

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
ՖԱՐՄԱՅԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ**

ԽԱՉԻԿ ՀԱԿՈԲՅԱՆ

**ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱ**

**ԵՐԵՎԱՆ
ԵՊՀ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
2023**

ՀՏԴ 615.03(075.8)

ԳՄԴ 52.815g73

Հ 177

*Հրապարակության է երաշխավորել
ԵՊՀ գիտական խորհուրդը:*

Հակոբյան Խ. Ս.

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

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

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

ՀՏԴ 615.03(075.8)

ԳՄԴ 52.815g73

ISBN 978-5-8084-2629-0

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

© ԵՊՀ հրատ., 2023

© Հակոբյան Խ. Ս., 2023

Նախաբան

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

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

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

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

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

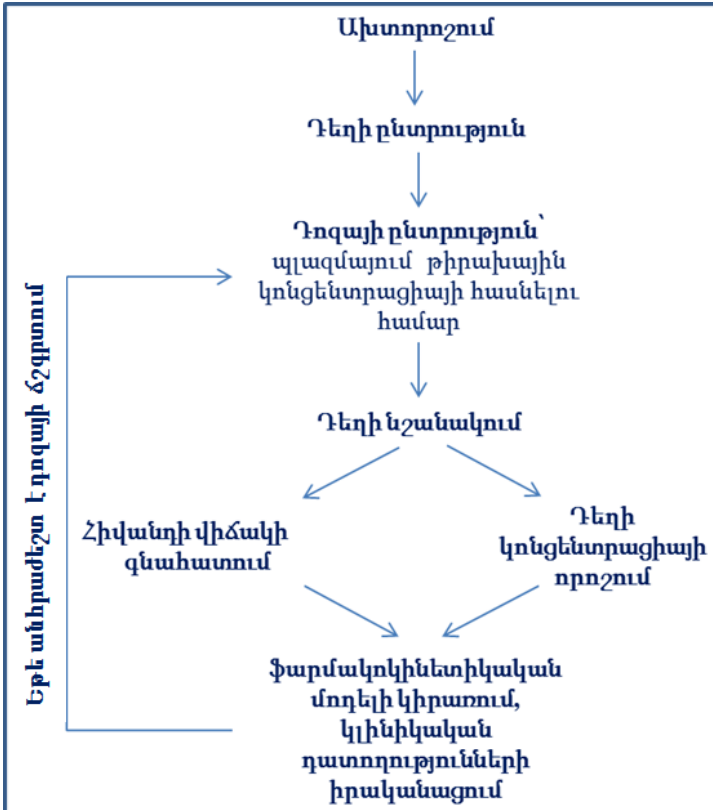
Օրգանիզմում դեղանյութի կոնցենտրացիայի փոփոխության օրինաչափություններն ուսումնասիրվում են **դեղակինետիկայի** կողմից:

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

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

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

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



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

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

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

1. Երբ առկա են դեղերի դեղակինետիկական բնութագրիչների զգալի անհատական փոփոխություններ (տարատեսակություն):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Աղյուսակ 1. Դեղեր, որոնք պետք է օգտագործվեն զգուշությամբ:

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

7. Կոմպլեքս բուժում անցկացնելու անհրաժեշտության և դրա հետևանքների անկանխատեսելիության դեպքում:

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

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

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

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

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

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

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

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

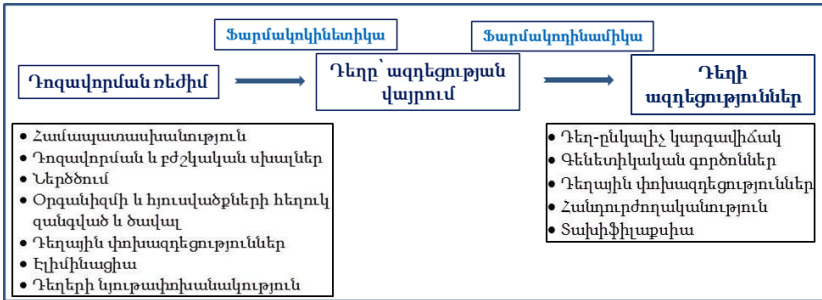
- **Քաշխման ծավալ (V_d)** – Ակնհայտ ծավալն է, որում դեղը քաշխվում է:
- Տեսական մեծություն է, այն ծավալն է, որում պետք է լուծել դեղը, որպեսզի հասնի նախապես պլազմայում չափված իր կոնցենտրացիային:
- **Կիսատրոհման (կիսադուրսբերման) ժամանակ** – Այն ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում դեղանյութի կոնցենտրացիան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

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

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

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

կամ կողմնակի ազդեցությունների դրսևորման հավանականության բարձրացմանը:



