიშნებოდათ ლიმფოპროლიფერაციული და-რღვევის ყველაზე ხშირი მიზეზით – ეპშტეინ-ბარის ვირუსით ინფიცირება. ეპშტეინ-ბარის ვირუსის ექსპოზიციის დასადგენად სეროლოგიური ტიტრები მონმდება. ჩვეული გვერდითი მოვლენებია ანემია, ფალარათი, საშარდე გზების ინფექცია და შემუპება.

დ. სიროლიმუსი

სიროლიმუსი (ცნობილია, აგრეთვე, რაპამიციინის სახელ-წოდებით) მაკროლიდია, რომელიც მიღებულია ნიადაგის სოკო *Streptomyces hygroscopicus*-ის ფერმენტაციის შედეგად.

1. მოქმედების მექანიზმი: სიროლიმუსი უკავშირდება ტა-კროლიმუსის სამიზნე ციტოპლაზმურ FK-შემაკავშირებელ გლობულინს, მაგრამ მისგან განსხვავებით არ წარმოქმნის კომპლექსს კალცინევრინთან. სიროლიმუსი უკავშირდება mTOR-ს (სერინ/თრეონინ კინაზა) და მოქმედებს III სიგნალ-ზე [შენიშვნა: TOR ცილა აუცილებელია უჯრედის მრავალი ფუნქციისთვის, მაგ.: უჯრედული ციკლის პროგრესი და ღწმ-ის აღდგენა, ამასთანავე, როგორც მარეგულირებლის როლს ასრულებს ცილების ტრანსლაციაში]. სიროლიმუსის mTOR-თან დაკავშირების შემდეგ იბლოკება T უჯრედების გადასვლა უჯრედული ციკლის G₁ ფაზიდან S ფაზაში და, შესაბამისად, ითრგუნება აღნიშნული უჯრედების პროლი-ფერაცია (სურათი 47.5). ციკლოსპორინისგან და ტაკრო-ლიმუსისგან განსხვავებით, სიროლიმუსი კი არ ამცირებს ინტერლეიკინ 2-ის პროდუქციას, არამედ აინჰიბირებს უჯრედული პასუხის განვითარებას ინტერლეიკინ-2-ზე.

2. თერაპიული გამოყენება: სიროლიმუსი გამოიყენება თი-რემელების ტრანსპლანტაციის დროს, ციკლოსპორინთან და კორტიკოსტეროიდებთან ერთად, რაც აღნიშნული პრე-პარატების მცირე დოზებით მოხმარების შესაძლებლობას იძლევა და, შესაბამისად, ამცირებს მათ ტოქსიკურ პოტენ-ციალს. სიროლიმუსის და ციკლოსპორინის კომბინაცია სინერგისტულია, რადგან სიროლიმუსი იმუნური აქტივა-ციის კასკადზე მოგვიანებით მოქმედებს. ციკლოსპორი-ნის ხანგრძლივ გამოყენებასთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენების შესამცირებლად, სიროლიმუსი ხშირად გა-მოიყენება კალცინევრინის ინჰიბიტორის მოხსნის პრო-ტოკოლის მიხედვით, იმ პაციენტებში, რომლებსაც ტრანს-პლანტაციიდან 3 თვის განმავლობაში არ აღენიშნებოდათ ტრანსპლანტაციის მოცილების რეაქცია. სიროლიმუსის ანტიპროლიფერაციული მოქმედება მეტად სასარგებლოა კარდიოლოგიაშიც, რადგან სიროლიმუსით დაფარული სტენტი ამცირებს ენდოთელური უჯრედების პროლიფე-რაციას და სისხლძარღვების რესტენოზის ინჰიბირების აღ-ბათობას.



სურათი 47.5

სიროლიმუსის და ევეროლიმუსის მოქმედების მექანიზმი. mTOR – რაპამიციინის (სიროლიმუსი) მოლეკულური სამიზნე. IL-ინტერლეიკინი, mRNA- მესენჯერული RNA.

3. ფარმაკოკინეტიკა: *ევეროლიმუსი* სწრაფად შეიწოვება, მაგრამ აბსორბციას აქვეითებს ცხიმოვანი საკვები. *ევეროლიმუსი* CYP3A4-ისა და P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატი და, შესაბამისად, მონაწილეობს ზემოთ აღწერილ წამალთ-შორის ურთიერთქმედებაში. *ევეროლიმუსი* უკავშირდება ერითროციტებს, ამდენად მეტად მნიშვნელოვანია სისხლის მონიტორინგი. *სიროლიმუსთან* შედარებით, *ევეროლიმუსს* ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს და ინიშნება დღეში ორჯერ. *ევეროლიმუსი* ზრდის *ციკლოსპორინის* კონცენტრაციას, ამიტომ მათი კომბინირებული გამოყენებისას რეკომენდებულია *ციკლოსპორინის* მცირე დოზების მოხმარება.

4. არასასურველი გვერდითი მოვლენები: *ევეროლიმუსს* *სიროლიმუსის* მსგავსი არასასურველი გვერდითი მოვლენები ახასიათებს. ამასთანავე, *ევეროლიმუსი* იწვევს ანგიოედემას, რომლის განვითარების რისკი იზრდება ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას. იზრდება, აგრეთვე, თირკმელების არტერიებისა და ვენური თრომბოზის რისკი, რაც იწვევს ტრანსპლანტატის მოცილებას ტრანსპლანტაციიდან 30 დღის განმავლობაში.

III. იმუნოსუპრესიული ანტიმეტაბოლიტები

იმუნოსუპრესიული ანტიმეტაბოლიტები კორტიკოსტეროიდებთან და კალცინევრინის ინჰიბიტორებთან (*ციკლოსპორინთან* და *ტაკროლიმუსთან*) ერთად ინიშნება.

ა. აზათიოპრინი

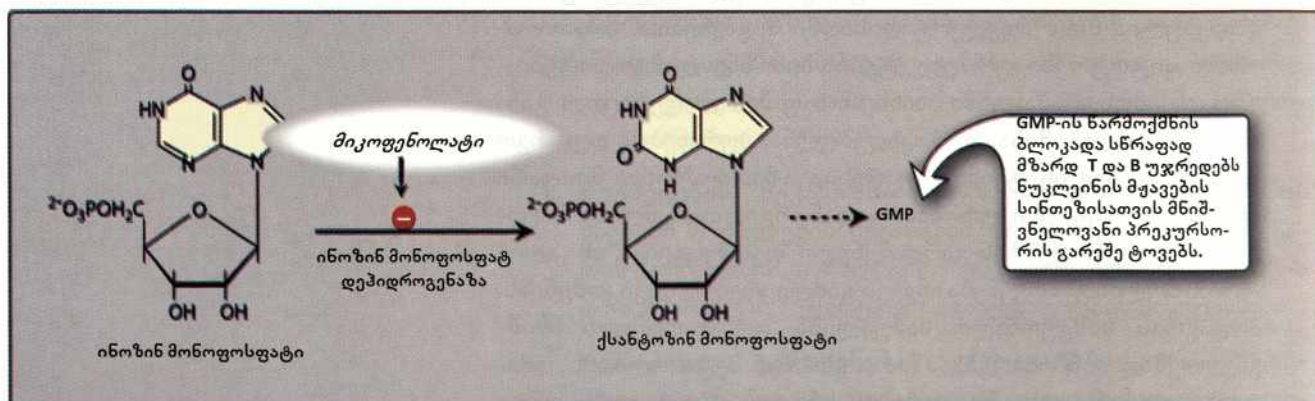
აზათიოპრინი ორგანოთა ტრანსპლანტაციის დროს პირველი ფართოდ გამოყენებული წამალია. იგი პრონამალია – თავდაპირველად *აზათიოპრინი* ნ-მერკაპტოპურინად გარდაიქმნება, შემდეგ კი შესაბამის ნუკლეოტიდად – თიოინოზინის მჟავად. *აზათიოპრინის* იმუნოსუპრესორული ეფექტი განპირობებულია მისი ნუკლეოტიდისადმი მსგავსებით. *აზათიოპრინის* ციტოტოქსიკური ეფექტების სამიზნე ლიმფოციტებია, რადგან იმუნურ პასუხში ისინი სწრაფ პროლიფერაციას განიცდის, გარდა ამისა, დამოკიდებულია პურინების დენოვო სინთეზზე. ძვლის ტვინის სუპრესია *აზათიოპრინის* მთავარი არაიმუნური ტოქსიკურობაა. გადანერგილთერკმლიან პაციენტებში ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტების ან *კლოტრიმაზოლის* გამოყენება იწვევს გაძლიერებულ ლეიკოპენიას. პოდაგრის სამკურნალო საშუალება *ალოპურინოლი* მნიშვნელოვნად აინჰიბირებს *აზათიოპრინის* მეტაბოლიზმს, ამიტომ მათი ერთად გამოყენებისას *აზათიოპრინის* დოზა უნდა შემცირდეს. *აზათიოპრინის* მიღებისას აღინიშნება გულისრევა და ღებინება (*ნ-მერკაპტოპურინის* შესახებ იხ. 46-ე თავი).

ბ. მიკოფენოლატ მოფეტილი

უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის უკეთესი პროფილის გამო (მისი გამოყენებისას იზრდება ტრანსპლანტაციის ხანგრძლივობა), *მიკოფენოლატ მოფეტილმა* ჩაანაცვლა *აზათიოპრინი*. იგი წარმატებით გამოიყენება გულის, თირკმელებისა და ღვიძლის ტრანსპლანტაციაში. ქიმიურად *მიკოფენოლატ მოფეტილი* ეთერია, ამიტომ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში იგი სწრაფად ჰიდროლიზდება და მიკოფენოლის მჟავად გარდაიქმნება. ეს უკანასკნელი ინოზინ მონოფოსფატ დეჰიდროგენაზას პოტენციური, შექცევადი, არაკონკურენტული ინჰიბიტორია. იგი ბლოკავს გუანოზინ ფოსფატის დე ნოვო ფორმირებას. ამდენად, 6-მერკაპტოპურინის მსგავსად, *მიკოფენოლატ მოფეტილიც* უკარგავს T და B ლიმფოციტებს სწრაფ პროლიფერაციისათვის აუცილებელ ნუკლეინის მჟავებს (**სურათი 47.6**) [შენიშვნა: ლიმფოციტებს არ გააჩნია პურინის სინთეზის გზა და ამდენად, დამოკიდებულია პურინის დე ნოვო წარმოქმნაზე]. ორალური მიღების შემდეგ მიკოფენოლის მჟავა სწრაფად და სრულად შეიწოვება. მისი გლუკურონიდებული მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან უპირატესად შარდთან ერთად გამოიყოფა. *მიკოფენოლატ მოფეტილის* ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენები ვლინდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, მაგ.: ფაღარათი, გულისრევა, ღებინება და მუცლის ტკივილი. *მიკოფენოლატ მოფეტილის* მაღალი დოზებით გამოყენებისას იზრდება ციტომეგალოვირუსით ინფიცირების რისკი. ანტაციდებთან, მაგნიუმთან, ალუმინთან ან *ქოლესტირამინთან* ერთად მოხმარებისას მცირდება პრეპარატის აბსორბცია.

გ. მიკოფენოლატ ნატრიუმის შემოგარსული ტაბლეტები

მიკოფენოლატ მოფეტილთან ასოცირებული კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანების შემცირების მიზნით, შემუშავდა *მიკოფენოლატ მოფეტილის* შემოგარსული ტაბლეტები, რომელიც აქტიური სუბსტანციის ხანგრძლივად გამომათავისუფლებელი ფორმულაა. ტაბლეტების მიღებისას აქტიური სუბსტანცია წვრილი ნაწლავის ნეიტრალური pH-ის პირობებში



სურათი 47.6

მიკოფენოლატის მოქმედების მექანიზმი.

გამოთავისუფლდება. მიკოფენოლატ მოფეტილის მსგავსად ეს პრეპარატიც ამცირებს ტრანსპლანტაციის გამოძევების ეპიზოდებს თირკმელების ტრანსპლანტაციის დროს. მაგრამ აღსანიშნავია, რომ ეს პრეპარატიც იწვევს მიკოფენოლატ მოფეტილის მსგავსად, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, არასასურველ მოვლენებს.

IV. ანტისხეულები

ალოტრანსპლანტაციისას ანტისხეულების გამოყენებას ცენტრალური ადგილი უჭირავს, რადგან ისინი ახანგრძლივებს ალოტრანსპლანტაციის შენარჩუნებას [შენიშვნა: ორგანოს ან ქსოვილის გადანერგვას ერთი ადამიანის ორგანიზმიდან გენეტიკურად სხვა, არაიდენტურ ინდივიდის ორგანიზმში ალოტრანსპლანტაცია ეწოდება]. ანტისხეულების მიღება შესაძლებელია ადამიანის ლიმფოიდური უჯრედებით ბოცვრების ან ცხენების იმუნიზაციის შედეგად (პოლიკლონური ან მონოკლონური ანტისხეულების წარმოება), ან კი ჰიბრიდომა ტექნოლოგიით (ანტიგენ-სპეციფიკური მონოკლონური ანტისხეულები). ჰიბრიდომა მიიღება თავის ანტისხეულების წარმომქმნელი უჯრედებისა და სიმსივნური უჯრედების შერწყმის შედეგად. შემდგომ ხდება ჰიბრიდული უჯრედების სელექცია და კლონირება და განისაზღვრება კლონების მიმართ ანტისხეულების სპეციფიკურობა. კლინიკურად საჭირო ანტისხეულების რაოდენობის მისაღებად აუცილებელია დიდი რაოდენობით სამიზნე კლონების კულტივირება. შესაძლებელია რეკომბინანტული ღწმ-ის ტექნოლოგიის გამოყენებაც, რაც გულისხმობს თავის გენის თანმიმდევრობის ნაწილის ადამიანის გენეტიკური მასალით ჩანაცვლებას და ანტისხეულების „ჰუმანიზაციის“ გზით მათი ანტიგენურობის შემცირებას. ქიმერული ან ჰუმანიზებული მონოკლონური ანტისხეულების სახელები შეიცავს ასოთა თანწყობას „ქსი“ ან „ზუ“. სუფიქსი „მაბ“ (მონოკლონური ანტისხეული) კი წამლის კატეგორიის იდენტიფიკატორია. პოლიკლონური ანტისხეულების პროდუქცია შედარებით იაფია. მაგრამ ჰომოგენური და სპეციფიკური მონოკლონური ანტისხეულებისგან განსხვავებით ისინი ვარიაბელობითა და ნაკლები სპეციფიკურობით გამოირჩევა.

ა. ანტითიმოციტური გლობულინები

ანტითიმოციტური გლობულინები პოლიკლონური ანტისხეულებია. ისინი ტრანსპლანტაციის დროს გამოიყენება ადრეული ალოტრანსპლანტაციური მოცილების პრევენციის მიზნით, ძირითადად სხვა იმუნოსუპრესორულ პრეპარატებთან ერთად. ანტისხეულები უკავშირდება მოცირკულირე T ლიმფოციტების ზედაპირს, რის შემდეგაც ვითარდება მთელი რიგი რეაქციები, მაგ.: კომპლემენტით განპირობებული დესტრუქცია, ანტისხეულ-დამოკიდებული ციტოტოქსიკურობა, აპოპტოზი და ოპსონიზაცია. ანტისხეულ-შეკავშირებული

უჯრედი ექვემდებარება ფაგოციტოზს ლვიძლსა და ელენთაში, რაც იწვევს ლიმფოპენიასა და T უჯრედით განპირობებული საპასუხო რეაქციის დაქვეითებას. ანტისხეულები ხანგრძლივი ინფუზიის სახით გამოიყენება ინტრავენურად. მათი ნახევარდაშლის პერიოდი 3-9 დღეა. ჰუმორული ანტისხეულების აქტიური მექანიზმის გამო, შესაძლებელია ამ უცხო ცილების სანინაალმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნა [შენიშვნა: ეს პრობლემა ყველაზე ნაკლებად იჩენს თავს „ჰუმანიზებული“ ანტისხეულების გამოყენებისას]. სხვა არასასურველი მოვლენებია შემცივნება, ცხელება, ლეიკოპენია და თრომბოციტოპენია, ციტომეგალოვირუსით განპირობებული, ან სხვა ვირუსული ინფექციები, აგრეთვე, გამონაყარი კანზე.

ბ. მურომონაბი – CD3 (OKT3)

მურომონაბი – CD3 მურინის (თაგვის) მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც მიმართულია უშუალოდ ადამიანის T უჯრედის CD3 ანტიგენური გლიკოპროტეინის მიმართ. *მურომონაბი* – CD3 პირველი კლინიკურად გამოყენებული მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც 1986 წელს დამტკიცდა ალოტრანსპლანტაციის გამოძევების მწვავე რეაქციის სამკურნალოდ კორტიკოსტეროიდ-რეზისტენტული თირკმელების, გულისა და ღვიძლის ალოგრაფტების დროს. მსგავსი ეფექტურობის, მაგრამ ნაკლები გვერდითი მოვლენებით მახასიათებელი უახლესი ბიოლოგიური პრეპარატების ხელმისაწვდომობის გამო, *მურომონაბი*-CD3 ამჟამად აღარ გამოიყენება.

გ. ბასილიქსუმაბი

მურინის მონოკლონური ანტისხეულები ანტიგენური თვისებითა და პლაზმაში ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით ხასიათდება. ამ უარყოფითი თვისებების თავიდან აცილების მიზნით, გენური ინჟინერიის გზით თაგვის (მურინული) ამინოჰაქსების უდიდესი ნაწილი ჩაანაცვლეს ადამიანის ამინოჰაქსებით. *ბასილიქსუმაბი* „ქიმერულია“, რადგან იგი შედგება 25% მურინის და 75% ადამიანის ცილებისგან [შენიშვნა: „ადამიანურ“ მონოკლონურ ანტისხეულებს (მაგ.: *ტრასტუზუმაბი*, რომელიც ძუძუს კიბოს სამკურნალოდ გამოიყენება; იხ. 46-ე თავი) ადამიანის ცილის უფრო გრძელი მონაკვეთით ხასიათდება]. *ბასილიქსუმაბი* თირკმელების ტრანსპლანტაციის გამოძევების მწვავე რეაქციის პროფილაქტიკისთვის გამოიყენება *ციკლოსპორინთან* და კორტიკოსტეროიდებთან ერთად. იგი არ ინიშნება ტრანსპლანტაციის გამოძევების უკვე დაწყებული პროცესის შემთხვევაში. *ბასილიქსუმაბი* ანტი-CD25 ანტისხეულია, რომელიც უკავშირდება გააქტიურებული T ლიმფოციტების ინტერლეიკინ-2 რეცეპტორის α ჯაჭვს. ამ გზით იგი უჯრედების პროლიფერაციაზე ახდენს გავლენას. აღნიშნული რეცეპტორის ბლოკირების გამო, უჯრედი მოკლებულია ნებისმიერ ანტიგენურ გამღიზიანებელზე T-უჯრედებით გან-

პირობებული საპასუხო რეაქციის უნარს. *ბასილიქსიმაბი* ინტრავენური ინფუზიის სახით ინიშნება. *ბასილიქსიმაბის* ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 7 დღეა. ჩვეულებრივ, მიიღება წამლის ორი დოზა – პირველი დოზა ტრანსპლანტაციამდე 2 საათით ადრე, ხოლო მეორე კი ოპერაციიდან 4 დღის შემდეგ. პრეპარატი, ჩვეულებრივ, კარგი ამტანობით ხასიათდება. მისი ძირითადი გვერდითი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ტოქსიკურობას უკავშირდება.

იმუნოსუპრესორული საშუალებების ძირითადი არასასურველი გვერდითი მოვლენები წარმოდგენილია **სურათზე 47.7**.

ნაგალი	მოქმედება	არასასურველი მოვლენები
ანტიგენი	ანტიტიმოციტური გლობულინები მურომონაბი-CD3 ციკლოსპორინი ტაკროლიმუსი (FK506) ბაზილიქსიმაბი სიროლიმუსი ევეროლიმუსი აზათიოპრინი მიკოფენოლატ მოფეტილი	T ლიმფოციტების დესტრუქცია T ლიმფოციტების დესტრუქცია კალცინევერინის ბლოკადა და IL-2-ის სინთეზის დათრგუნვა ბლოკავს კალცინევერინის და აინჰიბირებს IL 2-ის სინთეზს აინჰიბირებს IL 2-ის რეცეპტორს თრგუნავს ციტოკინ-სტიმულირებულ პროლიფერაციას თრგუნავს ციტოკინ-სტიმულირებულ პროლიფერაციას აინჰიბირებს პურინების სინთეზს აინჰიბირებს პურინების სინთეზს გამოხატული იმუნოსუპრესია, ცხელება, შემცირება, ცრთმეგალოვირუსული ინფექცია ციტოკინის გამოთავისუფლების სინდრომი ნეფროტოქსიკურობა, ნეიროტოქსიკურობა, პეპატოტოქსიკურობა ნეფროტოქსიკურობა, ნეიროტოქსიკურობა, დიაბეტი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციის დარღვევა ჰიპერლიპიდემია, თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია, თავის ტკივილი, გულისრევა ჰიპერლიპიდემია, შეკრულობა, ჭრილობის შეხორცების გახანგრძლივება, ანემია, ანგიოედემა ძვლის ტვინის სუპრესია, პეპატოტოქსიკურობა, თრომბოციტოპენია, ანემია, ნეოპლაზია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანება, გულისრევა, ფაღარათი, ლეიკოპენია, სიმსივნეები, ინფექციის მიმღებლობის გაზრდა

სურათი 47.7

იმუნოსუპრესანტების მოქმედების ადგილები.

IL-2 -ინტერლეიკინ-2;

NFATc – გააქტიურებული T უჯრედების ციტოზოლიური ნუკლეარული ფაქტორი;

GI – კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი.

V. კორტიკოსტეროიდები

ტრანსპლანტაციისა და სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადებების დროს იმუნოსუპრესიის მიზნით პირველად კორტიკოსტეროიდები გამოიყენეს. ტრანსპლანტაციის გამოძევების რეაქციების ეპიზოდების დროს ისინი ამჟამადაც მკურნალობის ქვაკუთხეა. ტრანსპლანტაციის დროს უპირატესად *პრედნიზონი* და *მეთილპრედნიზოლონი* ინიშნება, აუტოიმუნური პროცესების სამკურნალოდ კი *პრედნიზონი* და *პრედნიზოლონი* [შენიშვნა: ტრანსპლანტაციის დროს კორტიკოსტეროიდები ამ თავში აღრე განხილულ სხვა პრეპარატებთან ერთად გამოიყენება]. კორტიკოსტეროიდები ინიშნება მკვრივი ორგანოების ალოტრანსპლანტაციის მწვავე მოცილების პროცესის დათრგუნვის მიზნით, აგრეთვე, „ტრანსპლანტატი მასპინძლის წინააღმდეგ“ ქრონიკული დაავადების დროს. გარდა ამისა, ისინი ძალზე ეფექტურია მრავალი აუტოიმუნური მდგომარეობისას, მათ შორის რეფრაქტერული რევმატოიდული ართრიტისას, სისტემური წითელი მგლურასა და ასთმის შემთხვევებში. კორტიკოსტეროიდების იმუნოსუპრესორული მოქმედების მექანიზმი სრულად ცნობილი არ არის. ისინი უპირატესად T ლიმფოციტებზე მოქმედებს. სტეროიდები სწრაფად ამცირებს ლიმფოციტების პოპულაციას, ლიზისის ან რედი-სტრიბუციის გზით. უჯრედში შესვლის შემდეგ კორტიკოსტეროიდები უკავშირდება გლუკოკორტიკოიდულ რეცეპტორს. კომპლექსი აღწევს ბირთვში და მოქმედებს ღნმ-ის ტრანსკრიპციის პროცესზე. ისინი ანთებითი პასუხის მარეგულირებელ გენებზეც მოქმედებს. კორტიკოსტეროიდების გამოყენებისას მრავალი არასასურველი მოვლენაა მოსალოდნელი, მაგ.: ხანგრძლივად მოხმარებისას ისინი დიაბეტოგენურებია და შესაძლოა, გამოიწვიოს ჰიპერქოლესტერინემია, კატარაქტა, ოსტეოპოროზი და ჰიპერტენზია. შესაბამისად, ალოტრანსპლანტაციის შენარჩუნებისას, მთელი ძალისხმევა მიმართულია სტეროიდების გამოყენების მთლიანად შეზღუდვის ან შემცირებისკენ.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

47.1. სამი თვის წინ 45 წლის მამაკაცს თირკმელების გადანერგვის შემდეგ დაენიშნა მეთილპრედნიზოლონი, ციკლოსპორინი და მიკოფენოლატ მოფეტილი. ამჯერად მას მომეტებული აქვს კრეატინინის დონე, რაც, სავარაუდოდ, ტრანსპლანტატის მოცილებას უნდა მიუთითებდეს. მკურნალობის ქვემოთ ჩამოთვლილ რეჟიმთაგან რომელია მისთვის მისაღები?

- ა. პრედნიზონის დოზის გაზრდა;
- ბ. ჰემოდიალიზი;
- გ. ბოცვრის ანტითიმოციტური გლობულინით მკურნალობა;
- დ. სიროლიმუსით მკურნალობა;
- ე. აზათიოპრინით მკურნალობა.

47.2. ქვემოთ ჩამოთვლილი იმუნოსუპრესანტების კომბინაციებიდან რომელი არ არის რაციონალური?

- ა. ბასილიქსიმაბი, ბელატაცეპტი, მიკოფენოლატის მოფეტილი და პრედნიზონი;
- ბ. თიოგლობულინი, ციკლოსპორინი, აზათიოპრინი და პრედნიზონი;
- გ. ტაკროლიმუსი, მიკოფენოლატის მოფეტილი და პრედნიზონი;
- დ. ტაკროლიმუსი, ციკლოსპორინი და პრედნიზონი;
- ე. ტაკროლიმუსი, სიროლიმუსი და პრედნიზონი.

47.3. ტრანსპლანტატის გამოძევების რეაქციის საწინააღმდეგო წამლებიდან რომელი ინვესსიის პიპერლიპიდემიას?

- ა. აზათიოპრინი;
- ბ. ბასილიქსიმაბი;
- გ. ბელატაცეპტი;
- დ. მიკოფენოლატ მოფეტილი;
- ე. სიროლიმუსი.

სწორი პასუხია გ. სავარაუდოდ, ამ პაციენტს თირკმელების ტრანსპლანტატის მოცილების მწვავე რეაქცია აღენიშნება. ასეთ შემთხვევაში ყველაზე ეფექტურია ანტისხეულების დანიშვნა. პრედნიზონის დოზის გაზრდაც ეფექტურია, თუმცა არ არის საკმარისი მოცილების რეაქციის სამკურნალოდ. სიროლიმუსი ციკლოსპორინთან ერთად ეფექტურია თირკმელების ტრანსპლანტატის რეაქციის პროფილაქტიკისთვის, მაგრამ უკვე განვითარებული ეპიზოდის დროს მისი ეფექტურობა დაბალია. გარდა ამისა, სიროლიმუსისა და ციკლოსპორინის კომბინაცია გაცილებით ნეფროტოქსიკურია, ვიდრე მხოლოდ ციკლოსპორინის გამოყენება. აზათიოპრინი მიკოფენოლატზე უპირატესობით არ ხასიათდება.

სწორი პასუხია დ. ტაკროლიმუსი და ციკლოსპორინი კალცინევრინის ინჰიბიტორებია და მოქმედების ერთი და იმავე მექანიზმით ხასიათდება. იმუნოსუპრესორული საშუალებების რეჟიმში სინერგისტულად უნდა მოქმედებდეს T-უჯრედების აქტივაციის კასკადზე. და ბოლოს, ციკლოსპორინი და ტაკროლიმუსი ორივე ძლიერი ნეფროტოქსიკური საშუალებაა და მათი კომბინირებული გამოყენება ზიანს აყენებს პაციენტს.

სწორი პასუხია ე. პაციენტებს, რომლებიც იღებენ სიროლიმუსს ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების დონის მომატება აღენიშნებათ, რისთვისაც მათ სტატინები ენიშნებათ. პასუხებში მოცემულ სხვა არც ერთ წამალს მსგავსი გვერდითი მოვლენა არ ახასიათებს.

47.4. T გააქტიურებულ ლიმფოციტებში რომელი ნაშთი აინჰიბირებს კალცინერინს?

- ა. ბასილიქსუმაბი;
- ბ. ტაკროლიმუსი;
- გ. პრედნიზონი;
- დ. სიროლიმუსი;
- ე. მიკოფენოლატ მოფეტილი.

სწორი პასუხია ბ. ტაკროლიმუსი უკავშირდება FKBP-12-ს, აინჰიბირებს კალცინერინს და კასკადში ხელს უშლის IL-2 სინთეზსა და T ლიმფოციტების პროლიფერაციას. ბასილიქსუმაბიც ხელს უშლის T ლიმფოციტების პროლიფერაციას, მაგრამ იგი IL-2 რეცეპტორის CD25 უბანს არ უკავშირდება. პრედნიზონი სპეციფიკურობით არ გამოირჩევა, რადგან T ლიმფოციტებთან ერთად B ლიმფოციტების პროლიფერაციასაც უშლის ხელს. სიროლიმუსი FKBP-12-ს უკავშირდება, მაგრამ კალცინერინს არ აინჰიბირებს. მიკოფენოლატ მოფეტილის იმუნოსუპრესიული მოქმედება მონოფოსფატ დეჰიდროგენაზას დათრგუნვაა, ეს კი უჯრედში ქმნის ნუკლეინის მჟავების სინთეზისთვის აუცილებელი კომპონენტის, გუანოზინის დეფიციტს.

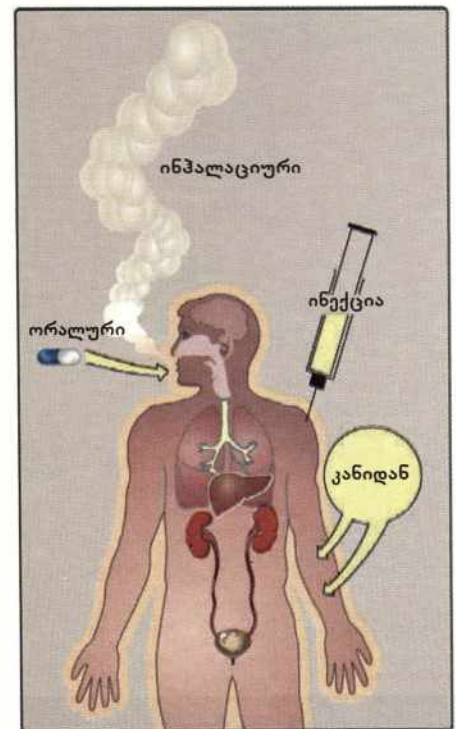
კლინიკური ტოქსიკოლოგია

დაუნ სოლე

48

I. შესავალი

ათასწლეულების განმავლობაში შხამები და ტოქსიკოლოგია ჩანსულია ადამიანის გამოცდილების ქსოვილში. ჰომეროსმა და არისტოტელემ ისრის შხამი აღწერეს; სოკრატე კონიოს შხამით დასაჯეს; კლეოპატრამ თვითმკვლელობისთვის აფრიკული კობრა გამოიყენა; შესაძლოა, რომის იმპერიის დამხობას ტყვეით მონამვლამ შეუწყო ხელი; მერლინ მონრო, ელვის პრესლი და ჰით ლედჯერი წამლების დოზის გადაჭარბებით დაიღუპნენ. ტოქსინები სხვადასხვა გზით გამოიყენება: ინჰალაციურად, ინტრანაზალურად, ორალურად, ინექციის სახით და კანიდან (სურათი 48.1). ორგანიზმში ტოქსინების სამიზნეობა ცნს, ფილტვები, თირკმელები, გული, ღვიძლი, სისხლი, აგრეთვე, ორგანიზმის მუავა/ტუტე და ელექტოლიტური წონასწორობა. ტოქსიკურობის მრავალფეროვანი მექანიზმების ცოდნა გვეხმარება სხვადასხვა სახის მონამვლის კლინიკური მანიფესტაციისა და მისი მკურნალობის საფუძვლების დადგენაში. წიგნის ეს თავი ეთმობა მონამვლული პაციენტის გადაუდებელი მართვის საფუძვლების მიმოხილვას. გარდა ამისა, ამ თავში განხილულია ყველაზე გავრცელებული და საინტერესო ტოქსინები, მათი მოქმედების მექანიზმები, სხვადასხვა შხამით განპირობებული მონამვლის კლინიკური გამოვლენა და ინტოქსიკაციის კლინიკური მართვა.



სურათი 48.1

ტოქსინების ორგანიზმში შეყვანის გზები.

II. მონამვლული პაციენტის გადაუდებელი მკურნალობა

მონამვლული პაციენტის მართვის პირველი ძირითადი პრინციპია „უმკურნალე პაციენტს და არა მონამვლას“. სიცოცხლისთვის საშიშ ტოქსიკურ მოვლენებთან (მაგ.: არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი ზრდა ან დაქვეითება, სიცოცხლისთვის საშიში

IV იმუნოლოგია

ლიტერატურა

შ. აბოშვილი
მ. აბოშვილი

84



არითმია, სხეულის ტემპერატურის მატება) ერთად, თავდაპირველად, დიდი ყურადღება ეთმობა სასუნთქი გზების გამტარობის, აგრეთვე სუნთქვისა და ცირკულაციის დონის შეფასებას. ლაბორატორიული ანალიზების პასუხების მიღების შემდეგ შესაძლებელი ხდება სისხლში *აცეტამინოფენისა* და *სალიცილატის* დონეებზე, აგრეთვე, მჟავა/ტუტოვანი და ელექტროლიტური წონასწორობის დარღვევაზე მსჯელობა. ჟანგბადის მიწოდების, ვენაში კათეტერის ჩადგმისა და კარდიული მონიტორინგის დანიშვნის შემდეგ, მენტალური სტატუსის დარღვევის „კომა კოკტილი“ ენიშნება (სადიაგნოზო და სამკურნალო მიზნებით). „კომა კოკტილი“ შეიცავს: ინტრავენურ დექსტროზას – მენტალური სტატუსის დარღვევის ყველაზე ხშირი მიზეზის, ჰიპოგლიკემიის სამკურნალოდ, *ნალოქსონს* – ოპიოიდებითა და *კლონიდინით* შესაძლო მოწამვლის საწინააღმდეგოდ და *თიამინს* – ეთანოლით განპირობებული ვერნიკეს ენცეფალოპათიისათვის [შენიშვნა: ჰიპოგლიკემია ვითარდება ორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებებით, ინსულინით, მცენარე აკეთი და ეთანოლის ინტოქსიკაციის დროს].

ა. შხამის გაუვნებელყოფა

პაციენტის მდგომარეობის სტაბილიზაციის შემდეგ შხამის გაუვნებელყოფას მიმართავენ: თუ შხამი პაციენტს თვალეში მოხვდა, მაშინ თვალეები უნდა გამოირეცხოს ფიზიოლოგიური ხსნარით, ან ნეიტრალური pH-ის შემცველი გრილი წყლით, კანზე მოხვედრისას – შხამი უნდა ჩამოირეცხოს, ორალურად მიღებისას კი აუცილებელია კუჭის ამორეცხვა, ან ნაწლავების ირიგაცია (პოლიეთილენ გლიკოლის ელექტროლიტური ხსნარით), აგრეთვე, პაციენტს ეძლევა გააქტიურებული ნახშირი. ზოგიერთი შხამი გააქტიურებულ ნახშირზე არ ადსორბირდება (მაგ.: ტყვია და სხვა მძიმე მეტალები, *რკინა*, *ლითიუმი*, *კალიუმი* და *ალკოჰოლები*), ამიტომ ამ ნაერთებით მოწამვლის დროს გააქტიურებული ნახშირის გამოყენებას აზრი არა აქვს.

ბ. შხამის ელიმინაციის გაძლიერება/დაჩქარება

1. **ჰემოდიალიზი:** ზოგიერთი წამლის/ტოქსინის ელიმინაციის გასაძლიერებლად ჰემოდიალიზს იყენებენ. ჰემოდიალიზი ეფექტურია იმ შემთხვევაში, თუ: წამალი წყალში ხსნადია, არ არის შეკავშირებული პლაზმის ცილებთან და ხასიათდება მცირე განაწილების მოცულობითა და მოლეკულური წონით. ჰემოდიალიზის მეშვეობით შესაძლებელია მეთანოლის, ეთილენ გლიკოლის, სალიცილატების, *თეოფილინის*, *ფენობარბიტალისა* და *ლითიუმის* ელიმინაციის დაჩქარება.

2. **შარდის გატუტიანება:** შარდის გატუტიანება შარდის სალიცილატებისა და *ფენობარბიტალის* ელიმინაციას. ნატრიუმის ბიკარბონატის ინტრავენურად გამოიყენება. ის შარდის შარდის pH-ს, რაც განაპირობებს წამლის იონიზირებულ ფორმაში გადასვლას, წამლის იონიზირებული ნაწილი კი

ალარ რეაბსორბირდება, შარდში რჩება და თირკმლისმიერი გზით ადვილად ექსკრეტირდება. ამ შემთხვევაში შარდის pH-ის სამიზნე დონეა 7.5-8. შრატის pH კი 7.55-ს არ უნდა აღემატებოდეს.

3. მრავალდოზიანი გააქტიურებული ნახშირით მკურნალობა: მრავალდოზიანი გააქტიურებული ნახშირით მკურნალობა აძლიერებს ზოგიერთი ნამლის/ტოქსინის ელიმინაციას (მაგ.: თეოფილინის, ფენობარბიტალის, დიგოქსინის, კარბამაზეპინის, ვალპროას მჟავას). გააქტიურებული ნახშირი ნაწლავის სანთურის გასწვრივ ქმნის გრადიენტს და ნამლები მაღალი კონცენტრაციის უბნებიდან დაბალი კონცენტრაციისკენ იწყებს მოძრაობას. ეს ხელს უწყობს უკვე შეწოვილი ნამლების უკან, ნაწლავებისკენ დაბრუნებას, სადაც ისინი გააქტიურებული ნახშირის ზედაპირზე აბსორბირდება. გარდა ამისა, გააქტიურებული ნახშირი ნამლების (მაგ.: ფენიტოინის) ენტეროჰეპატურ რეცირკულაციასაც აინჰიბირებს. ნაწლავების ობსტრუქციის თავიდან აცილებისა და ნაწლავების მოძრაობის დადგენის მიზნით, გააქტიურებული ნახშირის თითოეული დოზის მიღების წინ აუცილებელია ნაწლავის ხმიანობის შემოწმება.

III. ზოგიერთი ფარმაცევტული და პროფესიული ტოქსიკურობა

ა. აცეტამინოფენი

აცეტამინოფენის ტოქსიკურობა განპირობებულია მისი ჩვეული ნორმალური მეტაბოლიზმის გზების გაჯერებით. ჩვეულებრივ, აცეტამინოფენის მეტაბოლიზმი სულფატირების, გლუკურონიდაციისა და ციტოქრომ P450 სისტემისმიერი N-ჰიდროქსილირების გზით ხორციელდება. აცეტამინოფენის დიდი რაოდენობით მიღებისას მეტაბოლიზმის პირველი ორი გზა ჯერდება და აცეტამინოფენის უფრო მეტი რაოდენობა ციტოქრომ P 450 სისტემის მიერ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება და წარმოქმნის ჰეპატოტოქსიკურ მეტაბოლიტს (N-აცეტილ-p-ბენზოქინონიმი, NAPQI). აცეტამინოფენის თერაპიული დოზით გამოყენებისას ღვიძლი წარმოქმნის გლუტათიონს, რომელიც NAPQI-ის დეტოქსიფიკაციას განაპირობებს, მაგრამ პრეპარატის მაღალი დოზებით მიღებისას გლუტათიონის მარაგი იფიტება და ჰეპატოტოქსიკური მეტაბოლიტი ალარ ნეიტრალდება. აღწერილია აცეტამინოფენის ტოქსიკურობის ოთხი ფაზა (სურათი 48.2). აცეტამინოფენის ტოქსიკურობის დროს გამოიყენება მისი ანტიდოტი N-აცეტილციკსტეინი (NAC). თავდაპირველად იგი გლუტათიონის პრეკურზორისა და გლუტათიონის ჩამნაცვლებლის ფუნქციას ასრულებს (ხელს უწყობს აცეტამინოფენის სულფატიზაციას). მოგვიანებით, კი იგი ანტიოქსიდანტის როლს ასრულებს და პაციენტის გამოჯანმრთელებაში ეხმარება. N-აცეტილციკსტეინი

ფაზა 1 (0 – 24 საათი): მადის დაკარგვა, გულისრევა, ლებინება, ზოგადი სისუსტე.

ფაზა 2 (24 – 72 საათი): მუცლის ტკივილი, ღვიძლის ფერმენტების მომატება.

ფაზა 3 (72 – 96 საათი): ღვიძლის ნეკროზი, სიყვითლე, ენცეფალოპათია, თირკმლების უკმარისობა, სიკვდილი.

ფაზა 4 (>4 დღე – 2 კვირა): სიმპტომებისა და ორგანული უკმარისობის სრული მოგვარება.

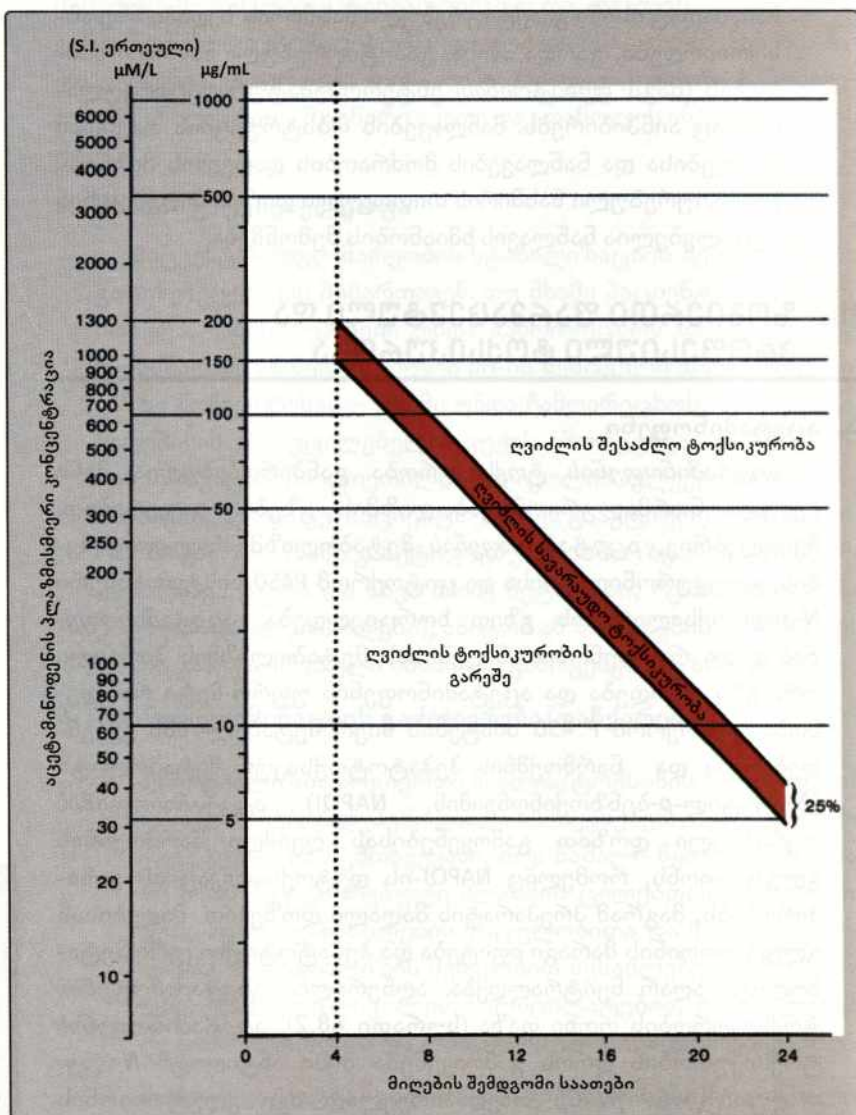
სურათი 48.2

აცეტამინოფენით მოწამვლის ფაზები.