Միևնա 2. Դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի միջև կապը

Գլուխ 1. Դեղերի ներմուծումն օրգանիզմ

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

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

Գոյություն ունեն դեղերի ներմուծման ուղիների երկու հիմնական ուղիներ՝

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



Նկար 1. Դեղերի ներմուծման հիմնական ուղիները

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

1.1. Դեղերի ներմուծման հարմարստողական (պարենտերալ) ուղիներ

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

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

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

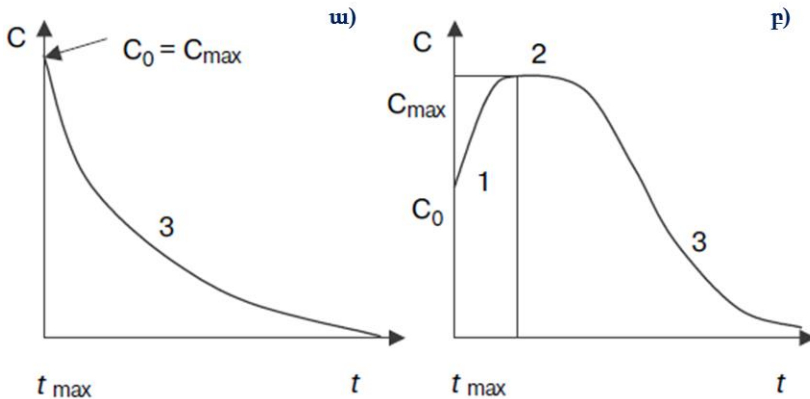
- **Ներխուռոչային:** Ներարկումների ամենալայն կիրառվող տարատեսակներն են ներհողային, ներթոքամզային, ներսրտապարկային, ինչպես նաև ներսրտային ներարկումները, որոնք գերազանցապես կիրառվում են ինչպես ախտոթոշիչ, այնպես էլ բուժիչ նպատակներով: Ներսրտային ներմուծման դեպքում համապատասխան դեղն անմիջականորեն ներարկվում է ձախ փորոքի խոռոչ միայն սրտի հանկարծակի կանգի դեպքում:
- **Ենթակարծրենային, էպիդուրալ, սուբօրցիպիտալ** ներմուծում: Այս դեպքում դեղը անմիջապես ներմուծվում է ուղեղի թաղանթների տակ: Կիրառում են այն դեպքում, երբ դեղը արյուն-ուղեղային պատնեշով վատ է թափանցում: Ներմուծվող դեղի ծավալը պետք է լինի փոքր, որպեսզի չփոփոխվի ներգանգային ճնշումը (դրա համար, եթե ներմուծվում է 1 մլ-ից ավելի դեղ, մույն քանակությամբ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ պետք է հեռացվի):

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

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

Ներմուծման ուղիներից յուրաքանչյուրն ունի իր առանձնահատկությունները:

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



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

ա) շիթային (միանվագ) ներմուծում

բ) կաթիլային ներմուծում

1 - դեղանյութի կուտակում

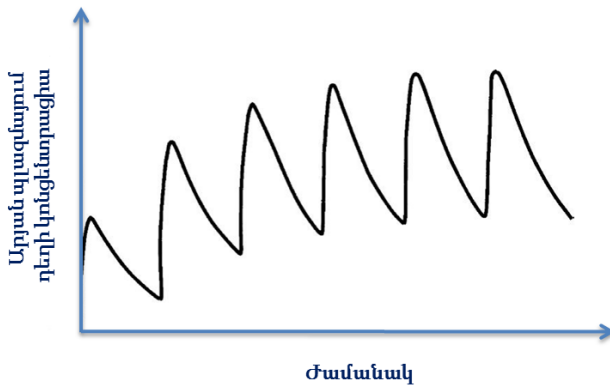
2 - հասարարում կոնցենտրացիա

3 - կոնցենտրացիայի նվազում

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

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

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



Նկար 3. Դեղի բազմակի դոզաների ներմուծում

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

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

Աղյուսակ 3. Համախ օգտագործվող որոշ դեղերի կիսատրոհման պարբերությունը

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

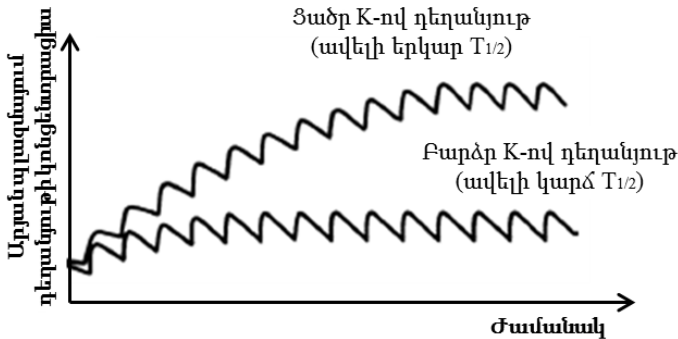
Աղյուսակ 4. Կայուն (հաստատուն) կոնցենտրացիայի հասնելու տևողություն

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

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

Աղյուսակ 5. Համախառն օգտագործվող դեղերի կայուն կոնցենտրացիայի հասնելու ժամանակը

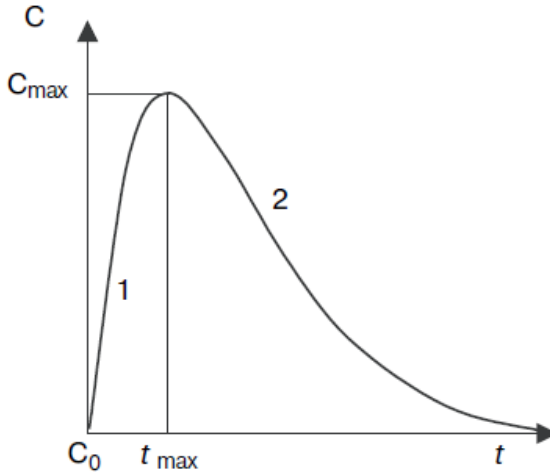
Կայուն (հաստատուն) կոնցենտրացիան ավելի շուտ է ձեռք բերվում ավելի կարճ կիսատրոհման պարբերություն ունեցող դեղերի դեպքում (Նկար 4):



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

**Ներերակային ներմուծման դեպքում դեղանյութի կենսամալա-
չելիությունը կազմում է 100%:**

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



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

1 – կոնցենտրացիայի աճ

2 – կոնցենտրացիայի նվազում

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

Ներծծման աստիճանը կարելի է հաշվել հետևյալ բանաձևով.