განსაკუთრებით ეფექტურია მონამელიდან არა უგვიანეს 8-10 საათის განმავლობაში გამოყენებისას. რუმაკ-მეთიუს ნომოგრამა (სურათი 48.3) აცეტამინოფენის მიღების დროისა და მისი შრატისმიერი კონცენტრაციის მიხედვით დგება. აცეტამინოფენის ტოქსიკურობის დროს *N*-აცეტილციკსტინის დანიშვნის შესახებ გადაწყვეტილების მიღება ნომოგრამის მიხედვით ხორციელდება. ნომოგრამა იმ შემთხვევაშია დამხმარე, როდესაც კონცენტრაცია მისი მიღებიდან 4-24 საათებს პრეპარატის შორის ინტერვალშია გაზომილი.

ბ. ალკოჰოლი

1. მეთანოლი (ხის სპირტი) და ეთილენ გლიკოლი: მეთანოლს შეიცავს საქარე მინის სანმენდი სითხე და სათამაშო თვითმ-



სურათი 48.3

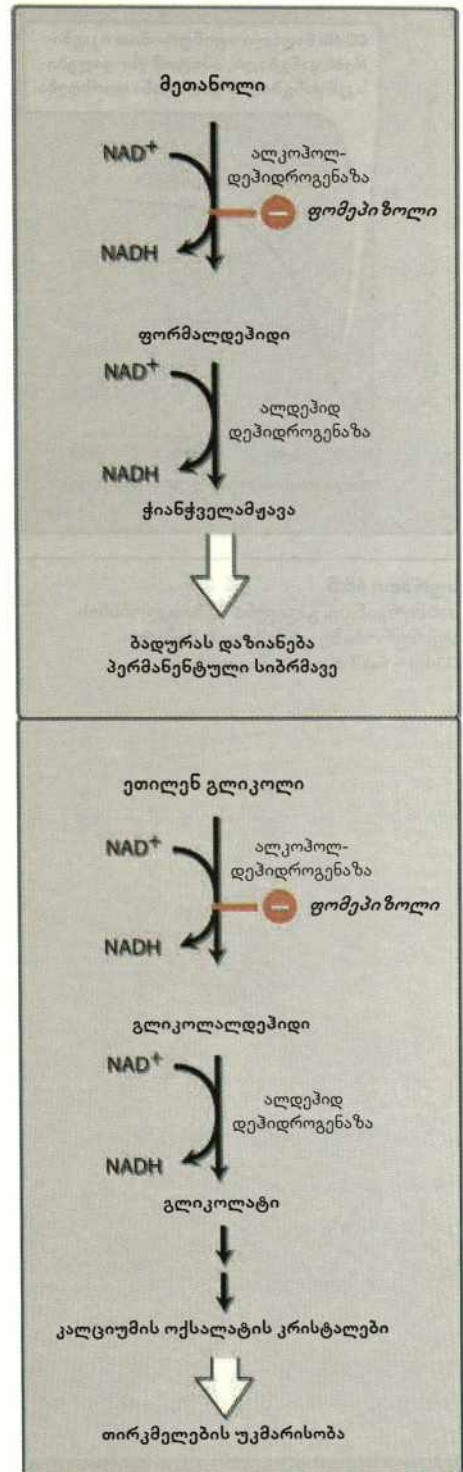
აცეტამინოფენით მონამელის ნომოგრამა (რუმაკ-მეთიუს მიხედვით). აცეტამინოფენის კონცენტრაციის დროში ცვლილება, პოტენციური ტოქსიკურობისა და ანტიდოტის გამოყენების გამოსათვლელად.

ფრინავის სანვავი, ეთილენ გლიკოლს კი რადიატორის ანტიფრიზი. ეს პირველადი სპირტები თავისთავად არატოქსიკურია და ძირითადად ცნს-ის სედაციას იწვევს. მაგრამ, დაჟანგვის შემდეგ მეთანოლი და ეთილენ გლიკოლი წარმოქმნის ტოქსიკურ ნაერთებს: მეთანოლი – ჭიანჭველამჟავას, ეთილენ გლიკოლი კი გლიკოლის, გლიოქსილისა და ოქსალის მჟავებს. ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზას ინჰიბიტორი ფორმეპიზოლი აინჰიბირებს სპირტების დაჟანგვას, ხელს უშლის დაჟანგვის ტოქსიკური პროდუქტების წარმოქმნას და ხელს უწყობს ალკოჰოლების თირკმლისმიერ ექსკრეციას (**სურათი 48.4**). უკვე წარმოქმნილი ტოქსიკური მჟავებისგან ორგანიზმის გასანმენდად ჰემოდიალიზს იყენებენ. გარდა ამისა, მონამელის დროს ამ შხამების მეტაბოლიზმის იმ გზების გამაძლიერებელი კოფაქტორებიც მოიხმარება, რომელთა შედეგადაც არატოქსიკური მეტაბოლიტები წარმოიქმნება (მეთანოლის შემთხვევაში ფოლის მჟავა, ეთილენ გლიკოლის შემთხვევაში კი თიამინი და პირიდოქსინი). მკურნალობის გარეშე დარჩენისას მეთანოლით ინტოქსიკაცია იწვევს მხედველობის დაკარგვას, აციდოზს, კრუნჩხვასა და კომას, ეთილენ გლიკოლით ინტოქსიკაცია კი, თირკმელების უკმარისობას, ჰიპოკალცემიას, მეტაბოლურ აციდოზსა და გულის უკმარისობას.

2. **იზოპროპანოლი (იზოპროპილის სპირტი):** ეს მეორადი ალკოჰოლი ფერმენტ ალკოჰოლ დეჰიდროგენაზას გავლენით აცეტონად მეტაბოლიზდება. აცეტონი კარბოქსილის მჟავებად ველარ იჟანგება და აციდემიაც აღარ ვითარდება. იზოპროპანოლი ცნს-ის დეპრესანტია (ეთანოლზე ორჯერ მეტად). იგი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტსაც აღიზიანებს. იზოპროპილის სპირტის მიღებისას ანტიდოტი არ გამოიყენება.

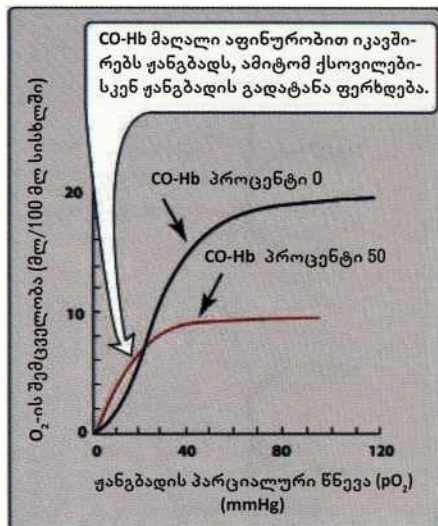
გ. ნახშირჟანგი

ნახშირჟანგი უფერო, უსუნო, გემოს არმქონე აირია. ნახშირჟანგი აღმოჩენის (დეტექტორის) გარეშე შეუძლებელია ამ აირის შეგრძნება და ამოცნობა. იგი კარბონატული პროდუქტების წვის ბუნებრივი შუალედური პროდუქტია. მისი ხშირი წყაროა ავტომობილი, ცუდად განიავებადი ლუმელი, გამათბობელი მოწყობილობა (შეშაზე და ნავთზე), ბუხარი, ნახშირის გრილი. ინჰალაციის შემდეგ ნახშირჟანგი სწრაფად უკავშირდება ჰემოგლობინს და წარმოქმნის კარბოქსიჰემოგლობინს, რომლის აფინურობა ჰემოგლობინის მიმართ მისი ჟანგბადის აფინურობაზე 230-270-ჯერ მაღალია. აქედან გამომდინარე, ჰაერში ნახშირჟანგის დაბალი კონცენტრაციის პირობებშიც კი კარბოქსიჰემოგლობინის მაღალი კონცენტრაცია ვითარდება. გარდა ამისა, შეკავშირების შემდეგ ნახშირჟანგი ზრდის ჰემოგლობინის ჟანგბადთან შემაკავშირებელი სხვა უბნების აფინურობას, ეს კი ართულებს ქსოვილების მომარაგებას ჟანგბადით (**სურათი 48.5**). სისხლში ჟანგბადის მაღალი კონ-



სურათი 48.4

მეთანოლისა და ეთილენ გლიკოლის მეტაბოლიზმი.



სურათი 48.5

ნახშირჟანგის გავლენა ჰემოგლობინის აფინურობაზე ჟანგბადის მიმართ.

CO-Hb – ნახშირჟანგჰემოგლობინი.

ცენტრაცია ცვლის კანის ფერს. ეს მოვლენა „ალუბლის ფერი კანის“ სახელით არის ცნობილი. ნახშირჟანგით ინამლებიან მისი ჩასუნთქვის, ან კი მეთილენ ქლორიდის ჩაყლაპვის შედეგად, რომელიც საღებავის სანმენდების შემადგენლობაშიც შედის. შენთვის შემდეგ მეთილენ ქლორიდი ღვიძლში მეტაბოლიზდება ციტოქრომ P450 სისტემის მეშვეობით და წარმოქმნის ნახშირჟანგს. ნახშირჟანგით მონამვლას ჰიპოქსიის სიმპტომები ახასიათებს: თავის ტკივილი, ჰაერის უკმარისობა, ძილიანობა, კონფუზია, თავბრუსხვევა. ჰიპოქსიისადმი განსაკუთრებით მგრძნობიარეა თავის ტვინი და გული. ჰაერში ნახშირჟანგის მაღალი კონცენტრაციის დაგროვება იწვევს კრუნჩხვას, კომასა და სიკვდილს. ნახშირჟანგით მონამვლული პაციენტი სასწრაფოდ უნდა მოშორდეს ნახშირჟანგის წყაროს და მას უნდა მიეცეს 100%-იანი ჟანგბადი ნილბის საშუალებით, ან ენდოტრაქეული მილით. მძიმე მონამვლის შემთხვევაში რეკომენდებულია ოქსიგენაცია ჰიპერბარულ საკანში.

დ. ციანიდი

ციანიდი ხანძრის დროს წარმოქმნილი ერთ-ერთი ტოქსიკური შუალედური პიროლიზური პროდუქტია. გარდა ამისა, ციანიდის მარილები გალვანოდაფერვაში, ჰიდროგენ ციანიდი კი ფოტოგრაფიასა და ნავთობგადამამუშავებელ მრეწველობაში გამოიყენება. ორგანიზმში შენთვის შემდეგ, ციანიდი სწრაფად უკავშირდება მეტალოფერმენტებს და აინჰიბირებს მათ. მისი ტოქსიკურობის ძირითადი მიზეზია ფერმენტ ციტოქრომ ოქსიდაზას (ციტოქრომ a₃) აქტივობის დათრგუნვა, რის გამოც ირღვევა ქსოვილოვანი სუნთქვა. აქედან გამომდინარე, ჟანგბადზე მაღალი მოთხოვნილებით მახასიათებელი ქსოვილები, როგორებიც არის თავის ტვინი და გული, ჟანგბადის არსებობის დროსაც კი განიცდის შიმშილს. ოქსიდაციური ფოსფორილებისა და ადენოზინ ტრიფოსფატის წარმოქმნის ბლოკადის გამო ადამიანი ძალზე სწრაფად კვდება. *ჰიდროქსიკობალამინი* (ვიტამინი B_{12a}) ციანიდის ყველაზე თანამედროვე ანტიდოტია. იგი ინტრავენურად გამოიყენება. *ჰიდროქსიკობალამინი* ციანიდთან შეკავშირების შემდეგ წარმოქმნის *ციანკობალამინს* (ვიტამინი B₁₂) და ციანიდით მონამვლა ჰიპოტენზიისა და მეთემოგლობინის წარმოშობის გარეშე მიმდინარეობს. ციანიდების ძველი ანტიდოტი *ნატრიუმის ნიტრიტი* ციანიდებთან ურთიერთქმედებისას წარმოქმნის ციანომეთემოგლობინსა და *ნატრიუმის თიოსულფატს*, რითიც ხელს უწყობს ნაკლებად ტოქსიკური და თირკმელების მიერ ადვილად გამომყოფი თიოციანატის პროდუქციას. ინჰალაციური ციანიდებით მონამვლის დროს არ არის სასურველი *ნატრიუმის ნიტრიტით* განპირობებული მეთემოგლობინემია, ამიტომ პაციენტებს, რომლებსაც კარბოქსიმეთემოგლობინის კონცენტრაციის 10%-ზე დაბალი მაჩვენებელი აღენიშნებათ *ნატრიუმის ნიტრიტი* არ ენიშნებათ, რადგან ასეთ შემთხვევაში მკვეთრად ქვეითდება ჰემოგლობინის ჟანგბადის მტარებელი მოცულობა.

ე. რკინა

უნინ ძალზე ხშირი იყო ბავშვების რკინით ინტოქსიკაციის შემთხვევები, მაღალი იყო სიკვდილიანობის მაჩვენებელიც. პოპულაციის განათლების დონის ამაღლებისა და რკინის პრეპარატების შეფუთვის (ადრე ლამაზად იყო შეფუთული) შეცვლის შედეგად ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში მკვეთრად შემცირდა ბავშვთა რკინით ინტოქსიკაციის სიხშირე. რკინა რენტგენოკონტრასტულია და თუ პროდუქტი ელემენტარული რკინის საკმარის რაოდენობას შეიცავს, იგი მუცლის რენტგენოგრაფიული გამოკვლევისას ჩნდება. ტოქსიკური ეფექტები 20 მგ/კგ დოზის პირობებში ვლინდება, რკინის 60 მგ/კგ. კი ლეტალური დოზაა. რკინის სხვადასხვა მარილი ელემენტური რკინის განსხვავებულ კონცენტრაციას შეიცავს (**სურათი 48.6**). ტოქსიკურობის სიმძიმის შესაფასებლად აუცილებელია პაციენტის სხეულის წონის, რკინის მარილის დოზისა და მასში ელემენტური რკინის შემცველობის ცოდნა. აუცილებელია რკინის შრატისმიერი კონცენტრაციის განსაზღვრა, რადგან 500-დან 1000-მკგ/დლ-მდე კონცენტრაციაზე მოსალოდნელია შოკი, ხოლო 1000-მდე მკგ/დლ-ზე მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მაღალია ავადობისა და ლეტალობის რისკი. რკინის მაღალი დოზის მიღებისას პაციენტს აღენიშნება გულისრევა, ღებინება და მუცლის ტკივილი. ელემენტური რკინის შემცველობის მიხედვით, ზოგ პაციენტს ლატენტური პერიოდი აღენიშნება, ზოგ შემთხვევაში კი მოწამვლა სწრაფად პროგრესირებს და მათ ეწყებათ ჰიპოვოლემია, მეტაბოლური აციდოზი, ჰიპოტენზია და კოაგულოპათია. საბოლოოდ, შესაძლოა, გამოვლინდეს ლეიქმისა და პოლისისტემური უკმარისობა, კომა, რასაც მოჰყვება სიკვდილი. რკინის სპეციფიკური ქელატორი *დეფეროქსამინი*, უკავშირდება თავისუფალ რკინას, წარმოქმნის ფერიოქსამინს, რომელიც ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. *დეფეროქსამინი* უპირატესად ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება, რადგან ბოლუს-ინექციის დროს ვითარდება ჰიპოტენზია.

ვ. ტყვია

ტყვია გარემოში ყველგან გვხვდება. მისი წყაროებია ძველი ნახატები და კედლების საღებავები, სასმელი წყალი, ინდუსტრიული ნარჩენები, საკვები და დაბინძურებული მტვერი. თუმცა, 1980 წლის შემდეგ, რაც აშშ-ში აიკრძალა ტეტრაეთილ ტყვიის შემცველი საწვავის მოხმარება, მკვეთრად შემცირდა გარემოს ორგანული ტყვიით დაბინძურება და ამჟერად, ტყვიის მარილებით ქრონიკული მოწამვლის ძირითადი მიზეზი 1978 წლამდე აშენებულ სახლებში გამოყენებული საღებავებია. ტყვიის შეწოვის ხარისხი ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით ვარირებს: მოზრდილები მიღებული დოზის 40%-ს შეიწოვენ, ბავშვები კი არაორგანული ტყვიის 40%-ს. შეწოვის შემდეგ არაორგანული ტყვია თავდაპირველად რბილ ქსოვილებში ვრცე-

შემცველობა	ელემენტური რკინა (%)
რკინის ფუშარატი	33
რკინის გლუკონატი	12
რკინის სულფატი	20

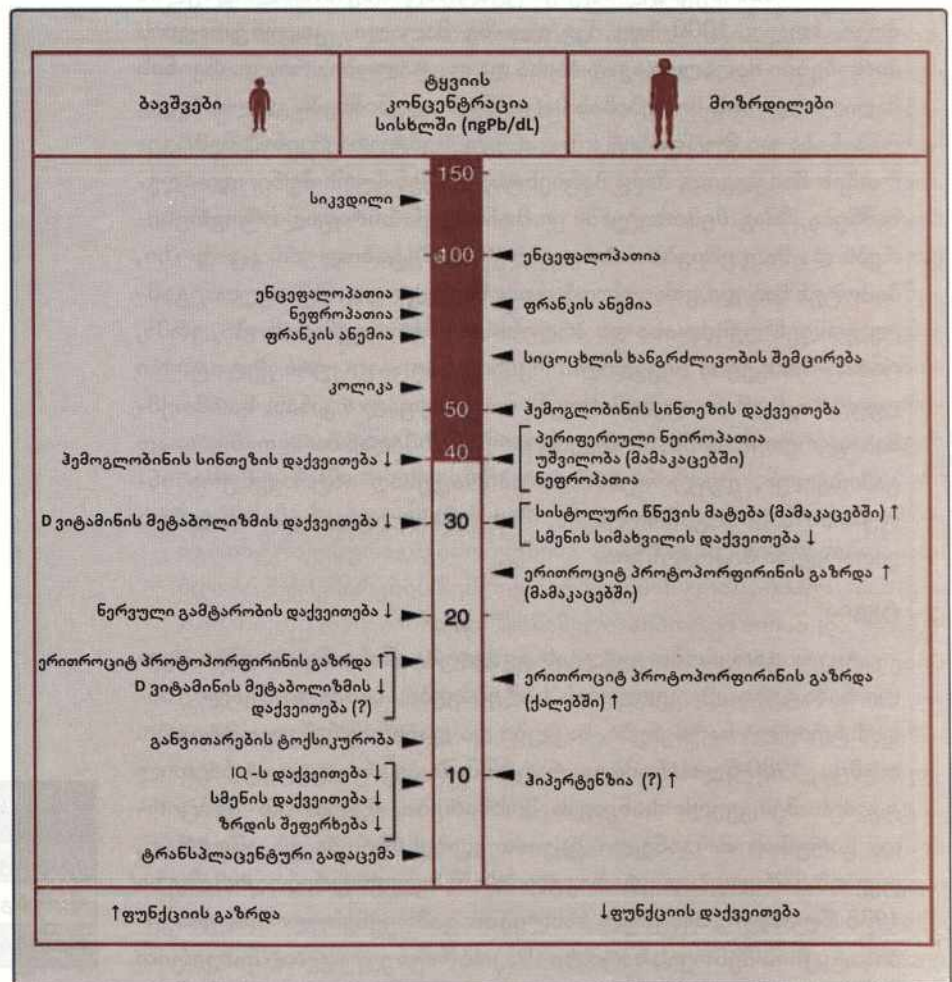
სურათი 48.6

რკინის სხვადასხვა პრეპარატი ელემენტური რკინის შემცველობა.



ლდება, შემდეგ კი ნელ-ნელა გადადის ძვალში, კბილებსა და თმებში. ძვალში ტყვია ახალი ძვლის ფორმაციას უშლის ხელს. იგი ზრდის კალციუმის ჩალაგების პროცესს ძვალში, რაც რენტგენოსკოპიურადაც ვლინდება. ტყვია რადიოკონტრასტულია და კუჭ-ნაწლავში მისი არსებობა მუცლის რენტგენოგრაფიული გამოკვლევითაც დასტურდება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი სისხლში 1-2 თვეა, მაგრამ ძვალში 20-30 წელი. ტყვიით ქრონიკული ინტოქსიკაციის დროს ზოგიერთი ქსოვილი სერიოზულად ზარალდება (სურათი 48.7).

1. **ცნს:** ტყვიის მიერ გამოწვეულ ცნს-ის მხრივ მოვლენებს, ხშირად ტყვიისმიერ ენცეფალოპათიას უწოდებენ. მისი სიმპტომებია თავის ტკივილი, კონფუზია, უძილობა, სისუსტე და კონცენტრაციის დაქვეითება. დაავადების პროგრესირება ასოცირებულია კლონურ კრუნჩხვასთან და კომასთან. ქელატებით მკურნალობის დროს ტყვიით ინტოქსიკაცია იშვიათად არის სასიკვდილო. ტყვიით გამოწვეული მოვლენები (ცნს-ის მხრივ) მოზრდილებზე მეტად ბავშვებს



სურათი 48.7

ტყვიის გავლენა ბავშვებსა და მოზრდილებზე.

ალენიშნებათ. გარდა ამისა, სისხლში ტყვიის კონცენტრაცია 5-20 მკგ/დლ ბავშვებში უსიმპტომოდ მიმდინარეობს, მაგრამ მკვეთრად აქვეითებს IQ-ს. დადგენილია, რომ აშშ-ში ბავშვთა 9%-ს სისხლში ტყვიის 10 მკგ/დლ-ზე მაღალი კონცენტრაცია ალენიშნება.

2. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი: ტყვიით მონამვლის ადრეული ნიშნებია დისკომფორტი და ყაბზობა (იშვიათად ფალარათი). უფრო მძიმე მონამვლისას პაციენტები ნაწლავების მტკივნეულ სპაზმებს უჩივიან.

3. სისხლი: ტყვია კომპლექსურ გავლენას ახდენს სისხლის შემადგენლობაზე – ამცირებს ერითროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობას, არღვევს ჰემის სინთეზს და იწვევს ჰიპოქრომულ, მიკროციტულ ანემიას. ტყვიით მონამვლის დიაგნოზის დასადგენად სისხლში ტყვიის კონცენტრაციას საზღვრავენ. 25 მკგ/დლ უფრო მაღალი კონცენტრაცია ტყვიით მონამვლაზე მიუთითებს.

ტყვიით მონამვლის სამკურნალოდ ქელატორები გამოიყენება. ბავშვებში ტყვიის 45 მკგ/დლ-ზე მაღალი, მაგრამ 70 მკგ/დლ-ზე დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში, ორალური ქელატორი, პირველი რიგის პრეპარატი *სუციმერი (დიმერკაპტოსუცინის მჟავა, DMSA)* ინიშნება. ტყვიის 70 მკგ/დლ-ზე მაღალი კონცენტრაციის, ან ენცეფალოპათიის შემთხვევებში კი, ორმაგი პარენტერული მკურნალობაა საჭირო – კუნთებში *დიმერკაპროლი* და ინტრავენურად *კალციუმ დინატრიუმ ედეტატი*. *დიმერკაპროლის* სუსპენზია მიწის თხილის (არაქისის) ზეთზეა დამზადებული, ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება მიწის თხილის მიმართ ალერგიული განწყობით მახასიათებელ პაციენტებში.

ზ. ორგანოფოსფატები და კარბამატული ინსექტიციდები

ეს ინსექტიციდები აინჰიბირებს ფერმენტ აცეტილქოლინესტერაზას, რის გამოც ჭარბად გროვდება აცეტილქოლინი. აცეტილქოლინი იწვევს, როგორც ნიკოტინურ (მიდრიაზი, ფასციკულაციები, კუნთების სისუსტე, ჰიპერტენზია) ისე, მუსკარინულ ეფექტებს (ფალარათი, შარდვა, მიოზი, ბრადიკარდია, ბრონქორეა, ლებინება, ცრემლდენა, ნერწყვდენა). კარბამატები შექცევადად უკავშირდება აცეტილქოლინესტერაზას, ორგანოფოსფატები კი შეუქცევადად, რადგან ფერმენტთან დამყარებული კავშირების „დაბერება“ ვლინდება. ნეირო-პარალიზურ აგენტებს, როგორიცაა ზარინი, ზომანი და ტაბუნი, იმავე მოქმედების მექანიზმი ახასიათებს, მაგრამ ინსექტიციდებთან შედარებით, მათი კავშირების „დაბერების“ პროცესი გაცილებით სწრაფად მიმდინარეობს. მუსკარინული მოვლენების სანინალმდეგოდ მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტი *ატროპინი* გამოიყენება, ნიკოტინური მოვლენების სანინალმდეგოდ კი ქოლინესტერაზას რეაქტივატორი *პრალიდოქსიმი*.

შსამი	ანტიდოტი
აცეტამინოფენი	N-აცეტილციკსტინი
ანტიქოლინერგული საშუალებები (ანტიჰისტამინურები და სხვ.)	ფიზოსტიგმინი
დარიზანი	სუციმერი (დიმერკაპტოსუცინის მჟავა), დიმერკაპროლი
ბენზოდიამინები	ფლუმაზენილი
ნახშირჟანგი	ჟანგბადი (ჰიპერბარული საკანი)
ციანიდი	ჰიდროქსოკობალამინი ნატრიუმის ნიტრიტი ნატრიუმის თიოსულფატი
დიგიტალისი (საგულე გლიკოზიდები)	დიგოქსინის იმუნური Fab
ჰიდროფტორის მჟავა	კალციუმი
რკინა	დეფეროქსამინი
ი ზონია ზიდი და gyromitra სოკო	პირიდოქსინი
მეთანოლი და ეთილენ გლიკოლი	ფოლემპროლი
პეპარინი	პროტამინ სულფატი
ტყვია	სუციმერი (დიმერკაპტოსუცინის მჟავა), დიმერკაპროლი, კალციუმის ორნატრიუმ ედეტატი
მეთემოგლობინემია	მეთილენის ლურჯი
ოპოიოიდეი, კლონიდინი	ნალოქსონი
ორგანოფოსფატები, ნეირო-პარალიზური აირები	ატროპინი, პრალიდოქსიმი
ვარფარინი	K ₂ ვიტამინი (ფიტონანდიონი)

სურათი 48.8
ანტიდოტები.

ორივე პრეპარატი ორგანიზმში შეჰყავთ ინტრამუსკულური ან ინტრავენური გზით.

IV. ანტიდოტები

მონამვლის სხვადასხვა სახის სამკურნალოდ სპეციფიკური ქიმიური ანტიდოტები გამოიყენება. **48.8 სურათზე** მოცემული ანტიდოტების ნუსხა სრულყოფილი არ არის.

სასწავლო კითხვები

აირჩიეთ სწორი პასუხი

48.1. დედამ 3 წლის ბიჭი გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში მიიყვანა. იგი აღნიშნავს, რომ ბოლო რამდენიმე დღის განმავლობაში ბავშვი გაუთავებლად ტირის, არ თამაშობს და არც ჭამს, აგრეთვე, მას არა აქვს რეგულარული დეფეკაცია: უფრო მეტად მიდრეკილია ყაბზობისკენ, იშვიათად კი ფალარათიც აღენიშნება, ხშირად უჩივის მუცლის ტკივილს. ამჟამად ბავშვს დაბინდული აქვს გონება, ძნელად ფხიზლდება და პერიოდულად აღენიშნება კრუნჩხვა. კლინიკისტიებმა გამორიცხეს ინფექციის, ან სხვა სამედიცინო მიზეზის არსებობა. ბავშვი თვითონ სუნთქავს და ადვილად შარდავს. ბავშვის დედის დეტალური გამოკითხვისას ირკვევა, რომ ისინი ქალაქის ძველ უბანში ცხოვრობენ, მათი სახლი 1940-იანი წლების შემდეგ არ შეკეთებულა და რომ ფანჯრებისა და კარებების გარშემო საღებავი აქერცილია. რომელი ტოქსინია ამ მძიმე ინტოქსიკაციის მიზეზი?

- ა. რკინა;
- ბ. ტყვია;
- გ. ნახშირჟანგი;
- დ. ციანიდი;
- ე. ეთილენ გლიკოლი.

სწორი პასუხია ბ. ძველ სახლებში მცხოვრებ ბავშვებში ხშირია ტყვიით მონამვლა, რადგან ადრე, კედლები იფარებოდა ტყვიის შემცველი საღებავებით. პატარები ხშირად „მიირთმევენ“ საღებავის ანაფხეკს, რის შედეგადაც შესაძლოა, სისხლში ტყვიის ძალიან მაღალი დონეც კი განვითარდეს, ეს კი იწვევს პასუხებში მოცემულ მონამვლის ნიშნებსა და სიმპტომებს, აგრეთვე, კონფუზიას, თავის ტკივილს, კომას, ყაბზობას, ნაწლავების სპაზმებსა და ანემიას. ქელატებით მკურნალობის შესაძლებლობამ შეამცირა ლეტალობის სიხშირე. რკინაც იწვევს მუცლის ტკივილს, მაგრამ რკინით ინტოქსიკაციის უფრო ხშირი სიმპტომებია ფალარათი, გულისრევა და ჰიპოვოლემია. ციანიდით მონამვლისას ოქსიდაციური ფოსფორილებისა და ადენოზინ ტრიფოსფატის ნარმოქმნის ბლოკადის გამო ლეტალური გამოსავალი ძალზე სწრაფად დგება. ამ ბავშვს კი უკვე რამდენიმე დღეა გამოუვლინდა სიმპტომები. ნახშირჟანგით მონამვლის ნიშნები, თავის ტკივილი, გულისრევა და ცნს-ის დეპრესია, ოჯახის სხვა წევრებსაც უნდა გამოვლენოდათ. ეთილენ გლიკოლი ტკბილია, ამიტომ სავარაუდოა, რომ ბავშვმა სწორედ ის დალია, მაგრამ ეთილენ გლიკოლით ინტოქსიკაცია შხამის მიღებისთანავე ვლინდება, რაც არ შეესაბამება ანამნეზს.

48.2. 41 წლის მამაკაცი გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში მიიყვანეს. იგი მუშაობს ჯიბის საათების საამქროში. თანამშრომლებმა ის საამქროში იპოვეს იატაკზე მწოლიარე, უგონო მდგომარეობაში. თანამშრომელი აღნიშნავს, რომ დილით, დაახლოებით 8 საათზე, პაციენტი წუხდა სიცივის გამო, რადგან ჰაერის ტემპერატურა იყო 32°F (0°C), ხოლო საწარმოში გამათბობელი მოწყობილობა მწყობრიდან იყო გამოსული. შუადღისას მას ასტიკვდა თავი, ეხვეოდა თავბრუ, ერეოდა გული და დაბნეულად გამოიყურებოდა. ექიმმა შენიშნა, რომ პაციენტს კანის ფერი აქვს შეცვლილი – მას ალუბლის ფერი ელფერი გადაჰყრავს. ქვემოთ ჩამოთვლილი ნაერთებიდან რომელს შეეძლო ამ სიმპტომების გამოწვევა?

- ა. ეთილენ გლიკოლი;
- ბ. ციანიდი;
- გ. აცეტამინოფენი;
- დ. ნახშირჟანგი;
- ე. მეთანოლი.

48.3. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში შემოვიდა 50 წლის ემიგრანტი მამაკაცი, რომელიც დამხმარე მუშად მუშაობს ველზე, ყანაში. იგი უჩივის ფალარათს, ცრემლდენას, ოფლიანობას, გულისრევასა და ღებინებას. პაციენტს აღენიშნება შფოთვა, გულმკერდის კუნთების ფასციკულაციები და მიოზი. რომელი ანტიდოტი უნდა გაუკეთდეს მას პირველ რიგში?

- ა. N-აცეტილცისტეინი;
- ბ. ნატრიუმის ნიტრატი;
- გ. დეფეროქსამინი;
- დ. ატროპინი;
- ე. ფომეპიზოლი.

სწორი პასუხია დ. ზოგადად, საათების დამამზადებელ და სხვა სპეციალისტებს, რომლებიც დაკავშირებულნი არიან გალვანიზაციასთან, ციანიდებით მონამვლის რისკი აღენიშნებათ, რადგან გალვანიზაციის აბაზანებისთვის ციანიდის შემცველი ინგრედიენტები გამოიყენება (მაგ.: ციანიდის კალიუმი). ამ პაციენტს ნახშირჟანგით მონამვლის ნიშნები აღენიშნება (ალუბლის ფერი კანი, თავის ტკივილი, კონფუზია, გულისრევა, თავბრუსხვევა, რომელსაც ცნობიერების დაბინდვა მოჰყვება). ანამნეზის მიხედვით შეიძლება ვიფიქროთ, რომ სიცივის გამო მან გამათბობელი გამოიყენა. ნახშირჟანგით მონამვლის დადასტურების მიზნით, სისხლში უნდა გაიზომოს კარბოქსიჰემოგლობინის კონცენტრაცია. ციანიდის დაბალი დოზით ოკუპაციური მონამვლა ცნობიერების დაბინდვით, ჰიპერემიით, თავის ტკივილითა და კონფუზიით ვლინდება. ამგვარი საამქროს მუშებს ციანიდებთან მუდმივი კონტაქტი აქვთ და ხსნარებთან შეხების შემდეგ გამონაყარი აღენიშნებათ. გარდა ამისა, ციანიდებით მონამვლისგან მწარე ნუშის სუნი შეიგრძნობა. ციანიდის არსებობის დასადასტურებლად საჭიროა არტერიულ და ვენურ სისხლში აირების გაზომვა (ვენურ მხარეს ჟანგბადის ექსტრაქციის ნაკლებობა გამოვლინდება). ეთილენ გლიკოლითა და მეთანოლით ინტოქსიკაცია ცვლის მენტალურ სტატუსს, მაგრამ ამ პაციენტის ანამნეზი არ მოიცავს ალკოჰოლური ინტოქსიკაციის სხვა ნიშნებს. აცეტამინოფენით ინტოქსიკაციას სრულად განსხვავებული ნიშნები და სიმპტომები ახასიათებს.

სწორი პასუხია დ. პაციენტს აღენიშნება ორგანოფოსფატებით (ინსექტიციდებით) მონამვლის ნიშნები, ამიტომ პირველ რიგში მას უნდა მიეცეს ატროპინი. ქოლინერგული აქტივობის ნიშნების ადვილად დასამახსოვრებლად მონოდებულის აბრევიატურა DUMBELS (დიარეა, ურინაცია, მიოზი, ბრონქორეა/ბრადიკარდია, ემეზი, ლაკრიმაცია, სალივაცია). ანტიქოლინერგულეების ანტიდოტი ატროპინი მუსკარინულ სიმპტომებს აკონტროლებს, ქოლინესთერაზას რეაქტივატორი პრალიდოქსიმი კი ნიკოტინურს, მაგ.: ფასციკულაციებს (კუნთების უნებლიე თრთოლვა). სულფიდრილური ჯგუფების დონორი N-აცეტილცისტეინი პარაცეტამოლით მონამვლისას გამოიყენება. ნატრიუმის ნიტრატი ციანიდების ძველი ანტიდოტების ნაკრების შემადგენელი ნაწილია (ნატრიუმის თიოსულფატთან ერთად). დეფეროქსამინი რკინის ქელატორია, ხოლო ფომეპიზოლი კი მეთანოლისა და ეთილენგლიკოლის ანტიდოტია.

48.4. რალაც ნაერთის მიღებიდან 18 საათის შემდეგ გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში შემოვიდა 45 წლის მამაკაცი. შემოსვლისას მას აღენიშნება ტაქიკარდია, ჰიპერტენზია, ტაქიპნოე გვერდის ტკივილი, აციდოზი, ჰიპოკალცემია და კრეტინინის მომატება. ქვემოთ ჩამოთვლილი ნაერთებიდან რომელს შეეძლო სიმპტომების გამოწვევა?

- ა. მეთანოლი;
- ბ. აცეტამინოფენი;
- გ. ეთილენ გლიკოლი;
- დ. რკინა;
- ე. ოპიოიდები.

48.5. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში შემოვიდა 27 წლის ქალი აცეტამინოფენის 500 მგ-ანი 20 ტაბლეტის მიღებიდან 6 საათის შემდეგ. აცეტამინოფენის კონცენტრაციის განსაზღვრის მიზნით, მას შემოსვლისთანავე აუღეს სისხლი, მაგრამ სისხლის ნიმუში უნდა გაიგზავნოს სხვა ლაბორატორიაში და პასუხი მხოლოდ 6 საათის შემდეგ იქნება ცნობილი. აღნიშნეთ აცეტამინოფენით ინტოქსიკაციის მართვის მომდევნო საფეხური.

- ა. მიეცით გააქტიურებული ნახშირის 50 გ;
- ბ. დაიწყეთ ემპირიული მკურნალობა *N*-აცეტილცისტეინით;
- გ. ნალოქსონის ინტრავენური ინექცია;
- დ. არაფერი გადანევიტო ანალიზის პასუხის მიღებამდე;
- ე. განსაზღვრეთ აცეტამინოფენის ტოქსიკური მეტაბოლიტის (NAPQ-ის) დონე სისხლში.

სწორი პასუხია გ. ეთილენ გლიკოლის ტოქსიკური მეტაბოლიტი განაპირობებს მეტაბოლურ აციდოზს. შარდის საერთო ანალიზით შესაძლებელია კალციუმის ოქსალატების კრისტალებს აღმოჩენა, რომლებიც იწვევს ჰიპოკალცემიასა და თირკმელების უკმარისობას. თუ პაციენტის სისხლში კვლავ ჩნდება ეთილენგლიკოლი, მაშინ მას ინტრავენური ფომეპიზოლი და დიალიზი უნდა დაენიშნოს. თიამინი და პირიდოქსინი ეთილენ გლიკოლის მეტაბოლიზმის კოფაქტორებია. მეთანოლიც იწვევს მეტაბოლურ აციდოზს, მაგრამ მისი სამიზნე ორგანო თვალია (და არა თირკმელები). აცეტამინოფენის მონამვლას ახასიათებს ზედა მარჯვენა კვადრანტის ტკივილი პირველი 24 საათის განმავლობაში, მაგრამ ამ პერიოდში სხვა სასიცოცხლო ნიშნები ჯერ არ ჩნდება. მეტაბოლური აციდოზი და ტაქიკარდია (ჰიპოკალცემიის გარეშე) დამახასიათებელია რკინით მონამვლისთვისაც. ოპიოიდების ტოქსიკურობა *CNS*-ისა და სუნთქვის დეპრესიით მიმდინარეობს და არა ტაქიკარდიითა და ჰიპოტენზიით (ოპიოიდების ტოქსიკურობა მე-14 თავშია განხილული).

სწორი პასუხია ბ. ანამნეზიდან გამომდინარე, უნდა დაიწყოს ემპირიული მკურნალობა *N*-აცეტილცისტეინით, ხოლო ანალიზის პასუხის მიღების შემდეგ, საბოლოო დასკვნის გამოტანის მიზნით (გაგრძელდეს თუ არა *N*-აცეტილცისტეინით მკურნალობა), უნდა აიგოს რუმაკ-მეთიუს ნომოგრამა. აცეტამინოფენის მიღებიდან გასულია 6 საათი, ამიტომ გააქტიურებული ნახშირის გამოყენებას აზრი არა აქვს. ნალოქსონი ოპიოიდების ანტაგონისტია და არა აცეტამინოფენის.

N-აცეტილცისტეინის ოპტიმალური დროის ჩარჩო აცეტამინოფენის მიღებიდან 8-10 საათია, ამიტომ ანალიზის პასუხის ლოდინი მიზანშეწონილი არ არის, რადგან იმ დროისათვის უკვე გასული იქნება 12 საათი. აქედან გამომდინარე, *N*-აცეტილცისტეინით მკურნალობის დაწყება უმჯობესია დროის ოპტიმალური ჩარჩოს ფარგლებში. კლინიცისტებს არ აქვთ სისხლში NAPQ-ის დონის განსაზღვრის მით უმეტეს ამ მონაცემებით ხელმძღვანელობის საშუალება.

48.6. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში შემოვიდა 4 წლის გოგონა (3 წს-ის დეპრესიის ნიშნებით. მას ჰიპოტენზია და ბრადიკარდია აღენიშნება. ბავშვის დედა აღნიშნავს, რომ სახლის აფთიაქში შენახულ კლონიდინის ტაბლეტების შეფუთვის 2 ტაბლეტი აკლია. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიდოტებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს მას?

- ა. ფლუმაზენილი;
- ბ. ატროპინი;
- გ. დეფეროქსამინი;
- დ. ნალოქსონი;
- ე. სუციმერი.

48.7. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში შემოვიდა 40 წლის მამაკაცი. იგი უჩივის მუცლის ძლიერ ტკივილს. პაციენტი მთვრალია, მაგრამ ეთანოლის დონე სისხლში უარყოფითია და ძირითადი მეტაბოლური პანელიც არ შეცვლილა. რომელი ნივთიერება აქვს მიღებული პაციენტს?

- ა. იზოპროპილ ალკოჰოლი;
- ბ. მეთანოლი;
- გ. ეთილენ გლიკოლი;
- დ. ეთანოლი;
- ე. ორგანოფოსფატები.

48.8. 5 წლის ბიჭი მიიყვანეს ჯანდაცვის პირველადი დახმარების დაწესებულებაში, ჩივილებით – გაღიზიანებადობა და განვითარებაში ჩამორჩენა. იგი მოუსვენრად იქცევა. სასიცოცხლო ნიშნები ნორმის ფარგლებშია. ექიმმა ეჭვი მიიტანა ტყვიით ინტოქსიკაციაზე, რაც დადასტურდა სისხლის ანალიზით: ტყვიის კონცენტრაციაა 50 მკგ/დლ. ქვემოთ ჩამოთვლილი ქელატორებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს ამ პაციენტს?

- ა. დიმერკაპროლი;
- ბ. კალციუმის დინატრიუმის ედეტატი;
- გ. დიმერკაპროლი და კალციუმის დინატრიუმის ედეტატი;
- დ. სუციმერი;
- ე. დეფეროქსამინი.

სწორი პასუხია დ. კლონიდინით მოწამლული პაციენტების 50%-ში ნალოქსონი თერგუნავს 3 წს-ის მხრივ უარყოფით რეაქციებს. ფლუმაზენილი ბენზოდიამეტების ანტაგონისტია (და არა კლონიდინის). ატროპინი ანტიქოლინერგული საშუალებაა და ვერ აღადგენს 3 წს-ის დეპრესიას. დეფეროქსამინი რკინის ქელატორია, სუციმერი კი ტყვიის.

სწორი პასუხია ა. ეთანოლთან შედარებით, იზოპროპილ ალკოჰოლი ორჯერ მეტად თერგუნავს 3 წს-ს. იგი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დისტრესსაც იწვევს. იზოპროპილ ალკოჰოლი აცეტონად მეტაბოლიზდება, ამიტომ არ იწვევს მეტაბოლურ აციდოზს (რაც განასხვავებს მას მეთანოლისა და ეთილენ გლიკოლისაგან, რომლებიც განაპირობებს მეტაბოლურ აციდოზს). ეთანოლის დონე უარყოფითია, რაც გამორიცხავს ეთანოლის მიღებას. ორგანოფოსფატებით ინტოქსიკაციის დროს ვლინდება ნიკოტინური და მუსკარინული ეფექტები, რომლებიც პაციენტს არ აღენიშნება.

სწორი პასუხია დ. როდესაც სისხლში ტყვიის კონცენტრაცია 45 მკგ/დლ-ზე მეტია და პაციენტს ენცეფალოპათია არ აღენიშნება, ინიშნება მხოლოდ სუციმერი (დიმერკაპტოსუცინის მჭავა, DMSA). ბავშვებში ენცეფალოპათიის, ან სისხლში ტყვიის 70 მკგ/დლ-ზე მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში, ორმაგი მკურნალობა ინიშნება: დიმერკაპროლის ინტრამუსკულური ინექცია, კალციუმის დინატრიუმის ედეტატის ინტრავენურ ინექციამდე 4 საათით ადრე. დეფეროქსამინი რკინის ქელატორია (და არა ტყვიის).

48.9. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში შემოვიდა 3 წლის გოგონა ცნს-ის დეპრესიით. მან 45 წუთის წინ დედამისის ალპრაზოლამის 1 მგ-იანი ტაბლეტი ჩაყლაპა. ბავშვს არტერიული წნევა და გულისცემის სიხშირე შეცვლილი არ აქვს, გლუკოზის დონეც ნორმალურია. ქვემოთ ჩამოთვლილი ანტიდოტებიდან რომელი უნდა დაენიშნოს მას?