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

որտեղ՝

W - ներծծման աստիճանն է,

m արյուն - արյան մեջ մտնող դեղանյութի զանգվածն է,

m ներմուծված - դեղանյութի ներարկված զանգվածն է (դոզան):

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

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

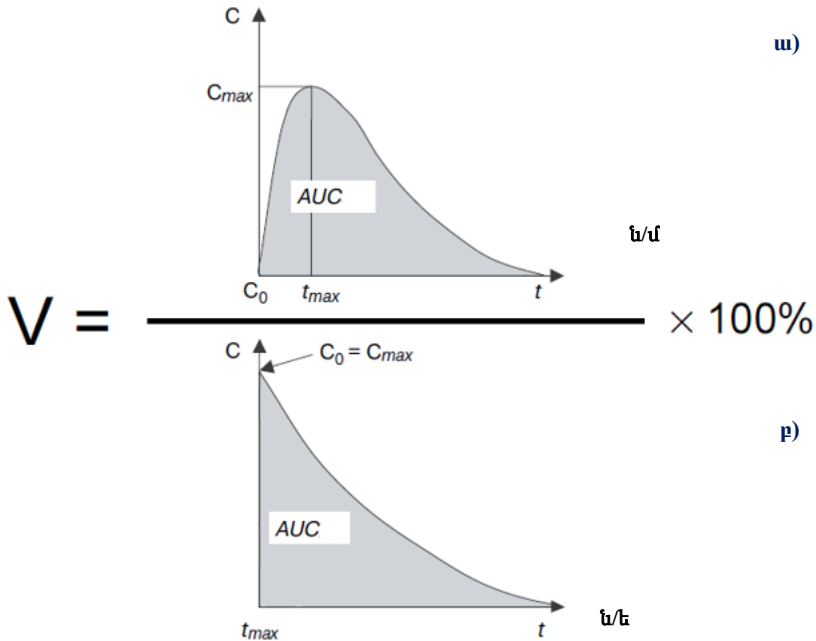
Բանաձև (1)-ը արտացոլում է միայն ներարկման վայրից դեպի արյան հոսք դեղանյութի ներթափանցման գործընթացները և ոչ թե թերապևտիկ ազդեցության զարգացումը: Ենթադրվում է, որ մույն դեղի թերապևտիկ ազդեցություններն ընդունման տարբեր ուղիներով ներմուծելիս կարելի է համեմատել՝ որոշելով ֆարմակոկինետիկ կորերի տակ գտնվող մակերեսների հարաբերակցությունը: Այս հարաբերակցությունը կոչվում է **կենսամատչելիության աստիճան (V)** (Նկար 6): Օրինակ՝ $\frac{AUC_{\text{մ/մ}}}{AUC_{\text{մ/ե}}}$ ներմուծման դեպքում՝

$$V = \frac{AUC_{\text{մ/մ}} \times 100\%}{AUC_{\text{մ/ե}}}, \quad (2)$$

որտեղ՝

***AUC ("Area Under Curve")** $\frac{\text{մ/մ}}$ - դեղակինետիկական կորի տակ գտնվող մակերեսն է ներմկանային ներարկման ժամանակ,*

AUC $\frac{\text{մ/ե}}$ - դեղակինետիկական կորի տակ գտնվող մակերեսն է ներարկային ներարկման դեպքում:



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

Ներարկումից հետո դեղերի կենսամատչելիությունը կախված է՝

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

Գոյություն ունեն կենսամատչելիության հետևյալ տեսակները.

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

Հավասար է ուսումնասիրվող մեթոդով (ներքին, ց/մ ...) և ներերակային ներմուծումներից հետո AUC-ների հարաբերությանը:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2. Դեղերի ներմուծման մարսողական ուղիներ

○ *Ներքին ընդունում (per os)*

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

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

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

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

- pH-ից,

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

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

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

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

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

որտեղ՝

dC/dt - դեղի կարծր մասնիկների լուծելիության արագությունն է,

k - լուծելիության արագության հաստատունն է,

S - դեղի կարծր տարալուծվող մասնիկների մակերեսն է,

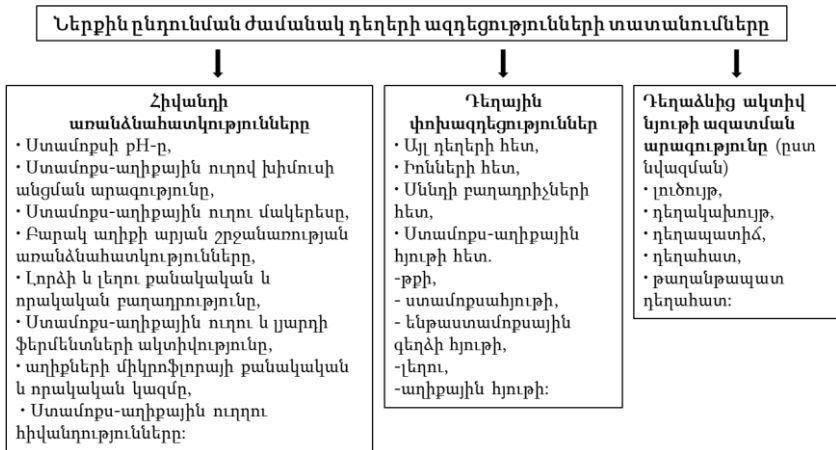
C_s - դիֆուզիոն շերտում դեղի հազեցման կոնցենտրացիան է, որը մաքսիմալ մոտ է դեղի լուծելիությանը, երբ դիֆուզիոն շերտը համարվում է դեղով հագեցած,