- ა. ფლუმაზენილი;
- ბ. ნალოქსონი;
- გ. ფიზოსტიგმინი;
- დ. ატროპინი;
- ე. ფომეპიზოლი.

48.10. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში შემოვიდა 34 წლის მამაკაცი ცნს-ის დეპრესიის ნიშნებით. ანამნეზით მას ეპილეფსია აღენიშნება, რომლის სამკურნალოდაც იღებს ფენიტოინსა და ფენობარბიტალს. ამჟამად სისხლში ფენობარბიტალის კონცენტრაცია 70 მგ/ლ-ის ტოლია (თერაპიული კონცენტრაციის დიაპაზონია 15-40 მგ/ლ), ხოლო ფენიტოინისა კი 15 მგ/ლ (თერაპიული კონცენტრაციის დიაპაზონია 10-20 მგ/ლ). იგი უარყოფს ნებისმიერი სხვა მწვავე მოწამვლის ალბათობას. რა ღონისძიების ჩატარებაა საჭირო ფენობარბიტალის ელიმინაციის დასაჩქარებლად, ისე, რომ არ შეიცვალოს ფენიტოინის კონცენტრაცია?

- ა. გააქტიურებული ნახშირი მრავალჯერადად;
- ბ. კუჭის ამორეცხვა;
- გ. შარდის გატუტიანება;
- დ. ნაწლავების ირიგაცია;
- ე. შარდის შემუყვება.

სწორი პასუხია ა. ფლუმაზენილი ბენზოდიაზეპინური რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტია, აღადგენს ბენზოდიაზეპინებისგან დათრგუნულ ცნს-ს და ამიტომ ალპრაზოლამის მსგავსი ნაერთებით ინტოქსიკაციის დროს ინიშნება. ბენზოდიაზეპინებთან შედარებით, ფლუმაზენილს გაცილებით ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს, ამიტომ ფლუმაზენილის ინექციის შემდეგ შესაძლოა სედაციის განმეორება (რე-სედაცია). ნალოქსონი ოპიოიდებისა და კლონიდინის ანტიდოტია (და არა ბენზოდიაზეპინების), ფიზოსტიგმინი – ანტიქოლინერგულუბის, ხოლო ატროპინი კი ანტიქოლინერგული საშუალებაა. ფომეპიზოლი ეთანოლისა და ეთილენ გლიკოლის ანტიდოტია.

სწორი პასუხია გ. შარდის გატუტიანება შარდის ფენობარბიტალის ელიმინაციას, ფენიტოინის კონცენტრაციაზე მოქმედების გარეშე. მკურნალობა იწყება ნატრიუმის ბიკარბონატის ინტრავენური ინექციით, საწყისი დოზით 1 mEq/კგ, შემდეგ კი გრძელდება ნატრიუმის ბიკარბონატის ინტრავენური ინფუზიით, მანამ, სანამ შარდის pH არ გაუტოლდება 7,5-8-ს (პლაზმის pH-მა არ უნდა გადააჭარბოს 7,55). გააქტიურებული ნახშირი ორივე ნაშლის კონცენტრაციას დააქვეითებს, ამიტომ განვითარდება ფენიტოინის სუბთერაპიული კონცენტრაცია. კუჭის ამორეცხვას მიმართავენ ნაშლის სიცოცხლისათვის საშიში რაოდენობის მიღების დროს, მოწამვლიდან ერთი საათის პერიოდში და იგი მიღებული დოზის 30%-გან გათავისუფლების საშუალებას იძლევა. ორალურად მიღებული სანამლაგის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში გაუვნებლობის კიდევ ერთი მეთოდია ნაწლავების ირიგაცია. იგი ნაზოგასტრული ზონდის მეშვეობით ხორციელდება და პოლიეთილენ გლიკოლი – დაბალანსებული ელექტროლიტების ხსნარის დიდი მოცულობის შეყვანას გულისხმობს (მოზრდილებში 2 ლ/სთ-მდე), რექტალურად სუფთა სითხის გამოყოფამდე. უნინი ამფეტამინებისა და ქინიდინის ელიმინაციის დაჩქარების მიზნით შარდის შემუყვებას მიმართავენ, ამჟამად, ეს მეთოდი აღარ გამოიყენება.

შენიშვნა: f-ის შემდეგ მოცემული გვერდის ნომერი სურათზე მიუთითებს. წამლების სავაჭრო სახელები მოცემულია მუქი ფერით, გენერიკული სახელები – დახრილი შრიფტით. მუქ ფერში მოცემული გვერდის ნომერი ძირითადი განხილვის ადგილზე მიუთითებს.

ა

AcCoA. *იხ. აცეტილ კოენზიმ A (AcCoA).*

ASCVD. *იხ. ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულარული დაავადება (ASCVD).*

აბაკავირი (ABC), 765f, 777, **780**, 780f

აბატაცეპტი, 602 f, **620**

აბსიქსიმაბი, 397f, 402f, **405-406**

არასასურველი მოვლენები, 406

მოქმედების მექანიზმი, 405, 406f

ფარმაცოკინეტიკა, 406

თერაპიული გამოყენება, 406

აბილიზაი. *იხ. არიპიპრაზოლი*

აბირატერონის აცეტატი, 794f, 834

აბსტრაქტი. *იხ. ფენტანილი*

ადგილობრივი ანტიბაქტერიული საშუალებები, 581-582, 581f, **585**

ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდები, 585-589, 589f

ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები, **257-261**

ეფექტები, 259

ორგანიზმში შეყვანის გზები, 259

ალერგიული რეაქციები, 260

ამიდები, 258f, 259, 235f

ბავშვებში, 260

მოქმედების ხანგრძლივობა, 259

ხანდაზმულებში, 260

ეპინეფრინი, 259

ესთერები, 235f, 258f;

მექანიზმი, 258

მეტაბოლიზმი, 259

მოქმედების დაწყების დრო, 259

ფარმაცოლოგიური თვისებები, 261, 261f;

ფსიქოგენური რეაქციები, 260

რეცეპტორები, 37

უსაფრთხოება ავთვისებიანი ჰიპერთერმიისადმი მიდრეკილ პაციენტებში, 260

სტრუქტურა, 186;

სისტემური ტოქსიკურობა, 256-261

აბუსალათინის ზეთი, 554, 554f

აგონისტი(ები), 46-47

ხანოლობრივი სრული, 46, 46f

ინვერსიული, 46-47, 46f

მოქმედების მექანიზმი, 37

აგონისტი (ები) (გაგრძელება) *იხ. ბიპერიდინი.*

ადრენორეცეპტორების დესენსიტიზაცია და დაუნ-რეგულაცია, 41, 41f

აგრანულოციტოზი, 286

აბრასტატი. *იხ. ტიროფიბანი.*

ადალატი. *იხ. ნიფედიპინი.*

ადალიმუმაბი, 602 f, 619

ადამანტან ანტივირალს, **766**

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსული ინფექცია. *იხ.*

აგრეთვე შესვლის ინჰიბიტორები; არანუკლეოზიდური რევერსული ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები; ნუკლეოტიდის რევერსული ტრანსკრიპტადაზას ინჰიბიტორები.

სამკურნალო საშუალებები, **776-777**

ფიქსირებული დოზების კომბინაცია, 766f

კაპოშის სარკომა, **833**

ადამიანის მენოპაუზური გონადოტროპინები (hMG), 446

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი, 441f

ადაპალენი, 581f

ადეპალი. *იხ. ამფეტამინი.*

ადვირი. *იხ. სალმეტეროლი.*

ადვილი. *იხ. იბუპროფენი.*

ადეფოვირი, 765f, 768, **770**

ადენოკარდი. *იხ. ადენოზინი.*

ადენოზინი, 369f, **381**

ადენოზინის დიფოსფატი (ADP) და თრომბოციტების აგრეგაცია, 399f, 400

ადენოზინის ტრიფოსფატი (ATP)

აცეტილქოლინის ვეზიკულაში, 73

აქტიური ტრანსპორტი, 9, 9f

ადენილილ ციკლაზას სისტემა, 38, 38f, 66, 65f, 75

ADHD. *იხ. ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური სინდრომი (ADHD).*

ადიპექს-P. *იხ. ფენტერმინი.*

ადისონის დაავადება, 342, 443

ჰიდროკორტიზონი, 499

ადიუვანტური ქიმიოთერაპია, 794

ADP. *იხ. ადენოზინ დიფოსფატი (ADP).*

ადრენალინი. *იხ. ეპინეფრინი.*

ადრენერგული აგონისტები, **107-128**, 107f;

α-, 514f, **525**

არასასურველი მოვლენები, 126f;

β₂-

ასთმისთვის

ხანგრძლივად მოქმედი, 514f

ხანმოკლედ მოქმედი, 514f

დახასიათება, 113-115, 113f

- პირდაპირი მოქმედების, 114, 115-124, 115f
 არაპირდაპირი მოქმედების, 115, 115f, 124-125
 მოქმედების მექანიზმი, 114-115
 შერეული მოქმედების, 115, 115f
 მოქმედების ადგილები, 108f
 ამინების ნიტროგენის ჩამნაცვლებლები, 114
 β-ადრენერგული აგონისტები, 364
 მოქმედების ადგილები, 364f
 ადრენერგული ანტაგონისტები, 113-147
 α-. იხ. α- ბლოკერები.
 β-. იხ. β- ბლოკერები.
 ადრენერგული ბლოკერები. იხ. ადრენერგული ან-
 ტაგონისტები.
 β- ადრენერგული ბლოკერები, სტენოკარდიის
 მკურნალობა, 388-390
 ადრენერგული საშუალებები, 71
 ცენტრალურად მოქმედი, 325-326
 ადრენერგული ნეირონი, 107-113
 ნერვული გადაცემა, 107-110
 ადრენერგული რეცეპტორები (ადრენორეცეპტორები),
 64f, 66, 107
 α- 37f, 110, 110f-112f
 α₁- 110-111, 111f-112f
 მეორადი სასიგნალო სისტემები, 111
 ქვეტიპები, 111
 α₂- 111, 111f-112f
 მეორადი სასიგნალო სისტემები, 111
 ქვეტიპები, 111
 β- 37f, 112, 112f-113f
 β₁- 112, 112f
 β₂- 112, 112f
 დესენსიტიზაცია, 113
 გავრცელება, 112
 საპასუხო რეაქცია, 113
 თერაპიული გამოყენება, 128f
 ტიპები, 110-113, 110f;
 ადრენოკორტიკალური სტეროიდები იხ. კორტიკოს-
 ტეროიდი (ები).
 ადრენოკორტიკოიდები. იხ. კორტიკოსტეროიდი (ები).
 ადრენოკორტიკოსტეროიდები იხ. კორტიკოსტერ-
 იოიდი (ები).
 ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (კორტიკო-
 ტომინი ACTH), 443, 443f, 495, 496f;
 ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები
 α- 324-325
 α-/β- 325
 β- ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები, 369
 β- ადრენორეცეპტორების მახლოკირებელი საშუალე-
 ბები, 317-319
 ეფექტები, 317-318, 318f
 არასასურველი მოვლენები, 319
 ფარმაკოკინეტიკა, 319
 თერაპიული გამოყენება, 318
- ადრიაშიცინი.** იხ. დოქსორუბიცინი.
ადრუცილი. იხ. 5- ფტორურაცილი.
 ადსორბენტები, ფალარათის სანინაალმდეგო საშუ-
 ალებები, 553-554, 553f
 ავანაფილი, 559-561, 559f
ავინილი. იხ. როზიგლიტაზონი.
ავაპრო. იხ. ირბესატრანი.
ავასტინი. იხ. ბევაციზუმაბი.
აველოქსი. იხ. მოქსიფლოქსაცილი.
 ავთვისებიანი ჰიპერთერმია, 247-248
ავინიზა. იხ. მორფინი.
ავოდარტი. იხ. დუტასტერიდი.
ავონაქსი. იხ. ინტერფერონი; ინტერფერონი β₁a.
 აზაციტიდინი, 793f, 808
აზაქტამი. იხ. აზტრონამი.
აზასტანი. იხ. აზათიოპრინი.
 აზათიოპრინი, 151f, 803, 837f, 845
 აზელაის მჟავა, 581f, 584
 აზელასტინი, 514f, 531f, 533-535
 ალერგიული რინიტისთვის, 525
აზელაქსი. იხ. აზელაის მჟავა.
 აზითრომიცინი, 673f, 681, 718
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 683
 უკუჩვენება, 685
აზილაქტი. იხ. რასაგილინი.
 აზილსარტან მედოქსომილი, 311f
 აზოლი, 727-728, 728f, 732f
 აზოტემია, 726
 აზოტის ოქსიდი (NO), 77
 აზტრონამი, 651f, 663, 662f
აზულფიდი. იხ. სულფასალაზინი.
 ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულური დაავადება
 (ASCVD), 428, 429
 აკამპროზატი, 293
 აკარბოზა, 455f, 469-470
აკეონი. იხ. პერინდოპრილი.
 აკლიდინიუმ ბრომიდი, 514f
 აკნე ვულგარის, 581f, 582-585
აკოლატი. იხ. ზაფირლუკასტი.
 აკროლეინ, 15
აკტიმრა. იხ. ტოკილიზუმაბი.
აკტიქი. იხ. ფენტანილი.
აკტოზი. იხ. პიოგლიტაზონი.
აკუნეპი. იხ. ალბუტეროლი.
აკუპარილი. იხ. ქვინაპრილი.
აკტონელი. იხ. რიზედრონატი.
აკულარი. იხ. კეტოროლაკი.
აკუპაილი. იხ. კეტოროლაკი.
აკზონე. იხ. დაპსონი.
 აკატიზია, 206
 ანტიფსიქოზური საშუალებების გამოყენებისას, 209
აკინეტონი. იხ. ბიპერიდინი.
აკ-პინტოლატი. იხ. ციკლოპენტოლატი.

ალაპეი. *იხ. კეტოტიფენი.*

ალბენდაზოლი, 754, 757f, 759f, 762-763

ალბენზა. *იხ. ალბენდაზოლი.*

ალბუმინი, როგორც წამლის შემადგენელი ცილა, 15

ალბუტეროლი, 107f, 117, 123, 514f, 516

მოქმედების მექანიზმი, 38

ორალური ინჰალაცია, 5

ალკაფტადინი, 531f, 535

ალკოჰოლი, 856. *იხ. აგრეთვე, ეთანოლი; (იხ. მისანერი იქნება)*

ალდაქტონი. *იხ. სპირონოლაქტონი.*

ალდომატი. *იხ. მეთილდოფა.*

ალდოსტერონი, 497-498

და სისხლის წნევის რეგულაცია, 312-313, 131f

სინთეზი, 495

ალდოსტერონის ანტაგონისტები, 349f

გულის უკმარისობისთვის, 357

მოქმედების ადგილები, 332f

ალედრონატი, 479, 594, 595f

ალეპი. *იხ. ნაპროქსენი.*

ალფენტა. *იხ. ალფენტანილი.*

ალფენტანილი, 265f, 274

ალფუზოზინი, 133f, 135-136, 559f, 563-565

ალიმბა. *იხ. პემეტრექსედი.*

ალინია. *იხ. ნიტაზოქსამინი.*

ალისკირენი, 311f, 322;

ალეგრა. *იხ. ფექსოფენადინი.*

ალერგიული რინიტი

ანტიჰისტამინურები, 524

კორტიკოსტეროიდები, 525

წამლები, რომლებიც სამკურნალოდ გამოიყენება, 524-526

ალჰეისკო. *იხ. ციკლეზონიდი.*

ალჰუმა. *იხ. სუმატრიფტანი.*

ალკაინი. *იხ. მელფანელი.*

ალლი. *იხ. ორლისტატი.*

ალმოტრიფტანი, 627f

ალოგლიპტინი, 455f, 470

ალოპურინოლი, 602f, 845

პოდაგრისათვის, 622f

ალოქსი. *იხ. პალონოსეტრონი.*

ალპრაზოლამი, 169f, 177, 550f

არასასურველი ეფექტები, 137f

ანქსიოლიზური ეფექტები, 171

ალპროსტადილი, 559, 559f, 562-563, 604

არასასურველი მოვლენები, 563

მოქმედების ეფექტები, 562

ფარმაკოკინეტიკა, 563

ალს. *იხ. ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი (ALS).*

ალტაგაქსი. *იხ. რეტაპამულინი.*

ალტაცე. *იხ. რამპირილი.*

ალტელაზა, 397f, 417-419

ალტარნაგალი. *იხ. ალუმინიუმის ჰიდროქსიდი;*

ალუმინის ჰიდროქსიდი, 548, 553, 553f

პეპტიური წყლულისთვის, 541f

ალცჰეიმერის დაავადება, 83

წამლები, რომლებიც სამკურნალოდ გამოიყენება, 151f-152f, 163-164

ამანტადინი, 151f, 161-162, 765f, 767f;

ამარილი. *იხ. გლიმპირიდი.*

ამბენიუმი, 71f, 83

ამბიქსი. *იხ. ზოლპიდემი.*

ამებიანი, 739-743, 739f, 743f

ამებიციდები, შერეული, 740-742

ამარჯი. *იხ. ნარატრიფტანი.*

ამერიკული ძილის დაავადება. *იხ. ტრიპანოზომიაზი.*

ამიდატი. *იხ. ეტომიდატი.*

ამიქარი. *იხ. ამინოკაპროის მჟავა.*

ამიკაცინი, 673f

ამილინის ანალოგი, სინთეზური, 462-463

ამილორიდი, 311f, 317, 331f-332f, 334, 344

ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი (ALS), სამკურნალო წამლები, 151f-152f, 166

პარა-ამინობენზოის (PABA), 698

ამინოგლიკოზიდები, 673f, 678-681, 693f

შენიშვნა, 680

ორგანიზმში შეყვანის გზები და ბედი, 680f

არასასურველი მოვლენები, 680, 681f

ალერგიული რეაქციები, 681

ანტიბაქტერიული სპექტრი, 679

განაწილება, 680

ელიმინაცია, 680

მოქმედების მექანიზმი, 679

ნეფროტოქსიკურობა, 681

ნერვ-კუნთოვანი დამბლა, 681

ოტოტოქსიკურობა, 681

ფარმაკოკინეტიკა, 680

რეზისტენტობა, 679-680

თერაპიული გამოყენება, 679f

γ-ამინოჰერბომჟავა (GABA), 153, 154f

ბენზოდიამინები, 169-170, 170f;

ზოგადსაანესთეზიო საშუალებები, 246, 246f

როგორც ნეიროტრანსმიტერი, 63

პარკინსონის დაავადება, 154, 155f

ამინოკაპრონის მჟავა, 397f, 420, 421f

ამინოპენიცილინები, 653

ამინოსალიცილის მჟავა, 709f

ამიოდარონი, 369f, 378-379

ამიტრიპტილინი 187f, 194, 199f

ამიტალი. *იხ. ამოპარბიტალი.*

ამიტინა. *იხ. ლუბიპროსტონი.*

ამლოდიპინი, 312f, 323, 385f, 390

ამენეზია

ანტეროგრადული, ბენზოდიამინებით განპირობებული, 171

ბენზოდიამინებით განპირობებული, 173

ამობარბიტალი, 169f. *იხ. აგრეთვე* ბარბიტურატები
ამოქსაპინი, 187f, 199f

ამოქსილი. *იხ. ამოქსიცილინი.*

ამოქსიცილინი, 651f, 653-654, 664, 664f

პეპტიური წყლულის სამკურნალოდ, 541f

ამპიცილინი, 642, 642f, 651f, 653-654

ამპირა. *იხ. დალფამპირილინი.*

ამფეტამინი, 107f, 124, 287, 297f, 301-304, 301f

ეფექტები, 302

არასასურველი მოვლენები, 304, 304f

კარდიოვასკულური მოვლენები, 304

მოვლენები ცნს-ის მხრივ, 304

უკუჩვენება, 305

არასასურველი მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის
მხრივ, 305

მოქმედების მექანიზმი, 302, 302f

ფარმაკოკინეტიკა, 304

თერაპიული გამოყენება, 302-305

ამფოტერიცინი B, 723-725, 723f

ორგანიზმში შეყვანის გზები და შემდგომი განშლა,
725f

არასასურველი მოვლენები, 725, 726f

ანტიფუნგალური სპექტრი, 725

ინტრათეკული შეყვანა, 5

მოქმედების მექანიზმი, 723-724, 537f

ფარმაკოკინეტიკა, 725, 725f

რეზისტენტობა, 725

ანადროლი. *იხ. ნარატრიფტანი.*

ანაკინრა, 602f, 622

ანალგეზიური საშუალებები, 601f, 630f. *იხ. აგრეთვე*
ოპიოიდი (ები).

შაკიკისთვის, 627

NSAIDs *იხ. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდუ-*
ლი საშუალებები (NSAIDs).

ანაფილქსიური შოკი, *ეპინეფრინი*, 117

ანაფრანილი. *იხ. კლომიპრაமிნი.*

ანაპროქსი. *იხ. ნაპროქსენი.*

ანასტროზოლი, 794f, 822

ანგიოდემა, 700

ანგიომაქსი. *იხ. ბივალირუდინი.*

ACE. *იხ. ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტი (ACE).*

ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტო-
რები (ACEi), 311f, 315, 349, 355-356

ეფექტები, 319-320, 321f, 355

არასასურველი მოვლენები, 321, 321f, 356, 354f

გამოყენების ჩვენებები, 355

ფარმაკოკინეტიკა, 321

თერაპიული გამოყენება, 320-321

ანგიოტენზინ II და სისხლის წნევის რეგულაცია, 313-
314, 313f

ანგიოტენზინ II-ის ბლოკატორები, 311, 321-322

ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები (ARBs),
313-14, 349f

გულის უკმარისობისთვის, 356-357

ანდროგენი. *იხ. ტესტოსტერონი.*

ანდროგენი(ები), 478f, 489-493

არასასურველი მოვლენები, 492

მოქმედების მექანიზმები, 490

ფარმაკოკინეტიკა, 491

სეკრეცია, 490

თერაპიული გამოყენება, 490-491

არასათანადო გამოყენება, 491

ანდროლუმი. *იხ. ტესტოსტერონი.*

ანდროიდი. *იხ. მეთილტესტოსტერონი.*

ანდროქსი. *იხ. ფლუოქსიმესტერონი.*

ანეპიტინი. *იხ. სუკინილქოლინი.*

ანემია. *იხ. აგრეთვე* ნაშლისებური ანემია.

სამკურნალო საშუალებები, 571-576, 571f

მიზეზები, 571

ქლორამფენიკოლით განპირობებული, 687

ჰემოლიზური, 701

მართვა, 578f

მეგალობლასტური, 574-575, 574f

კოტრიმოქსაზოლით განპირობებული, 705

კვებითი, 571

ანესთეზია, 235, 235f

დამხმარე, 237, 237f

ანალგეზია, განპირობებული, 238

და დამხმარე საშუალებებთან ერთად გამოყენება,
237

და არასაანესთეზიო საშუალებებთან ერთად
გამოყენება, 237

სიღრმე, 239-240

დისოციაციური, 256

აგზნების სტადია, 239

ინდუქცია 238, 241-244, 251-252, 253

პედიატრიული პაციენტებისათვის, 256-257

საინჰალაციური საშუალებები. *იხ. ანესთეტიკი*
(ები), საინჰალაციო.

ინტრავენური საშუალებები. *იხ. ანესთეტიკი(ები),*
ინტრავენური.

შენარჩუნება, 238

მედულარული დამბლა, 239

და ნერვული სისტემა and nervous system, 236

ორსულისათვის, 237

ალდგენა, 239, 239f

შერჩევა, პაციენტის ფაქტორები, 235-237

სტადიები, 238-240, 239f;

ქირურგიული სტადია, 239f, 239-240

სასარგებლო ეფექტები, 235

ანესთეტიკები, 235-261

ზოგადი. *იხ. ზოგადი ანესთეტიკი (ები).*

საინჰალაციო, 235, 235f, 240-251

ორგანიზმში შეყვანა, 240

დადებითი და უარყოფითი მხარეები, 256f

ალვეოლური/სისხლი კონცენტრაცია დროში, 244

- ალვეოლური პარციალული წნევა (PA), 242
 ალვეოლური/ვენური პარციალული წნევის გრადიენტი, 244
 ალვეოლური ჩარეცხვა, 242
 სისხლი/აირი კოეფიციენტი, 243, 243
 თავის ტვინში პარციალული წნევის (Pbr), 242
 გულის წუთმოცულობა, 243, 250f
 დახასიათება, 250f
 საერთო თვისებები, 241
 განაწილება, 242-245
 ანესთეზიის ინდექცისათვის, 237-238, 243
 მოქმედების მექანიზმი, 246
 საშუალო ეფექტური დოზა (ED₅₀), 241
 მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაცია (MAC), 241, 241f
 ძალა, 241
 მოვლენები სასუნთქი სისტემის მხრივ, 236
 სისხლში ხსნადობა, 243
 უკუმიტაცება, შთანთქმა, 242-245
 ინტრავენური, 235, 235f, **251-257**
 დადებითი და უარყოფითი მხარეები, 533
 გულის წუთმოცულობა, 252-253
 ანესთეზიის ინდექცისათვის, 251
 ცილებთან კავშირი, 251
 აღდგენა, 252
 ადგილობრივი. *იხ.* ადგილობრივი ანესთეტიკი (ები).
ანესთეტიკი. *იხ.* დოლასეტრონი.
 ანთება, 601
 ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, 601f. *იხ.*
აგრეთვე, აცეტამინოფენი; ციკლოქსიგენაზას (COX-2) ინჰიბიტორები; დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტირევმატული საშუალებები (DMARDs);
 ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAIDs).
 ანთრაციკლინები, 809-811
 ანიდულაფუნგინი, 723f, 733
ანკოზონი. *იხ.* ფლუციტოზინი.
 ანორექსანტები, **507-508**, 507
 ანს. *იხ.* ავტონომიური ნერვული სისტემა (ანს).
ანსაიდი. *იხ.* ფლურბოპროფენი.
 ანტაგონიზმი, ფუნქციური, 48
 ანტაგონისტი (ები), 47-48
 ალოსტერიული, 48;
 კონკურენტული, 47-47, 48f;
 შეუქცევადი, 48
 არაკონკურენტული, 48, 48f;
 ნაწილობრივი აგონისტი, 47f;
 ანტაციდები, 401, **405-406**;
 არასასურველი ეფექტები, 548
 ქიმიზმი, 548
 თერაპიული გამოყენება, 548
 ანტიჰელმინთური საშუალებები, **757-763**
 ამიოტროფული ლატიერალური სკლეროზის დროს გა-
 მოსაყენებელი საშუალებები, 152f
 ანტი-ალცჰეიმერის წამლები, 151f
 ანტიანგიონალური საშუალებები, 385-394, 385f
 ანტი-ანდროგენები, 478f, 492-493
 ანტიაარიტმიული საშუალებები, **369-382**, 369f
 ეფექტები, 372f
 და ავტომატიზმი, 369
 ჯგუფი I, 369f-370f, 372-377, 372f
 გამოყენება-დამოკიდებული (მდგომარეობა-
 დამოკიდებული), 373
 ჯგუფი IA
 არასასურველი მოვლენები, 374
 მოქმედების მექანიზმი, 373-374, 373f
 ფარმაკოკინეტიკა, 374
 თერაპიული გამოყენება, 374
 ჯგუფი IB
 არასასურველი მოვლენები, 375-376
 მოქმედების მექანიზმი, 375, 375f
 ფარმაკოკინეტიკა, 375
 თერაპიული გამოყენება, 375
 ჯგუფი IC
 არასასურველი მოვლენები, 377
 მოქმედების მექანიზმი, 376, 376f
 ფარმაკოკინეტიკა, 377
 თერაპიული გამოყენება, 376
 ჯგუფი II, 370f, 372f, 377-378
 ჯგუფი III, 370f, 372f, 378-380
 არასასურველი მოვლენები, 379
 მოქმედების მექანიზმი, 378
 ფარმაკოკინეტიკა, 378
 QT გახანგრძლივება, 380
 თერაპიული გამოყენება, 378
 ჯგუფი IV, 370f, 372f, **380-381**, 381f
 და იმპულსების გატარება, 371, 371f;
 ანტიბიოტიკები, 584-585, 652f, 793f, **809-812**, 809f
იხ. აგრეთვე ანტიმიკრობული საშუალებები.
 ანტიგენ-შემცველი უჯრედები (APC), 837
 ანტიდეპრესანტები, 169f, **176-177**, **181**,
187-200, 187f-188f
იხ. აგრეთვე მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები (MAOIs); სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები (SSRIs); სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები (SNRIs).
 არასასურველი მოვლენები, 199f
 ატიპიურები, 187f, 193-194, 199f
 მექანიზმი, 187
 თერაპიული ეფექტები, 189f
 ტრიციკლები. *იხ.* ტრიციკლური ანტიდეპრესან-
 ტები.
 ანტიდიურეზული ჰორმონი, 270, 334, 334f. *იხ.* აგრეთ-
 ვე, ვაზოპრესინი.
 ანტიდოტები, 862, 861f
 ანტიეპილეფსიური საშუალებები, 221-228, 229f-230f
 არასასურველი მოვლენები, 220, 221f

- გამოყენების ჩვენება, 219f
 მოქმედების მექანიზმი, 218, 225
 მეტაბოლიზმი, ციტოქრომ P450 (CYP), 222f, 228
 ფარმაკოკინეტიკა, 220f
 პირველადი, 219f
 მეორე თაობა, 219f
 შერჩევა, 218-219
 ტერატოგენობა, 221f, 228
- ანტივირუსი.** იხ. მეკლიზინი.
- ანტივირუსული საშუალებები, 765-790, 765f-766f, 775f
 ანტითიმოციტური გლობულინები, 837f, 847-848
 ანტირომბინ III, 408-409, 409f-410f, 413
 ანტიკოაგულანტები, 397f, 408-417
- ანტილირიუმი.** იხ. ფიზოსტიგმინი.
- ანტიმეტაბოლიტები, 793f, 800-809, 801f
 უჯრედულ ციკლზე სპეციფიკურად მოქმედი საშუალებები, 796
 ანტიმეტაბოლიტური ანტიფუნგალები, 726-727
 ანტიმიკრობული საშუალებები
 ბაქტერიოსტატული და ბაქტერიოციდული, 635-636, 636f
 ჰემატო-ენცეფალური ბარიერი, 636-637
 ფართო სპექტრი, 642, 642f
 კლასიფიკაცია, 646f
 კომბინაციები, 642-643
 კონცენტრაცია-დამოკიდებული ეფექტი, 640, 641f
 ფასი 639-640, 640f
 უშუალო ტოქსიკურობა, 645-646
 ემპირიული მკურნალობა, 634-635;
 გაფართოებული სპექტრი, 642, 642f
 ფატალურიმოქმედება, 639f
 ჰიპერსენსიტიური რეაქციები, 645
 ცხიმში ხსნადობა და ცნს-ში პენეტრაცია, 637
 მოლეკულური წონა და ცნს-ში პენეტრაცია, 637
 ვინრო სპექტრი, 642, 642f;
 პათოგენის მგრძნობელობა, დეტერმინაცია, 635-636
 პეპტიური წყლულისთვის, 541f
 ფარმაკოდინამიკა, 640
 ფარმაკოკინეტიკა, 640
 პოსტანტიბიოტიკური მოვლენა, 641
 ორსულობის რისკ კატეგორიები, 639, 639f
 პროფილაქტიკური გამოყენება, 645, 645f
 ცილებთან შეკავშირება და ცნს-ში პენეტრაცია, 637
 რაციონალური დოზირება და დეტერმინანტები, 640-641
 რეზისტენტობა, 643-645
 წამლის დაგროვების შემცირება, 644f
 ფერმენტულიინაქტივაცია, 644f, 644-645
 გენეტიკური ცვლილებები, 643, 644f
 სამიზნე უბნის მოდიფიკაცია, 643-644, 644f
 ორგანიზმში შეყვანის გზა, 640
 უსაფრთხოება, 639
 სელექცია, 633-640
- მოქმედების ადგილები, 646, 646f
 სინერგიზმი მათ შორის, 642
 მკურნალობა
 გათვლებები, 645-646
 პრინციპები of, 633-646
 დრო-დამოკიდებულება (კონცენტრაცია დამოუკიდებელი); ბაქტერიების დახოცვა, 641, 641f
 ანტიმუსკარინული საშუალებები, 91-97, 91f, 162
 პეპტიკური წყლულის სამკურნალო საშუალებები, 541f
 მოქმედების ადგილები, 92f
 ანტიპარკინსონული საშუალებები, 151f
 ანტიპროგესტინები, 485
 ანტიპროტოზოულები, 739-754
 ანტისხეულები, 847-849. იხ. აგრეთვე, მონოკლონური ანტისხეულები.
 ანტიფსიქოზურები, 203-212, 203f, 211f
 შენოვა, 208
 ეფექტები, 205-207
 არასასურველი მოვლენები, 208-210, 209f
 ანტიქოლინერგული მოვლენები, 206-207
 ლებინების სანიშნაღმდეგო ეფექტი, 206
 ანტიმუსკარინული აქტივობა, 211f
 ანტიფსიქოზური ეფექტები, 205-206
 ანტიფსიქოზური, 204
 ცნს-ის დეპრესია, 210
 უკუჩვენება, 210
 კონვენციონალური, 204
 დოპამინთან ანტაგონიზმი, 205
 დოპამინური რეცეპტორების ბლოკირების პოტენციალი, 205, 204f-206f;
 ექსტრაპირამიდული მოვლენები, 206, 208-209
 ექსტრაპირამიდული სიმპტომები, 204
 პირველი თაობა, 204, 203f, 211f
 მაღალი ძალის, 203f, 204
 დაბალი ძალის, 203f, 204
 მოქმედების მექანიზმი, 205
 მოძრაობითი დარღვევები, 204
 ხანგრძლივად მოქმედი საინექციო ფორმები, 208
 შემანარჩუნებელი მკურნალობა, 211-212
 მოქმედების მექანიზმი, 205
 მეტაბოლიზმი, 2038
 და მოძრაობითი დარღვევები, 209
 სიფრთხილე, 210
 გულისრევისა და ლებინების პრევენციისთვის, 207
 რეცეპტორების აფინურობა, 204, 204f
 რეფრაქტერული პაციენტები, 204-205
 შიზოფრენიისთვის, 207
 რეციედივის სიხშირე, 210f, 212
 მეორე თაობა, 204, 205f, 211f
 შერჩევა, 204
 სეროტონინული რეცეპტორების ბლოკირების პოტენციალი, 205, 206f

ტარდიული დისკინეზია, 209
 თერაპიული გამოყენება, 207-208, 207f
 ტრადიციული, 203-204
 ტრანკვილიზატორების სახით, 207
 ანტიჰიპერლიპიდემიური საშუალებები, 425f
 დახასიათება, 437f
 კომბინირებული გამოყენება, 437
 ანტიჰიპერტენზული საშუალებები, 311-328, 311f-312f
 არასასურველი მოვლენები და პაციენტის თანხმობა
 მკურნალობაზე, 315-316
 კომბინირებული მკურნალობა, 327
 ინდივიდუალური მკურნალობა, 315
 თერაპიული გამოყენება, სტრატეგიები, 314-316
 მკურნალობა, პაციენტის თანხმობა, 315-316
 ანტიჰისტამინური საშუალებები, 169f, 183, 514f, 531-537, 531f;
 ალერგიული რინიტი, 524-526
 ანესთეზიის დანამატი, 237f
 ანესთეზიური საშუალებები, 169-183
 დადებითი და უაროვითი მხარეები, 169f
 APC. იხ. ანტიგენის შემცველი უჯრედი, (APC).
აპილრა. იხ. ინსულინ გლულისზინი.
 აპიქსაბანი, 397f, 414-415
 აპოე, სუცელინქოლინით განპირობებული, 102
აპოკინი. იხ. აპომორფინი.
 აპომორფინი, 151f, 161
 აპრაკლონიდინი, 143f;
აპრაჰოლინი. იხ. ჰიდრალაზინი.
 აპრეპიტანტი, 550f, 552
აპტივუსი. იხ. ტიპრანავირი.
აპტიომი. იხ. ესლიკარბა ზეპინი.
 არადიჰიდროპირიდინები, 385, 391
არაპა. იხ. ლეფლუნომიდი.
 არაკატექოლამინები, 114, 128f
არალენი. იხ. ქლოროქინი.
არანესა. იხ. დარბეპოეტინი.
 არასელექციური ბეტა ანტაგონისტები, 137-143
 არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები, 541, 544, 606-613, 614f
 მოქმედება, 607f
 თავის ტკივილის სამკურნალოდ, 626f
 არატუბერკულოზის მიკოპლაქტერია, 709
 არახაზოვანი კინეტიკა, 18
 არაპოჯკინის ლიმფომა, 798
 არგატრობანი, 397f
 ARBs. იხ. ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორები (ARBs).
არიმედაქსი. იხ. ანესტროზოლი;
 არიპიპრაზოლი, 203f, 206-208, 211f;
 მოქმედების მექანიზმი, 47
 არიპიპრაზოლის მონოჰიდრატი, 208
არისტოსპანი. იხ. ტრიაამცინოლონი.
არიქსტრა. იხ. ფონდაპარინუქსი.

არიცეპტი. იხ. დონეპეზილი.
 არითმეები, 369-372
 მიზეზები, 369
 მედიკამენტური მკურნალობა, 369f, იხ. აგრეგე, ანტიარითმულები.
 თერაპიული გამოყენება, 370f.
 ართროტი. იხ. აგრეგე ოსტეოართროტი; რევმატიდული ართროტი (RA).
 სამკურნალო წამლები, 601f
არკაპატა. იხ. ინდაკატეროლი.
 არმოდაფინილი, 297f, 305
არომაზინ. იხ. ექსემესტანი.
 არომატაზას ინჰიბიტორები, 822
არტანე. იხ. ტრიპექსიფენიდილი.
 არტემეტერი/ლუმეფანტინი, 739f
 არტემიზინინი, 749
 არფორმოტეროლი, 514f
 ასაკი და ანტიმიკრობული თერაპია, 639
 ასენაპინი, 203, 211f
 ასკარიაზი, 759f
ასმანეჟსი. იხ. მომეტაზონი;
 ასპარაგინაზა, 794f, 833
 ასფიქსია, სიკვდილი ასფიქსიით, 141
 ასპირინი, 397f, 401-403, 402f, 403f, 601f, 606-613, 613f, 627f
 არასასურველი მოვლენები, 403, 613-614
 ანალგეზიური მოქმედება, 607
 ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება, 607
 ანტითრომბოციტური ეფექტი, 610-611
 ანტიპირეტული მოქმედება, 607
 ზეგავლენა გულზე, 612
 გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, 608
 წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 612
 ელიმინაცია, 18
 შემოგარსული ფორმები, 2
 გარეგანი გამოყენება, 609
 ნახევარდაშლის პერიოდი, დოზ. 609, 609f
 თავის ტკივილისთვის, 613
 მოქმედების მექანიზმი, 401-403, 606-607, 607f;
 მეტაბოლიზმი, 18, 18f, 607f
 ფარმაკოკინეტიკა, 403, 609-610;
 პლუს ოქსიკოდონი, 273
 ორსულობის დროს, 613
 თირკმლისმიერიმოვლენები, 611, 611f;
 თერაპიული გამოყენება, 403, 608-609
 ტოქსიკურობა, 613
ასტალინი. იხ. აზელასტინი.
ასტაპრო. იხ. აზელასტინი.
 ასთმა, 513
 ბ-ბლოკერები, 137
 კორტიკოსტეროიდები, 517-518
 სამკურნალო პრეპარატები, 513-527
 შეყვანის გზები, 5-6

პირველი რიგის მკურნალობა, 515, 522
 ხანგრძლივი კონტროლი, 517
 პათოფიზიოლოგია, 515
 ასციტი, ღვიძლისმიერი, 343
ატაკანდი. *იხ. კანდესარტანი*.
ატარაქსი. *იხ. ჰიდროქსიზინი*.
 ატახანავირი, 470, 766f, 786-787
ატილვია. *იხ. რისედრონატი*.
 ატენოლოლი, 133f, 143-144, 311f, 369f, 385f, 389
 დოზა-პასუხის რაოდენობრივი დამოკიდებულება, 49-50
 ATGAM. *იხ. ანტითიმოციტური გლობულინები*.
ატივანი. *იხ. ლორა ზეპამი*.
 ატომოქსეტინი, 297f, 303
 ატორვასტატინი, 425f, 430
 ატოვაცინი-პროქუანილი, 739f, 747
 ATP. *იხ. ადენოზინ ტრიფოსფატი (ATP)*.
 ატრაკურონიუმი, 99
 ატრიული არითმია, 370f, 376
 ატრიული ფიბრილაცია
 დოფეტილიდი, 380
 მედიკამენტური მკურნალობა, 370f, 378-379, 381
 ატრიული თრთოლვა, 370f;
 ატრიოვენტრიკულური (AV) კვანძი, 369;
 ატრიოვენტრიკულური (AV) რე-ენტრი, 370f
ატრიპლა. *იხ. ეფავირენზი + ემტრიციტაბინი + ტენო-ფოვირი*.
ატროპინი, 92-95, 91f, 861
 ეფექტები, 78, 80f, 81, 93
 არასასურველი მოვლენები, 94-95
 როგორც ქოლინერგული აგონისტების ანტიდოტი, 94
 სეკრეციის სანინაალმდეგო საშუალება, 94
 სპაზმოლიზური, 94
 კარდიო-ვასკულარული ეფექტები, 93
 დოზა-დამოკიდებული ეფექტები, 93f
 მოვლენები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, 93
 მოქმედების მექანიზმი, 78, 93
 ეფექტები თვალზე, 93
 ოფთალმოლოგიური გამოყენება, 94
 დოზის გადაჭარბება, 82
 ფარმაკოკინეტიკა, 94
 და სეკრეცია, 93
 მოქმედების ადგილები, 92f
 თერაპიული გამოყენება, 82, 94, 97f
 ტოქსიკურობა, 94-95
 მოვლენები შარდ-სასქესო სისტემის მხრივ, 95
ატროპინის სულფატი, თერაპიული გამოყენება, 78
ატროპინი. *იხ. იპრატროპიუმი*.
აუზაგიო. *იხ. ტერიფლუნომიდი*.
აუზგინი. *იხ. კლავულანის მეთა + ამოქსიცილინი*.
 აუტოლიზინები, 652
 აფერენტული ნეირონები, ავტონომური ნერვული სისტემის, 56-57

აზინიტი. *იხ. ევროლიმუსი*;
 აფინურობა, რეცეპტორ-ლიგანდის, 44
 აფრიკული ძილის დაავადება. *იხ. ტრიპანოსომიასი*.
აზრინი. *იხ. ოქსიმეტაზოლინი*.
 აცეტუტოლოლი, 133f, 143-144, 311f
 აცეტაზოლამიდი, 143f, 331f-322f
 არასასურველი მოვლენები, 345
 მოქმედების მექანიზმი, 344, 344f
 ფარმაკოკინეტიკა, 345
 თერაპიული გამოყენება, 345
 აცეტამინოფენი, 607f, 614-616
 არასასურველი მოვლენები, 615-616
 თავის ტკივილისათვის, 629-631
 მეტაბოლიზმი, 615f
 ფარმაკოკინეტიკა, 615
 პლუს ჰიდროკოდონი, 273-274
 პლუს ოქსიკოდონი, 273
 ანესთეტიკების დანამატის სახით, 237
 თერაპიული გამოყენება, 615
 ტოქსიკურობა, 855-856, 855f, 856f
 აცეტილ კოენზიმ A (AcCoA), 72, 73f
 ACh. *იხ. აცეტილქოლინი (ACh)*.
აცეტილქოლინი (ACh), 71f, 77-78
 ეფექტები, 78, 84f
 დეგრადაცია, 73f, 74
 კუჭის მარილმჟავას სეკრეცია, 542, 543f
 როგორც ნეიროტრანსმიტერი, 63-64, 64f, 71
 რეცეპტორებთან შეკავშირება, 73f, 73
 რეცეპტორებთან შეკავშირება, ამგზნებ გზებში, 153-154, 154f
 გამოთავისუფლება, 73-74, 73f
 სიგნალების ტრანსდუქცია მუსკარინულ რეცეპტორებზე, მექანიზმები, 75
 ვეზიკულებში შენახვა, 72-73, 73f
 სტრუქტურა, 77f
 სინთეზი, 72, 73f
აცეტილქოლინესტერაზა (AChE)
 აქტივობა, 73f, 74, 77f
 რეაქტივაცია, 80f, 87
AChE. იხ. აცეტილქოლინესტერაზა (AChE).
აცეტილქოლინესტერაზას (AChE) ინჰიბიტორები, 80-83, 163-164
 არასასურველი ეფექტები, 164, 164f
 საშუალო ხანგრძლივობის, 81
 მოქმედების მექანიზმი, 81f, 82
 ხანმოკლე მოქმედების, 81
 ტოქსიკოლოგია, 85-86
აციკლოვირი, 765f, 771-773, 772f, 773f
აციკლიტობაქტერ baumannii, 660
აციტრეტინი, 586f, 588
აციფაქსი. *იხ. რაბეპრაზოლი*.
აქტივობა. *იხ. ალტერაზა*.
 აქტივობის პოტენციალი, გულის, 350, 351f

აქტიური ტრანსპორტი, 9f
 ავტომატიზმი, დარღვეული, 371
 ავტონომური ნამლები, 55
 ავტონომური ნერვული სისტემა (ANS), 55-60
 ანატომია, 56-58
 უჯრედებს შორის ქიმიური კომუნიკაცია, 62-64, 64f
 ქოლინერგული აგონისტები, 72f
 ემოციები, 60
 ფუნქციები, 55-56
 ინერვაცია, 60
 ნერვული გადაცემა, 64f
აქსერტი. იხ. *ამლოტრიპტანი*.
აქსიდი. იხ. *ნიზატიდინი*.
აქსირონი. იხ. *ტესტოსტერონი*.
აუზასტინი. იხ. *ნორეთინდრონის აცეტატი*.