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

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

Դեղի լուծելիության արագությունը կարել է բարձրացնել՝

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



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

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

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

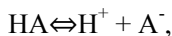
Դեղեր	Գործընթացներ ստամոքս-աղիքային համակարգում, որոնք խախտում են դեղերի ներծծումը	Դեղանյութի ներծծման վրա ազդեցություն
Տետրացիկլին	Կոմպլեքսի ձևավորում	Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} իոններով չլուծվող կոմպլեքսների առաջացում: Ակտիվության կորուստ
Իգոպրոտերենոլ	Կոնյուգացիա սուլֆո խմբի հետ	Ակտիվության կորուստ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

ընթերցիցին Դիզոքսին		բուստ
Ացետիլսալիցիլաքթու	Թթվային հիդրոլիզ	Ակտիվ մետաբոլիտի ձևավորում՝ սալիցի- լաքթու
Պիվամալիցիլին	Ֆերմենտային հիդրոլիզ	Նախադեղ, Ամալիցի- լինի ձևավորում
Ինսուլին	Ֆերմենտային հիդրոլիզ	Ակտիվության կո- բուստ
Ցիկլոսպորին	Օքսիդացում	Ակտիվության կո- բուստ
Սուլֆասալազին	Միկրոֆլորայի ազդեցություն	Նախադեղ, առաջա- նում է 5-Ամինոսալիցի- լաքթու
Դիզոքսին	Ադսորբցիա	Կապում (ադսորբցիա) խոլեստիրամինի հետ, ստացված կոմպլեքսը չի ներծծվում

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

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

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



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

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

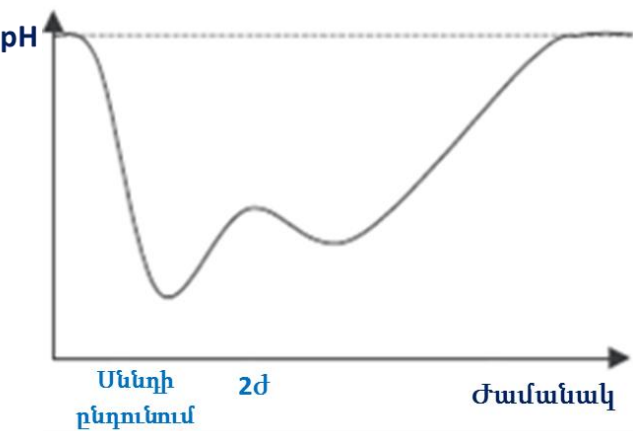
ֆիլտրյան բարձրացմանը և դրա ներծծման բարելավմանը: Իսկ հիմնային միացությունների կենսամատչելիությունը բարձրանում է pH-ի աճի դեպքում (Աղյուսակ 7):

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

Աղյուսակ 7. pH-ի ազդեցությունը դեղանյութերի ներծծման վրա

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

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



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

Դեղեր, որոնց միաժամանակյա ընդունումը սննդի հետ հանգեցնում է		
Կենսամատչելիության նվազման	Կենսամատչելիության աճի	Ներծծման դանդաղեցման
Ամոքսիցիլին	Ալաֆոսֆին	Ամոքսիցիլին
Ամպիցիլին	Հիդրալազին	Ացետիլսալիցիլաթթու
Ացետիլսալիցիլաթթու	Հիդրոքլորոթիազիդ	Պարացետամոլ
Դիմեքսիլքլորոտետրացիլին	Գրիզեոֆուլվին	Դիֆոքսին
Դոքսիցիլին	Դիկումարոլ	Մետրոնիդազոլ
Իզոնիազիդ	Մետոպրոլոլ	Նիտրոֆուրանտոլին
Կապտոպրիլ	Պրոպոքսիֆեն	Կալիումի պրեպարատներ
Լևոդոպա	Պրոպրանոլոլ	Սուլֆալեն
Նաֆցիլին	Ֆենիտոին	Սուլֆամետոպրիդազին
Օքսիտետրացիլին		Սուլֆադիմեզին
Պիվամպիլին		Խինիդին

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

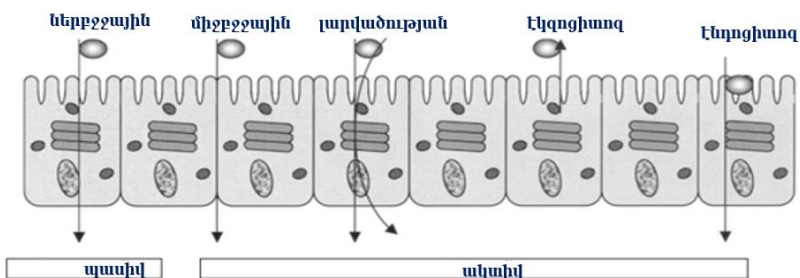
Աղյուսակ 8. Սննդի ընդունման ազդեցությունը դեղերի ներծծման և կենսամար-
չելիության վրա

○ *Դեղերի ներծծումը բարակ աղիքներում*

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

Ներծծման արագությունը և ծավալը կախված են դեղերի ֆիզի-
կաքիմիական հատկություններից (լուծելիություն, մասնիկների չա-
փեր, ագրեգատային հատկություն և այլն), խտությունից, ներծծող
մակերեսից և անոթավորման աստիճանից:

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



Նկար 9. Բարակ աղիքում դեղերի տեղափոխման սխեմա

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

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

▪ **Ակտիվ տեղափոխման** մեխանիզմներին են պատկանում *ակտիվ փոխադրումը* և *պինդցիտոզը*, որոնք ընթանում են էներգիայի ծախսով:

✓ *Ակտիվ փոխադրումը* դեղերի ներծծումն է հատուկ սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ, որոնք, կապվելով դեղանյութերի հետ, վերջիններիս տեղափոխում են բջջաթաղանթով: Այս գործընթացն ընթանում է ԱԵՖ-ի էներգիայի ծախսով: Փոխադրիչի հետ դեղի կապման գործընթացը դարձելի է, և փոխադրումից հետո դեղ-սպիտակուց կոմպլեքսը դիսոցվում է, սպիտակուցն ազատվում է և տեղափոխում է դեղի նոր մոլեկուլներ:

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

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

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

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

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

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

- Դեղերի տեղաբաշխումը աղիքային լուսանցքի և խիմուսի
միջև:

Յուրոտ մթերքների ընդունումը մեծացնում է լիպոֆիլ նյութերի
հոսքը դեպի խիմուս:

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

1.3. Դեղերի կենսահամարժեքության որոշումը

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

Այն իմաստ ունի կիրառել միայն համակարգային ազդեցություն
ունեցող դեղերի համար:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

մաներում և ապահովագրական ընկերությունների կողմից փոխհատուցման ենթակա դեղերի ցանկում:

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

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

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

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

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

○ *Ձեներիկների բուժական համարժեքության տեսակները*

Կան համարժեքության հետևյալ տեսակները.

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

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

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

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

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

«Կենսասահմարժեքություն» տերմինը առավել լայնորեն օգտագործվում է ջնճերիկ դեղի նմանությունն օրիգինալի հետ որոշելու համար:

Կենսասահմարժեքության որոշման կարևորությունը պայմանավորված է հետևյալ նկատառումներով.

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

րակ հունք արտադրող ընկերություններից աշխարհագրական հեռավորության հետ:

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

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

- որակ,
- արդյունավետություն,
- անվտանգություն:

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

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

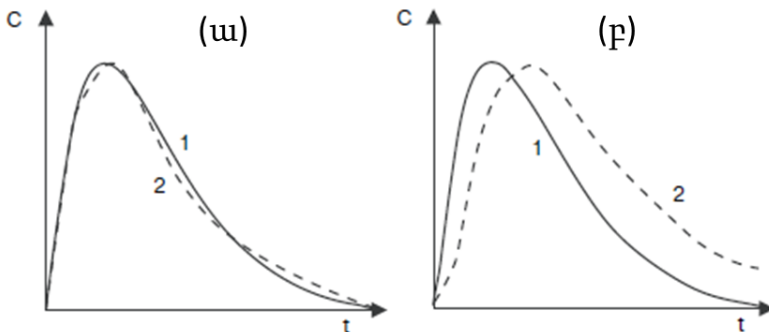
- Ըստ ՌԴ ԱՆ դեղաբանական կոմիտեի և Սկանդինավյան բժշկական խորհուրդի կողմից ներկայացված պահանջների՝ *«Երկու դեղեր կենսահամարժեք են, եթե դրանք ապահովում են դեղանյութի նույն կենսամարչելիությունը»:*

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

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

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

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



Նկար 10. Կենսասիամարժեք (ա) և ոչ կենսասիամարժեք (բ) դեղակինետիկական կորերի օրինակներ օրիգինալ (1) և ջեներիկ (2) դեղերի համար

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

Այնուամենայնիվ, հնարավոր են մաս ալ մոտեցումներ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

○ *Կենսահամարժեքության որոշման ժամանակ էրալոնի ընկրություն*

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

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

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

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

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

○ *Էպալոնների բացահայտում ԱՀԿ-ում*

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

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

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

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

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

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

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

○ *Դեղերի կենսաֆարմացևորիկ մատչելիության դասակարգման համակարգ կամ BDDCS*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

Դեղերի ներմուծման բոլոր եղանակները կարելի է բաժանել երկու մեծ խմբի.