ბ

baqteroides fragilis, 659

ნამლები, რომლებიც გამოიყენება სამკურნალოდ, 695

beauveria nivea, 838

BPH იხ. *პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია*.
ბაციტრაცინი, 581f

ბაკლოფენი, მიორელაქსაციური ეფექტები, 171

ბაქტერიი, იხ. *კოტრიმოქსა ზოლი (ტრიმეტოპრიმი + სულფამეტოქსა ზოლი)*.

ბაქტრობანი, იხ. *მუპიროცინი*.

ბანელი. იხ. *რუფინამიდი*.

ბანოციდი. იხ. *დიეთილკარბამაზინი*.

ბარაკლუდი. იხ. *ენტეკავირი*.

ბარბიტურატები, 169f, 177-180, 235f

მოქმედება (ეფექტები), 178

უპირატესობები და ნაკლი, 182f

არასასურველი მოვლენები, 179-180, 179f

და ანესთეზია, 179

ანესთეზიისთვის, 254

ანტიკონვულსიური მოქმედება, 179

ბარბიტურატები და, 177

ცნს-ის დეპრესია, 178

მოქმედების ხანგრძლივობა, 178, 178f

როგორც საძილე, 179

მოქმედების მექანიზმი, 178

დოზის გადაჭარბება, 180

ფარმაკოკინეტიკა, 179

ფიზიკური დამოკიდებულება და, 177

სუნთქვის დეპრესია, 178

როგორც სედაციური, 179

თერაპიული გამოყენება, 179

withdrawal from, 180

ბარორეცეპტორული რეფლექსური რკალი, 60f

და სისხლის წნევა, 312-313, 313 f;

გულის უკმარისობის დროს, 350-351

ბარორეცეპტორული რეფლექსი, ნორეპინეფრინი და, 118-119

ბარორეცეპტორები და სიმპატიკური ნერვული სისტემა, 312-313

ბაზალური უჯრედების კარცინომა, ნამლები, რომლებიც სამკურნალოდ გამოიყენება, 806

ფუძე (ები), სუსტი, 10, 10f, 12

თირკმლისმიერი ელიმინაცია, 23-24

ბასილიქსიმაბი, 637f, 848-849

ბეიკადრონი. იხ. *დექსამეტაზონი*.

ბაიერი. იხ. *ასპირინი*.

BCC იხ. *ბაზალური უჯრედების კარცინომა*.

ბეკლომეტაზონი, 514f

ინტრანაზალური, ალერგიული რინიტებისთვის, 525

ბეკონაზი. იხ. *ბეკლომეტაზონი*.

ბედაქელინი, 709f

ტუბერკულოზის მკურნალობაში, 718

ბელატაცეპტი, 837f, 842

ბელვიქი. იხ. *ლორკასერინი*.

ბენადრილი. იხ. *დიფენჰიდრამინი*.

ბენა ზეპრილი, 311f

ბენემიდი. იხ. *პრობენეციდი*.

ბენიკარი. იხ. *ოლმესარტანი*.

ბენტილი. იხ. *დიციკლომინი*.

ბენზამიცილი. იხ. *ერიტრომიცინი*.

ბენზნიდა ზოლი, 739f, 752

ბენზოდაიზეპინი(ები), 169-175, 169f, 221, 219f, 235f, 287, 304

აბსორბცია, 174

ეფექტები, 171, 174f

უპირატესობა და ნაკლი, 182f

არასასურველი ეფექტები, 175

გამა-ამინოერბოსმევა და, 170, 170f

ამნეზიური ეფექტი, 173

ანესთეზიაში, 237, 237f, 254

კრუნჩხვის საწინააღმდეგო ეფექტის, 171

ლებინების საწინააღმდეგო თვისებები, 551f

შფოთვის შემცირება, 171

ცნობიერების დაბინდვა, გამონეველი..., 175

განმარტება..., 174

დამოკიდებულება, 175

ნამლის შეწყვეტა, შემდგომი შებრუნებითი უძილობა, 175, 175f

განაწილება (დისტრიბუცია), 174

ძილიანობა, 175

მოქმედების ხანგრძლივობა, 174, 174f

სიფრთხილე და, 174

ნახევარდაშლის პერიოდი, 174

როგორც საძილე, 172

მოქმედების საშუალო ხანგრძლივობით, 174

ხანგრძლივი მოქმედების, 174, 174f

მოქმედების მექანიზმი, 170-171

კუნთების რელაქსაცია, 171

- ფარმაცოკინეტიკა, 174
 საძილე/ სედაციური თვისებები, 171
 ხანმოკლე მოქმედების, 173, 174f
 თერაპიული გამოყენება, 172-174
 ბენზოდიაზეპინების ანტაგონისტი, 169f, 175-176
 პენზონატატი, 514f
 ხველებისთვის, 527
 ბენზოთიაზეპინები, 323
 პენზოილ პეროქსიდი, 581f, 583-584
 პენზტროპინი, 65f, 96, 151f
 ანტიპარკინსონული მოქმედება, 162
 თერაპიული გამოყენება, 97f
 პენზილ-პენიცილინი, 653
 პეპოტასტინი, 531f, 535
 პეპრევე, იხ. პეპოტასტინი.
 პეტამეტაზონი, 365 f, 368 f;
 პეტაპაკი, იხ. სოტალოლი.
 პეტასერონი, იხ. ინტერფერონი.
 პეტაქსოლოლი, 133f, 142, 143f, 143, 311f
 პეტანეჟოლი, 71f, 77, 77f, 78, 84f
 პეტიმოლი, იხ. პეტაქსოლოლი;
 პევაცი ზუმები, 794f
 პეიაზი, იხ. დროსპირენონი ეთინილ ესტრადიოლით.
 ბიაცსინი, იხ. კლარიტრომიცინი.
 ბიკალუტამიდი, 478f, 3492, 794f, 824
 ბიკნუ, იხ. კარმუსტინი.
 ბიდილი, იხ. (ფდკ) ჰიდრალაზინ/იზოსორბიდ დინიტრეტი.
 ბიგუანიდები, 466-467, 471f
 ბილტრიციდი, იხ. პრაზიკვატელი.
 ბიმატოპროსტი, 143f, 605
 ბინოსტო, იხ. ალენდრონატი.
 ბიოშელწვეადობა
 განმარტება, 11
 განსაზღვრება, 11, 12f
 მასზე მოქმედი ფაქტორები, 12-13
 ბიოექვივალენტურობა, 13
 ბიოტრანსფორმაცია(ნამლების), 20-21, 19f
 ბიპერიდენი, 151f
 ბიპოლარული დაავადება, სამკურნალო ნამლები, 188f, 199
 ბისაკოდილი, 554, 554f
 ბისმუტის ნაერთები, პეპტიური წყლულოვანი დაავადებისათვის, 541f
 ბისმუტის სუბსალიცილატი, 594
 დიარეის მკურნალობა, 553, 553f
 პეპტიური წყლულის მკურნალობა, 541f
 helicobacter pylori-ს მკურნალობა, 541-542
 ბისოპროლოლი, 133f, 143, 311f, 358, 385f
 ბისფოსფონატები, 594-596
 არასასურველი მოვლენები, 595-596, 596f
 მოქმედების მექანიზმი, 594
 ფარმაცოკინეტიკა, 595
 ბივალირუდინი, 397f, 412-413
 ბლენოქსანი, იხ. ბლეომიცინი.
 ბლეომიცინი, 599f, 793, 811-812
 ბლოკარდენი, იხ. თიმოლოლი.
 ა-ბლოკატორები, 133-137, 559f
 ა ადრენობლოკატორები, 563-565, 565f, 566f
 არასასურველი მოვლენები, 564
 წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 565
 მოქმედების მექანიზმი, 563-564
 ფარმაცოკინეტიკა, 564
 არასასურველი მოვლენები, 136-137, 136f
 გლაუკომის მკურნალობა, 143f
 ჰიპერტენზიის მკურნალობა, 312f
 მოქმედების მექანიზმი, 136
 თერაპიული გამოყენება, 136
 ბ ბლოკატორები, 137-146, 147f
 ეფექტები, 138-139
 არასასურველი მოვლენები, 319
 ბ, ბლოკატორები, 138
 ბ, და ბ, ბლოკატორები, 138
 და იზოპროტერენოლის ბლოკადა, 139
 ბრონქოკონსტრიქცია, გამონეველი..., 138-139
 კლინიკური გამოყენება, 145
 გვერდითი მოვლენები ცნს, 142
 წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 142
 ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი, 137f
 გლაუკომის მკურნალობაში, 142-143, 143f, 145f
 და გლუკოზის მეტაბოლიზმი, 139
 გულის უკმარისობის დროს, 146, 358-359
 ჰიპერტენზიის მკურნალობაში, 317
 ჰიპერთირეოიდიზმის მკურნალობაში, 140
 და ინსულინოთერაპია, 139
 შინაგანი სიმპატომიმეტური აქტივობა, 144
 შაკიკის პროფილაქტიკა, 140
 მიოკარდიუმის ინფარქტის მკურნალობაში, 140
 არასელექციური, 138-142
 პარციალური აგონისტური აქტივობით, 144-145
 პერიფერიული ვაზოკონსტრიქცია, გამონეველი..., 138
 ფარმაცოკინეტიკა, 140-141
 სელექციური ბ, 143
 ნატრიუმის შეკავება, გამონეველი..., 138f
 თერაპიული გამოყენება, 139-140
 ბოცეპრევირი, 765f, 769f;
 ბონინი, იხ. მეკლიზინი.
 ბონივა, იხ. იბანდრონატი.
 ბოტულინის ტოქსინი, მოქმედება, 73f, 74
 ბრადიკარდია, 138
 ბრადიკინინი, 355
 ბრაველი, იხ. უროფოლიტროპინი.
 ბრეო ელიბტა, იხ. ვილანტეროლი.
 ბრევიბლოკი, იხ. ესმოლოლი.
 ბრილინტა, იხ. ტიკაგრელორი.

ბრიმონიდინი, 143f

ბრინტელიქსი. იხ. *ვორტიქსეტინი*.

ბრინზოლამიდი, 143f

ბრომოკრიპტინი, 151f, 160, 447, 455f, 472

ბრომფენირამინი, 531f

ბრონქოდილატაცია, ეპინეფრინი და..., 116

ბრონქოდილატატორები, ორალური, საინჰალაციო, 5

ბროვანა. იხ. *არფორმოტეროლი*.

ბუკალური გზა წამლის მიღების, 3

ბუდეზონიდი, 514f

ინტრანაზალური, ალერგიული რინიტისთვის, 524

ბუფერინი. იხ. *ასპირინი*;

ბუმეტანიდი, 311f, 311, 339, 349f

ბუმექსი. იხ. *ბუმეტანიდი*.

ბუპივაკაინი, 235f, 258

ბუპრენექსი. იხ. *ბუპრენორფინი*.

ბუპრენორფინი, 265f, 268f, 277

ბუპროპიონი, 187f, 193, 199f

ბუსპარი. იხ. *ბუსპირონი*.

ბუსპირონი, 169f, 177, 177f, 182f

ბუსულფანი, 793f, 816

ბუტალბიტალი, 179, 631

ბუტენაფინი, 723f, 735

ბუტოკონაზოლი, 723f

ბუტორფანოლი, 265f, 278

ბუთიროფენონები, ლებინების საწინააღმდეგოთვის-
ბები, 550f, 552

ბუთირილქოლინესთერაზა, 74

ბიდურეონი. იხ. *ექსენატიდი*.

ბიეტა. იხ. *ექსენატიდი*.

ბისტოლიკი. იხ. *ნეპიეოლოლი*.

ბ

G ცილა(ები), 38, 38f, 66

Gi, 75

Gq, 65f, 75

Gs, 38, 38f

G ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორები, 376f–38f,
38

GABA. იხ. *γ-ამინობუტირის მჟავა (GABA)*.

გააქტიურებული ნაწილობრივი ტრომბოპლასტინის
დრო (aPTT), 410

გაბაპენტინი, 215f, 219f–220f, 223, 230f

გაბიტრილი. იხ. *ტიაგაბინი*.

გალანტამინი, 71f, 83, 84f, 151f, 163, 536

განაწილების მოცულობა, 15

განციკლოვირი, 765f, 774, 774f

განგლიონი (მრ.რიცხვი, განგლია), 64f

განგლიობლოკაროები, 91, 91f, 97, 97f

მოქმედების ადგილები, 92f

გაფანტული სკლეროზის საწინააღმდეგო საშუალებები,
152f–154f

განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა, 15–16

და წამლების დოზირება, 31f

განაწილების მოცულობა (Vd), 15–16, 17f

წარმოსახვითი, 16–17

დეტერმინაცია, 17

და ნახევარდაშლის პერიოდი, 17

ბარამიციანი. იხ. *გენტამიციანი*.

გაფართოებული სპექტრის პეტა-ლაქტამაზები, 660,
664

გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების პრეპარატები,
2–3

გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსი (GERD), სამკურ-
ნალო წამლები, 541–549

გატუტიანება, შარდის, 854

ბაგვა B ერთ-საფეხურიანი. იხილეთ *ლევონორგ-
ესტრელი*.

ბაქსიპა. იხ. *ოქსიბუტინი*.

გემციტაბინი, 793f, 808–809, 808f

გემფიბროზილი, 425f, 433

ბამზარი. იხ. *გემციტაბინი*.

ზოგადი ანესთეზიური საშუალება (ები), 235, 235f, 251
ეფექტები 246

გენერალიზებული შფოთვა (GAD), 176

ბანერლაკი. იხ. *ლაქტულოზა*.

გენეტიკური პოლიმორფიზმი, ციტოქრომ P450 იზოენ-
ზიმების, 19–20

გენტამიციანი, 100, 581f, 673f

ბაოდონი. იხ. *ზიპრაზიდონი*.

ბარმანი. იხ. *სურამინი*.

გიარდია ლამბლია, 740, 754

გიარდიაზი, 739f, 754, 754f

ბილ. იხილეთ გულის იშემიური დაავადება (ბილ).

ბილენია. იხ. *ფინგოლიმოდი*.

გლატირამერი, 152f, 165

გლაუკომა, 80, 93, 97f

β-ბლოკერები 142, 145f

ბინაზოლი. იხ. *ბუტოკონაზოლი*.

ბლექსი. იხ. *ფინგოლიმოდი*.

გლიმეპირიდი, 455f

გლინიდები, 465–466, 471f

გლიპიზიდი, 455f

გლომერულური ფილტრაცია, 23, 23f

გლუკოკორტიკოიდული საშუალება (ები), 496–497, 618

ანთების საწინააღმდეგო აქტივობა, 497

ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი, 498f

და სისხლის უჯრედების დონე პლაზმაში, 497

გენების რეგულაცია, 497f

საინჰალაციო, ფარმაცოკინეტიკა, 523, 523f

მეტაბოლიზმი, 496

სტრესის მიმართ რეზისტენტობა, 496

სინთეზი, 496

გლუკოზაჟი. იხ. *მეტფორმინი*.

გლუკოზა-6-ფოსფატ დეჰიდროგენაზა (G6PD), 721

α-გლუკოზიდაზას ინჰიბიტორები, 469–470, 471f

გლუკოზოროლი. იხ. გლიპიზიდი.

გლუკორონის მჟავა, 22

გლუკორონიდაცია, 22

გლიბურიდი, 455f

გლიკოპროტეინ (GP) IIb/IIIa რეცეპტორი(ები), 398f-399f, 401, 406f

გლიკოპროტეინ (GP) IIb/IIIa რეცეპტორების ბლოკერები, 401, 405-406, 406f

გლიკოპროლატი, როგორც საანესთეზიო დანამატი, 237

გლიკოზირებული ჰემოგლობინი, 456

გლიცილციკლინები, 673f, 677-678

გლინაზა პრესტაპი. იხ. გლიპურიდი.**გლისეტი. იხ. მიგლიტოლი.**

გოსერელინი, 441f, 446, 794f, 822-823

გოლიმუმაბი, 601f, 620

გოლითალი. იხ. პოლიეთილენ გლიკოლი.

გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონი (GnRH), 446

გონადოტროპინები 446-447

გონალ-F. იხ. ფოლიტროპინ ალფა.

გრამ-უარყოფითი ინფექციები, 585

გრამ-დადებითი ინფექციები, 585

გრანისეტრონი, 550f, 551

გრანისეტი. იხ. ფილგრასტიმი.

გრანულოციტ-კოლონი-მასტიმულირებელი ფაქტორი (G-CSF). იხ. ფილგრასტიმი.

გრანულოციტ-მაკროფაგების კოლონი-მასტიმულირებელი ფაქტორი (GM-CSF), 576

გრანულოციტოპენია, სულფონამიდებით განპირობებული, 701

გრეიფრუტის წვენი, 22

გრეივის დაავადება, 451

გრიფულვინი. იხ. გრი ზეოფულვინი.

გრი ზეოფულვინი, 723f, 734, 735f

GRIS-PEG. იხ. გრი ზეოფულვინი.

გრძის ფაქტორი (GH), 444-445, 444f

ბუ. იხილეთ გულის უკმარისობა (გუ).

გუაიფენეზინი, 514f

ხველისთვის, 527

გუანეთიდინი, 108

გუანოზინი დიფოსფატი (GDP), 38f

გუანოზინი დიფოსფატი (GTP), 38, 38f;

გული, ორმაგი ინერვაცია, 60

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა და ანესთეზია, 236

გულის გაჩერება, ეპინეფრინი, 117

გულის იშემიური დაავადება (ბიშ), 385

გულის კორონარული დაავადება (გკდ), 425, 428f

გულის კუნთის კუმშვადობა, დიგოქსინი, 361-362, 362f

გულის მოქმედების პოტენციალი, 350, 351f

გულის უკმარისობა, 349-365

მწვავე (დეკომპენსირებული), 353

ბეტა-ბლოკატორები გუ-ის მკურნალობაში, 145-146, 319

კარდიოვასკულური შედეგები, 353f

ქრონიკული უკმარისობა, 354

კომპენსატორული ფიზიოლოგიური პასუხები., 350-353

დიასტოლური დისფუნქცია, 353

შარდმდენები გულის უკმარისობის მკურნალობაში, 337

ინტერვენცია გუ-ის დროს, 349

გუ-ის სტადიები, მკურნალობის სტრატეგია, 365, 365f

სისტოლური უკმარისობა, 353

მკურნალობის სტრატეგია, 354

გულის უკმარისობა (გუ) განდენის ფრაქციის დაქვეითებით (HFrECF), 353

გულის შეგუებითი უკმარისობა, 355f, 811, 825. იხილეთ ასევე გულის უკმარისობა (გუ).

გულის წუთმოცულობა

საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებები, 250f

ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები, 243

გულისცემის სიხშირე და მისი რეგულაცია, 493, 93f;

გულმკერდის ტკივილი, 286

კლინიკური გამოვლინება, 287

ეფექტები, 287f

მოქმედების მექანიზმი, 115f, 286f

ტოქსიკურობა, 287

დ

DAG. იხ. დიაცილგლიცეროლი (DAG).

DDAVP. იხ. დესმოპრესინი.

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი (LDL), 482

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი ქოლესტეროლი (LDL-C), 425

დაბალი მოლეკულური წონის მქონე ჰეპარინი (LM-WHs). იხ. ჰეპარინი, დაბალი მოლეკულური წონის.

დაბიგატრანი, 397f

დაბიგატრანის ეტექსილატი, 413-414

დაკავშირება, ნამალი-რეცეპტორი, 35-36, 35f

დაკარბაზინი 793f, 815, 815f

დალფამპირიდინი, 152f, 166

დალირასპი. იხ. როფლუმილასტი.

დალმანე. იხ. ფლურა ზეპამი.

დალტეპარინი, 397f

დამარბილებელი საშუალებები, 554f, 555-556

დანაზოლი, 429f, 491

დანოპრინი. იხ. დანაზოლი.

დანტროლენი, ავთვისებიანი ჰიპერთერმიისთვის, 248

„დასვენებისა და საჭმლის მონელების“ საპასუხო რეაქცია მოქმედი წამლები, 59, 59f

დაპსონი, 581f, 709f, 719

დაპტომოცინი, 640, 652f, 665, 665f-666f

დარაპრინი. იხ. პირიმეთამინი.

დარბეპოტინი, 571f, 575-576

დარიფენაციინი, 91f, 96, 97f;
 დარუნავირი, 766f, 787
 და ზატინიბი, 794f, 831
 დარტყმითი დოზა, 30, 30f;
 დაუნორუბიციინი, 793f, 809-810
 დედის რძე და წამლების ელიმინაცია, 24
დეიპრო. ოქსაპროზინი.
დეიტრანა. იხ. მეთილფენიდატი.
დეკადრონი. იხ. დექსამეტაზონი.
დეკლომეტილი. იხ. დემეკლოციკლინი.
 დეფეროქსამინი, 573, 859
 დეჰიდროემეტინი, 739f
 დეჰიდროეპიანდოსტერონი (DHEA), 490
დელტასტერილი. იხ. ტესტოსტერონის ენანთატი.
 დელავირდინი, 766f, 781
დელტაზონი. იხ. პრედნიზონი.
დემადაქსი. იხ. ტორსემიდი.
 დემეკლოციკლინი, 673f
დემაქსილი. იხ. მეპერიდინი.
დენაპირი. იხ. პენციკლოვირი.
 დენოზუმაბი, 593f, 597
დეპაკოტი. იხ. დივალპროაქსი.
**დეპო-ტესტოსტერონი. იხ. ტესტოსტერონის ციპი-
 ონატი.**
 დეპო პრეპარატები, 4, 7f
 დეპრენილი. იხ. სელეგილინი.
 დეპრესია. იხ. აგრეთვე, ანტიდეპრესანტები.
 ატიპიური, 198
 დესენსიტიზაცია, რეცეპტორების, 41, 41f, 113
 დესფლურანი, 235f, 249
 დადებითი და უარყოფითი მხარეები, 256f
 დახასიათება, 250f
 დესიპრამინი, 187f, 199f
 დესირუდინი, 397f, 412-413
 დესლორაქტადინი, 514f, 531f, 533
 ალერგიული რინიტისთვის, 525
 დესმოპრესინი, 441f, 448
 ორგანიზმში შეყვანა, 5
 დე ზოგესტრელი, 477f
დეზოქსინი. იხ. მეთამფეტამინი.
 დესვენლაფაქსინი, 187f, 192, 199f
დეზირალი. იხ. ტრაზოდონი.
დეტროლი. იხ. ტოლტეროდინი.
 დექსამეტაზონი, 152f, 495f, 499, 498f, 550f, 552-553
დექსადრინი. იხ. დექსტროამფეტამინი.
დექსფარუმი. იხ. რკინა.
დექსილანსი. იხ. დექსლანზოპრაზოლი.
 დექსლანსოპრაზოლი, პეპტიური წყლულის სამ-
 კურნალოდ, 541f
 დექსმედეტომიდინი, 235f
 დადებითი და უარყოფითი მხარეები, 256f
 ანესთეზიისათვის, 257
 დექსმეთილფენიდატი, 297f, 305

დექსტროამფეტამინი, 297f, 302
 დექსტრომეთორფანი, 273, 514f
 ზეულებისთვის, 526
 გუაიფენეზინთან ერთად, 514f
 DHA. იხ. დეკოსაჰეპსაენოეს მჟავა (DHA).
 DHEA. იხ. დეჰიდროეპიანდოსტერონი (DHEA).
 DHFR. იხ. დეჰიდროფოლატ რედუქტაზა (DHFR).
 DHODH. იხ. დეჰიდროოროტატ დეჰიდროგენაზა
 (DHODH).
 DHT. იხ. დეჰიდროტესტოსტერონი (DHT).
 დი. იხილეთ დოზირებული ინლატორები (დი).
დიაბეტი. იხ. გლიბურიდი.
 დიაბეტი, უშაქრო, შარდმდენები სამკურნალოდ, 337
 დიაბეტი, შაქრიანი, 455-457
 გესტაციური, 455
 ტიპი 1, 456, 456f
 მკურნალობა, 456-457
 ტიპი 2, 455, 457, 456f
 მკურნალობა, 457, 457f, 473f
 დიაცილგლიცეროლი, (DAG), როგორც მეორადი
 სასიგნალო სისტემა, 39, 65f, 75, 111, 111f
დიამოქსი. იხ. აცეტაზოლამიდი.
დიასტატი. იხ. დიაზეპამი
 დიაზეპამი, 169f, 215f, 221
 ანესთეზიაში, 254
 ანქსიოლიზური ეფექტი, 171
 კუნთების დაავადების დროს, 174
 როგორც ანესთეზიის დამხმარე, 237
დიჰანზილინი. იხ. ფენოქსიბენზამინი.
 დიკლოფენაკი, 601f, 613f
 დიკლოქსაცილინი, 651f, 654
 დიციკლომინი, პეპტიური წლულოვანი დაავადებისთ-
 ვის, 541f
 დიდანოზინი, 765f, 779, 779f
 დიენოგესტი, 484, 486
 დიენოგესტი, ესტრადიოლის ვალერატთან ერთად, 477f
 დიეთილკარბამაზეზინი, 757f, 758-760
 დიეთილპროპიონი, 507-508, 507f;
დიფარინი. იხ. ადაპალენი.
 დიფუზია
 გაადვილებული, 9, 9f
 პასიური, 8, 9f
 დიფუზიური ჰიპოქსია, 251
დიფიციდი. იხ. ფიდაქსომიციინი.
დიფლუკანი. იხ. ფლუკონაზოლი.
 დიფლუნიზალი, 601f
 დიგოქსინი, 349f, 369f, 381
 დოზა და შეყვანის გზა, 29
 მოქმედების მექანიზმი, 360-361, 360f
 დიჰიდროერგოტამინი, 627f, 629, 630f
 დიჰიდროფოლატ რედუქტაზა (DHFR), 802
 დიჰიდროოროტატ დეჰიდროგენაზა (DHODH), 617
 დიჰიდროპირიდინი, 324, 385f, 390

- დიჰიდროტესტოსტერონი (DHT), 566
 5α-დიჰიდროტესტოსტერონი (DHT), 490, 566
 დიჰიდროქსიფენილალანინი (DOPA), 108
დილასკორი. *იხ. დილტიაზემი.*
დილანტინი. *იხ. ფენიტოინი.*
დილათრატა-SR. *იხ. იზოსორბიდ დინიტრეტი.*
დილაუდიდი. *იხ. ჰიდრომორფონი.*
დილტიაზემი, 312f, 324, 369f, **380-381**, 385f, 391
დიმენჰიდრინატი, 531f, 534
დიმერკაპროლი, 861
დიმეტჰილ ფუმარეტი, 152f, 165
დიოჰანი. *იხ. ვალსარტანი.*
დიპეპტიდილ პეპტიდაზა-4-ის ინჰიბიტორები, 470, 471f
დიფენჰიდრამინი, 531f, 534, 536, 553
 ალერგიული რინიტისთვის, 524
 როგორც ანესთეზიის დანამატი, 237
დიფენოქსილატი + ატროპინი, 553f
დიფენოქსილატი, ფალარათისთვის, 541
დიფენილალკილამინები, 323
დიფილობოთრია ზი, 762f
დიჰარიჰანი. *იხ. პროპოფოლი.*
დიჰროლენი. *იხ. ბეთამეტაზონი.*
დიჰირიდამოლი, 397f, 402f, **406-407**
დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტირევმატული
 საშუალებები, (DMARDs), 616-618
დი ზოპირამიდი, 369f, **373-374**
დისტალური მილაკები, 24, 332f, 34-335
დისტალური ტუბულური შეწოვა, 24
დისტრიბუცია, ნაწილების, 1, 1f, 13f, 14-17
დისტრიბუციის ფაზა, 13, 14f
დისულფირამი, **293**, 293f
დიტროჰანი. *იხ. ოქსიბუტინინი.*
დიუარილი. *იხ. ქლოროთიაზიდი.*
დივალპროაქსი, 215f, 219f-220f, **227**, 230f
 DMARDs. *იხ. დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტი-*
 რევმატული საშუალებები (DMARDs).
 DNA გირაზა, 693
დობუტამინი, 107f, **121-122**, 349f
დოზუტრეპსი. *იხ. დობუტამინი.*
დოკეტაქსელი, 793f, **818-819**;
დოკოსაჰექსაენოის მჟავა (DHA), 436
დოკოსაჰექსაენოის და ეიკოზაპენტოენოის მჟავები,
 425f
დოკუზატი, 270, 554
დოკუ-სოფტი. *იხ. დოკუზატი.*
დოფეტილიდი, 369f, **380**
დოლასეტრონი, 550f, 551
დოლოგიდი. *იხ. დიფლუნიზალი.*
დოლოფინი. *იხ. მეთადონი.*
დოლუტეგრავირი, 765f, **790**
დონეპეზილი, 71f, **83**, 151f, 536
დოჰა. *იხ. დიჰიდროქსიფენილალანინი*, (DOPA).
დოჰამინი 107f
ეფექტები, 120, 120f
არასასურველი მოვლენები, 121
გულ-სისხლძარღვთა სისტემა, 120
მეტაბოლიზმი, 158f
როგორც ნეიროტრანსმიტერი, 63
დოზის გადაჭარბება, 121
სინთეზი, 107, 155, 156f
თერაპიული გამოყენება, 120-121
დოჰამინ β-ჰიდროქსილაზა, 108
დოჰამინური რეცეპტორების აგონისტები, 160-161
 არასასურველი მოვლენები, 160f
 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები, 1625f
დორალი. *იხ. ქვაზეპამი.*
დორიბაქსი. *იხ. დორიპენემი.*
დორიპენემი, 651f, 662
დორზოლამიდი, 143f
დოზირების რეჟიმი (ები)
 ინტრავენური (IV) ხანგრძლივი ინფუზიის რეჟიმები,
 26-27
 დიზაინი, 25-31
 და დოზის კორექცია, 30-31, 31f
 ფიქსირებული დოზა/ფიქსირებული დრო, 28-29
 მრავალჯერადი ინექციები, 28-29
 ოპტიმიზაცია, 29-31
 დოზა
 და ნაწილის რეცეპტორთან შეკავშირება, 44-45, 44f
 და ნაწილის ეფექტი, 45f
დოზა-პასუხის მრუდი, ხარისხობრივი, 42-43, 43f
დოზა-პასუხის ურთიერთდამოკიდებულება, 41-45
 ხარისხობრივი, 42-43
 რაოდენობრივი, 49-50
დოზირებული ინჰალატორი, (MDIs);
 სპეისერები, 524, 523f
 გამოყენების ტექნიკა, 523-524
დოქსაზოზინი, 133f, **135-136**, 312f, 324, 559f, 563
დოქსეპინი, 169f, 183, 187f, 194, 199f
დოქსორუბიცინი, 793f, 809-811
დოქსიციკლინი, 673f, 676
დოქსილაზინი, 531f, 534
 DPIs. *იხ. მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორი*
 (DPIs).
დრამამინა. *იხ. დომენჰიდრამინი.*
დრისტანი. *იხ. ოქსიმეტაზოლინი.*
დრო, რომელიც საჭიროა პლაზმაში ნაწილის სტაციონ-
 არული კონცენტრაციის მისაღწევად, 27
დრონედარონი, 369f, **379**
დროსპირენონი, 485
 ეთინილ ესტრადიოლთან ერთად, 477f
დროქსია. *იხ. ჰიდროქსიურეა.*
დტიკ-დომა. *იხ. დაკარბაზინი.*
დულკოლაქსი. *იხ. ბისაკოდილი.*
დულერა. *იხ. ფორმოტეროლი.*
დულოქსეტინი, 110, 187f, **192**, 199f

დურაცეფი. იხ. ცეფადროქსილი.

დურაკლონი. იხ. კლონიდინი.

დურაგეზიკ. ფენტანილი.

დუტასტერიდი, 478f, 492, 559f, 565-567

დნაპირკ CR. იხ. ისრადიპინი.

დინააენი. იხ. დიკლოქსაცილინი.

დირანიუმი. იხ. ტრიამტერენი.

დისტონია, 206

ე

Entamoeba histolytica, 739, 740f, 742

Enterobacter aerogenes, 659

Enterococcus faecalis, ვანკომიცინ-რეზისტენტული, 664

Enterococcus faecium, 688

ვანკომიცინ-რეზისტენტული, 664

EPA-იხ. ეიკოზაპენტაენოის მჟავა.

EPS. იხ. ექსტრაპირამიდული სიმპტომები.

EPSP. იხ. ალგზების პოსტინაფსური პოტენციალი.

Esherichia coli

ანტიმიკრობული რეზისტენტობა, 669

in vitro ზრდა, 664f

ეგზოციტოზი, 9

ეღარბი. იხ. აზილსარტან მედოქსომილი.

ეღაპრინი. იხ. ეტაკრინის მჟავა.

ეღაქსი. იხ. ალპროსტადილი.

ედროფონიუმი, 71f, 81, 84f, 98-100

ედურანტი. იხ. რილპივირინი.

ევეროლიმუსი, 837f, 843f, 844-845

ევისტა. იხ. რალოქსიფენი.

ეპოქსაპი. იხ. ცევიმელინი.

ეთანოლი, 291-293. იხ. აგრეთვე, ალკოჰოლი.

მეტაბოლიზმი, 18, 292f-293f

დაჟანგვა, 22

ეთილენ გლიკოლი, 856, 857f

ეთილილ ესტრადიოლი, 351f, 477f, 478

ეთიონამიდი, 709f

ტუბერკულოზის მკურნალობაში, 718

ეთონოგესტრელი, 477f

ეთილილ ესტრადიოლთან ერთად, 477f

ეთოსუქდიმიდი, 222, 230f

ეზეტიმიბი, 425f, 435-436

ეზოგაბინი, 215f, 220f, 222, 230

ეიკოზაპენტაენოის მჟავა (EPA), 436

ეიკოზანოიდები. იხ. პროსტაგლანდინები.

ეკოზა. იხ. ეკონაზოლი.

ეკონაზოლი, 723f

ეკოტრინი. იხ. ასპირინი.

ელდჰარილი. იხ. სელეგილინი.

ელეტრიპტანი, 627f

ელიმინაცია, წამლების, 1, 17

მასზე მოქმედი ფაქტორები, 16-17

თირკმლისმიერი, 23-24

ელიმინაციის ფაზები, 14f

ელიპსისი. იხ. აპიქსაბანი.

ელიქსოფილინი. იხ. თეოფილინი.

ელლა. იხ. ულიპრისტალ აცეტატი.

ელენსი. იხ. ეპირუბიცილი.

ელოქსატილი. იხ. ოქსალიპლატინი.

ელვითეგრავერი, 766f, 789-790

ელვითეგრავერი+კობიცისტალი+ემტრიციტაბინი, 766f

ემალინი. იხ. ემედასტინი.

ემაქსი, 43-44

ემბოლი და თრომბი, 397

ემედასტინი, 531f, 535

ემეზისი (გულისრევა), 270

ემენდი. იხ. აპრეპიტანტი.

ემოციები და ანს, 60

ემსამი. იხ. სელეგილინი.

ემტრიციტაბინი, 765f, 780

ემტრიციტაბინი+ტენოფოვირი, 766f

ემტრიკა. იხ. ემტრიციტაბინი.

ენაგლექსი. იხ. დარიფენაცილი.

ენალაპრილი, 311f, 319, 349f, 355f

ენალაპრილატი, 321

ენგრალი. იხ. ეტანერცეპტი.

ენდოგენური კატექოლამინები, 133

ენდოთელური უჯრედები, ვასკულარული; მათ მიერ სინთეზირებული ქიმიური მედიატორები, 398, 398f

ენდოკრინული სისტემა, 55

და უჯრედშორისი სიგნალის გადაცემა, 62f

ენდოციტოზი, 9, 9f

ენზალუტამიდი, 478f, 492, 794f, 834-835

ენლონი. იხ. ედროფონიუმი.

ენოქსაპარინი, 397f

ენტაკაპონი, 151f, 159, 159f

ენტეკაგირი, 765f, 770

ენტერობიაზი, 759f

ენტერალური გზა წამლის მიღების, 2

ენტერულად შემოგარსული მიკოფენოლატ ნატრიუმი, 846

ენტერულად შემოგარსული პრეპარატები, 2

ენტერული ნეირონები, 58

ენტერული ნერვული სისტემა, 58

ენფუვირტიდი, 766f, 788

ენულოზი. იხ. ლაქტულოზი.

ეპე ეპსტეინ-ბარის ვირუსი.

ეპილეფსია, 215-229. იხ. აგრეთვე, გულყრები.

ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები, 215f

ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები, 215f

ფოკალური, 219f

გენეტიკური, 216

მეტაბოლური, 216

პარციალური, სამკურნალო საშუალებები, 219

- ორსულობის დროს, 229
 პირველადი გენერალიზებული, სამკურნალო საშუალებები, 219f
 სტრუქტურული, 216
 მკურნალობის სტრატეგია, 218f
 ქალის ჯანმრთელობა და..., 229
ეპინეფრინი, 107f, 113f
 ეფექტები, 116-118
 ადრენერგული ნატაგონისტები და..., 134
 არასასურველი მოვლენები, 117-118
 კარდიო-ვასკულარული მოვლენები, 116, 116f
 მოქმედების მექანიზმი, 115
 როგორც ნეიროტრანსმიტერი, 63
 ფარმაკოკინეტიკა, 117, 117f
 თერაპიული გამოყენება, 116-117
ეპინეფრინი. იხ. *ეპინეფრინი*.
ეპირუბინი, 793f, 809-811
ეპინეფრინი. იხ. *ლამიფუდინი*.
ეპინეფრინი-HBV. იხ. *ლამიფუდინი*.
ეპინეფრინი. იხ. *ლამიფუდინი* + აბაკავირი.
ეპლერენონი, 311f, 331f, 341-343, 349f, 357, 495f, 504
ეპოპროსტენოლი. იხ. *ეპოპროსტენოლი*.
ეპოპროსტენოლი, 605
ეპოპროსტენოლი ალფა, 571f
ეპროსარტანი, 311f
ეპტიფიბატიდი, 397f, 402f, 405-406
 არასასურველი მოვლენები, 406
 მოქმედების მექანიზმი, 405-406, 406f
 ფარმაკოკინეტიკა, 406
 თერაპიული გამოყენება, 406
ეპტინ-ბარის ვირუსი, 772, 843
ერაქსისი. იხ. *ანიდულაფუნგინი*.
ერაქსისი. იხ. *ციტუქსიმი*.
ერექციული დისფუნქცია, 559f
 განმარტება, 559
 სამკურნალო საშუალებები, 559-563, 559f
ერლოტინი, 794f, 831
ერგოტამინი, 629
ერგოტამინი. იხ. *ასპარაგინაზი*.
ერთმაგი-ფოტონ-ემისიური კოჰერენტული ტომოგრაფი (SPECT), 216
ერიტრომიცინი, 40, 581f, 585, 633f, 681, 685f
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 682-683
 ერიტრომიცინით გამოწვეული ქოლესტაზური სიყვითლე, 685
 წინააღმდეგგეგმვა, 685
 ციტოქრომ P450-ის ინჰიბიტორი, 21
 წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 685
 ოტოტოქსიკურობა, 685
ერიტროპოეზინი, 575-576
ერტაპენემი. იხ. *სერტაკონაზოლი*.
ერტაპენემი, 651f, 662-663
 ესენციური ცხიმოვანი მჟავები, 436
ესზოპიკლონი, 169f, 181
ესლიკარბაზეპინი, 215f, 220f, 222, 230f
ესმოლოლი, 133f, 143, 311f, 369f, 378
ესომეპრაზოლი, 541f, 545
ესციტალოპრამი, 187f, 199f
ესტაზოლამი, 169f, 173
ესტრადიოლი, 477, 477f, 480
ესტრადიოლ ვალერატი, 480
ესტრიოლი, 477
ესტროგენი (ები), 477-481, 794f, 823
 არასასურველი მოვლენები, 481
 მოქმედების მექანიზმი, 478
 მეტაბოლიზმი, 480-481
ესტროგენები ბუნებრივი, ფარმაკოკინეტიკა, 480
ფარმაკოკინეტიკა, 480-481
ესტროგენები სინთეზური, 480
თერაპიული გამოყენება, 479-480
ესტროგენის რეცეპტორის სელექტიური მოდულატორები (SERMs), 478, 477f
 არასასურველი მოვლენები, 481
 მოქმედების მექანიზმი, 478-479
 ოსტეოპოროზისთვის, 596
ფარმაკოკინეტიკა, 480
თერაპიული გამოყენება, 479
ესტრონი, 477, 477f
ეტაკრინის მჟავა, 311f, 331f-332f, 339
ეთამბუტოლი, 709f
ტუბერკულოზის მკურნალობაში, 715
ეტანერცეპტი, 602f, 620
ეტიდრონატი, 594-595
ეტოდოლაკი, 601f, 613f
ეტომიდატი, 235f
 ანესთეზიაში, 256
ეტოპოსიდი, 794f, 830, 831f
ეტრავერინი, 766f, 782
ეფავირენზი, 766f, 782, 782f
ეფავირენზი + ემტრიციტაბინი + ტენოფოვირი, 766f
ეფედრინი, 107f, 113f, 125-126
 მოქმედების მექანიზმი, 115
ეფექტური დოზა 50 (ED50), 49
 ინჰალაციური ანესთეტიკებისთვის, 242
ეფექტური კონცენტრაცია 50 (EC₅₀), 42, 42f-43f, 48, 48f
ეფექტორი მოლეკულები, 35. იხ. *აგრეგე, მეორადი მესენჯერი*.
ეფერენტული ნეირონი ანს-ის, 56
ეფექტორი. იხ. *ვენლაფაქსინი*.
ეფექტურობა, წამალი, 43, 43f
ეფინეტი. იხ. *პრასტავრელი*.
ეფლორინი, 739f, 752
ექინოკანდინები, 731
ექინოკოკოზი, 762f
ექოთიოფატი, 71f, 83-84, 83f-84f
ექსტაზი. იხ. *მეთილენდიოქსიმეტამფეტამინი (MDMA)*.

ექტოპარაზიტული ინფექციები, სამკურნალო საშუალებები, 586f

ეპუპტრო. იხ. კარბამაზეპინი.

ეულაქსინი. იხ. ფლუტამიდი.

ექვილინი, 477

ექსალგო. იხ. ჰიდრომორფონი.

ექსალდამი. იხ. სულკონაზოლი.

ექსალონი. იხ. რივასტიგმინი.

ექსემესტანი, 794f, 822

ექსენატიდი, 455f, 463

ექს-ლაქსი. იხ. სენა.

ექსტავია. იხ. ინტერფერონი.