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

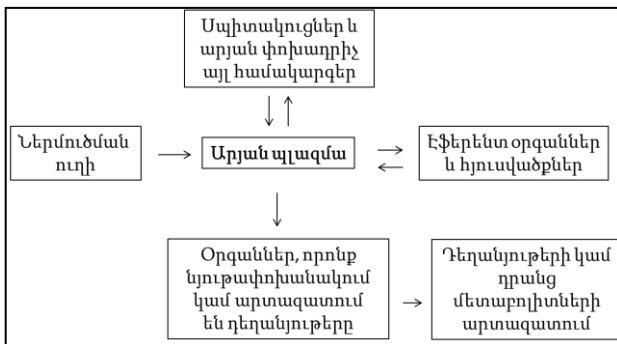
Անկախ այն բանից, թե ինչ ուղիով են դեղանյութերը ներմուծվում օրգանիզմ, հենց ակտիվ նյութի առնվազն մեկ մոլեկուլ մտնում է արյան մեջ, ամփոփապես սկսվում են տեղաբաշխման, նյութափոխանակության և հեռացման գործընթացները, որոնք դիտարկված են Գլխի մեկ 2-ում և 3-ում:

Գլուխ 2. Դեղանյութերի տեղաբաշխումն օրգանիզմում

Ի՞նչ է տեղի ունենում դեղանյութի հետ ներծծումից հետո:

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

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



Սխեմա 3. Դեղանյութի տեղաբաշխման սխեմա

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

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

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

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

2.1. Դեղանյութի դոզայի և կոնցենտրացիայի միջև կապը

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

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

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

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

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

Դեղանյութի բաշխման ծավալը որոշվում է (5).

$$V_d = m_{\text{արյուն}} / C_{\text{արյուն}}, \quad (5)$$

որտեղ՝

V_d - դեղանյութի բաշխման ծավալն է,

$m_{\text{արյուն}}$ - արյուն մտած դեղանյութի դոզան է (զանգվածն է),

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

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

$$V_d = m_{\text{արյուն}} / AUC \times K_{el}, \quad (6)$$

որտեղ՝

AUC - ֆարմակոկինետիկական կորի տակ գրանվող մակերեսն է,

K_{el} - դեղի էլիմինացիայի արագության հաստատությունն է:

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

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

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

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

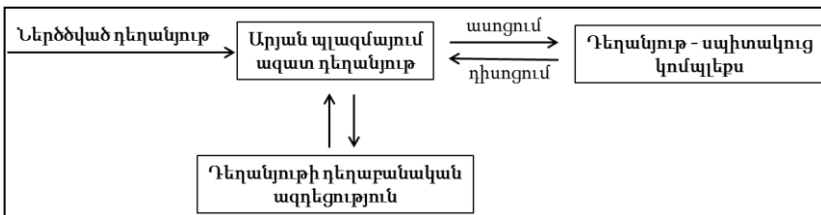
Ամինոգլիկոզիդներ	Ասպիրին	Դոբուտամին	Սալիցիլաթթու
Կարբապենեմներ	Բումետանիդ	Իբուպրոֆեն	Ֆենիլբրուտազոն
Պենիցիլիններ	Վալպրոաթթու	Կետոպրոֆեն	Ֆլուրբիպրոֆեն
Ցեֆալոսպորիններ	Վարֆարին	Կլոֆիբրատ	Ֆուրոսեմիդ
	Հիպոթիազիդ	Նապրոքսեն	Քլորպրոպամիդ
	Դիկլոֆենակ	Պիրոքսիկամ	Սալիցիլաթթու

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

2.2.Դեղանյութերը փոխադրող համակարգեր

- Դեղանյութերի ազատ և կապված ձևեր

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



Սխեմա 4. Դեղանյութի ազատ և կապված ձևերն արյան պլազմայում

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

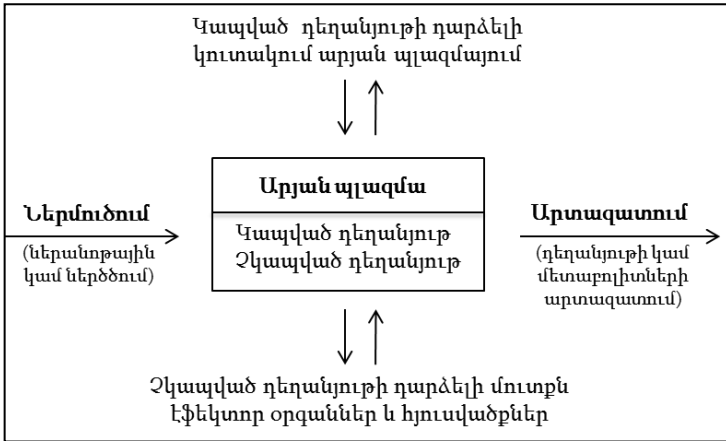
$$\text{Կապման աստիճան} = \frac{\text{դեղանյութի կապված մասնաբաժին}}{\text{դեղանյութի ընդհանուր քանակն արյան մեջ}} \times 100\%$$

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

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

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

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



Սխեմա 5. Փոխադրող սպիրակուցների ազդեցությունը դեղերի դեղակի-
նորիկայի վրա

○ *Ալբումինի յուրահատուկ դերը դեղերի փոխադրման մեջ*

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

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

Հետաքրքիր է նշել, որ դեղանյութերի հետ ալբումինի կոմպլեքսագոյացումը հանգեցնում է նրանց հիպոթոթրոպյան բարձրացմանը։ Սա մույնպես կարելի է դիտարկել որպես օրգանիզմում դեղանյութերի կուտակմանը նպաստող գործոններից մեկը։