ექსტრაპირამიდული სიმპტომები, 204

3

ვარფარინი, 397f, 415-416

არასასურველი მოვლენები, 417

დოზირება და ადმინისტრირება, 30

ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 21

მოქმედების მექანიზმი, 416

მეტაბოლიზმი, 21-22

ფარმაკოკინეტიკა, 416

თერაპიული ინდექსი, 49, 49f

თერაპიული გამოყენება, 416

გამორეცხვა, სიჩქარე, ნაშლის ინფუზიის შეწყვეტის შემდეგ, 27f

ვალქოლი. იხ. ქოლესეველამი.

ვალგუტრინი. იხ. ბუპროპიონი.

ვესტის სინდრომი. იხ. ინფანტილური სპაზმები.

ვინტაგრინის ზეთი. იხ. მეთილსალიცილატი.

ვოლფ-ჩაიკოვის ეფექტი, 452

ვაგოსტატი-1. იხ. ტიოკონაზოლი.

ვაგუს ნერვი, 57, 60

ვალაციკლოვირი, 765f, 774

ვალციტა. იხ. ვალგანციკლოვირი.

ვალგანციკლოვირი, 765f, 774

ვალუმი. იხ. დიაზეპამი.

ვალპროატი, 229f

ვალპროას მჟავა 188f, 220f, 227-228

ვალსარტანი 311f, 349f

ვალტრაქსი. იხ. ვალაციკლოვირი.

ვანკოცინი. იხ. ვანკომიცინი.

ვანკომიცინი, 635, 652f, 664-665, 664f, 666f

ვანკომიციინ-რენისტენტული ენტეროკოკი (VRE), 665f

ვანკომიციინ-რენისტენტული Enterococcus faecium (VRE), 688

ვანილილნუშის მჟავა, 117

ვანტასი. იხ. ჰისტრელინი.

ვერდენაფილი, 559f

ვარენიკლინი, 297f, 301

ვარიცელა-ზოსტერ ვირუსი (VZV), 772

ვასცაპა. იხ. იკოზაპენტ ეთილი.

ვაზო-და-ვენოდილატატორები გულის უკმარისობის დროს, 361

ვაზოკონსტრიქცია

ნორეპინეფრინი, 118, 118f

რეგულაცია, 111

ვაზოკონსტრიქტორები, თერაპიული გამოყენება, 247

ვაზოდილატაცია, რეგულაცია, 112f, 113

ვაზოდილატატორები, 326

პირდაპირი, 349f

ვაზომოტორული, 479f

ვაზოპრესინი, 441f, 448, 448f. იხ. აგრეთვე, ანტიდიურეზული ჰორმონი.

ვაზოტაქი. იხ. ენალაპრილი.

ვაზოლი. იხ. ბრომფენირამინი.

ვეკურონიუმი, 91f, 98-99, 99f, 235f

ანესთეზიისთვის, 238

ვენლაფაქსინი, 187f-188f, 192, 199f

ვენტოლინი. იხ. ალბუტეროლი.

ვენტოლინ HFA. იხ. ალბუტეროლი.

ვენტრიკულური ფიბრილაცია, სამკურნალო საშუალებები, 370f

ვენტრიკულური ტაქიკარდია, 370f

ვაპასიდი. იხ. ეტოპოზიდი.

ვერაპამილი, 312f, 323-324, 369f, 381-382, 385f, 391

ვერაპანი. იხ. ვერაპამილი.

ვერამოქსი. იხ. მეტენდაზოლი.

ვერსადი. იხ. მიდაზოლამი.

ვერცხლის სულფადაზინი, 693f

ვესიკარა. იხ. სოლიფენაცინი.

ვესტიბულური დისფუნქცია, 677

ვეფანდი. იხ. ვორიკონაზოლი.

ვიაგრა. იხ. სილდენაფილი.

ვიგატივი. იხ. ტელავანცინი.

ვიგრაფიცილი. იხ. დოქსიციკლინი.

ვიკოლინი. იხ. ჰიდროკოდონი.

ვიქტოზა. იხ. ლირაგლუტიდი.

ვიქტრალისი. იხ. ბოცეპრევირი.

ვიდაზა. იხ. აზაციტიდინი.

ვიდაქსი. იხ. დიდანოზინი.

ვიგაბატრინი, 215f, 219f-220f, 228, 230f

ვიიგრიდი. იხ. ვილაზოდონი;

ვილანტეროლი, 514f

ვილაზოდონი, 187f, 194

ვიპაპატი. იხ. ლაკოზამიდი.

ვინბლასტინი 793f, 817-818

ვინკასარი PFS. იხ. ვინკრისტინი.

ვინკრისტინი, 793f, 817-818

ვინორელბინი, 793f, 817

ვირაცაპტი. იხ. ნელფინავირი.

ვირამუნი. იხ. ნევირაპონი.

ვირამოლი. იხ. რიბანავირი.

ვირიადი. იხ. ტენოფოვირი.

ვიპოტიკი. იხ. ტრიფლურიდინი.

ვისკანი. იხ. პინდოლოლი.

ვისტარილი. იხ. პიდროქსიზინი.

ვისტილი. იხ. ციდოფოვირი.

ვიტამინ B_{12} (ციანოკობალამინი), ენდოციტოზი, 9

ვიტამინ D-ს ანალოგები, 588

ვიტამინ K_1 (ფიტონადიონი), 397f, 421, 421f

ვიტამინ K-ს ანტაგონისტები 408. იხ. აგრეთვე, ვარ-
ფარინი

ვივაქტილი. იხ. პროტრიპრილინი.

ვივარინი. იხ. კოფეინი.

ვივიტროლი. იხ. ნალტრექსონი.

ვოლტარანი. იხ. დიკლოფენაკი.

ვორიკონაზოლი, 723f, 730-731, 731f

ვორტიოქსეტინი, 187f, 194

ვივანჰა. იხ. ლისდექსამფეტამინი.

ზ

ზადიტორი. იხ. კეტოტიფენი.

ზაფირლუკასტი, 514f, 519

ზალეპლონი, 169f, 181

ზანამივირი, 765-766, 767f

ზანტაკი. იხ. რანიტიდინი.

ზარონტინი. იხ. ეთოსუქციმიდი.

ზაროქსოლინი. იხ. მეტოლაზონი.

ზაჰაჰა. იხ. ბისოპროლოლი.

ზელაპარი. იხ. სელეგილინი.

ზემურონი. იხ. როკურონიუმი.

ზერიტი. იხ. სტავუდინი.

ზესტარილი. იხ. ლისინოპრილი.

ზეტია. იხ. ეზეტიმიბი.

ზეტონა. იხ. ციკლეზონიდი.

ზიაგენი. იხ. აბაკავირი.

ზიდოვუდინი (AZT), 765f, 778, 778f

ზიდოვუდინი + ლამივუდინი, 766f

ზიდოვუდინი + ლამივუდინი + აბაკავირი, 766f

ზილეუტონი, 514f, 519

ზიპრასიდონი, 203f, 211f

ზიტრომაქსი. იხ. აზიტრომიცინი.

ზოქორი. იხ. სიმვასტატინი.

ზოფრანი. იხ. ონდანეტრონი.

ზოლადაქსი. იხ. გოსერელინი.

ზოლედრონის მჟავა, 593f, 595, 595f

ზოლინგერ-ელისონის სინდრომი, 545

ზოლმიტრიპტანი, 627f, 628

ზოლოფტი. იხ. სერტრალინი.

ზოლპიდემი, 169f, 180

ზოლპიმიტი. იხ. ზოლედრონის მჟავა.

ზომაჰა. იხ. ზოლედრონის მჟავა.

ზომიგი. იხ. ზოლმიტრიპტანი.

ზონეგარანი. იხ. ზონიზამიდი.

ზონიზამიდი, 215f, 220f, 228, 230f

ზორტარანი. იხ. ევეროლიმუსი.

ზოსინი. იხ. ტაზოპეტამი + პიპერაცილინი.

ზოვირაქსი. იხ. აციკლოვირი.

ზიგანი. იხ. ბუპროპიონი.

ზიფლო CR. იხ. ზილეუტონი.

ზიგომიციტები, 730

ზილოპრიმი. იხ. ალოპურინოლი.

ზიპრაქსა. იხ. ოლანზაპინი.

ზირტაქი. იხ. ცეტირიზინი.

ზიტიგა. იხ. აბირატერონი.

ზივოქსი. იხ. ლინეზოლიდი.

ზღვის დაავადება, პრევენცია, 95, 95f

თ

თავ-ზურგტვინის სითხე (თზს). იხილეთ, ასევე,
ჰემატო-ენცეფალური ბარიერი.

ნამლის დანიშვნა, 4

თავის ტვინი, კაპილარები, სტრუქტურა, 14, 15f

თავის ტვინის კაპილარების განვლადობა, 14, 15f

თავის ტვინის სიმსივნეები, სამკურნალო საშუალებები, 814

თავის ტვინის ფსევდოსიმსივნე, 671

თავის ტვინი. იხ. აგრეთვე, შაკიკი, სამკურნალო
საშუალებები, 626f, 627-631

თალიტონი. იხილეთ ქლორთალიდონი;

თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტა, 300-301, 521

თეოფილინი, 297f, 514f, 520, 523

თერაპიული ბიოექვივალენტობა, 13

თერაპიული ინდექსი (TI), 49f, 49-50

თერაპიული ფანჯარა, 29

თიაბენდაზოლი, 757f, 758, 759f

თიაზიდური შარდმდენები. იხ. შარდმდენები.

თიაზოლიდინოდიონები (TZDs), 467-469, 471f

თიმოგლობულინი. იხ. ანტითიმოციტური გლობუ-
ლინები.

თიმოლოლი, 80, 133f, 142, 143f, 311f, 605

თირამინი, 125, 198

თიოთიქსენი, 203f

თიოპენტალი, 169f, იხ. აგრეთვე, ბარბიტურატები;

უპირატესობა და ნაკლი, 256f

ანესთეზიაში, 254

განანილება, 254

მეტაბოლიზმი, 254

თიორიდაზინი, 203f

თირეოტოქსიკოზი, 145f, 451-452;

თირკმლის დაზიანება, ამფოტერინი B- განპირობე-
ბული 726

თირკმლისმიერი დისფუნქცია 638

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი 495

თირკმელზედა ჯირკვლი 495

თირკმელზედა ჯირკვლის თანდაყოლილი ჰიპერპლა-
ზია, მკურნალობა, 499-500

თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრე 496f

ნერვული გადაცემა, 64f
 თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის უკმარისობა, პირველადი
 დიაგნოზი 443
 მკურნალობა 498
 მეორადი
 დიაგნოზი 443
 მკურნალობა 499
 მესამეული, მკურნალობა 499
 თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონები 495-504, 495f.
იხ. აგრეთვე, კორტიკოსტეროიდი (ები).
 თირკმელები
 და ანესთეზია 245
 ნამღების კლირენსი 23-24, 23f
 თიროზინ ჰიდროქსილაზა, 108
 თიროზინ კინაზების აქტივობა, 39
 თიროზინ კინაზების ინჰიბიტორები, 794f, 830-831, 832
 თიროიდული შტორმი, 452
 თიროიდული ჯირკვალი, მასზე მოქმედი ნამღები, 441f
 თიროიდული ჰორმონები, 449-452
თიროლარი. *იხილეთ* ლიოტრიქსი.
 თიროტროპინ-რელიზინგ ჰორმონი(TRH), 450;
 თიროქსინი(T4), 442f, 449, 451f
 თმა, წამლის დეპოზიცია, 25
თორაზინი. *იხილეთ* ქლორპრომაზინი.
 თრომბინი, 399
 თრომბოციტოპენია, 701, 704
 თრომბოემბოლიზმი, სამკურნალო საშუალებები, 403, 412, 416-420
 თრომბოლიზური საშუალებები, 397f, 417-420
 თრომბოფლებიტი, ამფოტერიცინ B გამონვეული, 726
 თრომბოპლასტინი, 407
 თრომბოზი. *იხ. აგრეთვე*, ღრმა ვენების თრომბოზი (DVT)
 არტერიული, 397, 418
 კორონარული არტერიების, სამკურნალო საშუალებები, 420
 განმარტება, 397
 ნამღებით გამონვეული, 419-420
 ვენური, 397
 თრომბოზი და ემბოლია, 397
 თრომბოზული დაავადებები, 397
 თრომბოზულ თრომბოციტოპენიური პურპურა (TTP),
 ნამღებით გამონვეული, 409
 თრომბოქსანი A2 (TXA2), 603, 610
 თრომბოქსანები, 399, 398f-399f
 სინთეზი, ასპირინი და ..., 401-403
 თრომბოციტ(ები)
 პასუხი სისხლძარღვების დაზიანებაზე, 397-401;
 მოსვენება, 398-399, 398f, 400f
 თრომბოციტების აქტივაცია, 398f, 400, 400f
 თრომბოციტების ადჰეზია, 398f, 399

თრომბოციტების აგრეგაცია, 398f, 400, 400f
 თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორები, 401-407, 402f
 თრომბოციტების ინჰიბიტორები, 397f

ო

INR. *იხ. ნორმალიზაციის საერთაშორისო შეფარდება* (INR).
 ISMO. *იხ. იზოსორბიდ მონონიტრაცი*.
იასმინი *იხ. დროსპირენონი ეთინილ ესტრადიოლთან ერთად*.
 იბანდრონატი, 593f, 594-595, 595f
 იბუპროფენი, 601f, 613f, 627f
 პლიუს ოქსიკოდონი, 273
 იბუტილიდი, 369f, 380
იდაზიციინი. *იხ. იდარუბიციინი*.
 იდარუბიციინი, 793f, 809-811
 ივერმექტინი, 757f, 758, 759f
 იზოკარბოქსაზიდი, 187f
 იზონიაზიდი, 642, 642f, 709f, 711-712, 713f
 მიღება და მეტაბოლიზმი, 712f
 არასასურველი მოვლენები, 712
 ანტიმიკრობული სპექტრი, 711
 მოქმედების მექანიზმი, 711
 ფარმაკოკინეტიკა, 712f
 რეზისტენტობა, 711-712
 ტუბერკულოზისთვის, 710-711
 იზოპროპრანოლოლი, 857
 იზოპროტერენოლი, 107f, 112, 113f, 119-120, 119f
 ადრენერგული ანტაგონისტები და, 135f
 მოქმედების მექანიზმი, 115f, 120f
 რეცეპტორების სპეციფიკურობა, 109
იზოპტინი. *იხ. ვერაპამილი*.
იზოპტინ SR. *იხ. ვერაპამილი*.
იზოპტო ატროპინი. *იხ. ატროპინი*.
იზოპტო კარბაქოლი. *იხ. კარბაქოლი*.
იზოპტო კარპინი. *იხილეთ* პილოკარპინი.
იზოპტო ჰიოსცინი. *იხ. სკოპოლამინი*.
იზორადილი. *იხ. იზოსორბიდ დინიტრეტი*.
 იზოსორბიდი, 398
 იზოსორბიდ დინიტრეტი, 349f, 359, 385f, 398
 იზოსორბიდ მონონიტრეტი, 385f, 392
 იზოტრეტინოინი, 581f, 583
 იზოფლურანი, 235f, 248-249
 უპირატესობა და ნაკლი, 256f
 მახასიათებლები, 250f
იზუპრაილი. *იხ. იზოპროტერენოლი*.
 იკოსაპენტის ეთილი, 425f
 ილოპერიდონი, 203f
 ილოპროსტი, 606
 მიღება და მეტაბოლიზმი, 605f
 არასასურველი რეაქციები, 606f

იმპტინიბი, 794f, 831

იმდუარი. *იხ. იზოსორბიდ მონონიტრატი.*

იმიდაზოლები, 736

იმიპენემი, 662-663, 663f

იმიპენემ/ცილასტატინი, 651f, 663

იმიპრამინი, 110, 187f, 194-195, 199f

იმიტრაქსი. *იხ. სუმატრიბტანი.*

იმოდიუმ ა-დ. *იხ. ლოპერამიდი.*

იმპლანონი. *იხ. ეტონოგესტრელი.*

იმპრაჰილ. *იხ. მილტეფოსინი.*

იმუნოსუპრესორები, 837-850, 837f

მოქმედების მექანიზმი, 839f

მოქმედების ადგილი, 849f

იმუნოსუპრესიული ანტიმეტაბოლიტები, 845-847

იმუნოფილინი, 839

იმურანი. *იხ. აზათიოპრინი.*

ინდაკატეროლი, 514f

ინდაპამიდი, 311f, 331f, 335, 339

ინდარალი. *იხ. პროპრანოლოლი.*

ინდარალ ლა. *იხ. პროპრანოლოლი.*

ინდომეტაცინი, 601f, 613f, 623, 627f

ინფანტილი სპაზმი, სამკურნალოდ გამოყენებული წამლები, 219f

ინდინავირი, 766f, 785

ინდოცინი. *იხ. ინდომეტაცინი.*

ინჰანზი. *იხ. ერტაპენემი.*

ინჰიბა. *იხ. პალიპერიდონი.*

ინჰირასი. *იხ. საქუინავირი.*

ინჰოპანა. *იხ. კანაგლიფლოზინი.*

ინჰიპიპი. *იხ. ტელაპრავირი.*

ინკრეტინის მიმეტური საშუალებები, 463-464, 471f

ინჰოპიპი. *იხ. ტინზაპარინი.*

ინჰოპრან XL. *იხ. პროპრანოლოლი.*

ინოზიტოლ ტრიფოსფატი (IP3), როგორც მეორადი მესენჯერი, 65f, 75, 111, 111f

ინოტროპული საშუალებები, 349f

გულის უკმარისობისთვის, 360-364

ინსექტიციდები, 83, 94

ინსპრა. *იხ. ეპლერენონი.*

ინსულინი, 455

არასასუველი რეაქციები, 459, 459f

ბიოშელწევადობა, 13

კომბინაცია, 461

უკმარისობა, 456

მოქმედების ხანგრძლივობა, 460f

საშუალო ხანგრძლივობის მოქმედების მქონე პრეპარატები, 460

ხანგრძლივმოქმედი პრეპარატები, 461, 460f

მოქმედების ხანგრძლივობა, 458

მოქმედების დაწყება, 460f

პარენტერალური მიღება, 3

ფარმაკოკინეტიკა და მეტაბოლიზმი, 458

პრეპარატები, 459-462, 460f

ტუმბო, 458

სწრაფი მოქმედების პრეპარატები, 459

სქემა, 461f

რეგულარული, 455f, 458-459, 460f

რეზისტენტობა, 457, 457f

პოლიციტური საკვერცხეების დაავადებისას, სამკურნალოდ; გამოყენებული პრეპარატები, 466

სეკრეციის ხელშეწყობი, 464

სენსიტიზერები, 467

სტანდარტული მკურნალობა ინტენსიური

მკურნალობის საპირისპიროდ, 461, 462f

სინთეზი, 457

I ტიპის დიაბეტისთვის, 456-457, 456f

II ტიპის დიაბეტისთვის, 457, 456f-457f, 473f

ინსულინი ასპარტი, 455f, 459

ინსულინი დეტემირი, 455f

ინსულინი გლარგინი, 455f, 461

ინსულინი გლულიზინი, 455f, 459-460

ინსულინი ლისპრო, 455f, 458-459

ინსულინის რეცეპტორები, 37f, 39f, 40

სათადარიგო, 40

ინტეგრატორი ინჰიბიტორები, 788-790

ინტეგრატორი ჯაჭვის ტრანსფერის ინჰიბიტორები, 788

ინტაგრინი. *იხ. ეფტიფიბატიდი.*

ინტალენი. *იხ. ეტრავერინი.*

ინტერფერონი, 765f, 768-769, 769f, 794f, 833-834, 838

ინტერფერონ-α, 768

ინტერფერონ-α-2a, 769, 833

ინტერფერონ-α-2b, 769, 833

ინტერფერონ-β-1a, 152f

მრავლობითი სკლეროზისთვის, 165

ინტერფერონ-β-1b, 152f

მრავლობითი სკლეროზისთვის, 165

ინტერლეიკინები, 838

ინტარმიცტო. *იხ. ზოლმიდემი.*

ინტარონი. *იხ. ინტერფერონი.*

ინჰალი. *იხ. რკინა.*

ინფლიქსიმაბი, 602f, 620

ინჰალაცია, წამლის, 5

იოდინი, თერაპიული გამოყენება, 452

იოდინი და კალიუმის იოდინი, 441f

იოდოქსინი YODOXIN. *იხ. იოდოქინოლი.*

იოდოქინოლი, 739f, 741, 742

იოპონი. *იხ. იოპინი.*

იონიზაციის კონსტანტა, (pKa), 10

იონური არხები

ლიგანდ-დამოკიდებული, 37-38, 37f

მემბრანა, რეცეპტორებზე მოქმედება, 65f, 66

ვოლტაჟდამოკიდებული, 38

იოპინი, 133f, 137

იპრატროპიუმი, 91f, 96, 97f, 514f, 520, 526

იპრივასი. *იხ. დესირუდინი.*

ირბესარტანი, 42, 311f, 321

ირინოტეკანი, 794f, 829-830

ისენტრასი. *იხ. რალტეგრავირი.*

ისრაღიპინი, 312f

ისტალოლი. *იხ. თიმოლოლი.*

იტრაკონაზოლი, 470, 723f, **729-730**, 731f

იფაქსი. *იხ. იფოსფამიდი.*

იფოსფამიდი, 793f, **813-814**, 813f

3

Clostridium difficile

წყალბად-ტუმბოს ინჰიბიტორებით გამოწვეული
კოლიტი და 547

სამკურნალოდ გამოყენებული წამლები, 685

Clostridium perfringens, 653

Corynebacterium diphtheriae ინფექცია, 682f

COX. *იხ. ციკლოოქსიგენაზა (COX).*

COX-1, 603, 603f, 606, 609f, 610

ასპირინის აცეტილირება, 402, 403f

COX-2, 603, 603f, 606

პროსტაგლანდინების სინთეზი, 602-603, 603f

Cryptococcus neoformans, 729

Cryptosporidium parvum, 754

CTZ. *იხ. ქემორეცეპტორის ტრიგერული ზონა (CTZ).*

CYP. *იხ. ციტოქრომ P450 (CYP).*

K_p, 44

Klebsiella pneumoniae, 659

კაბ. *იხ. კორონარული არტერიების დაავადება (კაბ).*

კადიანი. *იხ. მორფინი.*

კაპერჯაქტი. *იხ. ალპროსტადილი.*

კალეტრა. *იხ. ლოპინავირი.*

კალიუმის არხების ბლოკატორები, 369

კალიუმის ბალანსი. *იხ. ჰიპონატრემია.*

თირკმლის რეგულაცია, 331-334, 332f

კალიუმის გამოფიტვა, შარდმდენები და, 337, 341

კალიუმის დაკარგვა, თიაზიდები და, 334

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები, *იხ. შარდმდენ-
ები, კალიუმის შემნახველები.*

კალციოტრინი, 586f, 588

კალციტონი, 593f, 596-597

კალციტრიოლი, 586f, 588

კალციუმი

გულის შეკუმშვა, 350, 352f

გულის შეკუმშვაში, დიგოქსინი და 361, 362f

ექსკრეცია, შარდმდენები და 335

უჯრედშიდა, 73, 111f, 350, 364, 398

კალციუმის კარბონატი, 548

კუჭის წყლულოვანი დაავადებისთვის, 541f

კალციუმის არხების მახლოკირებელი საშუალებები,
322-324, 369f, 385f, 387, **390-391**

მოქმედება, 323, 323f

არასასურველი მოვლენები, 324

ჰიპერტენზიისთვის, 311f

ფარმაკოკინეტიკა, 324

თერაპიული გამოყენება, 324

კალციუმის ციტრატი, 547

კალციუმ/ფოსფატიდილინოზიტოლის სისტემა, 65f, 66

*იხ. ასევე დიაცილგლიცეროლი (დაგ); ინოზიტოლ
ტრიფოსფატი (IP3).*

კამპტოსარი. *იხ. ირინოტეკანი.*

კამპტოთეკინები, 829-830

კანაგლიფლოზინი, 455f, 472

კანაბინოიდები, სინთეზური, **291**

კანაფი, 289

კანდესარტანი, 311f, 349f

ფარმაკოკინეტიკა, 357

პოტენცია, 42

კანი, წამლის დაღეღვა, 25

კანის დაავადებების სამკურნალო საშუალებები - სა-
თაური, **581-590**, 586f

კანკიდას. *იხ. კასპოფუნგინი.*

კანქვეშა კორონარული ინტერვენცია (PCI), 404

კანოპეტატი. *იხ. ბისმუტის ნაერთები.*

კაპასტატი. *იხ. კაპრეომიცინი.*

კაპეციტაბინი, 793f, **807**, 807f

კაპილარების განვლადობა და წამლების განაწილება,
14, 15f

კაპილარ(ებ)ი, სტრუქტურა, 14, 15f

კაპოტანი. *იხ. კაპტოპრილი.*

კაპრეომიცინი, 709f

ტუბერკულოზისთვის, 717

კაპტოპრილი, 311f, 321, 349f, 356

პარაფატი. *იხ. სუკრალფატი.*

კარბამაზეპინი, 187f, 215f, 220f, **222**, 229f-230f

და ციტოქრომ P450 ინდუქტი, 21

კარბამატული ინსექტიციდები, ტოქსიკურობა, 861

კარბაპენემები, 651f, **662-663**

ანტიბაქტერიული სპექტრი, 662-663

ფარმაკოკინეტიკა, 663

კარბატროლი. *იხ. კარბამაზეპინი კამადრინი. იხ.*

პროციკლიდინი.

კარბაქოლი, 71f, 76, 77f, **79**, 84f, 143f;

კარბიდოპა, 151f, **155-158**

აბსორბცია და მეტაბოლიზმი, 157

არასასურველი მოვლენები, 157-158

მოქმედების მექანიზმი, 156-1157, 156f

თერაპიული გამოყენება, 157

კარბოანჰიდრაზას ინჰიბიტორები, 80, 331f-332f, **250-
251;**

გლაუკომისთვის, 143f

კარბოკაინი. *იხ. მეპივაკაინი.*

კარბოპლატინი, 793f, **827-829**

კარდეა. *იხ. ნიკარდიპინი.*

კარდიოპეტი. *იხ. დილთიაზემი.*

კარდიოსელექტიური β მახლოკირებელი საშუალებ-
ები, 143

პარდურა. *იხ. დოქსა ზოზინი.*

კარვედილოლი, 133f, 145-146, 311f, 325, 349f, 358
მოქმედება, 145

არასასურველი მოვლენები, 146

თერაპიული გამოყენება, 145-146

კარმუსტინი, 793f, 814, 814f

კარტეოლოლი, 133f, 142, 143f

პარტია. *იხ. დილთია ზემი.*

პარტია XT. *იხ. დილთია ზემი.*

პარტროლი. *იხ. კარტეოლოლი.*

პასოდამსი. *იხ. პიკალუტამიდი.*

კასპოფუნგინი, 723f

პატაფლამი. *იხ. დიცლოფენაკი.*

პატაპრასი. *იხ. კლონიდინი.*

კატექოლამინები, 113-114, 128f

ენდოგენური, 133

ოქსიდაცია, 22

კატექოლ-*O*-მეთილტრანსფერაზა (კომტ), 109

ინჰიბიტორები, 159-160

კაფციტი, *იხ. კოფეინი.*

კეთრი, სამკურნალო წამლები, 709f, 719, 719f

კამადრინი. *იხ. პროციკლიდინი.*

კანალოგი. *იხ. ტრიაამსინოლონი.*

კაპრა. *იხ. ლევეტირაცეტამი.*

კერატოლიზური საშუალებები, 586f, 588

კარლონი. *იხ. ბეტაქსოლოლი.*

კერნიქტერული, სულფონამიდებით განპირობებული, 701

კატალარი. *იხ. კეტამინი.*

კეტამინი, 235f

დადებითი და უარყოფითი მხარეები, 256f

ანესთეზიისათვის, 256-257

კატაქი. *იხ. ტელითრომიცინი.*

კეტოკონაზოლი, 495f, 723f, 736

როგორც ციტოქრომ P450 ინჰიბიტორი, 21

როგორც სტეროიდების სინთეზის ინჰიბიტორი, 503

კეტოლიდები, 673f

კეტოპროფენი, 601f, 613f

კეტოროლაკი, 601f, 613f, 627f

კეტოტიფენი, 613f, 533-534

კინეპრასი. *იხ. ანაკირნა.*

კიტრილი. *იხ. გრანისეტრონი.*

კლადრიბინი, 783f, 805

კლაფულანის მჟავა, 664, 664f

კლაფულანის მჟავა + ამოქსაცილინი, 652f

კლაფულანის მჟავა + ტიკარცილინი, 652f

კლარიტრომიცინი, 470, 673f, 681, 685, 685f

ანტიბაქტერიული სპექტრი, 682-683

წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 685

მეტაბოლიზმი, 22

პეპტიური წყლულისთვის, 541f

Helicobacter pylori სამკურნალოდ, 542

კლარიტამსი. *იხ. დესლორატადინი.*

კლარიტინი. *იხ. ლორატადინი.*

კლასტერული თავის ტკივილი, წამლები, 631

კლავორანი. *იხ. ცეფოტაქსიმი.*

კლესიელა *Klebsiella pneumonia*, 659

კლევდიპინი, 312f

კლავიპრასი. *იხ. კლევდიპინი.*

კლემასტინი, 531f

კლეოცინი. *იხ. კლინდამიცინი;*

კლეოცინი T. *იხ. კლინდამიცინი;*

კლირენსი, თირკმლისმიერი, 23-24

კლირენსი (CL);

ნაღვლით, 24

წამლის, მეტაბოლიზმი და, 18-20

ნაწლავებით, 24

ფილტვებში, 24

საინფუზიო წამლის პლაზმაში მუდმივი კონცენტრაცია, 25

მთლიანი ორგანიზმის (CL ტოტალური, CLt), 25

კლინდამიცინი, 581f, 584, 673f, 686-687, 688f

კლინორილი. *იხ. სულინდაკი.*

კლოზარილი. *იხ. კლოზაპინი.*

კლომიდი. *იხ. კლომიფენი.*

კლომიპრამინი, 187f, 199f

კლომიფენი, 477f, 481-483

კლონა ზეპამი, 169f, 173, 221

ანესიოლიზური ეფექტები, 172

მეტაბოლიზმი, 20

კლონიდინი, 107f, 123, 135, 312f

ჰიპერტენზიისთვის, 325

კლობა ზამი, 215f

კლო ზაპინი, 203f, 204-205, 205f, 211f

კლონორქიაზისი, 760f

კლონოპინი. *იხ. კლონა ზეპამი.*

კლოპიდოგრელი, 397f, 402f, 404-405, 404f, 546

არასასურველი მოვლენები, 405

მოქმედების მექანიზმი, 404, 404f

მეტაბოლიზმი, 21

ფარმაკოკინეტიკა, 405

თერაპიული გამოყენება, 404

კლორა ზეპატი, 169f

კლოტრიმა ზოლი, 723f, 736

ადგილობრივი გამოყენება, 5

კლოფა ზიმინი, 709f, 719

კონარტამი. *იხ. არტემეტერ/ლუმეფანტრინი.*

კოგნეცინი. *იხ. ბენზტროპინი.*

კოდეინი, 265f, 267, 268f, 272-273

ხველებისთვის, 526

გუაიფენეზინთან ერთად, 514f

მეტაბოლიზმი, 21

კოზაარი. *იხ. ლოზარტანი.*

კოზინტროპინი, 444, 441f

კოკაინი, 107f, 110, 125, 286-287, 297f, 301, 301f

კოლაგენი, 399

კოლაკი. *იხ. დოკუზატი.*

კოლატერალების დაზიანება, 693

კოლესეველამი, 425f, 435, 455f, 472

კოლესტიდი. *იხ. კოლესტიპოლი.*

კოლესტიპოლი, 425f

კოლპრის. *იხ. კოლხიკინი.*

კოლომიცინი. *იხ. კოლისტინი.*

კოლი-მიცი M. *იხ. კოლისტინი.*

კოლისტინი, 652f, 667

კოლტის ფორმირება, 401

კოლხიკინი, 602f

არასასურველი მოვლენები, 624, 624f

მოქმედების მექანიზმი, 624

ფარმაკოკინეტიკა, 624

თერაპიული გამოყენება, 624

კომაგივირი. *იხ. ზიდოვუდინი + ლამივუდინი.*

კომაჰინი. *იხ. პროქლორპერაზინი.*

კომაჰარა. *იხ. რილპივირინი + ტენოფოვირი +*

ემტრიციტაბინი.

კომბ. *იხ. კატეჟოლ-ო-მეთილტრანსფერაზა (კომბ).*

კომბანი. *იხ. ენტაკაპონი.*

კონიუგაციის რეაქციები, წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 22

კონსტანტა დისოციაციის (Kd), 44

კონჰარტა. *იხ. მეთილფენიდატი.*

კონსტულოზი. *იხ. ლაქტულოზა.*

კრისტაქსა. *იხილეთ პეგლოტიკაზა.*

კონტრაცეპტივები

ჰორმონალური, 485

არასასურველი ეფექტები, 489

კლასები, 486-488

საინექციო პროგესტინები, 487

მოქმედების მექანიზმი, 488

მინი-აბები, 487

პოსტკოიტალური, 488

პროგესტინული იმპლანტი, 487-488

პროგესტინის შემცველი საშვილოსნოსშიდა საშუალება, 488

ტრანსდერმული ემპლასტრო, 486

ვაგინალური რგოლი, 487

კოპაქსონი. *იხ. გლათირამერი.*

კოპაჰუსი. *იხ. რიბავირინი.*

კორბარდი. *იხ. ნადოლოლი.*

კორდარონი. *იხ. ამიოდარონი.*

კორაგი. *იხ. კარვედილოლი.*

კორაჰ CR. *იხ. კარვედილოლი.*

კორჰეპრატ. *იხ. იბუტილიდი.*

კორლოპამი. *იხ. ფენოლდოპამი.*

კორონარული არტერიების დაავადება (კაბ), 385. *იხ.*

ასევე გულის კორონარული დაავადება.

კორაქსტოლი. *იხ. ბისაკოდილი.*

კორტიკოსტეროიდ(ებ)ი, 495f, 850. *იხ. ასევე*

გლუკოკორტიკოიდ(ებ)ი, მინერალკორტიკოიდები

აბსორბცია, 500-502

არასასურველი მოვლენები, 502

ალერგიული რინიტი, 524

ლებინების სანინალმდეგო, 551f, 552

ანთებისსანინალმდეგო ეფექტები, 498f

ფჰმდ-ისთვის, 523

მიღების შეწყვეტა, 503

დოზირება, 502

მოქმედების ხანგრძლივობა, 498f

ელიმინაცია, 500f

მეტაბოლიზმი, 500

ფუნქცია, ინჰიბირება, 495f, 503-504

ანთების სიმპტომები, 500

ინჰალაციური

მოქმედება ფილტვებზე, 517

შეყვანის გზა, 518

არასასურველი მოვლენები, 518

ასთმისთვის, 514f, 516

ინტრანაზალური, 525

ხანგრძლივი მკურნალობა, არასასურველი მოვლენები, 502

ნაზალური ინჰალაცია, 5

ორალური ინჰალაცია, 5

ფარმაკოკინეტიკა, 500-501

მიღების გზები, 500f

მარილაშემაკავებელი ეფექტი, 498f

სინთეზი, 495

ინჰიბიტორები, 503

შეჯამება, 495

სინთეზური, 498f

თერაპიული გამოყენება, 498-500

ადგილობრივი, 588-589, 589f

ალერგიის მკურნალობა, 500

კორტიკოსტეროიდი, 219f, 441f

კორტიკოსტეროინ-რილი ზინგ ჰორმონი (პრჰ), 443, 495, 496f

კორტიზოლი, 498

კორტიზონი, 495f, 498f

კორტიზონის აცეტატი. *იხ. კორტიზონი.*

კორტრონი. *იხ. კოზინტროპინი.*

კოსტიმულაციის მახლოკირებელი, 842

კოტრანსმისია ავტონომიური ნეირონებიდან, 73

კოტრიმოქსაზოლი (ტრიმეტოპრიმი + სულფამეთ-პქსაზოლი), 693f, 702-704

შეყვანის გზა და ელიმინაცია, 704f

არასასურველი მოვლენები, 704

ანტობაქტერიული სპექტრი, 703

მოქმედების მექანიზმი, 703

ფარმაკოკინეტიკა, 704

რეზისტენტობა, 703-704

თერაპიული გამოყენება, 703f

კოფეინი, 297, 297f, 298

კრისტორი. *იხ. როზუვასტატინი.*

კრისტალურია, 700

პრიმისივანი. *იხ. ინდინავირი.**კრომოლინი*, 514f, 520*იტრანაზალური*, ალერგიული რინიტისთვის, 526*კრონის დაავადება*, 804*კროტამიტონი*, 586, 586f*კრუნჩხვები. იხ. ასევე ეპილეფსია.**აბსენსი*, 218, 219f*ატონიური*, 218*კეთილთვისებიანი როლანდის*, სამკურნალოდ*გამოყენებული პრეპარატები*, 219f*ბენზოდიაზეპინები*, 174*მიზეზები*, 216*კლასიფიკაცია*, 216-218, 219f*კლონური*, 217-218*ხანდაზმულებში*, სამკურნალოდ გამოყენებული*პრეპარატები*, 219f, 223*ეტიოლოგია*, 215-216*ფოკალური*, 217*ფოკალური დაწყება*, 218*გენერალიზებული*, 217f, 217-218, 219f*ეპილეფსიის სანინალმდეგო საშუალებების**მოქმედების მექანიზმი*, 218*მიოკლონური*, 217f, 218, 219f*ნანილობრივი*, 219f*რთული*, 217f, 159;*მარტივი*, 217f*ნაშლის შერჩევა*, 218-220*ტონური*, 218*ტონურ-კლონური*, 217-218, 219f*კრუნჩხვის სანინალმდეგო საშუალებები*, არასასურ-*ველი მოვლენები*, 221f*პრ.პ. იხ. კორტიკოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონი (პრ.პ.).***კუპიცინი.** *იხ. დაპტომიცინი.**კუნთების შეკუმშვა**ლიგანდ-დამოკიდებული რეცეპტორები*, 37*ფიზიოლოგია*, 350-354*კურარე*, 98*კუშინგის სინდრომი**დიაგნოზი*, 499*იატროგენული*, 499*კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი*, ტყვიით მონამვლა, 861**ლ***L-ჰიოსციამინი*, 93*ლაბეტალოლი*, 133f, 145-146, 311f, 327*ეფექტები*, 145*გვერდითი მოვლენები*, 146*თერაპიული გამოყენება*, 145-146*ლაკოზამიდი*, 215f, 220f, 223-224, 230f*β-ლაქტამაზა და პენიცილინების რეზისტენტობა*, 655*β-ლაქტამაზას ინჰიბიტორი + ანტიბიოტიკი, კომბინაციები*, 652f*β-ლაქტამაზას ინჰიბიტორები*, 664*β-ლაქტამი 662-64. იხ. აგრეთვე, კარბაპენემები; ცეფა-
ლოსპორინები; მონობაქტამები; პენიცილინები.**ორგანიზმში შეყვანა*, 656*განაწილება*, 657*მეტაბოლიზმი*, 657*სტრუქტურა*, 652f*ლაზანდა. იხ. ფენტანილი.**ლაზიქსი. იხ. ფუროსემიდი.**ლამიზილი. იხ. ტერბინაფინი.**ლამიკტალი. იხ. ლამოტრიფინი.**ლამიფუდინი*, 765f, 769-770, 780*ლამიფუდინი + აბაკავირი*, 766f*ლამოტრიფინი*, 188f, 215f, 219f-220f, 224, 229f-230f*ლამპრანე. იხ. კლოფაზიმინი ლანოქსინი. იხ.**დიგოქსინი.**ლანრეტინიდი*, 441f*ლანსოპრაზოლი*, პეპტიური წყლულისთვის, 541f, 545*ლანტუსი. იხ. ინსულინ გლარჯინი.**ლარიამი. იხ. მეფლოქინი.**ლასტაქსი. იხ. ალკაფტადინი.**ლატანოპროსტი*, 143f*ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექცია (LTBI)*, 709*ლატუდა. იხ. ლურაზიდონი.**ლაქსატივები (საფაღარათოები)*, 554-556*მოცულობაში გამზრდელი* 555, 554f*ქლორის არხების აქტივატორები*, 554f, 556*ემოლიენტები*, 555-556, 554f*გამალიზიანებლები და მასტიმულირებლები* 554,*554f**ლუბრიკანტები*, 554f, 556*მარილოვანი და ოსმოსური*, 554f, 555*დამარბილებლები*, 554f, 555*ზედაპირზე-აქტიური (სურფაქტანტები)*, 554f, 555*ლაქტულოზა*, 555*ლეგიონერების დაავადება*, 682f*ლეიკარანი. იხ. ქლორამბუცილი.**ლეიკინი. იხ. სარგრამოსტინი.**ლეიკოვერინი*, 617, 754, 802, 802f*ლეიკოვერინის კალციუმი. იხ. ფოლინის მყავა.**ლეიკოპენია*, 704*ლეიკოტრიენი*, 514f, 519, 519f, 602, 604f*ლეიშმანიოზი*, 739f, 753*ლევალბუტეროლი*, 514f, 516*ლევაშიზოლი* 286*ლევატოლი. იხ. პენბუტოლოლი.**ლევაქინი. იხ. ლევოფლოქსაცინი.**ლევაშირი. იხ. ინსულინ დეტემირი.**ლევეტირაქტამი*, 215f, 219f-220f, 224, 230f*ლევიტრა. იხ. ვარდენაფილი.**ლევობუტოლოლი*, 143f*ლევოდოპა* 155-158*აბსორბცია და მეტაბოლიზმი*, 157

- არასასურველი ეფექტები, 157-158, 157f
განაწილება, 14-15
ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 158, 158f
მოქმედების მექანიზმი, 156-157, 156f
მოტორული გართულებები, 161f
თერაპიული გამოყენება, 157
ლეევოდოპა (კარბიდოპასთან ერთად), 151f
ლეევოთიროქსინი, 441f, 451
ლეევომილნაციპრანი, 187f, 192
ლეევონორგესტრელი, 477f
გადაუდებელი კონტრაცეპციისათვის, 488
საშვილოსნოს შიდა მოწყობილობა, 488
ლეპოფადი. იხ. ნორეპინეფრინი.
ლეეოფლოქსაცინი, 693f, 695-696
ლეპოქსილი. იხ. ლევოთიროქსინი.
ლეეოცეტირიზინი, 531f, 533, 535
ლეიდიგის უჯრედები, 490
ლეისტატინი. იხ. კლადრიბინი.
ლენოქს-გასატაუს სინდრომი, სამკურნალო წამლები, 223
ლესაქლი. იხ. ფლუვასტატინი.
ლეთროზოლი, 793f, 822
ლეფლუნომიდი, 602f, 617-618
მოქმედების ადგილები, 617f
ლექსაპრო. იხ. ესციტალოპრამი.
ლექსიპა. იხ. ფოზამპრენავირი.
ლეუპროლიდი, 441f, 446, 794f, 822-823
ლიბრიუსი. იხ. ქლორდიაზეპოქსიდი.
ლიგანდი(ები)
ჰიდროფილური, 37
ჰიდროფობური, 37
რეცეპტორებთან შეკავშირება, 35f, 36-37
ფერმენტებთან შეკავშირებული რეცეპტორები, 39
G-პროტეინთან შეკავშირებული რეცეპტორები, 38, 38f
უჯრედშიდა რეცეპტორები, 39, 40f
ლიგანდური კარიბჭეს მქონე იონური არხები რეცეპტორები, 37-38
ლიგანდური კარიბჭეს მქონე იონური არხები, 37-38, 37f, 76
ლიდოკაინი, 235f, 369f, 375-376
ლინაგლიპტინი, 455f, 470
ლინდანი, 586, 586f
ლინეზოლიდი, 636, 573f, 689-691, 690f
ლინკოზამიდი, 673f
ლიოთირონინი, 441f
ლიოტრიქსი, 441f
ლიპაზას ინჰიბიტორები, 507f, 508-509
ლიპიტიორი. იხ. ატორვასტატინი.
ლიპოლიზი, ეპინეფრინი, 116
ლიპოქსიგენაზა, 519
პროსტაგლანდინების სინთეზი, 602-603, 604f
ლირაგლუტიდი, 455f, 464
ლისდექსამფეტამინი, 297f, 303
ლიზინოპრილი, 311f, 319, 349f
ლისტერია *Listeria monocytogenes*, 654, 690
ლითიუმი 188f, 199-200
ლითიუმის მარილები, 199
ლიპალ. იხ. პიტავასტატინი.
ლოდოზინი. იხ. კარბიდოპა.
ლოფიპრა. იხ. ფენოფიბრატი.
ლო-ჰისტი. იხ. ბრომფენირამინი.
ლომოტილი. იხ. დიფენოქსილატი + ატროპინი.
ლომუსტინი, 793f, 814, 814f
ლონიტანი. იხ. მინოქსიდილი.
ლო/ოპრალი. იხ. ნორგესტრელი ეთინილ ესტრადი-ოლთან ერთად.
ლოპერამიდი, 553, 830
ლოპიდი. იხ. გემფიბროზილი.
ლოპინავირი, 765f, 786
ლოპრასოლი. იხ. მეტოპროლოლი; მეტოპროლოლის ტარტრატი.
ლორატადინი, 514f, 531f, 533
ალერგიული რინიტისთვის, 524
ლორაზეპამი, 169f, 215f, 287, 304, 550f, 552
ანქსიოლიზური ეფექტები, 172
ლორკასერინი, 507f, 509-510
ლორტაბი. იხ. ჰიდროკოდონი.
ლოზარტანი, 311f, 321, 349f, 357
ლოტანეზინი. იხ. ბენაზეპრილი.
ლოტრიმინი AF. იხ. კლოტრიმazole.
ლოტრიმინი ულტრა. იხ. ბუტენაფინი.
ლოვასტატინი, 425f, 430
ლოპაზა. იხ. დოკოზაჰექსაენოის და ეიკოზაპენტაენოის მჟავები.
ლოპინოქსი. იხ. ენოქსაპარინი.
ლოქსაპინი, 203f
ლოქსიტანი. იხ. ლოქსაპინი.
ლოზოლი. იხ. ინდაპამიდი.
ლორწოვანი გარსის დამცავი საშუალებები, 541f, 548-549
ლაიმის დაავადება, წამლები, მკურნალობა, 675f
ლირიპა. იხ. პრეგაბალინი.
ლიზერგინის მჟავას დიეთილამიდი (LSD), 289
ლისტადა. იხ. ტრანექსამის მჟავა.
ლუბიპროსტონი, 554f, 556, 604, 605f
ლუდინოილი. იხ. მაპროტოლინი.
ლუგოლის ხსნარი. იხ. იოდი და კალიუმის იოდიდი.
ლუმინალი. იხ. ფენობარბიტალი.
ლუმინალური ამებიცილები, 742
ლუნესტა. იხ. ესზოპიკლონი.
ლუპრონი. იხ. ლეუპროლიდი.
ლურაზიდონი, 203f
მალუთეინიზირებული ჰორმონი (LH), 446, 446f
ლუპოქსი CR. იხ. ფლუოქსამინი.
ლუქსიო. იხ. ბეტამეტაზონი.

მ

Mycobacterium avium, 682f, 683

Mycobacterium avium კომპლექსი (მპა), 713

Mycobacterium tuberculosis, 642, 709

მკურნალობისთვის გამოყენებული ნამლები, 690

მაალკილირებელი საშუალებები, 793f, **813-816**, 812f

მაგნიუმის ციტრატი, 554f, 555

მაგნეზიუმის რძე. იხ. მაგნეზიუმის ჰიდროქსიდი;

მაგნიუმის ჰიდროქსიდი, 548, 554f, 555

მაგნიუმი, დაკარგვა, თიაზიდები, 336

მაგნიუმის სულფატი, 369f, **382**

მადის დამთრგუნველები, **507-508**, 507f

მაპიკი. იხ. ტრანდოლაპრილი.

მაინჰიბირებელი პოსტსინაფსური პოტენციალი, 153

მაპ. იხ. მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაცია (მაპ).

მაკრობიდი. იხ. ნიტროფურანტონი.

მაკროლიდები, 673f, **681-685** 709f

ორგანიზმში შეყვანის გზები, 683, 683f

არასასურველი მოვლენები, 684-685

ანტიბაქტერიული სპექტრი, 682-683

განაწილება, 684

ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 685

ელემინაცია, 684

ექსკრეცია, 684

მოქმედების მექანიზმი, 682

ფარმაკოკინეტიკა, 683-684

რეზისტენტობა, 683

თერაპიული გამოყენება, 682f

მალარია, 739f, **743-749**, 749f. იხ. ასევე *Plasmodium*.

მალარონი. იხილეთ ტორვაქლონ-პროგუანილი.

მანდელამინი. იხ. მეთენამინი.

მანია, 187, 188f, 199-200

მანიტოლი, 331f, 345-346

მაო. იხ. მონოამინოქსიდაზა (მაო).

მაოი. იხ. მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები (მაოი).

მაპროტილინი, 187f, 199f

მარავიროკი, 766f, **788**

მარეზინი. იხ. ციკლიზინი.

მარილმჟავას სეკრეცია

ნეფროლოგანი დაავადების დროს 541f

რეგულაცია, **542-545**, 543f,

მარილმჟავა, **289-291**

მარკანი. იხ. ბუპივაკაინი.

მარკლანი. იხ. იზოკარბოქსიდი.

მარტივი ჰერპესის ვირუსი (HSV)

ტიპი 1, 772

ტიპი 2, 772

მარყუჟოვანი შარდმდენები. იხ. შარდმდენები,

მარყუჟოვანი.

მატულანი. იხ. პროკარბაზინი.

მაფენიდი, 693f

მაქსალტი. იხ. რიზატრიპტანი.

მაქსიპიმი. იხ. ცეფეპიმი.

მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპია (HA-ART), 773, 776, 777f

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ ქოლესტერო-ლი(HDL-C), 425

მპპ. იხ. მინიმალური ბაქტერიოციდული კონცენტრაცია (მპპ).

მდგრადი კონცენტრაცია

შემანარჩუნებელი დოზა, 29

„მდინარის სიბრმავე“, 758, 759f

მღმპ. იხ. მეთილენდიოქსიმეთამფეტამინი (მღმპ).

მებენდაზოლი, 757, 757f, 759f

მეგაცე. იხ. მეგესტროლის აცეტატი.

მეგესტროლის აცეტატი, 794f, 822

მეღროლი. იხ. მეთილპრედნიზოლონი.

მედროქსიპროგესტერონი, 477f

მედროქსიპროგესტერონ აცეტატი, 487

დეპო პრეპარატი, 4

მეჰაპორი. იხ. ლოვასტატინი.

მეთადონი, 265f, 268f, **275-276**

მეთაზოლამიდი, 143f

მეთამფეტამინი, 126, 159, 287, 297f, 302

მეთენამინი, 693f, 705-706

მეთანოლი, **856-857**, 857f

მეთიმაზოლი, 441f, 451-452

მეთილცელულოზა, 553, 553f, 555

N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA) გლუტამატის რეცეპტორი, 223

N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA), 161-162

რეცეპტორის ანტაგონისტი, **164**

N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA) რეცეპტორი, 246, 275

მეთილ სალიცილატი, 601f, 609

მეთილდოფა, 312f, 326

თერაპიული გამოყენება, 145

მეთილენდიოქსიმეთამფეტამინი (MDMA), **287-288**, 288f

მეთილპრედნიზოლონი, 495f, 498f, 550f, 552, 621, 837f, 850

მეთილტესტოსტერონი, 478

მეთილტრიაზენოიმიდაზოლის კარბოქსამიდი (მტიპ), 815

მეთილფენიდატი, 297f, 302-303, **305-306**

არასასურველი გვერდითი მოვლენები, 304f, 306

მოქმედების მექანიზმი, 305

ფარმაკოკინეტიკა, 305

თერაპიული გამოყენება, 305

მეთილქსანტინები, **297-299**

ეფექტები, 297-298, 299f

არასასურველი მოვლენები, 298-299

მოქმედების მექანიზმი, 297

ფარმაკოკინეტიკა, 298

თერაპიული გამოყენება, 298

„ალკვეთის“ სინდრომი, 300-301
მეტილტესტოსტერონი.
 მეკლიზინი, 531f, 534, 550
 მეკლოფენამატი, 601f
 მელარსოპროლი, 739f, 751
 მელატონინის რეცეპტორები, რამელტეონი და, 181
 მელოქსიკამი, 601f, 613f
 მელფალანი, 793f, 815
 მემანტინი, 151f, 164
 მემბრანის რეცეპტორ(ებ)ი
 და იონთა განვლადობა, 65, 65f
 ნეიროტრანსმისიაში, 63
მენსტი. იხ. ესტრონი.
მენოპაუზი. იხ. მენოტროპინები.
 მენოტროპინები, 441f, 446
 მეორადი მესენჯერი, 35, 38, 108
 და უჯრედშიდა პასუხი, 65
 მეპერიდინი, 265f, 269f, 276
 მეპივაკაინი, 235f, 258
 მეპრობამტი, 169
 6-მერკაპტოპურინი, 793f, 803-805, 804
 მეროპენემი, 651f, 662
მერაჟი. იხ. მეროპენემი.
მესტინონი. იხ. პირიდოლტიგმინი.
 მექლორეთამინი, 815
 მესტრანოლი, 480
 ნორეთინდრონთან, 477f
მეტამფტალი. იხ. ასილიუმი.
 მეტიცილინი, 654
 მეტიცილინ მგრძნობიარე Staphylococcus aureus (MSSA), 654, 665f
 მეტიცილინ-რეზისტენტული Staphylococcus aureus (MRSA), 639, 654, 660, 664-665, 703
 მეტიცილინ-რეზისტენტული Staphylococcus epidermidis (MRSE), 664
 მეტიცილინის მიმართ მგრძნობიარე, 654-666
 მეტოტრექსატი (MTX), 602f, 616-626, 704, 793f, 800-803, 802f
 მიღება და მეტაბოლიზმი, 801, 803
 არასასურველი მოვლენები, 803
 ლეიკოვორინთან, 802
 მოქმედების მექანიზმი, 801-802
 მიელოსუპრესიული პოტენციალი, 799f
 ფარმაკოკინეტიკა, 803
 რეზისტენტობა, 802
 თერაპიული გამოყენება, 802
 მეტოქსალენი, 586f, 587
 მეტფორმინი, 455f, 466-467, 469
 მეტიპრანოლოლი, 143f
 მეტოკლოპრამიდი, 550f, 552-553
 მეტოლაზონი, 311f, 317, 331f, 335, 339, 349f
 მეტოპროლოლი, 133f, 143-144, 311f, 319, 369f, 377, 385f, 389, 452

მიდაზოლამი, 169f, 173
 როგორც დამხამრე საანესთეზიო, 237
მიდამორი. იხ. ამილორიდი.
მიდრიაზილი. იხ. ტროპიკამიდი.
 მიდრიაზი, 80f, 80, 93-94, 96f, 96
 მიელოიდური ზრდის ფაქტორი, 576
 მიენტერული წნული, 62
 მიზოპროსტოლი, 547, 547f, 605, 610
 პეპტიური წყლულის სამკურნალოდ, 541f
მიკამინი. იხ. მიკაფუნგინი.
მიკარდისი. იხ. ტელმისარტანი.
მიკაპინი. იხ. მიკონაზოლი.
 მიკაფუნგინი, 723f, 731, 733
 მიკონაზოლი, 723f
 მიკობაქტერიული ინფექციები, 709, 709f. იხ. ასევე
 კეთრი და ტუბერკულოზი
მიკოპლასმინი. იხ. რიფამპინი.
 მიკოზები, 723
 კანის, 733-737
 კანქვეშა, 723-733
 მიკოლის მჟავები, 709
 მიკოფენოლატ მოფეტილი, 837f, 846, 846f, 846-847
 მიკოფენოლატ ნატრიუმი, 837f, 846
Mycoplasma pneumoniae, 675f, 682f
მიკროზიდი. იხ. პიდროქლოროთიზიდი;
 მიკროტუბულების ინჰიბიტორები, 793f, 816-819, 816f-817f
მიკოსტატინი. იხ. ნისტატინი.
მიკროქსი. იხ. მეტოლაზონი.
მილერანი. იხ. ბუსულფანი.
 მილრინონი, 349f, 364
 მილტეფოსინი, 739f, 753
 მინერალკორტიკოიდები, 497-499, 498f
 მინერალური ზეთი, 554f, 555-556
 მინიმალური ალვეოლური კონცენტრაცია (მპკ), 241-242, 241f
 მინიმალური ბაქტერიციდული კონცენტრაცია (მპკ), 636, 635f
 მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია (მპკ), 636, 635f, 694
მინიპრასი. იხ. პრაზოზინი.
მინოციკლინი.
 მინოციკლინი, 618, 673f, 675-677
 მინოქსიდილი, 312f, 326, 586f, 590-591
მინტაზოლ. იხ. თიაბენდაზოლი.
 მიოზი, 78-79, 80f, 82f
 მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია, გულის უკმარისობი-
 სას, 350-353
 მიოკარდიუმის ინფარქტი, β-ბლოკატორები, 145f
მიოსტატი. იხ. კარბაქოლი.
მიოქოლ-ჟი. იხ. აცეტილქოლინი (ACh).
 მირაპერონი, 107f, 124
მირალასი. იხ. პოლიეთილენ გლიკოლი.

მირაპრაქსი. *იხ. პრამიპექსოლი.*

მირაპტრიქი. *იხ. მირაპტერონი.*

მირანა. *იხ. ლევონორგესტრელი.*

მირტაზაპინი, 187f, 190, 193, 193f, 199f

მისოლინი. *იხ. პრიმიდონი.*

მიტალაზი. *იხ. ამბენონიუმი.*

მიტოქსანტრონი, 151f, 165, 793f, 809-811

მიფაპრაქსი. *იხ. მიფეპრისტონი.*

მიფეპრისტონი, 478f, 485

მიფორტიკ. *იხ. მიკოფენოლატის ნატრიუმი.*

მიქაელისის კონსტანტა (Km), 18, 18f

მიქაელის-მენტენის კინეტიკა, 18

მმპ. *იხ. მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია (მმპ).*

მმსა. *იხ. მეტიცილინ მგრძნობიარე Staphylococcus aureus (MSSA).*

მოზიცი. *იხ. მელოქსიკამი.*

მოდაფინილი, 297f, 303.

მოვიპრაქსი. *იხ. პოლიეთილენ გლიკოლი.*

მოლი. იხილეთ მეტიცილინდიოქსიმეტამფეტამინი (მდმა).

მომეტაზონი, 514f

ინტრანაზალური, ალერგიული რინიტისთვის, 524

მომეტაზონის ფურორატი, მიღება, 5

მონისტატი. *იხ. მიკონაზოლი.*

მონოამინოოქსიდაზა (მაო), 110, 158, 197

მონოამინოოქსიდაზას ინჰიბიტორები (მაოი), 123, 158, 187f, 188, 197-199, 536

მოქმედება, 198

არასასურველი მოვლენები, 198-199

მოქმედები მექანიზმი, 197, 197f

ფარმაკოკინეტიკა, 198

თერაპიული გამოყენება, 198

მონობაქტამები, 651f, 663-664

მონობენზონი, 587

მონოკლონური ანტისხეულები, 794f, 824-827, 825f

მონოპარილი. *იხ. ფოსინოპარილი.*

მონტელუკასტი, 514f, 519

მონეპარილი. *იხ. ფოსფომიცინი.*

მორფინი, 22, 265f, 267-272

მოქმედება, 267-270

მიღება, 271

არასასურველი მოვლენები, 272

ანალგეზია და, 267, 270f

გულ-სისხლძარღვთა მოვლენები, 270

ხველების რეფლექსი, დეპრესია, 269

განაწილება, 271

მოქმედების ხანგრძლივობა, 271

ლებინება და, 270

ეიფორია და, 267

მეტაბოლიზმი და, 271

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი და, 270

ნახევარდაშლის პერიოდი, 3

ჰისტამინი და, 270

ჰორმონული მოქმედება და, 270

ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 273

მოქმედების მექანიზმი, 267, 267f

მიოზი და, 270

ფარმაკოკინეტიკა, 271

ფიზიკური დამოკიდებულება, 272

დაკავშირებული გუგის შევიწროვება, 271f

ლევალურ დოზასა და ეფექტურ დოზას შორის შეფარდება, 170f

სუნთქვის დეპრესია და, 269

მიღების გზები, 268f

ტოლერანტობა, 272

მორფინ-6 გლუკურონიდი, 22, 271

მოტორული ნეირონები, 61-62

მოტორული ერთეული, 62

მოტრინი. *იხ. იბუპროფენი.*

მოქსიფლოქსაცილი, 693f, 696

მრავლობითი სკლეროზი, მკურნალობის მიზნით

გამოყენებული პრეპარატები, 151f-152f, 164-166

მრავალი ჭიებით ინფიცირება, 759f

მრსა. *მეტიცილინ-რეისტენტული Staphylococcus aureus (MRSA).*

მრსა. *იხ. მეტიცილინ-რეისტენტული Staphylococcus epidermidis (MRSE).*

მრუდის ქვეშა ფართობი (AUC), 12, 12f

მს კონტინი. *იხ. მორფინი.*

MTX. იხ. მეტოტრექსატი (MTX).

მტარებელი ცილები, 9, 9f

მულტაქ. *იხ. დრონედარონი.*

მრავალი წამლის მიმართ რეისტენტული ორგანიზმები, რისკ ფაქტორები, 639

მრავალი წამლის მიმართ რეისტენტული ტბ (მნმრ-ტბ), 710, 717-718

მკურნალობა გაქტიურებული ნახშირის მრავალჯერადი დოზით, 855

მოცულობის შემცირება, თიაზიდებით განპირობებული, 338

მჟავები, სუსტი, 10, 10f, 12

თირკმლისმიერი ელიმინაცია, 23-24

მუპიროცინი, 581f, 585

მურომონაბ-CD3, 848

მუსკარინი, 75

მუსი. *იხ. ალპროსტადილი.*

მუსკარინული აგონისტები, 75-76

მუსკარინული რეცეპტორები, 36, 64f, 75-76, 75f

ბლოკირება, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებით, 196

მშრალი ფხვნილის შემცველი ინჰალატორი (DPIs), 523

მწვავე კორონარული სინდრომი, 385-387

მწრ-ტბ. *ტუბერკულოზის მიმართ მულტინამულური რეისტენტობა (მწრ-ტბ).*

6

(NPH) ინსულინი სუსპენზია, 455
 N-აცეტილპროკაინამიდი (NAPA).
 N-აცეტილციკსტინი (NAC), 855
 N-acetil-p-ბენზოქინონიმი (NAPQI), 855
 ნაბუმეტონი, 601f
 ნადოლოლი, 133, 142, 311f
ნაჰანი. *იხ. თიოთიქსენი.*
ნაჰაზინი. *იხ. ვინორელბინი.*
ნაჰაპორტი. *იხ. ტრიაჰსინოლონი.*
ნაჰალპრომი. *იხ. კრომოლინი.*
 ნაზალური დეკონგესტანტები
 მათი გამოყენება, 5
 ალერგიული რინიტებისთვის, 524
 ნაზალური ინჰალაცია წამლების, 5
ნაზონექსი. *იხ. მომეტაზონი.*
 ნალბუფინი, 265, 278
 ნალიდიქსის მჟავა, 693-694, 693f
 ნალოქსონი, 255, 265f, 208-281
 ნალტრექსონი, 265f, 281, 293
ნალჟონი. *იხ. ფენოპროფენი.*
 ნამგლისებურფრედოვანი დაავადება, სამკურნალ-
 ოდ გამოყენებული პრეპარატები, 577-578
ნამიდა. *იხ. მემანტინი.*
ნაპროსინი. *იხ. ნაპროქსენი.*
 ნაპროქსენი, 601f, 612, 613f, 627f
 ნარატრიპტანი, 627f
ნარდინი. *იხ. ფენელზინი.*
ნარკანი. *იხ. ნალოქსონი.*
 ნარკოლეფსია, 303
ნაროჰინი. *იხ. როპივაკაინი.*
ნატაზია. *იხ. დინოგესტი, ესტრადიოლ ვალერატით.*
 ნატალი ზუმბი, 152f, 165
 ნატეგლინიდი, 455f, 465
 ნატრიუმის არხები, ვოლტაჟ-მგრძნობიარე, 73, 73f
 ნატრიუმის არხების ბლოკატორები, 369f
 ანტიანგინალური მკურნალობა, 385f
 ნატრიუმის ბალანსი. *იხ. ჰიპონატრემია.*
 თირკმლის რეგულაცია, 331-334
 ნატრიუმის ბიკარბონატი, 545
 პეპტიური წყლულისთვის, 541f
 ფენობარბიტალის ქარბი დოზისთვის, 24
 ნატრიუმ-გლუკოზის კოტრანსპორტერი 2-ის ინჰიბი-
 ტორი (SGLT2), 471f, 472
 ნატრიუმ/კალციუმის ცვლა, და გულის კუმშვადობა,
 360f, 361
ნატრიუმის დიურეტიკი. *იხ. ქლორთიაზიდი.*
 ნატრიუმის თიოსულფატი, 858
 ნატრიუმის ექსკრეცია, შარდმდენები და, 335
 ნატრიუმის ნიტრიტი, 858
 ნატრიუმის სტიმოგლუკონატი, 739f, 753
 ნატრიუმის ფოსფატი, 553-554

ნაფარელინი, 441f, 446
ნაჟინი. *იხ. ნაფტიფინი.*
 ნაფტიფინი, 723f, 735
 ნაფცილინი, 651f, 654, 656
 ნალველი, წამლების ელიმინაცია, 24
 ნალვლის მჟავების სეკვესტრანტები, 425f, *იხ. აგრეთვე*
 ნალვლის მჟავების შემოჭველი რეზინები.
 ნალვლის მჟავების შემოჭველი რეზინები, 434-435,
 434f
 ნაცრისფერი ახალშობილის სინდრომი, 987
 ნანლაგ(ებ)ი, წამლის ელიმინაცია, 24
 ნახევარდაშლის პერიოდი, 3
 და კლიერენსი, 18, 24
 განმარტება, 17f
 დრო, რომელიც საჭიროა პლაზმაში წამლის მუდმივი
 კონცენტრაციის მისაღწევად, 27
 განაწილების მოცულობა და., 17
 ნახშირჟანგი, მონამვლა, 857-858, 858f
 კოალ ტარი, 586f, 588
 ნებიგოლოლი, 133f, 143-144, 311f, 318
ნეპჰაჰინი. *იხ. პენტამიდი.*
 ნევირაპინი, 765f, 781, 781f
 ნეირამინიდაზას ინჰიბიტორები, 765-766
 ნეიროდეგენერაციული დაავადებები, 151-166
 ნეიროენდოკრინული სისტემა, 441
 ნეიროლეფსიური ავთვისებიანი სინდრომი, 210
 ნეიროლეფსიური საშუალებები. *იხ. ანტიფსიქოზური*
 საშუალებები.
ნეიროპტინი. *იხ. გაბაპენტინი.*
 ნეიტრალური პროტამინ ჰაგედორნ ინსულინი (NPH),
 460
 ნეიტროპენია, სამკურნალო საშუალებები, 571f, 576-577
 ნეიტროტრანსმისია
 ადრენერგულ ნეირონებში, 107-110
 ავტონომიურ ნერვულ სისტემაში, 62-63, 60f
 ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, 151-152
 ქოლინერგულ ნეირონებში, 71-74
 G ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორები და ..., 38
 ლიგანდ-დამოკიდებული რეცეპტორები და, 37
 მეორადი მესენჯერები და ..., 66
 ნეიტროტრანსმიტერები, 662-63, 62f, 64f
 ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, 1151-152
 ალმგზნები, 152-153, 153f
 მაინჰიბირებელი, 153, 154f
 გამოთავისუფლება, 9
 ტიპები, 63-65
 მიტაცება და გამოთავისუფლება, წამლები, რომ-
 ლებიც მოქმედებს..., 133f
ნეპონი 1/50. *იხ. მესტრანოლი ნორეთიდრონი.*
 ნელფინავირი, 765f, 786
 ნემატოდები, 757-760, 757f
ნემატოტალი. *იხ. პენტოტარბიტალი.*
 ნეომიცილი, 581f, 585, 673f

ნეოსტიგმინი. *იხ. ციკლოსპორინი.*

ნეოსტიგმინი, 71f, 82-83, 84f, 88-89

ნეო-სინეფრინი. *იხ. ფენილეფრინი.*

ნეოსტრიატუმი, პარკინსონის დაავადება, 154, 155f

ნეო-ფრაფინი. *იხ. ნეომიცილი.*

ნერვ-კუნთოვანი ბლოკატორები, 91, 91f-92f, 98-102, 99f-100f, 257

მოქმედება, 98-99

არასასურველი მოვლენები, 100, 102

კონკურენტული ანტიდოტი ..., 82

დეპოლარიზაციული, 98, 100-102

ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 100

მოქმედების ხანგრძლივობა, 100f

მოქმედების მექანიზმი, 98-99, 99f, 101f

არადეპოლარიზაციული (კონკურენტული), 98-99

ფარმაკოკინეტიკა, 99-100, 99f

თერაპიული გამოყენება, 102

ნერვ-კუნთოვანი შეერთება, ნეიროტრანსმისია, 64

ნერვული სისტემა, 55

და ანესთეზია, 237

ფუნქციური დანაყოფები, 55f, 56

ორგანიზაცია, 55f

ნესაპინი. *იხ. ქლოროპროკაინი.*

ნესინა. *იხ. ალოგლიპტინი.*

ნეულასტა. *იხ. პეგფლიგრასტიმი.*

ნეუპოგენი. *იხ. ფილგრასტიმი.*

ნეუპრო. *იხ. როტიგოტინი.*

ნეფა ზოდონი, 187f, 193-194, 199f

ნეპსაპარი. *იხ. სორაფენიბი.*

ნეპსიუმი. *იხ. ესომეპრა ზოლი.*

ნეპსალანონი. *იხ. ეტონოგესტრელი.*

ნიაცინი, 425f, 428, 432, 432f, 437

ნეისპანი. *იხ. ილეთ ნიაცინი.*

ნიზატიდინი, 541f, 543

ნიზოლდიპინი, 312f

ნიზორალი. *იხ. კეტოკონაზოლი.*

ნიკარდიპინი, 312f

ნიკლო ზამიდი, 757f, 761

ნიკოლარი. *იხ. ნიკოტინი.*

ნიკორატი. *იხ. ნიკოტინი.*

ნიკოტინი, 71f, 91f, 97, 297f, 299-301

მოქმედება, 299-300

კონცენტრაცია სისხლში, 301f

მოქმედება ცნს-ზე, 300

მოქმედების მექანიზმი, 299

პერიფერიული ეფექტები, 299-300

ფარმაკოკინეტიკა, 300

ნიკოტინის მჟავა. იხ. ნიაცინი.

ნიკოტინური რეცეპტორები, 37f, 38, 64f, 75f, 76, 97

ნიკოტროლი. *იხ. ნიკოტინი.*

ნილანდრონი. *იხ. ნილუტამიდი.*

ნილუტინიბი, 794f, 831

ნილუტამიდი, 478f, 492, 794f, 824

ნიმბაქსი. *იხ. ცისატრაკურიუმი.*

ნისტატინი, 723f, 735-736

ნიტა ზოქსანიდი, 739f, 754

ნიტრატები:

არასასურველი მოვლენები, 392

ანტინგინალური მკურნალობა..., 385

ფარმაკოკინეტიკა, 392

ნიტრო-გიდი. *იხ. ნიტროგლიცერინი.*

ნიტრო-დუმი. *იხ. ნიტროგლიცერინი.*

ნიტროფურანტოინი, 693f, 705

ნიტროგლიცერინი, 385f, 386, 392

მეტაბოლიზმი, 12

ტრანსდერმული გამოყენება, 6

ნიტროლინგვალი. *იხ. ნიტროგლიცერინი.*

ნიტროპრასი. *იხ. ნიტროპრუსიდი.*

ნიტროპრუსიდი, 312f

ნიტროსტატი. *იხ. ნიტროგლიცერინი.*

ნიტრო ზო-ოქსიდი, 235f, 241, 249-251, 256f

ნიფედიპინი. *იხ. ნიფედიპინი.*

ნიფედიპინი, 312f, 324, 385f, 390-391

ნიფურტიმოქსი, 739f, 752

ნოვატრონი. *იხ. მიტოქსანტრონი.*

ნოვოპინი. *იხ. პროკაინი.*

ნოლვადაქსი. *იხ. ტამოქსიფენი.*

ნოვოლოგი. *იხ. ინსულინი ასპარტი.*

ნოვოლინი N. *იხ. (NPH) ინსულინი სუსპენზია.*

ნორ-DQ. *იხ. ნორეთინდრონი.*

ნორგესტიმატი, 477f

ნორგესტრელი ეთინილ ესტრადიოლით, 477

ნორელგესტრომინი, 477f, 486

ნორეპინეფრინი, 107f, 113f, 118-119

არასასურველი მოვლენები, 119

რეცეპტორთან დაკავშირება, 108, 109f

კარდიოვასკულარული ეფექტები, 118f-119f

მოქმედების მექანიზმი, 118

როგორც ნეიროტრანსმიტერი, 63, 64f

ფარმაკოკინეტიკა, 119

გამოთავისუფლება, 108, 109f

უკუმიტაცება, 109

სეკრეცია, 58

შენახვა ვეზიკულებში, 108, 109f

სინთეზი, 107, 109f

თერაპიული გამოყენება, 119

ნორეთინდრონი, 477f

ნორეთინდრონი აცეტატი, 477f

ნორვასპი. *იხ. ამლოდიპინი.*

ნორვინი. *იხ. რიტონავირი.*

ნორინილი 1+50. *იხ. ესტრანოლი ნორეთინდრონი.*

ნორმალური ზაციის საერთაშორისო შეფარდება (INR), 50, 414

ნოროქსინი. *იხ. ნორფლოქსაცილი.*

ნორპაპი. *იხ. დისოპირამიდი.*

ნორპარამინი. *იხ. დესიპრამინი.*

ნორტრიპტილინი, 187f, 199f;
 ნორფლოქსაცინი, 693f, 694-695
ნოუ დოზი. იხ. კოფეინი.
ნოქსაფილი. იხ. პოსაკონაზოლი.
ნუგაინი. იხ. ნალბუფინი.
ნუპა რინგი. იხ. ეთონოგესტრელი ეთინილესტრა-
 დიოლითი.
ნუპიზილი. იხ. არმოდაფილინი.
 ნუკლეოზიდების ანალოგები. იხ. აბაკავირი; დიდა-
 ნოზინი; ემტრიციტაბინი; ლამიფუდინი; სტავუდინი,
 ზიდოფუდინი.
 არასასურველი მოვლენები, 783
 ნუკლეოზიდ ტრანსკრიპტაზების ინჰიბიტორები, 568-
 569, 765f
ნულიტალი. იხ. პოლიეთილენგლიკოლი.
 ნულოვანი რიგის კინეტიკა, 18
ნულოჯიქსი. იხ. ბელატაცეპტი.
ნუცინტა. იხ. ტაპენტადოლი.

ო

ობობას შხამის მოქმედება, 73f, 74
ოპიდრალი. იხ. ქორიოგონადოტროპინი ალფა.
 ოლანზაპინი, 203f, 211f
 ოლანზაპინის პამოატი, 208
 ოლმესარტანი, 311f
 ოლოპატადინი, 531f, 535
 ომალაი ზუმბი, 514f, 521
 ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავები, 425f, 436
 ომეგა-3 პოლიგაუჯერებელი ცხიმოვანი მჟავები, 436
 ომეპრაზოლი
 ნამალთაშორისი ურთიერთქმედება, 21, 545-546
 შემოგარსული, 2
 პეპტიური წყლულისთვის, 541f
 + ნატრიუმის ბიკარბონატი, 545
ოქსარიზი. იხ. ციკლეზონიდი.
ოქსიტაქსი. იხ. ცეფდინირი
 ორმაგი ინერვაცია, 60-61
ოგლიზა. იხ. საქსაგლიპტინი.
 ონდანსეტრონი, 550f, 551
 როგორც ანესთეზიის დამხმარე, 237
 ონკოვინი, 798, 817. იხ. ასევე ვინკრისტინი.
ოფსი. იხ. კლობაზამი.
 ოქსოცერციაზისი, 758, 759f
ოჰანა. იხ. ოქსიმორფინი.
 ოპიოიდი აგონისტ-ანტაგონისტ(ებ)ი, შერეული,
 199-200
 ოპიოიდ(ებ)ი, 265, 265f, 628
 არასასურველი მოვლენები, 272f
 ანალგეზიური ეფექტები, 266
 ანესთეზიისთვის, 255
 კლინიკური გამოყენება, 270f
 ხველებისთვის, 526
 ნამალთაშორისი ურთიერთქმედება, 273f
 მოქმედების მექანიზმი, 267, 267f
 ნყარო, 266
 ნამლის მიღების შეწყვეტა, 276-277, 277f, 280f
 ოპიოიდური ანტაგონისტები, 265f, 279-281
 ოპიოიდური აგონისტ(ებ)ი, 267-276
 ქიმიური კლასები, 266
 ეფექტურობა, 271f
 საშუალო/ დაბალი, 265f
 ნაწილობრივი, 265f, 277-279
 μ (მიუ) რეცეპტორი, მოქმედების მექანიზმი, 267f
 ძლიერი, 265f
 ოპიოიდური რეცეპტორები, 266, 267f
 μ (მიუ), 268f-267f, 270
 δ (დელტა), 266
 κ (კაპა), 266-267, 267f
ოპთოპარი. იხ. აზელასტანი.
 ორალური საინჰალაციო წამლები, 5
ორამორფი. იხ. მორფინი.
ორაპი. იხ. პიმოზიდი.
ორაპრაფი. იხ. პრედნიზოლონი.
 ორგანოს ტრანსპლანტაცია, გამოყენებული წამლები,
 723, 837, 845. იხ. იმუნოსუპრესორები.
ორთო ეპრა. იხ. ნორელგესტრომინი.
 ორგანოფოსფატები, 83-85
 ტოქსიკურობა, 861
 ორგანული ნიტრატები
 მოქმედების მექანიზმი, 391-392
 ფარმაკოკინეტიკა, 392
ორანსია. იხ. აბატასეპტი.
ორთო მიპრონოლი. იხ. ნორეთინდრონი.
 ორლისტატი, 507f, 508-509, 509f
 ორსულობა და ანესთეზია, 237
 ოსელტამავირი, 765-766, 765f, 767f
ოსმიტროლი. იხ. მანიტოლი.
 ოსპემიფენი, 477f
 ოსტეოართრიტი, 500, 608, 613
 ოსტეომალაცია, 593
 ოსტეონეკროზი, 596
 ოსტეოპოროზი, 479f, 593, 594f
 პრევენცია, 479, 479f
 მკურნალობა, 594-597, 593f
ოსჰანა. იხ. ოსპემიფენი.
 ოტოტოქსიკურობა, შარდმდენებით გამოწვეული, 340
ოჰირმაჰი. იხ. აცეტამინოფენი.
 ოფლოქსაცინი, 693f
 ოქსალიპლატინი, 794f, 827-829
 ოქტრეოტიდი, 441f, 445
ოქსანდროლი. იხ. ოქსანდროლონი.
 ოქსანდროლონი, 478f, 491
 ოქსა ზეპამი, 169f
 ოქსა ზოლიდინონები, 673f
 ოქსაპროზინი, 601f

ოქსაცილინი, 651f, 654, 656
 ოქსიბუტინინი, 91f, 96
 თერაპიული გამოყენება, 97
 ოქსიკოდონი, 265f, 268f, 273
 ოქსიკონაზოლი, 723f
ოქსიკონტინი. იხ. ოქსიკოდონი.
 ოქსიმეთოლონი, 478f
 ოქსიმეტაზოლონი, 122, 514f
 მიღება, 5
 ალერგიული რინიტისთვის, 525
 ოქსიმორფინი, 265f, 268f, 273
ოქსისტატი. იხ. ოქსიკონაზოლი.
 ოქსიტოცინი, 441f, 448, 448f
ოქსიტროლი. იხ. ოქსიბუტინინი.
 ოქსკარბაზეპინი, 215f, 219f, 224-225, 230f

კ

P450 სისტემა. იხილეთ ციტოქრომ P450 (CYP).
 Pediculus capitis, 586
 pH
 და ნამღების შენოვა/აბსორბცია, 10
 შარდში და ნამღების ელიმინაცია, 23-24
 Pinworm disease, 759
 PIN-X. See Pyrantel pamoate.
 Plasmodium falciparum, 743, 744f
 Plasmodium ovale, 743
 Plasmodium vivax, 743
 Pneumocystis jirovecii, 719, 750
 Pneumocystis jirovecii პნევმონია (PCP), 703
 Porins, 653
 Propionibacterium acnes, სამკურნალოდ გამოყენებული
 ნამღები, 582
 Proteus mirabilis, 659
 Pseudomonas aeruginosa, 659f, 693
 P-გლიკოპროტეინი (P-gp), 343, 374, 377-379, 394, 414,
 483, 564, 821, 840
 და ნამღების აბსორბცია, 11, 838, 844
 ფუნქციები, 11
 და მრავალი ნამღის მიმართ რეზისტენტობა, 798-799
პაბა. იხ. p-ამინობენზოის მჟავა (პაბა).
პავულონი. იხ. პანკურონიუმი.
პაცირონი. იხ. ამიოდარონი.
 პაკლიტაქსელი, 40, 793f, 818-819
პაპი. იხ. პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი (პაპი).
 პეჯეტის დაავადება, 593
 პალიპერიდონი, 203f, 208, 211f
 პალიპერიდონის პალმიტატი, 208
 პალონოსეტრონი, 550f
პამილორი. იხ. ნორტრიპტილინი.
 პამიდრონატი, 594
 პანკურონიუმი, 91f, 98-99, 100f, 235f
 პანიტუმუმატი, 827

პანტოპრაზოლი, პეპტიური წყლულის სამკურნალოდ,
 541f, 545
 პარა-ამინოსალიცილის მჟავა (პამ), ტუბერკულოზ-
 ისთვის, 717
 პარაცეტამოლი, იხ. აცეტამინოფენი.
 პარაგონიმიაზისი, 760f
 პარათიონი, 83
 პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა, 57-58
 მახასიათებლები, 43-44, 44f
 ფუნქციები, 59, 58f-59f
 პარასიმპათიკური ნეირონები, 57
პარკოპა. იხ. ლევოდოპა (კარბიდოპასთან ერთად).
 პარკინსონის დაავადება
 სამკურნალოდ გამოყენებული ნამღები, 155-162
 ეტიოლოგია, 154-155
 მკურნალობა, 97f, 151f-152f, 157
 პარკინსონიზმი, 154
 მეორადი, 155
პარლოდელი. იხ. ბრომოკრიპტინი.
პარნატი. იხ. ტრანილციპრომინი.
 პარომომიცინი, 739f, 741, 742
 პაროქსეტინი, 187f, 188-190
პასარი. იხ. ამინოსალიცილის მჟავა.
 პასიური დიფუზია, 8-9, 9f
პატანასი. იხ. ოლოპატადინი.
პატანოლი. იხ. ოლოპატადინი.
პაქსილი. იხ. პაროქსეტინი.
 პეგასპარგასი, 833
პეგასისი. იხ. პეგილირებული ინტერფერონი.
 პეგინტერფერონ-α-2a, 768
 პეგინტერფერონ-α-2b, 768
პეპ-ინტრონი. იხ. ინტერფერონი, პეგილირებული
 ინტერფერონი.
 პეგლოტიკასი, 602f, 627
 პეგვისომანტი, 441f
 პეგვილგრასტიმი, 571f
პედიპარადი. იხ. პრედნიზოლონი.
 პეგილირებული ინტერფერონი, 765f
 პეისმეიკერული უჯრედები, გულის, 369
 პემეტრექსედი, 793f, 800-803
 პენბუტოლოლი, 133f, 311f
 პენციკლოვირი, 765f, 775-776, 774f
 პენიცილინი, 651-658, 651f
 შენოვა, 656-657
 მდგრადობა მჟავა გარემოში, 655f
 ორგანიზმში შეყვანა, 656, 656f
 არასასურველი რეაქციები, 657-658, 658f
 ალერგია და ცეფალოსპორინების მიმართ ალერგია,
 662
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 652-655
 ანტიფსევდომონადური, 654f
 ანტისტაფილოკოკური, 654
 დეპო ფორმები, 656

- დღიარის გამოწვევა, 658
 განაწილება, 657
 ექსკრეცია, 657
 გაფართოებული სპექტრის, 654
 მეტაბოლიზმი, 657
 ჰემატოლოგიური ტოქსიკურობის გამოწვევა, 658
 ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები, 658
 მოქმედების მექანიზმი, 651-652
 მეტაბოლიზმი, 657
 ნეფრიტის გამოწვევა, 658
 ნეიროტოქსიკურობის გამოწვევა, 658
 თავ-ზურგ ტვინის სითხეში შეღწევა, 657, 657f
 პენიცილინაზა-რეზისტენტული, 654, 657
 ფარმაკოკინეტიკა, 656-657
 რეზისტენტობა, 655-656
 ნახევრადსინთეზური, 653
 პენიცილინაზას მიმართ მდგრადობა, 655f
 თერაპიული ინდექსი, 50, 49f
 პენიცილინ-შემაკავშირებელი პროტეინ (PBPs), 651-652
 პენიცილინ G, 651f, 653-654, 653f, 656-658, 682
 ბიოშელწვეადობა, 13
 პენიცილინ V, 651f, 653, 656
პენლაკი. იხ. ციკლოპროქსი.
პენსაიდი. იხ. დიკლოფენაკი.
 პენტამიდინი, 739f, 750
 პენტაზოცინი, 265f, 277-278
 პენტობარბიტალი, 169f. იხ. ასევე ბარბიტურატები.
პენტოთალი. იხ. თიოპენტალი.
 პენტოქსიფილინი, 571f, 577-578
პეპსიდი. იხ. ფამოტიდინი.
 პეპტიური წყლული სამკურნალოდ გამოყენებული
 პრეპარატები, 541-549, 541f
პეპტო-პისმოლი. იხ. ბისმუტის ნაერთები.
 ბისმუტის სუბსალიცილატი.
 პერამპანელი, 215f, 220f, 225, 230f
 პერინდოპრილი, 311f
 პერიფერიული ნერვული სისტემა (პნს), 54-55, 54f
 პეროფერიული სისხლძარღვების რეზისტენტობა,
 თიაზიდები და, 336
 პერმეთრინი, 586, 586f
 პეროქსისომის პროლიფერაციულ-გამააქტივებული
 რეცეპტორები, 433
 პერფენაზინი, 203f
პერფორომისტი. იხ. ფორმოტეროლი.
პერსანტინი. იხ. დიპირიდამოლი.
 პირანტელის პამოატი, 758, 757f
 პირაზინამიდი, 709f
 ტუბერკულოზისთვის, 715
 პირეტრინი, 586, 586f
 პირიდოსტიგმინი, 71f, 83, 100
 პირიდოქსინი (ვიტამინ B6), წამალთშორისი ურთი-
 ერთქმედება, 158, 158f
 პირიმეთამინი, 693f, 699, 739f, 749
 პიგმენტაციის დაავადება, სამკურნალოდ გამოყენ-
 ებული პრეპარატები, 586-587, 586f
 პილოკარპინი, 71f, 76-77, 77f, 79-80, 80f, 84f, 143, 143f
 პიმოზიდი, 203f, 208
 პინდოლოლი, 133f, 144-145, 311f
 პიოგლიტაზონი, 455f, 467-468
 პიპერაცილინი, 651f, 655
 პირენზეპინი, 93
 პირეტრინებთან სინერგიზმში, 586
 პიროქსიკამი, 601f, 613f
 პიტავასტატინი, 425f, 430
პიტოცინი. იხ. ოქსიტოცინი.
პიტრასინი. იხ. ვაზოპრესინი.
პლაქუენილი. იხ. ჰიდროქსიკლოროქუინი.
 პლაზმის საკანი, წამლის განაწილება, 16, 17f
 პლაზმა, მასში წამლის კონცენტრაცია (Cp), 17, 17f
 პლაზმაში წამლის მდგრადი კონცენტრაცია
 გაგრძელებული ინტრავენური ინექციით
 წამლის ინფუზიის სიჩქარე, 26, 26f
 ექსპონენციალური მიდგომა, 27f
 ინფუზიის სიჩქარე, 26
 მიღწევის დრო, 26-27
 ფიქსირებული დოზის/ ფიქსირებული დროის რე-
 ჟიმი, 28-29, 27f
 დოზირების სისხშირის ეფექტი, 28
 მრავალჯერადი ინტრავენური ინექციებისას, 28-
 29, 27-29
 მრავალჯერადი ორალური მიღებისას, 29, 29f
 პლაზმის ლიპოპროტეინები, მეტაბოლიზმი, 426f-427f
 პლაზმის პროტეინ(ებ)ი, წამლის შეკავშირება და წამ-
 ლის განაწილება, 140
პლატინოლი. იხ. ცისპლატინი.
 პლატინის კოორდინაციის კომპლექსები, 827-829, 828f
პლაპიქსი. იხ. კლოპიდოგრელი.
პლანდოლი. იხ. ფელოდიპინი.
პლენტალი. იხ. ცილოსტაზოლი.
 პოდაგრა
 მწვავე, სამკურნალო წამლები, 623
 ქრონიკული, სამკურნალო წამლები, 623-624;
 სამკურნალო წამლები, 602f, 622-626
 შარდმუყვას როლი ანთების პროცესში, 623f
 პოიკილოთერამია, 207
 პოლიეთილენ გლიკოლი (PEG), 555, 554f
 პოლიმიქსინები, 585, 667
 პოლიციკლური ანტიდეპრესანტები, 199f. იხ. ასევე
 ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (TCAs).
პონსტალი. იხ. მეფენამის მუჟა.
პოსტოპაინი. იხ. ტეტრაკაინი.
 პოსაკონაზოლი, 723f, 730, 731f
 პოსტანტიბიოტიკური ეფექტი (PAE), 641, 679
 პოსტგანგლიური ნეირონები, 56-57, 56f, 59f, 64f
 პოსტტრანსპლანტაციური ლიმფოპროლიფერაციული
 დაავადება (PTLD), 842