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

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

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

Գեղ	Գեղանյութի ազատ մասնաբաժին, %	Գեղ	Գեղանյութի ազատ մասնաբաժին, %
Ամիտրիպտիլին	4	Նատրիումի քիտալենտալ	13
Վարֆարին	3	Տոլբուտամիդ	1
Դեզլարամին	8	Ֆենիլբրուտազոն	1
Դիազեպամ	1	Ֆենոպրոֆեն	1
Դիզիտոքսին	10	Ֆենիտոին	9
Դոքսիցիկլին	7	Ֆուրոսեմիդ	3
Իմիպրամին	4	Խինիդին	11
Ինդոմետացին	3	Քլորոլիազեպոքսիդ	5
Կլոֆիբրատ	10	Քլորալդոպամիդ	4
Սուլֆադիմեքսին	10	Էթակրինաքթոլ	10
Սուլֆինապիրազոն	5		

Ալյուսակ 10. Որոշ դեղանյութերի կապումը շիճուկային ալբումինի հետ

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

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

Դեզօքսիկորտիկոստերոն	Քլորֆիբրատ	Օքսազեպամ
Յոդիպամիդ	Հոմոպիրիմիդազոլի ածանցյալներ	Պենիցիլինի ածանցյալներ
Կորտիկոստերոն	Տեստոստերոն	Լ-Թիրոքսին
Սուլֆոնամիդներ	Էնդոգրաֆին	Քլորիդազեպոքսիդ
Էստրադիոլ		Ֆլուբիպրոֆեն

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

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

Առանձնացվում են մարդու շիճուկային ալբումինի հետևյալ հիմնական կապող տեղամասերը.

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

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

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

հետ կոմպլեքսից, ինչը մեծացնում է նրա կոնցենտրացիան արյան պլազմայում:

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

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

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

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

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

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

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

Առանձնացնում են հիպոալբումինեմիայի հետևյալ հիմնական պատճառները.

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

2. Ալբումինի բաշխման ծավալի ավելացում

- ավելորդ հիդրատացիա (օրինակ՝ ինֆուզիոն բուժման ընթացքում)

- մազանոթների թափանցելիության բարձրացում
- հղիություն

3. Ալբումինի արտազատման կամ նյութափոխանակության ավելացում

- մեֆրոտիկ համախտանիշ
- էնտերոպաթիա, որը ուղեկցվում է սպիտակուցների կորստով
- այրվածքներ
- կատարովի վիճակներ (սեպսիս, ջերմություն, վնասվածք, բաղցկեղային կախեքսիա և այլն):

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

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

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

2.3. Գործոններ, որոնք որոշում են դեղանյութերի տեղաբաշխումը

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

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

Դեղանյութի՝ թաղանթով ներթափանցման վրա ազդող հիմնական գործոններն են.

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

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

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

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

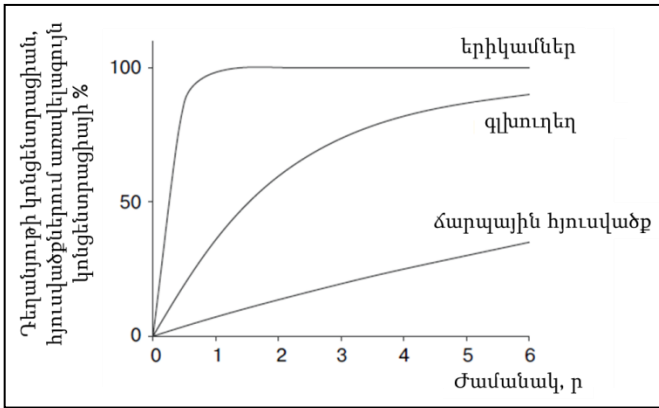
Քանի որ դեղանյութերն արյան հոսքով են ներթափանցում էֆերենտ օրգաններ և հյուսվածքներ, ապա օրգանների արյան ծավալային արագությունը և պերֆուզիան սահմանափակում են արյունից

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

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

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

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



Նկար 11. Պերֆուզիայի միջոցով հիպոթեղիկ դեղանյութի ներթափանցումը տարբեր հյուսվածքներ

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

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

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

(8)

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

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

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

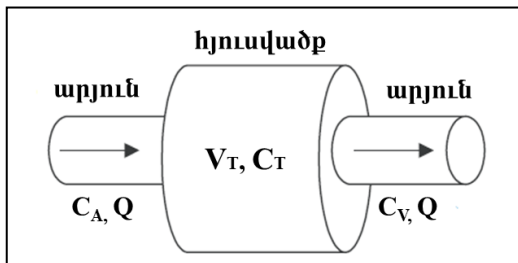
Որքան մեծ է բաշխման գործակիցը, այնքան ավելի շատ դեղանյութ է արյունից մտնում հյուսվածք:

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

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

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

- Պերֆուզիայի ազդեցությունը դեղանյութերի՝ հյուսվածք մտնելու արագության վրա



Նկար 13. Պերֆուզիայի ազդեցությունը դեղանյութերի հյուսվածք մտնելու արագության վրա

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

Այսպիսով՝

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

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

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

- *Դեղանյութերի մուտքը հյուսվածքներ հյուսվածքաարյունային պատմեղների միջոցով*

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

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

Հիմնական պատմեղներն են.