პოტიზა. *იხ. ეზოგაბინი.*

პპარ. *იხ. პეროქსისომა პროლიფერატორ-აქტიურ-ბული რეცეპტორები (პპარ).*

პტი. *იხ. პროტონ-ტუმბოს ინჰიბიტორები (პტი).*

პრადაქსა. *იხ. დაბიგატრანი.*

პრადერ-ვილის სინდრომი, 444

პრალატრექსატი, 793f, **800-803**

პრალიდოქსიმი, 71f, 83f, 84, 85, 861

პრამიპეტსოლი, 151f, **161**

ფარმაკოკინეტიკური თვისებები, 162f

პრამლინტიდი, 455f, 462-463

პრანდინი. *იხ. რეპაგლინიდი.*

პრასუგრელი, 397f, 402f, **404-405, 404f**

არასასურველი მოვლენები, 405

მოქმედების მექანიზმი, 404, 404f

ფარმაკოკინეტიკა, 405

თერაპიული გამოყენება, 404

პრავაქოლი. *იხ. პრავასტატინი.*

პრავასტატინი, 425f, 430

პრა ზიქუანტელი, 757f, 761

პრა ზოსინი, 133f, **135-137, 199, 312f, 324, 559f, 563**

პრეცედაქსი. *იხ. დექსმედეტომიდი.*

პრეკოსი. *იხ. კარბო ზა.*

პრედნიზოლონი, 495f, 498f, 837f, 850

პრედნიზონი, 152f, 495f, 498f, 502f, 794f, **820, 837f**

რეკმატიოიული ართრიტისთვის, დოზა-დამოკიდებული არასასურველი მოვლენები, 502f

პრეგაბალინი, 215f, 220f, **226, 231f**

პრეგანგლიური ნეირონები, 56-57, 56f, 62, 64f

პრეგნილი. *იხ. ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი.*

პრელონი. *იხ. პრედნიზოლონი.*

პრეპაციდი. *იხ. ლანსოპრა ზოლი.*

პრეპალიტი. *იხ. ქოლესტირამინი.*

პრეპისტი. *იხ. დარუნავირი.*

პრეპტინი. *იხ. რიფაპენტინი.*

პრილოკაინი, 259

პრილოსაქი. *იხ. ომეპრა ზოლი.*

პრიმაკორი. *იხ. მილრინონი.*

პრიმაქუინი, 739f, **744-745, 745f**

პრიმაქსინი. *იხ. იმიპენემი/ცილასტატინი.*

პრიმიდონი, 215f, 220f, **225**

პრინციპანი. *იხ. ამპიცილინი.*

პრინციპილი. *იხ. ლიზინოპრილი.*

პრინტიქი. *იხ. დესვენლაფაქსინი.*

პროაირი. *იხ. ალბუტეროლი.*

პროაირ HFA. *იხ. ალბუტეროლი.*

პრობენეციდი, 602f, 626, 657

პროგესტერონი, 477f

პროგესტინები, **822**

პროგესტოგენები, 477f, **483-485**

არასასურველი მოვლენები, 484-485, 485f

მოქმედების მექანიზმი, 483-484

ფარმაკოკინეტიკა, 484

თერაპიული გამოყენება, 484

პროკაინამიდი, 369f, **373-374**

პროკაინი, 235f

მეტაბოლიზმი, 22

პროკარბაზინი, 794f, **832-833**

პროკარდია. *იხ. ნიფედიპინი.*

პროკარდია XL. *იხ. ნიფედიპინი.*

პროქლორპერაზინი, 203f, 550f, 551

პროპრიტი. *იხ. ეპოტინ ალფა.*

პროგრადი. *იხ. ტაკროლიმუსი.*

პროგუანილი, 747

პროვინტილი. *იხ. ალბუტეროლი.*

პროვინა. *იხ. მედროქსიპროგესტერონი.*

პროვინილი. *იხ. მოდაფინილი.*

პროზაქი. *იხ. ფლუოქსეტინი.*

პროლაქტინი, **447**

პროლია. *იხ. დენოსუმები.*

პროლიქსინი. *იხ. ფლუფენაზინი.*

პრომეთაზინი, 531f, 534, 536

პრონესტილი. *იხ. პროკაინამიდი.*

პროპაფენონი, 369f, **376-377**

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია, 135, 559, **563-567, 565f**

პროფეცი. *იხ. ფინასტერიდი.*

პროპოფოლი, 235f

ნაკლი და უპირატესობა, 256f

ანესთეზიის ინდუცირება, 253-254

პროპარანოლოლი, 133f, **138-142, 311f, 319, 385f, 452**

ეფექტები, 138-139, 138f

არასასურველი მოვლენები, 141-142

გამოწვეული არითმიები, 141

იზოპროტერენოლის ბლოკადა, 139

ბრონქოკონსტრიქციის გამოწვევა, 138-139, 141

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა, 138

ცნს-ში გამოწვეული ეფექტები, 142

ნამალთმორისი ურთიერთქმედება, 142

და გლუკოზის მეტაბოლიზმი, 139

ჰიპერტენზიისთვის, 139-140

ჰიპერთირეოდიზმისთვის, 140

მეტაბოლური დარღვევები, 141-142

შაკიკის პროფილაქტიკისთვის, 140

მიოკარდიუმის ინფარქტისთვის, 140

პერიფერიული ვაზოკონსტრიქციის გამოწვევა, 138

ფარმაკოკინეტიკა, 140-141

სექსუალური ფუნქციის გაუარესება, 141

თერაპიული გამოყენება, 139-140

პროპილთიოურაცილი (PTU), 441f, 451

პროსპარი. *იხ. ფინასტერიდი.*

პროსტაციკლინი (PGI2), 603

პროსტაგლანდინ(ებ)ი, **547, 602-606**

ეფექტები, 603-604

როგორც ადგილობრივი მედიკამენტი, 62, 602

პეპტიური წყლულისთვის, 541f
 PGF_{2α}, 605
 PGI₂, 605
 სინთეზი, 602-603, 604f
 ციკლოქსიგენაზის გზა, 602-603
 ლიპოქსიგენაზის გზა, 603, 604f
 სსს-ის ინჰიბიტორების თირკმლისმიერი ეფექტები, 611f
 თერაპიული გამოყენება, 604
 პროსტაგლანდინის მსგავსი ანალოგები, ადგილობრივი, გლუტამინისთვის, 143f
პროსტიგმინი. იხ. ნეოსტიგმინი.
 პროტამინ სულფატი, 397f, 420-421, 421f
 პროტეაზას ინჰიბიტორები, (PIs), 714, 766f, 776, 783-788, 785f, 787f
 არასასურველი მოვლენები, 783-784, 783f
 წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 15, 784, 784f
 მოქმედების მექანიზმი, 783
 ფარმაკოკინეტიკა, 783
 რეზისტენტობა, 784
 პროტეინ კინაზა, 39
 პროტეინ კინაზა C (PKC), 75
 პროტეინის ტუმბოს ინჰიბიტორები, 541, 541f
 მოქმედება, 545
 არასასურველი მოვლენები, 546-547, 546f
 და H⁺/K⁺-ATP-აზა ფერმენტული სისტემა, 545-547
 ფარმაკოკინეტიკა, 546
 თერაპიული გამოყენება, 545-546
 Helicobacter pylori-ის სამკურნალოდ, 542f
პროტონიკსი. იხ. პანტოპრაზოლი.
პროტოპამი. იხ. პრალიდოქსიმი.
 პროტოზოული ინფექციები, 739
 პროტრიპტილინი, 187f, 199f
 პროციკლიდინი, 151f
 პროქსიმალური შემკრები მილაკი, 332-333, 332f
 პროქსიმალურ მილაკების სეკრეცია, 23-24
 პსორალენი პლიუს ულტრაიისფერი რადიაცია (PUVA), 587
 პსილიუმი, 555
პტლდ. იხ. პოსტტრანსპლანტაციური ლიმფოპროლიფერაციული დაავადება (პტლდ).
პულმიკორტი. იხ. ბუდეზონიდი.
 პურიტის სინთეზი, ინჰიბირება, 804
პურინათოლი. იხ. 6-მერკაპტოპურინი.
 პურკინიეს ბოჭკოები, მოქმედების პოტენციალი, 351f
პფიზარკანი. იხ. პენიცილილინ G.
პპპ. იხ. პენიცილ-შემაკავებელი პროტეინ (PBP).

რ

RA. იხ. რევმატიკული ართრიტი (RA).
 რაბეპრაზოლი, პეპტიური წყლულისთვის, 541f
რადანილი. იხ. ბენზიდაზოლი.

რაზადინი. იხ. გალანთამინი.
 რალოქსიფენი, 478, 477f, 481-483, 482f, 593f, 596, 794f, 821
 რალტეგრავირი, 766f, 789
 რამელტეონი, 169f, 181-182
 რამიპრილი, 311f, 349f
რანეპასა. იხ. რანოლაზინი.
 რანიტიდინი, 541f, 543
 რანოლაზინი, 385f, 393
რაფაქსი. იხ. სილოდოზინი.
რაპამიცი. იხ. სიროლიმუსი.
 რაპამიცი. იხ. სიროლიმუსი.
 რასაგლინი, 151f, 158-159
 რეინოს ფენომენი, 143
რეპატოლი. იხ. რიბავირინი.
რეპიფი. იხ. ინტერფერონი β, γ.
რეპიტინი. იხ. ფენტოლამინი.
რეპლანი. იხ. მეტოკლოპრამიდი.
 5α-რედუქტაზას ინჰიბიტორები, 559f, 565-567
 არასასურველი მოვლენები, 566
 მოქმედების მექანიზმი, 565-566, 565f
 ფარმაკოკინეტიკა, 566
 რე-ენტრი 370f, 371, 371f. იხ. ატრიოვენტრიკულური (AV) რე-ენტრი
 რევერს ტრანსკრიპტაზები (RTs), 769
რეპია. იხ. ნალტრექსონი.
 რევმატიკული ართრიტი (RA), 601
 ბიოლოგიური თერაპია, 618-622
რეპეატრეპი. იხ. მეტოტრეპი.
რეპლასტი. ზოლენდრონის მყავა.
 რეზერპინი, 108, 133f, 146
 რეზისტენტული ჰიპერტენზია, 327
 რეიეს სინდრომი, 608
რეიტაზ. იხ. ატაზანავირი.
რელანა. იხ. ზანამივირი.
რელპასი. იხ. ელექტრიტანი.
რემირონი. იხ. მიტრაზაპინი.
რემიკადა. იხ. ინფლიქსიმაბი.
 რემიფენტანილი, 265f, 274-275
 რენინი, გამოთავისუფლება, ეპინეფრინი, 116
 რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა, 313-314, 313f
 გააქტიურება, 352-353
 ინჰიბირება, 354-358
 რენინის ინჰიბიტორები, ჰიპერტენზიისათვის, 311f, 322
რემპრო. იხ. აბციქსიმაბი.
 რეპაგლინიდი, 455f, 465-466
რეპრონეპი. იხ. მენოტროპინები.
რესპრიპტორი. იხ. დელავირდინი.
 რესპირატორული ინფექცია, ვირუსული, სამკურნალო წამლები, 765-768, 765;
 რესპირატორული რეფლექსები, ინჰალაციური საანესთეზიო საშუალებები, 249, 250f

რესპირატორული სინციტიური ვირუსი, (RSV), სამ-
კურნალო წამლები, 765
რესპირატორული სისტემა
და ანესთეზია, 236
მოქმედი წამლები, 513-527, 514f
რესტორილი. იხ. *ტემა ზეპამი*.
რეტაპაზა. იხ. *რეტაპალაზა*.
რეტაპამულინი, 581f, 585
რეტაპალაზა, 397f, 419
რეტი-6-A. იხ. *ტრეტინოინი*.
რეტინოიდები, 583, 587-588
არასასურველი მოვლენები, 583
მოქმედების მექანიზმი, 583, 583f
რეტროვირი. იხ. *ზიდოვუდინი*.
რეფლექსური რკალები, 56, 60, 60f
რეპუნი. იხ. *როპინიროლი*.
რეცეპტორი(ებ)ი. იხ. *აგრევე*, ნამალი-რეცეპტორის
კომპლექსი
გააქტივებული (R*), 37-38, 45-46
დეფინიცია, 37-38, 63
დესენსიტიზაცია/დოუნ-რეგულაცია, 41, 41f
ნამლის შეკავშირება, 44-45, 44f, 45f
ოჯახები (ტიპები), 36-40
მემბრანა, 35, 63, 65, 67f
სათადარიგო, 41
მდგომარეობა, 37
რიბავირინი, 765f, 767-768, 768f
რიბაპაპი. იხ. *რიბავირინი*.
რიბასაზირა. იხ. *რიბავირინი*.
რივაროქსაბანი, 397f, 414-415
რივასტიგმინი, 71f, 83, 84f, 151f, 163, 536
რი ზატრიპტანი, 627f
რი ზედრონატი, 593f, 594-595, 595f
რიტმოლი. იხ. *პროპაფენონი*.
რილუ ზოლი, 151f, 166
რილუტაპი. იხ. *რილუ ზოლი*.
რილპივირინი, 766f, 782-783
რილპივირინი + ტენოფოვირი + ემტრიციტაბინი, 766f
რიმანტადინი, 765f, 766-767, 767f
რინოპორტი. იხ. *ბედეზონიდი*.
რისტალოზა. იხ. *ლაქტულოზა*.
რისპერიდონი. იხ. *რისპერიდონი*.
რიფაბუტინი, 709f
ტუბერკულოზისთვის, 714-715
რიფამპინი. იხ. *რიფამპინი*.
რიფამპინი, 709f
ციტოქრომ P450 ინდუქცია, 21
ტუბერკულოზისთვის, 713
რიფამპინი, 709f
რიფაპენტი, 709f
ტუბერკულოზისთვის, 715
რისპერიდონი, 203f, 205, 208, 211f
მიკროსფერები, 208

რიტალინი. იხ. *მეთილფენიდატი*.
რიტონავირი, 799f, 784-785
როგორც ციტოქრომ P450 ინდუქტორი, 22
რიტუქსიმი. იხ. *რიტუქსიმი*.
რიტუქსიმი, 602f, 621, 794f, 826
რკინა, 571-572, 571f
არასასურველი მოვლენები, 573
მოქმედების მექანიზმი, 572
ფარმაკოკინეტიკა, 572, 573f
ტოქსიკურობა, 859, 859f
როსუვასტატინი, 425f, 430
როზარამი. იხ. *რამელტეონი*.
როზიგლიტაზონი, 455f, 467-468
როკურონიუმი, 91f, 98-99, 99f, 235f
ანესთეზიაში, 238
რომიზაპონი. იხ. *ფლუმაზენილი*.
როპივაკანი, 235f
როპინიროლი, 151f, 161, 161f-162f
როტიგოტინი, 151f, 161, 162f
როფლუმილასტი, 514f, 523
როტავირუსი. იხ. *ცეფტრიასონი*.
რუფინამიდი, 215f, 220f, 226-227, 231f

ს

SEREVENT DISKUS. იხ. *სალმეტეროლი*.
SERMs. იხ. *ესტროგენის სელექციური რეცეპტორის*
მოდულატორები (SERMs).
Serratia marcescens, 659
Staphylococcus saprophyticus, საშარდე გზების ინფექ-
ცია, 705
Streptomyces nodosus, 723
Streptococcus agalactiae, 635
Streptococcus pneumoniae, 635, 644, 660, 693
Stenotrophomonas maltophilia, 703
Status epilepticus, 219f, 229
Substantia nigra, პარკინსონის დაავადებისას, 154, 155f
საბრილი. იხ. *ვიგაბატრინი*.
საგულე გლიკოზიდები, 360-361. *იხილეთ ასევე დიგო-
ქსინი*.
საზოგადოებაში გავრცელებული პნევმონია (სბპ), 694
საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდ(ებ)ი. იხ.
კორტიკოსტეროიდ(ებ)ი, საინჰალაციო.
საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებები. იხ.
ანესთეტიკ(ებ)ი, ინჰალაციური (ინჰალაცია).
საიტოტაპი. იხ. *მიზოპროსტოლი*.
საკვერცხეების პოლიციტოზის სინდრომი, 343
სალაგინი. იხ. *პილოკარპინი*.
სალიცილატი, 608f, 609, 612-613
სალიცილის მჟავა, 584, 586f, 588, 609
სალიცილიზმი, 613
სალმეტეროლი, 107f, 124, 514f, 517
სალსალატი, 601f

- სამმაგი ანტიბიოტიკი. *იხ. ნეომიცინი.*
- სანტაქსრა.** *იხ. ტროსპიუმ ქლორიდი.*
- სანდიმგუნი.** *იხ. ციკლოსპორინი.*
- სანდოსტაინი.** *იხ. ოქტრეოტიდი.*
- სასქესო ჰორმონები, 477, 477f-478f. *იხ. ასევე*
ანდროგენ(ებ)ი, ესტროგენ(ებ)ი.
- საჟრისი.** *იხ. ასენაპინი.*
- საქუინავირი,** 766f, **785**
- სარგრამოსტიმი,** 571f, 576
- საქსაგლიპტინი,** 455f, 470
- საძილე საშუალებები, **169-183**
უპირატესობები და ნაკლი, 182f
არაბენზოდიანეპინები, 180f
- სედაცია, ანტიჰისტამინები და, 536
- სეიწუ.** *იხ. ლომუსტინი.*
- სეოფლურანი,** 235f, **249**
ნაკლი და უპირატესობა, 265f
ანესთეზიაში, 238
მახასიათებლები, 250f
- სეკობარბიტალი,** 169f. *იხ. ასევე* ბარბიტურატები.
- სეკონალი.** *იხ. სეკობარბიტალი.*
- სელეგილინი,** 151f, **158-159**, 158f, 187f, 197-198
- სელზანტრი.** *იხ. მარავირიკი.*
- სელექტიური β_1 ანტაგონისტები, 143-144
- სინემაქის ფოთოლი,** 554, 554f
- სენეპოტი.** *იხ. სენა.*
- სერაქანტი.** *იხ. სალმეტეროლი.*
- სერომიცინი.** *იხ. ციკლოსერინი.*
- სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები, 110, 176, **188f**, **191-192**
არასასურველი მოვლენები, 199f
მოქმედების მექანიზმი, 191f
- სეროტონინი, როგორც ნეიროტრანსმიტერი, 63
- სეროტონინის აგონისტები, 507f, **509-510**
- სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები (სუსი), **187-191**, 187f
მოქმედება, 188
არასასურველი მოვლენები, 189-191, 190f, 199f
როგორც ანქსიოლიზური საშუალებები, 176
შენწყვეტის სინდრომი, 191
ჭარბი დოზა, 190-191
ფარმაკოკინეტიკა, 189
სიფრთხილე ბავშვებსა და მოზარდებში, 190
და ძილის დარღვევა, 190
თერაპიული გამოყენება, 188-189
- სეროქსანი.** *იხ. კლომიფენი.*
- სეროტონინის რეცეპტორ(ებ)ი, 177
- სეროტონინის რეცეპტორის ბლოკატორები, 5-HT₃, 551, 550f
- სეროტონინის სინდრომი, 288
- სეროქსანი.** *იხ. ქუეტიპინი.*
- სერპასილი.** *იხ. რეზერპინი.*
- სერტაკონაზოლი,** 723f
- სერტალინი,** 187f, 190, 199f
- სექსუალური დისფუნქცია, 190. *იხ. ასევე* ერექციული დისფუნქცია.
- სეპტრალი.** *იხ. აცეტუტოლოლი.*
- სიგნალის ტრანსდუქცია, 35-41, 35f
ეფექტორულ უჯრედებზე, **65-66**
რეცეპტორის დესენსიტიზაცია/დაუნ-რეგულაცია, 41, 41f
სიგნალის ამპლიფიკაცია, 40-41
- სილდენაფილი,** 392, 559-561, 559f
- სილენორი.** *იხ. დოქსეპინი.*
- სილვადენი.** *იხ. ეერცხლის სულფადაიაზინი.*
- სილოდოსინი,** 559f, 563-565
- სიმეფასტატინი,** 425f, 431-431, 437
მეტაბოლიზმი, 22
- სიმპონი.** *იხ. გოლიმუმაბი.*
- სიმულეპტი.** *იხ. ბასილიქსიმაბი.*
- სინგულარი.** *იხ. მონტელუკასტი.*
- სინამეტი.** *იხ. ლევოდოპა (კარბიდოპასთან ერთად).*
- სინამუნი.** *იხ. დოქსეპინი.*
- სინოატრიული კვანძი (SA), 77, 93, 369
- სიროლიმუსი,** 837f, **843-844**, 843f
- სირიტურო.** *იხ. ბედაქუილინი.*
- სიტაგლიპტინი,** 455f, 470
- სკელიდი.** *იხ. ტილუდრონატი.*
- სკოპოლამინი,** 91f-92f, **95**, 95f, 97f
- სჰს.** *იხ. სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (სჰს).*
- Slit junction(s),** 14-16, 15f
- სლმ-ნიაცინი.** *იხ. ნიაცინი.*
- SNRIs.** *იხ. სეროტონინ/ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები (SNRIs).*
- სოლიფენაცილი,** 91f, 96-97, 96f
- სომატური ნერვული სისტემა, 55f, 61, 64f, 72f
- სომატოსტატინი, **445-446**
- სომატოტროპინი, **441**
- სომატოტროპინი,** 441f
- სომატულინი.** *იხ. ლანრეტოტიდი.*
- სომაპერტი.** *იხ. პეგვისომანტი.*
- საძილე საშუალებები, 594
- სონატა.** *იხ. ზალეპლონი.*
- სორაფენი,** 794f, **831**
- სორინი.** *იხ. სოტალოლი.*
- სოტალოლი,** 369f, **379-380**
- სპეისერები ფიქსირებულ-დოზიანი ინჰალატორისთვის, 524, 524f
- სათადარიგო რეცეპტორები, 40
- სპირიპა.** *იხ. თიოტროპიუმი.*
- სპირიპა ჰანდიჰალარი.** *იხ. თიოტროპიუმი.*
- სპირონოლაქტონი,** 311f, 331f-332f, 341-344, 349f, 357, 495f
მოქმედება, 342
არასასურველი მოვლენები, 343
გულის უკმარისობისთვის, 342-343

მოქმედების მექანიზმი, 341-342
 ფარმაკოკინეტიკა, 343
 თერაპიული გამოყენება, 342-343, 503
 სოპრანოქსი. *იხ. იტრაკონაზოლი.*
 სპრიცაქლი. *იხ. დასატინიბი.*
 სქვალენ ეპოქსიდაზას ინჰიბიტორები, 734-735, 734f
 სუსი. *იხ. სეროტონინის უკუმიტაცების სელექტიური ინჰიბიტორები (სუსი).*
 Staphylococcus aureus. *იხ. ასევე მეტიცილინ-რეზისტენტული Staphylococcus aureus (MRSA)*
 სამკურნალოდ გამოყენებული ნამლები, 694
 მეტიცილინ-რეზისტენტული, 858, 639, 654, 665
 სტარლიქსი. *იხ. ნატეგლინიდი.*
 სტატიები. *იხ. 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარულ კოენ-ზიმი A (HMG CoA) რედუქტაზას ინჰიბიტორები.*
 სტაუდინი, 765f, 779
 სტაქსინი. *იხ. ვარდენაფილი.*
 სტინდრა. *იხ. ავანაფილი.*
 სტერიდული ჰორმონი(ებ)ი, 794f, 819-824, 819f.
იხ. ასევე ანდროგენ(ებ)ი, ესტროგენ(ებ)ი, კორტიკოსტეროიდ(ებ)ი.
 მოქმედება, 820f
 მოქმედების მექანიზმი, 40
 სტერიდული ჰორმონების რეცეპტორები, 37f
 სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, 645, 662, 700
 სტრატამი. *იხ. ატომოქსეტინი.*
 სტრეპტოკინაზა, 397f, 417, 419-420, 419f-420f
 სტრეპტომიცინი, 673f
 ტუბერკულოზისთვის, 716-717
 სტრინატი. *იხ. ტესტოსტერონი.*
 სტრიპილდი. *იხ. ელვიტეგრავირი + კობიცისტატი + ენოფოვირი + ემტრიციტაბინი.*
 სტრომაქსი. *იხ. ივერმექტინი.*
 სტრონგილოიდაზი, 759f
 სუბდერმული, 477f
 სუბსტანცია P/ნეიროკინინ-1-რეცეპტორის მა-ბლოკირებელი, 550f, 552-553
 სუპრატასი. *იხ. ბუპრენორფინი.*
 სუქცინილქოლინი, 101-102, 235f
 ავთვისებიანი ჰიპერტერმიისას, 248
 ანესთეზიისას, 238
 სუკრალფატი, 541f, 548-549
 სუდაფატი. *იხ. ფსევდოეფედრინი.*
 სუდაფატი PE. *იხ. ფენილეფრინი.*
 სუფენი. *იხ. სუფენტანილი.*
 სუფენტანილი, 265f, 274-275
 სულარი. *იხ. ნისოლდიპინი.*
 სულბაქტამი, 664
 სულბაქტამი + ამპიცილინი, 652f
 სულკონაზოლი, 723f
 სულფადოქსინი, 699
 სულფამეტოქსაზოლი 704. *იხ. კოტრიმოქსაზოლი (კოტრიმოქსოლი + სულფამეტოქსაზოლი).*

სულფამილონი. *იხ. მაფენიდი.*
 სულფასალაზინი, 618, 693f
 სულფონამიდები, 698-701
 აბსორბცია, 699-700
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 699
 არასასურველი მოვლენები, 700-701, 701f
 განაწილება, 700
 ექსკრეცია, 700
 მეტაბოლიზმი, 700
 მიღების გზა და მეტაბოლიზმი, 700f
 მოქმედების მექანიზმი, 698-699
 ნეფროტოქსიკურობა, 700
 რეზისტენტობა, 699
 ფარმაკოკინეტიკა, 699-700
 ნამლების ეფექტების გაძლიერება, 701
 უკუჩვენება, 701, 701f
 ალერგიული რეაქციები, 700
 სულფონილმარდოვანა, 464-465, 471f
 სულიდაკი, 601f
 სუმატროპინი, 627f, 628-629
 სუმიტინი. *იხ. ტეტრაციკლინი.*
 სუნიტინი, 794f, 831
 სუპრანი. *იხ. დესფლურანი.*
 სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია, 370f
 სუპრატასი. *იხ. ცეფიქსიმი.*
 სურამინი, 739f, 750-751
 სურამონტილი. *იხ. ტრიმოპრამინი.*
 სუსტიპა. *იხ. ეფავირენზი.*
 სუტინი. *იხ. სუნტინი.*
 სიმბალტა. *იხ. დულოქსეტინი.*
 სიმბიპორტი. *იხ. ფორმოტეროლი.*
 სიმლინი. *იხ. პრამლინტიდი.*
 სიმბიტროლი. *იხ. ამანტადინი.*
 სიმპათიკური ნერვული სისტემა, 55f, 57
 ბარორეცეპტორები და, 312-313, 313f
 მახასიათებლები, 61-62, 61f;
 ორგანოების ინერვაცია მხოლოდ, 61
 სტიმულაცია, ეფექტები, 59, 58f-59f
 ფუნქციები, 59, 58f-59f
 სიმსივნე
 ქიმიოთერაპია. *იხ. სიმსივნის სანინაალმდეგო საშუალებები*
 ეპიდემიოლოგია, 793
 სიკვდილიანობის, 793
 მკურნალობა
 კონტროლი, 794
 პალიატიური მიზნით, 794, 796f
 სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNFs), 838
 სიმსივნის სამკურნალო საშუალებები, 793-835, 793f-794f. *იხ. აგრეთვე მაალკირილებელი საშუალებები; ანტიბიოტიკები; ანტიმეტაბოლიტები; ქიმიოთერაპია; მიკროტუბულების ინჰიბიტორები;*

მონოკლონური ანტისხეულები; სტეროიდული ჰორ-
მონები.
არასასურველი მოვლენები
ზოგადი, 799
მინიმუმამდე შემცირება, 800
RNA-სა და DNA-ზე, 795f
უჯრედული ციკლის მიმართ არასპეციფიკურები,
796, 797f
უჯრედული ციკლის მიმართ სპეციფიკურები, 796,
797f
კომბინაციები, 797
ლებინების პოტენციალი, 593, 593f
ენდოკრინულ სისტემაზე, 823f
სხვადასხვა, 832-835
მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტობა, 798-799
მიელოსუპრესიული პოტენციალი, 799f
პრობლემები, 798-800
რეზისტენტობა, 789
ტოქსიკურობა, 799, 835f
სამკურნალო პროტოკოლები, 797-798
სამკურნალო სქემები, 796-798
სამკურნალო სტრატეგიები, 794-796
სიმსივნის ზრდის სიჩქარე, 796
სიმსივნეები განპირობებული ... 800
სიმსივნური უჯრედების ზომა, მკურნალობის სხვა-
დასხვა ეფექტები, 794-796, 795f
სიმსუქნე, წამლები, 507-211
სიმპათოლიზურები. იხ. ადრენერგული ანტაგონის-
ტები.
სიმპათომიმეტურები, 107, 285-289
სინაფისი, 63
სინაფსური ნაპრალი, 63
სინაფსური პოტენციალი, ცენტრალურ ნერვულ სის-
ტემაში, 152-153
სინაფსური სიგნალი, 62f
სინაფსის ვეზიკულური პროტეინი (SV2A), 224
სინარქი. იხ. ნაფარელინი.
სინარქიდი. იხ. ქუინუპრისტინი/დალფოპრისტინი.
სინთეზური კანაბინოიდები, 291
სინსორიდი. იხ. ლევოთიროქსინი.
სისხლდენა და მისი სამკურნალო საშუალებები, 397f,
420-421
სისხლი, ტყვიით მონამვლა და ..., 861
სისხლით მომარაგება (flow)
წამლების აბსორბცია, 10
წამლების დისტრიბუცია, 14
სისხლის კოაგულაცია (შედეგება), 407-408
გარეგანი სისტემა (გზა), 408, 408f
შედეგების ინჰიბიტორები, 408. იხ. აგრეთვე, ან-
ტიკოაგულანტები.
შინაგანი სისტემა, 408, 408f
სისხლის წნევა. იხ. აგრეთვე ჰიპერტენზია; ჰიპოტენ-
ზია.

არტერიული, მოქმედი ფაქტორები, 312, 313f
კლასიფიკაცია, 312f
საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებები და, 240-
251, 250f
კონტროლის მექანიზმები, 312-314
რეგულაცია, 60f
სიტალოპრამი, 135f, 137, 143f;
სიფილისი, 653, 653f, 694. იხ. ასევე *Treponema pallidum*.
სმ. იხ. სხეულის მასის ინდექსი.
სოკოვანი ინფექციის საწინააღმდეგო საშუალებები,
723-736
უჯრედული სამიზნეები, 724f
სოკოთი მონამვლა, მკურნალობა, 94
სტენოკარდია (გულის ანგინა)
β-ბლოკატორები, 138, 145f
დახასიათება, 385, 393f
კლასიკური, 386
თანმხლები დაავადებები, 388
სამკურნალო საშუალებები, 387-388. იხ. აგრეთვე
ანტიანგინალური საშუალებები.
დაძაბვის ტიპის, 386
პრინციპეტალის ტიპის, 386
პროპრანოლოლი, 139-140
მოსვენების ტიპის, 386-387
სტაბილური, 386, 389f
ტიპები, 386-387
ტიპური, 386
არასტაბილური, 386-387
ვარიანტული, 387
ვაზოსპასტიკური, 387
სხეულის მასის ინდექსი (სმი), 507

ტ

ტაქიკარდია, მკურნალობა ბეტა-ბლოკატორებით,
145f
ტაქიფილაცია, 41, 589
ტაკრინი, 83
ტაკროლიმუსი, 837f, 841-842
ტადალაფილი, 559-561, 559f, 567
ტენიაზი, 762f
ტაგამეტი. იხ. ციმეტიდინი.
ტავისტ ალერგი. იხ. კლემასტინი.
ტაზაროტენი, 581f, 583, 586f, 587
ტაზოპეტამი, 655, 664
ტაზოპეტამი+პიპერაცილინი, 652f
ტაზორაპი. იხ. ტაზაროტენი.
ტაილანოლი. იხ. აცეტამინოფენი.
ტალვინი. იხ. პენტაზოცინი.
ტამგოპორი. იხ. ფლეკანიდი.
ტამიფლუ. იხ. ოზელტამივირი.
ტამოქსიფენი, 477f, 478, 481-483, 794f, 820-821
ტამსულოზინი, 111, 133f, 135-137, 559f, 563-564

ტაპაზოლი. *იხ. მეთიმაზოლი.*

ტაპენტადოლი, 265f, 268f, 278-279

ტარსიკა. *იხ. ერლოტინიბი.*

ტარდიული დისკინეზია, 209

ტასიგნა. *იხ. ნილოტინიბი.*

ტასმარი. *იხ. ტოლკაპონი.*

ტაქსოლი. *იხ. პაკლიტაქსელი.*

ტაქსოტარი. *იხ. დოკეტაქსელი.*

Tbo- ფილგრასტიმი, 571f

ტასფილარა. *იხ. დიმეთილ ფუმარატი.*

ტაფლარო. *იხ. ცეფტაროლინი.*

ტაგრატოლი. *იხ. კარბამა ზეპინი.*

ტაქტურნა. *იხ. ალისკირენი.*

ტელაპრევირი, 765f, 771

ტელაფანსინი, 652f, 665, 666f

ტელბიფუდინი, 765f, 768, 770-771

ტელითრომიცინი, 673f, 681, 685f

ანტიბაქტერიული სპექტრი, 683

უკუჩვენება, 685

ნამალთმორისი ურთიერთქმედება, 685

ტელმისარტანი, 311f, 349f

ტემა ზეპამი, 169f, 173

ტემოლარი. *იხ. ტემოზოლომიდი.*

ტემოზოლომიდი, 793f, 815

ტენეტეტელაზა, 397f, 419

ტენოფოვირი, 765f, 768, 779-780, 779f

ტენორონი. *იხ. ატენოლოლი.*

ტენუატი. *იხ. დიმეთილპროპიონი.*

ტერაზოლი. *იხ. ტერკონაზოლი.*

ტერაზოზინი, 133f, 135-136, 312f, 324, 559f, 563-564

მოქმედების მექანიზმი, 47

ტერბინაფინი, 723f, 734-735, 734f

ტერბუტალინი, 107f, 123

ტერკონაზოლი, 723f

ტერიფლუნომიდი, 152f, 165

ტერიპარატიდი, 593f, 597

ტასალონი პარლას. *იხ. ბენზონატატი.*

ტასტიმი. *იხ. ტესტოსტერონი.*

ტასტოკალი. *იხ. ტესტოსტერონი.*

ტესტოსტერონი, 478f, 489-490

გამოყენება, 491, 491f

არასასურველი მოვლენები, ქალებში, 491

ნაერთები, ფარმაკოკინეტიკა, 491

ფარმაკოკინეტიკა, 491, 491f

სეკრეცია, 490, 490f

ტესტოსტერონი ციპიონატი, 478f

ტესტოსტერონი ენანთატი, 478f

ტასტრაიდი. *იხ. მეთილტესტოსტერონი.*

ტეტრაკაინი, 235f

ტეტრაციკლინი, 673-677, 673f

აბსორბცია, 675, 676f

გამოყენება და სიფრთხილე, 675f

არასასურველი მოვლენები, 676-677, 677f

ანტიბაქტერიული სპექტრი, 673-674

უკუჩვენება, 677

განანილება, 676

ელიმინაცია, 676

მოქმედების მექანიზმი, 673, 674f

პეპტიკური წყლულის მკურნალობაში, 541f

ფარმაკოკინეტიკა, 675-676

რეზისტენტობა, 674-675

Helicobacter pylori-ის მკურნალობა, 542-543

ტეტრაჰიდროკანაბინოლი (THC), 290, 290f

ტეტრაჰიდროფოლატის სინთეზი, 699f

ტაჰეტიანი. *იხ. ეპროსარტანი.*

ტიავაბინი, 215f, 220f, 227, 231f

ტიკავრელორი, 397f, 402f, 404-405, 404f

არასასურველი ეფექტები, 405

მოქმედების მექანიზმი, 404, 404f

ფარმაკოკინეტიკა, 405

თერაპიული გამოყენება, 404

ტიკარცილინი, 641f, 651f, 654-655

ტიკლიდი. *იხ. ტიკლოპიდი.*

ტიკლოპიდი, 397f, 402f, 404-405, 404f

არასასურველი მოვლენები, 405

მოქმედების მექანიზმი, 404, 404f

ფარმაკოკინეტიკა, 405

თერაპიული გამოყენება, 404

ტიგეციკლინი, 673f, 677-678

ტიკოსინი. *იხ. დოფეტილიდი.*

ტილუდრონატი, 594

ტიმენსინი. *იხ. კლავულანის მჟავა+ტიკარცილინი.*

ტიმოპტიკი. *იხ. ტიმოლოლი.*

ტინაქტინი. *იხილეთ ტონაფტატი.*

ტინდამაქსი. *იხ. ტინიდაზოლი.*

ტინიდაზოლი, 739f, 742

ტინზაპარინი, 397f

ტიოკონაზოლი, 723

ტიოტროპიუმი, 91f, 96, 97f, 514f

ტირპანავირი, 766f, 787

ტიროფიბანი, 397f, 402f, 405-406

არასასურველი მოვლენები, 406

მოქმედების მექანიზმი, 405-406, 406f

ფარმაკოკინეტიკა, 406

თერაპიული გამოყენება, 406

ტივიკი. *იხ. დოლუტეგრავირი.*

ტივილი

დეფინიცია, 265

მართვა, 265

ნეიროპათიური, 265

ნოციცეპტური, 265

ტნაქსი. *იხ. ტენეტეტელაზა.*

ტობრამიცილი, 100, 641f, 673f

ტოპრაქსი. *იხ. ტობრამიცილი.*

ტოსილიზუმაბი, 602f, 621-622

ტოფაციტინიბი, 602f, 623f

ტოფრანილი. *იხ. იმიპრამინი.*

ტოლბუტამიდი, 455f

ტოლკაპონი, 151f

ტოლმეტინი, 601f, 613f

ტოლმეტინი ნატრიუმი. *იხ. ტოლმეტინი.*

ტოლნაფტატი, 723f, 736-737

ტოლტეროდინი, 91f, 96, 97f

ტოპამასი. *იხ. ტოპირამატი.*

ტოპირამატი, 215f, 219f-220f, 227, 230f, 507f, 510-511

ტოპოზომერაზას ინჰიბიტორები, 829-830, 829f-830f

ტოპოსარი. *იხ. ეტოპოსიდი.*

ტოპოტეკანი, 794f

ტოპარულ - (XL). *იხ. მეტოპროლოლი.*

ტორადოლი. *იხ. კეტოროლაკი.*

ტორემიფენი, 477f, 481-483

ტორსემიდი, 311f, 331f-332f, 339, 349f

ტოპიაზი. *იხ. ფესოტეროდინი.*

ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი, 645, 662

ტოქსიკოლოგია, 853-862

ტოქსინები

აბსორბცია, 853f

შხამის გაუვნებელყოფა (მოშორება), 854

განაწილება, 853f

ელიმინაცია, 854-855

გადაუდებელი მკურნალობა, 853-855

ექსპოზიცია, 853f

ჰემოდიალიზი, 854

მოქმედების მექანიზმი, 853f

ფარმაცევტული და ოკუპაციური, 855-862

სამიზნე ქსოვილები, 853, 853f

ტოქსოლაზმოზი, 739f, 753-754

ტრადიგტა. *იხ. ლინაგლოტინი.*

ტრამადოლი, 265f, 279

ტრანდატი. *იხ. ლაბეტალოლი.*

ტრანდოლაპრილი, 311f

ტრანექსამის მჟავა, 397, 420, 421f

ტრანკვილიზატორები, დიდი. იხ. ანტიფსიქოზური საშუალებები.

ტრანსკრიპციის ფაქტორი, 39

ტრანსდერმული პლასტიკი, 4f, 6, 6f-7f

ტრანსდერმ სკოპი. *იხ. სკოპოლამინი.*

ტრანზიტული იმემიური შეტევები (TIAs), 608

პრევენცია, 404

ტრანსპეპტიდაზას ინჰიბირება პენიცილინებით, 652

ტრანქსენი. *იხ. კლორაზეპატი.*

ტრანსლაციპრომინი, 187f, 198, 199f

ტრანსტუზუმები, 794f, 824-826

ტრავოპროსტი, 143

ტრაზოდონი, 187f, 193-194, 199f

ტრაქსტორი. *იხ. ეთიონამიდი.*

ტრაქსტარი. *იხ. ტრიპტორელინი.*

ტრემატოდები, 757f, 760-761, 760f

ტრემორი. *იხ., აგრეთვე, პარკინსონის დაავადება*

ანტიფსიქოზურ ნაშლებთან დაკავშირებით, 209

ციკლოსპორინთან დაკავშირებით, 840

ტრინტალი. *იხ. პენტოქსიფილინი.*

ტრეტინოინი, 581f, 583

ტრაქსალი. *იხ. მეთოტრექსატი.*

ტრიაპსინოლონი, 495f, 498f, 514f

ინტრანაზალური, ალერგიული რინიტებისთვის, 525

ტრიატერენი, 311f, 317, 331f-332f, 334, 344

ტრიაზოლამი, 169f, 173, 175

ტრიაზოლი, 731f

ტრიქინოზი, 759f

ტრიქოგენური ნივთიერებები, 586f, 590

ტრიქურიაზი, 759f

ტრიპორი. *იხ. ფენოფიბრატი.*

ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (TCAs), 84f, 109-110, 187f, 188, 194-197, 627f

ეფექტები, 195

არასასურველი მოვლენები, 195f, 196, 199f

რეცეპტორების ბლოკირება, 195

ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 196, 196f

ნეიროტრანსმიტერის უკუმიტაცების ინჰიბირება, 195

მოქმედების მექანიზმი, 195

ფარმაკოკინეტიკა, 196

თერაპიული გამოყენება, 195

ტრიფლუპერაზინი, 203f

ტრიფლურიდინი, 765f, 776

ტრიგლიდი. *იხ. ფენოფიბრატი.*

ტრიპექსიფენიდილი, 91f, 96, 97f, 151f

ტრიოდოთირონინი (T₃), 449, 451f

ტრილექსალი. *იხ. ოქსკარბაზეპინი.*

ტრილიტი. *იხ. პოლიეთილენ გლიკოლი.*

ტრიმეტოპრიმი, 693f, 699f, 701-702

არასასურველი მოვლენები, 702

ანტიბაქტერიული სპექტრი, 702

მოქმედების მექანიზმი, 701

ფარმაკოკინეტიკა, 702

რეზისტენტობა, 702

ტრიმიპრამინი, 187f

ტრიმოქსი. *იხ. ამოქსიცილინი.*

ტრიპტანები, შაკიკის მკურნალობაში, 628-628, 630f

ტრიპტორელინი, 794f, 822-823

ტრიზიპირი. *იხ. ზიდოვუდინი + ლამივუდინი + აბაკავირი.*

ტროპიკამიდი. *იხ. ტროპიკამიდი.*

ტროპიკამიდი, 91f, 94, 96, 97f

ტროსპიუმის ქლორიდი, 91f, 96, 97f

ტრუპადა. *იხ. ემტრიციტაბინი + ტენოფოვირი.*

ტრიპანოსომა, 749

ტრიპანოსომიაზი, 739f, 749-752, 750f

ტუბერკულოზი

მკურნალობა, 526

რეზისტენტობა და მკურნალობის სტრატეგია, 711
 სამკურნალო საშუალებები, **710-719**
 პირველი რიგის წამლები, 709f, 710-718, 716f
 მკურნალობის მრავალწამლიანი რეჟიმები, 710, 711f
 პაციენტის დათანხმება მკურნალობაზე, 771
 მეორე რიგის წამლები, 709f, **716-719**, 717f
 ეპიდემიოლოგია, 709
 ტუბერკულოზის მკურნალობა აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში, 714
 მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტული, 710, 718
ტუბოკუარარინი, 98
ტუდორა პრესარი. იხ. *აკლიდინიუმ ბრომიდი*.
ტუმსი. იხ. *კალციუმის კარბონატი*.
 ტურეტის დაავადება, მკურნალობა
ჰალოპერიდოლი, 208
პიმოზიდი, 208
რისპერიდონი, 208
ტიბაცილი. იხ. *ტიგეციკლინი*.
ტისაბარი. იხ. *ნატალი ზუმბი*.
ტიზაჰა. იხ. *ტელბიფუდინი*.
 ტყვია, ტოქსიკურობა, 859-861, 860f

უ

უჯრედგარეთა სითხე, წამლების განაწილება, 16
 უჯრედის კედლის სინთეზის ინჰიბიტორები, 651-667, 651f
 უჯრედის ციკლი, 796, 797f
 განთავსებულია სიმსივნური უჯრედები და სიმსივნის სანინალმდეგო პრეპარატებით მკურნალობა, 796, 797f
 უჯრედშიდა რეცეპტორები, 37, 37f, 39-40, 40f

ფ

ფალარათის სანინალმდეგო საშუალებები, **553-554**, 31.12f
 ფარმაკოდინამიკა, განმარტება, 1, 35
 ფარმაკოკინეტიკა, 1, 1f
 ფაზა I მეტაბოლიზმი, 19-22, 19f
 არმონაწილეობა ციტოქრომ P450, 22
 ფაზა II მეტაბოლიზმი, 22
ფენციკლიდინი, 257
ფენელზინი, 158, 187f, 197, 199f
ფენიერგანი. იხ. *პრომეთაზინი*.
ფენობარბიტალი, 169f, 215f, 220f, **225**, 741. იხ. ასევე ბარბიტურატები.
 ციტოქრომ P450 ინდუქცია, 21
 თირკმლისმიერი ელიმინაცია, 23
 ფენოთიაზინები, ანტიემეზური თვისება, **551**, 550f
ფენოქსიბენზამინი, **133-135**, 133f-134f, 564;
 არასასურველი მოვლენები, 135

მოვლენები გულ-სისხლძრვთა სისტემის მხრივ, 134
 ეპინეფრინის შექცევადობისთვის, 134
 მოქმედების მექანიზმი, 97
 თერაპიული გამოყენება, 134-135
ფენტერმინი, 304, 507, 507f, **510-511**
 ტოპირამატთან ერთად, 507f, 510-511
ფენტოლაზინი, 133f, 135, 199, 564
 მოქმედების მექანიზმი, 136
ფენილეფერინი, 107f, 113f, **122-123**, 514f
 ალერგიული რინიტისთვის, 526
 მოქმედების მექანიზმი, 115, 115f
 რეცეპტორის სპეციფიკურობა, 110
 თერაპიული გამოყენება, 94, 247
 β-ფენილეთილამინი, 113, 113f
ფენიტოინი, 215f, 220f, 225f-226f, 229f, 231f
 ღრძილების ჰიპერპლაზია, 225-226, 226f
 მეტაბოლიზმი, 18, 18f
 ფეოქრომოციტომა, 134-135
 ფერმენტებთან შეკავშირებული რეცეპტორები, 37f, 39
ფიზოსტიგმინი, 71f, 82f, 84f, 94, 100
 ანტიდოტი, 94
 ტოქსიკურობა, 85-86
ფიტონადიონი (ვიტამინი K1). იხ. *ვიტამინი K1* (ფიტონადიონი).
 ფილტვები (წამლის ელიმინაცია) 24
 ფილტვების მომწიფება, ნაყოფის, კორტიკოსტეროიდები, 500
 ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფქოდ), 96, 139, 513, 521
 მკურნალობის მიზნით გამოყენებული საშუალებები, 514f, **521-523**, 522f
 მიღება, 5
 ფოსფოდიესტერაზას ინჰიბიტორები, 364-365
 ფოსფოდიესტერაზა-5-ის ინჰიბიტორები, **559-562**, 567
 არასასურველი მოვლენები, 561-562
 წამალთშორისი ურთიერთქმედება, 562
 მოქმედების მექანიზმი, 560, 560f
 ფარმაკოკინეტიკა, 560-561
ფოსფოლინ6 იოდიდი. იხ. *ექოთიოპათი*.
 ფოსფოლიპაზა C, 38, 65f, 75
 ფოტოტოქსიკურობა, 676-677
ფსევდოფედრინი, 107f, 125-126, 514f
 ალერგიული რინიტისთვის, 526
 მოქმედების მექანიზმი, 115, 115f
 ფსევდოქოლინესტერაზა, 74
 ფსიქომოტორული სტიმულაცია, **297-306**
 ფსიქოზი, 203. იხ. ასევე, შიზოფრენია.
 ფსორიაზი, 586f-587f
 სამკურნალოდ გამოყენებული წამლები, 587-588
ფძოდ. იხ. *ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება* (ფძოდ).

ქ

Chlamydia trachomatis, 683f

ღ ცხელება, სამკურნალო ნამლები, 675f

ქალანი, იხ. *ვერუპამილი*.

ქალაქვინი, იხ. *ქინინი*.

ძმბლ. იხ. ქიმიოთერაპიით გამოწვეული გულისრევა და ღებინება (ძმბლ).

ქილიციანი, იხ. *სუქცილიქოლინი*.

ქსისტრანი, იხ. *ქოლესტირამინი*.

ქვეტიაპინი, 203f, 205, 211f

ქიმიოთერაპია

ადუვანტური, 794

არასასურველი მოვლენები, 799-800

ნამლების კომბინაცია, 797-798

მიზანი, 794

ჩვენება, 794

უჯრე დის დაღუპვის ფენომენის ლოგარითმი, 795f, 796-797

შენარჩუნება, 794

მულტიპრეპარატული რეზისტენტობა და, 798-799

მიელოსუპრესიული პოტენციალი, 799f

ნეოადუვანტი, 794

პალიატიური, 795f

და ფარმაკოლოგიური ნაკრძალი, 797

პრინციპები, 797-800

დაკავშირებული პრობლემები, 798-800

R-CHOP რეჟიმი, 7980, 817

დაგეგმვა, 796-798

რეზისტენტობა, 798

სქემები, 796-798

სტრატეგიები, 794-796

ტოქსიკურობა, 799-800, 835f

მკურნალობის პროტოკოლები, 797-798

ქიმიოთერაპიით გამოწვეული გულისრევა და ღებინება (ქგვლ), მკურნალობის მიზნით გამოყენებული ნამლები, 549-553, 550f

ქიმიოთერაპიული საშუალებები. იხ. ასევე სიმსივნის სანინალმდეგო საშუალებები; ქიმიოთერაპია სიმსივნისთვის, 793-835

ემეზური მოქმედება, 550

ქიმიური არასტაბილურობა და ნამლის ბიოსელნევა-დობა, 13

ქემორეცეპტორების ტრიგერული ზონა (ძტზ), 549

ქინაგლუტი, იხ. *ქინიდინი*.

ქვინაპრილი, 311f, 349f

ქინიდაქსი, იხ. *ქინიდინი*.

ქინიდინი, 196, 369f, 373-374, 739f

ქინიდიონ გლუკონატი, იხ. *ქინიდინი*.

ქინინი, 547f, 748

ქინოლონები, 638. იხ. აგრეთვე, ფტორქინოლონები.

ქვინუპრისტინი/დალფოპრისტინი, 673f, 688-689

ქლამიდიური ინფექციები, მკურნალობის მიზნით გამოყენებული ნამლები, 675f, 682f

ქლორ-ტრიმეტონი, იხ. *ქლორფენირამინი*.

ქლორამბუცილი, 793f, 815

ქლორამფენიკოლი, 637, 638, 673f, 686-687

ქლორდია ზეპოქსიდი, 169f

ქლორთალიდონი, 311f, 331f, 334-335, 339

ქლორის არხის გამააქტიურებელი, როგორც ლაქსა-ტივები, 554f, 556

ქლორის ბალანსი. იხ. ასევე ჰიპონატრემია.

თირკმლის რეგულაცია, 331-334, 332f

ქლორის ექსკრეცია, შარდმდენები და, 335

ქლოროთია ზიდი, 331f, 334

ქლორომიციტინი, იხ. *ქლორამფენიკოლი*.

ქლოროპროკაინი, 235f

ქლორპრომაზინი, 203f, 205f, 206, 211f

მეტაბოლიზმი, 20;

ლეტალური დოზის და ეფექტური დოზის შეფარდე-ბა, 170f

ქლორფენირამინი, 524, 531f

ალერგიული რინიტისთვის, 524-525

ქლოროქინი, 739f, 745-747, 747f

ქოლერა, მკურნალობის მიზნით გამოყენებული ნამ-ლები, 675f

ქოლესტეროლის აბსორბციის ინჰიბიტორები, 425f, 435-436

ქოლესტეროლი, დონე პლაზმაში, 433

ქოლესტირამინი, 425f, 434-435, 483

ქოლინი

აცეტილქოლინის სინთეზში, 72, 73f

გადამუშავება, 73f, 74

ქოლინი აცეტილტრანსფერაზა, 72, 73f

ქოლინის ეთერები, 76

ქოლინერგული აგონისტები, 71-86, 71f

გააქტიურება, 84f

არასასურველი მოვლენები, 79f

ანტიდოტები, 94

პირდაპირმოქმედი, 71f, 76-80

არაპირდაპირმოქმედი (შეუქცევადი), 71f, 83-85

არაპირდაპირმოქმედი (შექცევადი), 71f, 80-83, 81f

მოქმედების ადგილები, 72f

სტრუქტურა, 77f

ადგილობრივი, გლაუკომისთვის, 143f

ქოლინერგული კრიზი, 81

ქოლინერგული ანტაგონისტები, 91-102, 97f, 520

არასასურველი მოვლენები, 96f

მოქმედების ადგილები, 92f

ქოლინერგული ნეირონები, 63-64, 64f, 71-74

ნეიროტრანსმისია, 71-74, 73f

ქოლინერგული რეცეპტორები (ქოლინორეცეპტო-რები), 37f, 74-76. იხ. ასევე მუსკარინული რეცეპ-ტორები.

ნიკოტინური რეცეპტორ (ებ)ი.

პოსტინაფსური, 74, 73f

პრესინაფსური, 74, 73f

ტიპები, 75f

ქოლინერგული საშუალებები, 71-86

ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები, ნამალთშორისი

ურთიერთქმედება, 100

ქოლინომიმეტიური საშუალებები, 74

ქორიოგონადოტროპინი ალფა, 441f

ქსანაქსი. იხ. ალპრა ზოლამი.

ქსანთინი ოქსიდაზას ინჰიბიტორები, 623-626

ქსალჯატო. იხ. რივაროქსაბანი.

ქსელჯანზი. ტოფაცეტიინი.

ქსელოდა. იხ. კაპეციტაბინი.

ქსენიკალი. იხილეთ ორლისტატი.

ქსენობიოტიკები

ციტოქრომ P450-ის ინდუქცია 21

ქსეროსტომია 93

ქსიზალი. იხ. ლევოცეტირიზინი.

ქსილოკაინი. იხ. ლიდოკაინი.

ქსოლარი. იხ. ომალიზუმები.

ქსოვილოვანი ფაქტორი, 408-409

ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორი (tPA), 419

ქსოპენექსი. იხ. ლევალბუტეროლი.

ქსოვილოვანი პროტეინები, დამაკავშირებელი წამ-
ლები და მათი განაწილება, 14

ქსტანდი. იხ. ენზალუტამიდი.

ქსიმი. იხ. ფენტერმინი ტოპირამატი.

ქვა ზეპამი, 169f

ლ

ლებინება. იხ. აგრეთვე, ემეზისი.

კოტრიმოქსა ზოლით განპირობებული, 704

ფტორქინოლონებით განპირობებული, 696

მორფინით განპირობებული, 267

ლებინების გამომწვევები, 550

ლებინების საწინააღმდეგო საშუალებები, 550-553

კომბინაციური რეჟიმები, 553, 552f

ეფექტურობა, 551, 551f

ანესთეზიის დამატება, 237f

რექტალური გზა, 6

ლვიძლი

ანესთეზია, 236

ენდოთელური უჯრედები, სტრუქტურა, 14, 15f

პირველი გავლის მეტაბოლიზმი, 12, 13f

ლვიძლის დისფუნქცია, 638

ლვიძლის ვირუსული დაავადებები, სამკურნალო საშუ-
ალებები, 765f, 768-771

ღრმა ვენების თრომბოზი (DVT), 397, 483

ღრძილების ჰიპერპლაზია, ფენიტოინით განპირობე-
ბული, 226, 226f

ყ

ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიული
დარღვევა (ADHD).

ამფეტამინი, 302-303

მეთილფენიდატი, 305

შ

შაკიკი, β-ბლოკატორები, 145f

შაკიკის თავის ტკივილი, 627

მწვავე, სიმპტომური კურნალობა, 628-629

ბიოლოგიური საფუძველი, 627-628

პროფილაქტიკა, 629-630, 630f

ტიპები, 627

შარდმდენები, 311f, 331-346, 331f

„ჭერის“, 334, 339-341

უშაქრო დიაბეტისთვის, 337

გულის უკმარისობისთვის, 359

ჰიპერკალცემიისთვის, 338

ჰიპერურიკემია, შარდმდენებით გამოწვეული, 338,
341

მარყუჟოვანი, 317, 331f, 339-341

ეფექტები, 340

არასასურველი მოვლენები, 340-341, 340f

მოქმედების მექანიზმი, 339-340

ფარმაკოკინეტიკა, 340

თერაპიული გამოყენება, 340

მარყუჟოვანი შარდმდენით განპირობებული
შარდვა, 340, 340f

ოსმოსურები, 345-346

კალიუმის შემნახველები, 317, 331f, 341-344, 341f

მოქმედების ადგილები, 332f

თიაზიდები, 316-317, 331f-332f, 334-339

ეფექტები, 335-336

არასასურველი მოვლენები, 337-338, 337f

მოქმედების მექანიზმი, 335

ფარმაკოკინეტიკა, 337

თერაპიული გამოყენება, 336-337

თიაზიდური შარდმდენით განპირობებული
შარდვა, 336, 335f

თიაზიდების მსგავსი, 332f, 334-335, 335f, 339

შარდის შემადგენლობა, 345f

შემანარჩუნებელი დოზა, 29

შემკრები მილაკი და სადინარი, 332f, 334

შემცივნება, დაკავშირებული ამფოტერიცინ B-სთან,
725

შესვლის ინჰიბიტორები, 766f, 788

შეცვლილი ბენზამიდები, 550f, 551-552

შინაგანი ფაქტორი, 574

შინაგანი სიმპათომიმეტიური აქტივობა,
β-ბლოკერებისთვის, 144-145

შისტოსომიაზი, 760f
 შიზოფრენია, 203, 211f
 შოგრენის სინდრომი, 80
 შფოთვა, დეფინიცია 169
 შფოთვით მიმდინარე დარღვევების სამკურნალო ბენ-
 ზოდიაზეპინები, 172
 შფოთვის სამკურნალო საშუალებები. იხ. ანესიოლი-
 ზური საშუალებები.

ჩ

ჩაგასის დაავადება, 749
 ჩანტიძს. იხ. ვარენიკლინი.

ც

ცამფ. იხ. ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (ცამფ).
 ცბმშ. იხ. ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატი
 (ცბმშ).
 ცეკლორი. იხ. ცეფაკლორი.
 ცელაქსი. იხ. ცეფტიპეტენი.
 ცევიმელინი, 71f, 80
 ცელეპრამსი. იხ. ასევე ცელეკოქსიბი.
 vs. ცერეპიქსი, 226
 ცელეკოქსიბი, 601f, 613-614, 613f
 როგორც დამხმარე საანესთეზიო, 237
 ცელესტონი. იხ. ბეტამეტაზონი.
 ცელქსა. იხ. ციტალოპრამი.
 ცელქსაჰტი. იხ. მიკოფენოლატ მოფეტილი.
 ცენტრალური ნერვული სისტემა (ცნს), 55, 55f
 ავტონომიური კონტროლის ფუნქციებში, 60
 ინვესს მონამვლას და, 861
 ნეირონული გზა
 ალმგზნები, 152-153, 153f
 მაინჰიბირებელი, 153, 154f
 ნეიროტრანსმისიაში, 151-152
 მასტიმულირებლები, 297-306, 297f. იხ. ასევე,
 პალუცინოგენები; ფსიქომოტორული მასტიმუ-
 ლირებლები.
 სინაფსურ პოტენციალში, 152-153
 ცერეპიქსი. იხ. ასევე, ფოსფენიტონი.
 vs. ცელეპრამსი, 226
 vs. ცელქსაჰტი, 226
 ცერუპიქსი. იხ. დაუნორუბიკინი.
 ცერტოლიზუმაბ პეგოლი, 619-620
 ცესტოდეები, 757f, 761-763, 762f
 ცეტირიზინი, 514f, 531f, 533, 535
 ალერგიული რინიტისთვის, 525
 ცეტროლიზუმაბი, 651f
 არასასურველი მოვლენები, 613-614
 ფარმაკოკინეტიკა, 613
 თერაპიული გამოყენება, 613

ცეტუქსიმაბი, 794f, 827
 ცეფაკლორი, 651f
 ცეფადროქსილი, 651f
 ცეფაზოლინი, 651f, 661
 ცეფალექსინი, 651f
 ცეფალსპორინები, 651f, 658-662
 ორგანიზმში შეყვანა, 660-661, 660f
 არასასურველი მოვლენები, 662
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 659
 განაწილება, 661
 ელიმინაცია, 661-662, 660f
 პირველი თაობა
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 659, 695f
 თერაპიული გამოყენება, 661f
 მეოთხე თაობა, ანტიბაქტერიული სპექტრი, 660
 ფარმაკოკინეტიკა, 660-661
 რეზისტენტობა, 660
 მეორე თაობა
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 659, 659f
 თერაპიული გამოყენება, 661f
 მესამე თაობა
 ანტიბაქტერიული სპექტრი, 659-60, 659f
 თერაპიული გამოყენება, 661f
 ცეფდინირი, 651f
 ცეფეპიმი, 651f, 660
 ცეფიზოქსიმი. იხ. ცეფტიზოქსიმი.
 ცეფიქსიმი, 651f
 ცეფიქსილი. იხ. ცეფპროზილი.
 ცეფოტანი. იხ. ცეფოტეტანი.
 ცეფოტაქსიმი, 651f, 659
 ცეფოტეტანი, 651f
 ცეფოქსიტინი, 651f
 ცეფპროზილი, 651f
 ცეფტაზიდიმი, 651f, 659
 ცეფტიპეტენი, 651f
 ცეფტიზოქსიმი, 651f
 ცეფტრიქსონი. იხ. ცეფტროქსიმი.
 ცეფტრიქსონი, 651f, 659-661
 ცეფტროქსიმი, 651f
 ციანიდი, ტოქსიკურობა, 858
 ციკლესონიდი, 514f
 ალერგიული რინიტისთვის, 525
 ციკლოპროქსი, 723f, 736
 ციანკობალამინი (B12), 571f, 574-575, 858
 ციკლური ნუკლეოტიდები, მოქმედების ხანგრძლივო-
 ბა, 560
 ციკლიზინი, 531f, 534, 550
 ციკლოპენტოლატი. იხ. ციკლოპენტოლატი.
 ციკლოპაპრონი. იხ. ტრანექსამის მჟავა.
 ციკლოქსიგენაზა (COX).
 ციკლოქსიგენაზას (COX-1) ინჰიბიტორები, 401, 403f
 ციკლოქსიგენაზას (COX-2) ინჰიბიტორები, 603, 604f

ციკლოფენტოლატი, 91f, 94, 96, 97f
 ციკლოპლეგია, 93-94, 96
 ციკლოსპორინი, 837f, **838-840**
 დოზირება და მიღების წესი, 29
 ციკლოსერინი, 709f
 ტუბერკულოზისთვის, 718
 ციკლოსიპტი. იხ. ბრომოკრიპტინი.
 ციკლოფოსფამიდი, 152f, 793f, **813-814**, 813f
 მეტაბოლიტები, თირკმლის ტოქსიკურობა, 15
 ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (ცამფ), 364, 562
 და თრომბოციტების აქტივობა, 398, 398f
 როგორც მეორადი მესენჯერი, 38, 38f, 108, 111f
 ციკლური გუანოზინმონოფოსფატი (ცგმფ), 391
 პენისის ერექციისას, 560 560f
 ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორები, ეფექტები, 560, 560f
 ცილის სინთეზის ინჰიბიტორები, **673-691**. იხ. ამინოგ-
 ლიკოზიდები, გლიცილციკლინები; კეტოლიდები;
 მაკროლიდები; ტეტრაციკლინი.
 ცილოსტაზოლი, 397f, 402f, **407**
 ციმეზი. იხ. ცერტოლი ზუმები.
 ციმეტიდინი
 ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 544-545, 545f
 პეპტიური წყლულისთვის, 541f, 543
 ციპრო. იხ. ციპროფლოქსაცილი.
 ციპროჰექტადინი, 288, 531f, 533
 ცისტინცერქოზი, 762f
 ციტარაბინი, 793f, 807
 ციტოპენი. იხ. განციკლოვირი.
 ციტოზინ არაბინოზიდი (არა-ც). იხ. ციტარაბინი.
 ციტოკინ(ებ)ი, 838, 838f
 პროდუქცია და ფუნქცია, 839f
 სელექციური ინჰიბიტორები, 837f
 ციტომეგალოვირუსი (CMV)
 ინფექციები, 765f
 რეტინიტი, 773
 ციტოქრომ P450 (CYP)
 ბარბიტურატები, 180
 ეს ზოპიკლონი, 181
 გენეტიკური ვარიანტობა, 20
 ინდუქტორები, 21, 21f
 ინჰიბირება, 685f, 689
 ინჰიბიტორები, 21
 იზოფერმენტები, 19-21, 21f
 ნომენკლატურა, 20
 I ფაზის მეტაბოლიზმი, 19-22, 20f
 სპეციფიკურობა, 20
 სუსის მეტაბოლიზმი, 189
 ზოლპიდემი, 180
 ციტომედი. იხ. ლიოთირონი.
 ციტოქსანტი. იხ. ციკლოფოსფამიდი.
 ციპროფლოქსაცილი, 693f, **695**

ციროზი, ღვიძლის, 334, 342, 345
 ცისატრაკურიუმი, 91f, 99, 235f
 ცისპლატინი, 794f, **827-829**
 ციტრომა. იხ. მაგნეზიუმის ციტრეტი.
 ციტრუცელი. იხ. მეთილცელულოზა.
 ცმვ. იხ. ციტომეგალოვირუსი (CMV).
 ცნს. იხ. ცენტრალური ნერვული სისტემა (ცნს).
 ცხიმში ხსნადი წამლები
 შენოვა, 8, 9f
 განაწილება, 14

დ

ძალა, წამლის, 42, 42f-43f
 ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (VLDL), 425
 ძვლის სიმკვრივე, 482, 482f, იხ. აგრეთვე, ოსტეო-
 პოროზი.
 ძვლის დაავადებები და სამკურნალო საშუალებები, **593-597**, 593f
 ძვლის მინერალიზაცია, 593
 ძვლის რემოდელირება, სამკურნალო საშუალებები, 593, 593f
 ძვლის რეზორბცია, 593
 ძილის დარღვევები, ბენზოდიამინები, 172-173
 ძილის დარღვევები, სუსი და 190.
 ძილის დაავადება. იხ. ტრიპანოსომიაზი.

ე

ნამალი-რეცეპტორის კომპლექსი, 35-36, 35f
 ნამლების მეტაბოლიზმი, 1, 1f
 ნამლების კლიერენსის გზით, 17-22
 ნამლის დოზა და 18, 18f
 კინეტიკა, 18
 I ფაზის რეაქციები, 18f, 19-22
 II ფაზის რეაქციები, 22
 რეაქციები, 19-22
 ნამლის ინრატეკული მიღება, 5-6
 ნამლის ინტრავენტრიკულური მიღება, 5-6
 ნამლის ინტრავენური მიღება, 4, 4f
 ბიოშელენეადობა, 12, 12f
 ხანგრძლივი ინფუზია, ნამლის მიღების შემდეგ
 პლაზმაში კონცენტრაცია, 26-27
 დარტყმითი დოზისთვის, 30, 30f
 მრავლობითი ინექციისთვის, 28-29, 28f
 ნამლის კუნთშიდა მიღება, 4, 4f
 ნამლის მიმართ დამოკიდებულება, 285-294, 285f, 292f
 ფიზიკური დამოკიდებულების შედარებითი პოტენ-
 ციალი, 286f
 ნამლის მიღების კანქვეშა გზა, 1f, 5, 7f
 ნამლის მიღების სუბლინგვალური გზა, 3, 7f

ნამლის მიღების პარენტერალური გზა, 3-5

ნამლის ორალური მიღება, 2

ბიოშელწვეადობა, 11-12

ნამლის ორგანიზმშიშეყვანის გზები, 2-6, 7f

ნამლის შეყვანა სწორი ნაწლავიდან, 6, 8f

ნამლის ხსნადობა და აბსორბცია, 12

წყლოვანი კამერები, ნამლების განაწილება, 16

წყალში ხსნადი ნამლები, აბსორბცია, 9

ნამლების შეწოვა, 1, 1f, 6-13

ორგანიზმში შეყვანის გზები, 7f

სისხლნაკადი, 10

P-გლიკოპროტეინი, 11, 11f

pH, 10

ჭ

ჭვავის რქის ალკალოიდები, 629

ბ

ხანგრძლივად მოქმედი β_2 აგონისტები (LABAs), 124, 514f, 517

ხანმოკლე მოქმედების β_2 აგონისტები, 514f, 516, 516f, 520

ხველება, მკურნალობის მიზნით გამოყენებული ნამლები, 514f, 526-527

ჯ

ჯეისი. იხ. დროსპირენონი ეთინილ ესტრადიოლთან ერთად.

ჰ

HAART. იხ. მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპია.

Haemophilus influenzae, 659, 682, 713

HCTZ. იხ. ჰიდროქლორთიაზიდი.

Helicobacter pylori, 542f

ასოციაცია კუჭის ლორწოვანთან, 542f

დიაგნოსტიკა, 542f

სამკურნალო საშუალებები, 541-543, 683

ერადიკაცია, 542

და პეპტიური წყლულოვანი დაავადება, 541

მკურნალობის ოთხმაგი რეჟიმი, 542

მკურნალობის სამმაგი რეჟიმი, 542

HFrEF. იხ. გულის უკმარისობა განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით.

HGPRT. იხ. ჰიპოქსანტინ-გუანინ ფოსფორიბოზლ-ტრანფერაზა (HGPRT).

HIT. იხ. ჰეპარინით გამოწვეული თრომბოციტოპენია (HIT).

H⁺K⁺-ATP-ზა ენზიმური სისტემა, მისი ინჰიბიტორები, 545-547

hMG. იხ. ადამიანის მენოპაუზალური გონადოტროპინი (hMG).

H.P.ACTHAR. იხ. კორტიკოტროპინი.

H₁-რეცეპტორების მახლოკირებელი საშუალებები. იხ. ჰისტამინ (H₁) ანტაგონისტები.

H₂-რეცეპტორების მახლოკირებელი საშუალებები. იხ. ჰისტამინის (H₂) ანტაგონისტები.

HSV. იხ. მარტივი ჰერპესის ვირუსი (HSV).

ჰალკიონი. იხ. ტრიაზოლამი.

ჰალდოლი. იხ. ჰალოპერიდოლი.

ჰალუცინოგენები, 289-290, 306. იხ. აგრეთვე, ლიზ-ერგინის მჟავა დიეთილამიდი (LSD); ფენციკლიდინი; ტეტრაჰიდროკანაბინოლი (THC).

ჰალოგენირებული ჰიდროკარბონატული საანესთეზიო საშუალებები, 236. იხ. აგრეთვე, ინჰალაციური; საანესთეზიო საშუალებები.

გული, 247

ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 100

ჰალოპერიდოლი, 203f, 205f-206f, 211f, 550f

ინტრამუსკულარული გამოყენება, 4-5

ჰალოპერიდოლი დეკანოატი, 208

ჰალოტანი, 235f, 246-248, 256f

უპირატესობა და ნაკლი, 256f

არასასურველი მოვლენები, 247-248. იხ. აგრეთვე, ავთვისებიანი ჰიპერთერმია.

გული, 247

თვისებები, 250f

ფარმაკოკინეტიკა, 247

სისხლში ხსნადობა, 243

თერაპიული გამოყენება, 246-247

washout (გამორეცხვა, გამოსვლა), 245

ჰანსენის დაავადება. იხ. კეთრი.

ჰიპოფიზის უკანა ნილის ჰორმონები, 441f, 447-448

ჰიპოფიზის ჰორმონები, 441f. იხ. ასევე, ჰიპოფიზის წინა ნილის ჰორმონები; უკანა ნილის ჰორმონები.

ჰელმინთები, 757, 758f. იხ. აგრეთვე, ცესტოდები; ნემატოდები; ტრემატოდები.

ჰემიქოლინუმი, მოქმედების მექანიზმი, 72, 73f

ჰემოლიზური ანემია, 701

ჰემოსტაზი, 397, 397f-398f

ჰემოზოინი, 746, 746f

ჰეპარინი, 397f, 408-412

არასასურველი მოვლენები, 411-412, 411f

განაწილება, 16

დაბალი მოლეკულური წონის (დმჰ), 408-412, 410f

მოქმედების მექანიზმი, 409

პარენტერული გამოყენება, 3-4

ფარმაკოკინეტიკა, 410-411

ჰეპარინით გამოწვეული თრომბოციტოპენია (HIT), 411-412

ჰეპატიტი

ჰალოგენირებული საინჰალაციო ანესთეტიკები და, 247

ვირუსული, სამკურნალო საშუალებები, 765f, 768-771

ჰეპატიტი A, 768

ჰეპატიტი B

სამკურნალო საშუალებები, 768-771

აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში, 773

გავრცელება, 768f

ჰეპატიტი C

სამკურნალო საშუალებები, 768

გავრცელება, 768f

ჰეპატოტოქსიკურობა, 676

ჰეპსარა. იხ. *ადეფოვირი*.

ჰერცეპტინი. იხ. *ტრასტუ ზუმები*.

ჰერონი, 265f

ჰერპესვირუსული ინფექციები, სამკურნალო საშუალებები, 765f, 771-776

ჰიპრექსი. იხ. *მეთენამინი*.

ჰისტამინი, 531-532

მოქმედება, 532, 532f

უჯრედული განაწილება, 531

მარილმჟავას სეკრეცია, 542-543, 543f

როგორც ადგილობრივი მედიატორი, 62

მოქმედების მექანიზმი, 532

როგორც ნეიროტრანსმიტერი, 63

ოქსიდაცია, 22

გამოთავისუფლება, 531

როლი ალერგიასა და ანაფილაქსიაში, 532

სინთეზი, 531, 531f

ჰისტამინის (H_1) ანტაგონისტები, 524, 532-536

ეფექტები, 533

უპირატესობა და ნაკლი, 533f

არასასურველი მოვლენები, 535-536, 536f

ალერგიული და ანთებითი მდგომარეობების

მკურნალობაში, 533-534

ნამალთშორისი ურთიერთქმედება, 536

პირველი თაობის ანტიჰისტამინები, 533, 533f, 534-

536

ზღვის დაავადების სამკურნალოდ, 534

გულისრევის საწინააღმდეგოდ, 534

დოზის გადაჭარბება, 536

ფარმაცოკინეტიკა, 534-535

მეორე თაობის ანტიჰისტამინები, 533, 533f-534f

სედაცია, 536

თერაპიული გამოყენება, 533-534

ჰისტამინის (H_2) ანტაგონისტები

მოქმედება, 543

არასასურველი მოვლენები, 544-545

პეპტიური წყლულის სამკურნალოდ, 541f

ფარმაცოკინეტიკა, 544

მარილმჟავას სეკრეციის რეგულაცია, 542-545, 543f

თერაპიული გამოყენება, 543-544

ჰისტრელინი, 441f, 446

ჰორმონ(ებ)ი, 62, 62f

ჰორმონული თერაპია, პოსტმენოპაუზური, 479, 479f

ჰუმალოგი. იხ. *ინსულინი ლისპრო*.

ჰუმბატინი. იხ. *პარომომიცინი*.

ჰუმბატროპი. იხ. *სომატროპინი*.

ჰუმირა. იხ. *ადალიმუმები*.

ჰუმულინ N. იხ. *NPH ინსულინის სუსპენზია*.

ჰუმულინ R, ნოვოლინ R. იხ. *ინსულინი*, რეგულარული.

ჰიბრიდომა, 847

ჰიპამტინი. იხ. *ტოპოტეკანი*.

ჰიდრალა ზინი, 312f, 326, 349f, 359

ჰიდრა. იხ. *ჰიდროქსიმარდოვანა*.

ჰიდროქლორთია ზიდი, 311f, 331f, 334

ჰიდროკოდონი, 265f, 268f, 273-274

ჰიდროკორტიზონი, 495f

ადისონის დაავადების სამკურნალოდ, 498-499

ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები, 498f

მოქმედების ხანგრძლივობა, 498f

ნატრიუმის შემცველები ეფექტი, 498f

მეორადი და მესამედი ადრენოკორტიკალური უკ-

მარისობის სამკურნალოდ, 499

ჰიდრომორფონი, 265f, 268f, 273-274

ჰიდროქინონი, 586-587, 586f

ჰიდროქსიკობალამინი, 574-575, 858

ჰიდროქსიაპატიტი, 593

ჰიდროქსიქლოროქინი, 602f, 617, 745

3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარული კონენზიმი

რედუქტაზას (HMGCoA) ინჰიბიტორები, 425f, 429-432, 430f-433f

არასასურველი მოვლენები, 431-432, 432f

მოქმედების მექანიზმი, 430-431, 316 f

ფარმაცოკინეტიკა, 431

თერაპიული გამოყენება, 431

ჰიდროქსიმარდოვანა, 571, 571f, 577, 577f

ჰიდროქსიზინი, 531f, 533, 536

ჰიპროტონი. იხ. *ქლორთალიდონი*.

ჰიპერალდოსტერონიზმი, 498

მეორადი, 342

ჰიპერკალცემია, თიაზიდებით გამოწვეული, 338

ჰიპერკალციურია, შარდმდენების გამოყენება, 337

ჰიპერქოლესტეროლემია, მკურნალობის შერჩევა, 428

ჰიპერკორტიზოლიზმი, 499

ჰიპერგლიკემია, 858

ეპინეფრინი და 116

თიაზიდებით გამოწვეული, 338

1 ტიპის დიაბეტის დროს, 456

მე-2 ტიპის დიაბეტის დროს, 457, 465f

ჰიპერკალემია, 704

სუქცინილქოლინით გამოწვეული, 102
 ჰიპერლიპიდემია,
 სამკურნალო საშუალებები, 425f, **428-437**
 რეკომენდაციები მკურნალობისათვის, 427f
 ჰიპერპროლაქტინემია, 447
 ჰიპერტენზია
 ასთმა, სიხშირე, 314f
 ბ-ბლოკატორების გამოყენება, 145, 145f
 თირკმლის ქრონიკული დაავადება, 314f
 კლასიფიკაცია, 312, 312f
 თანხლები დაავადებები, 314f, 315
 დიაბეტი, 314f
 შარდმდენების გამოყენება, 316-317, 336
 ესენციური, 312
 ეტიოლოგია, 312;
 გულის უკმარისობა, 314f
 ჰიპერლიპიდემია, გავრცელების სიხშირე, 315f
 გავრცელება, 312
 გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, 314f
 კლონიდინის მოხსნის შემდგომი (შებრუნებითი),
 325-326
 განმეორებითი ინსულტი, მკურნალობა, 314f
 რეზისტენტული, 327, 343
 რისკ-ფაქტორები, 311-312
 მკურნალობა. იხ. აგრეთვე ანტიჰიპერტენზიული
 საშუალებები; ინდივიდუალიზებული, 315
 პაციენტის დათანხმება მკურნალობაზე, 315-316
 მკურნალობის სტრატეგია, 314-316

ჰიპერტენზიული გადაუდებელი მდგომარეობა, 327
 ჰიპერთერმია, 286-288
 სუქცინილქოლინით გამოწვეული, 102
 ჰიპერთიროიდიზმი, 117
 მკურნალობა, 451-452
 ჰიპერტრიგლიცერიდემია, მკურნალობის შერჩევა, 428
 ჰიპერურიკემია, 622-623. იხ. აგრეთვე, პოდაგრა
 შარდმდენებით გამოწვეული, 341
 თიაზიდებით გამოწვეული, 338
 ჰენლეს მარყუჟი 23f-24f, 333, 334f
 ჰიპოგლიკემია, 141, 459
 ჰიპოვოლემია, მწვავე, შარდმდენებით გამოწვეული,
 341
 ჰიპოთალამუსის ჰორმონები, 442-447, 441f
 ჰიპოთიროიდიზმი, მკურნალობა, 450-451
 ჰიპოკალემია, თიაზიდებით გამოწვეული, 337-338
 ჰიპომაგნემია, მარყუჟოვანი შარდმდენები და 341
 ჰიპონატრემია, თიაზიდებით გამოწვეული, 338
 ჰიპოტენზია, ამფოტერიცინ B-თან დაკავშირებული,
 726
 ჰიპოფიზის წინა წილის ჰორმონები 442-447, 441f-442f
 ჰიპოქსანტინ-გუანინ ფოსფორიბოზილ ტრანსფერ-
 აზა, 804
ჰიტრინი. იხ. *ტერაზოზინი*.

Figure 1.21. Modified from H. P. Range, and M. M. Dale, Pharmacology, Churchill Livingstone (1987).

Figure 1.27. Modified from Figure 6-3, Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed., Philadelphia, PA, Saunders (2007).

Figures 6.9, 6.11. Modified from M. J. Allwood, A. F. Cobbold, and J. Ginsburg. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropyl noradrenaline and dopamine. Br. Med. Bull. 19: 132 (1963).

Figure 8.13. Modified from R. Young. Update on Parkinson's disease. Am. Fam. Physician 59: 2155 (1999).

Figure 9.5. Modified from A. Kales, Excerpta Medical Congress Series 899: 149 (1989).

Figure 9.6. From data of E. C. Dimitrion, A. J. Parashos, and J. S. Giouzevas, Drug Invest. 4: 316 (1992).

Figure 12.10. Science Source, New York, NY.

Figure 14.11. Modified from T. R. Kosten, and P. G. O'Connor. N. Engl. J. Med. 348: 1786 (2003).

Figure 16.4. Modified from N. L. Benowitz, Science 319: 1318 (1988).

Figure 16.5. Modified from B. J. Materson, Drug Therapy 157 (1985).

Figure 19.6. Data from Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, N. Engl. J. Med. 316: 80 (1988).

Figure 19.6. Data from Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, N. Engl. J. Med. 316: 80 (1988).

Figure 19.10. Modified from M. Jessup, and S. Brozena, N. Engl. J. Med. 348: 2007 (2003).

Figure 19.11. Modified from T. B. Young, M. Gheorghide, and B. F. Uretsky. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials Prospective Randomized Study of Ventricular Function and Efficacy of Digoxin. Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. J. Am. Coll. Cardiol. 32: 686 (1998).

Figure 20.3. Modified from J. A. Beven, and J. H. Thompson, Essentials of Pharmacology, Philadelphia, PA, Harper and Row (1983).

Figure 23.7. Modified from D. J. Schneider, P. B. Tracy, and B. E. Sobel, Hosp. Pract. 107 (1998).

Figure 23.6. Modified from M. K. S. Leow, C. L. Addy, and C. S. Mantzoros. Clinical review 159: human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 1961 (2003).

Figures 24.2. Modified from B. G. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, (1987).

Figure 24.9. Modified from K. Okamura, H. Ikenoue, and A. Shiroozu. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 65: 719 (1987).

Figure 25.5. Modified from M. C. Riddle, Postgrad. Med. 92: 89 (1992).

Figure 25.7. Modified from I. R. Hirsch. Insulin analogues. N. Engl. J. Med. 352: 174 (2005).

Figure 25.7. Modified from I. R. Hirsch. Insulin analogues. N. Engl. J. Med. 352: 174 (2005).

Figures 26.6 and 26.7. Modified from D. R. Mishell, Jr. Medical progress: contraception. N. Engl. J. Med. 320: 777 (1989).

Figure 26.9. Modified from A. S. Dobs, A. W. Meikle, S. Arver, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 3469 (1999).

Figure 26.10. Modified from J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, and O. M. Bautista. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N. Engl. J. Med. 349: 2387 (2003).

Figure 27.7. Modified from K. G. Saag, R. Koehnke, and J. R. Caldwell, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am. J. Med.* 96: 115 (1994).

Figure 31.2. Modified from D. Cave, *Hosp. Pract.* (1992).

Figure 31.5. Modified from F. E. Silverstein, D. Y. Graham, and J. R. Senior. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 123: 241 (1995).

Figure 31.6. Modified from S. M. Grunberg, and P. J. Hesketh. Control of chemotherapy-induced emesis. *N. Engl. J. Med.* 329: 1790 (1993).

Figures 31.8, 31.9. From data of S. Bilgrami, and B. G. Fallon. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Easing patients' fear and discomfort with effective antiemetic regimens. *Postgrad. Med.* 94: 55 (1993).

Figure 36.14. Adapted from T. D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96: 7563 (1999).

Figure 36.22. Modified from D. D. Dubose, A. C. Cutlip, and W. D. Cutlip. Migraines and other headaches: an approach to diagnosis and classification. *Am. Fam. Physician* 51: 1498 (1995).

Figure 41.4. Modified from data of D. A. Evans, K. A. Maley, and V. A. McRusick. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 2: 485 (1960).

Figure 41.5. Modified from data of P. J. Neuvonen, K. T. Kivisto, and P. Lehto. *Clin. Pharm. Therapy* 50: 499 (1991).

Figure 41.12. Modified from Y. Nivoix, D. Leveque, and R. Herbrecht, et al. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin. Pharmacokinet.* 47: 779 (2008).

Figure 45.14. Modified from H. H. Balfour. Antiviral drugs. *N. Engl. J. Med.* 340: 1255 (1999).

Figure 46.4. Reprinted with permission from Dr. Thomas George, MD.

Figure 46.6. Modified from N. Kartner, and V. Ling, *Sci. Am.* (1989).

Figure 48.3. Reprinted with permission from B. H. Rummack. Acetaminophen overdose in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 33: 691 (1986).

Figure 48.7. Reprinted with permission from the Centers for Disease Control and Prevention. <http://wonder.cdc.gov/>