- *արյուն-ուղեղային պատմեղ (ԱՌԴ) (հեմատոէնցեֆալիկ),*
- *արյուն-ակնային (հեմատոֆթալմիկ),*
- *արյուն-սմուքային (հեմատոպոկուլյար),*
- *արյուն-ֆուրկուլային (հեմատոֆուրկուլյար),*
- *արյուն-ընկերքային (հեմատոպլացենուրար),*
- *և այլն:*

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

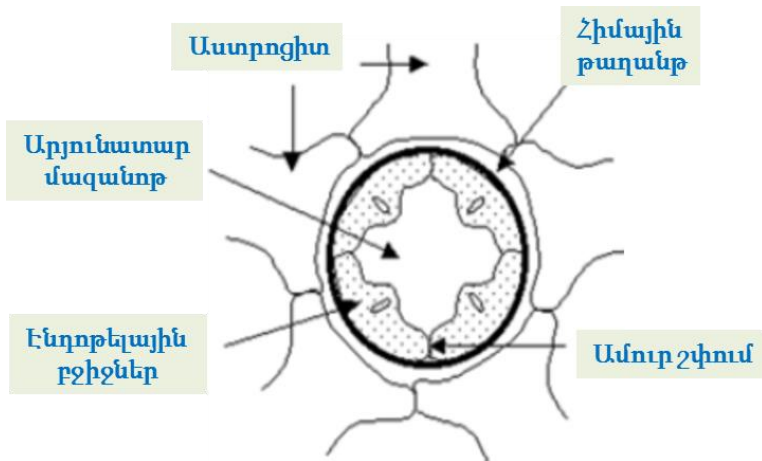
Հեմատոտեստիկուլյար պատմեղ է կոչվում այն կառուցվածքների ամբողջությունը, որոնք գտնվում են մազանոթների լուսանցքների և սերմնային խողովակների միջև: Պատմեղը կազմված է մազանոթի

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

Հեմատոֆոլիկուլային պատմեշը բաղկացած է ձվաբջիջը շրջապատող ֆոլիկուլյար բջիջներից: Այս պատմեշի գործառույթը ձվաբջիջի գեմոմի քիմիական պաշտպանությունն է մոտագեն նյութերից, որոնք կարող են մոտացիա առաջացնել և վնասել սերունդներին: Այս պատմեշն ավելի թույլ է, քան հեմատոտեստիկուլյարը:

Ընկերքային պատմեշն առանձնացնում է մոր և պտղի արյան շրջանառությունները: Ընկերքային պատմեշով կարող են անցնել սպիտակուցների հետ չմիացած լիպոֆիլ դեղեր, մինչդեռ խիստ բևեռացված միացությունները պտղի արյունահոսք հիմնականում չեն անցնում: Ընկերքային պատմեշով դեղերի տեղափոխման մեխանիզմներն են պասիվ դիֆուզիան, հեշտացված դիֆուզիան, ակտիվ փոխադրումը, պինոցիտոզը: Ընկերքային պատմեշի թափանցելիությունն ավելի բարձր է, քան արյուն-ուղեղային և արյուն-ակնային պատմեշներինը:

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

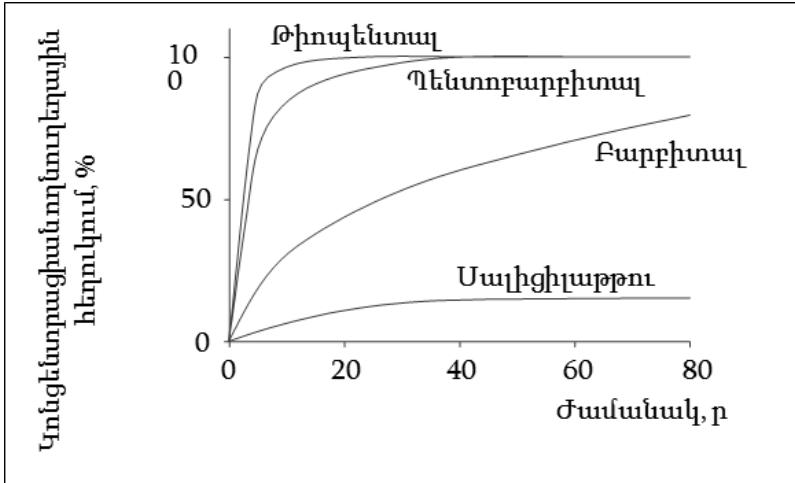


Նկար 14. Արյուն-ուղեղային պարունեշի սխեմա

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

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

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



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

Արյուն-ուղեղային պարսենը բաղկացած է.

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

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

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

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

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

Լավ են թափանցում	Թափանցում են միայն բորբոքման ժամանակ	Վատ են թափանցում
Իգոնիլազիլ	Ամիկացին	Ազլոցիլին
Կո-տրիմօքսազոլ	Ամոքսիցիլին	Վանկոմիցին
Մետրոնիդազոլ	Ամպիցիլին	Գենտամիցին
Ռիֆամպիցին	Բենզիլպենիցիլին	Կարբենիցիլին
Ֆլուկոնազոլ	Դոքսիցիլին	Կետոկոնազոլ

Քլորամֆենիկոլ	Իմիպենեմ	Մակրոլիդներ
	Կանամիցին	Նեոտիմիցին
	Մեզլոցիլին	Նորֆլոքսացին
	Մերոպենեմ	Օֆլոքսալին
	Մեթիցիլինի	Ստրեպտոմիցին
	Օքսալիլին	Տոբրամիցին
	Պերֆլոքսացին	Ցիպրոֆլոքսացին
	Պիպերացիլին	
	Ցեֆալոսպորիններ	

Աղյուսակ 13. Որոշ հակաբիոտիկների թափանցելիությունն արյուն-ուղեղային պարենչոլ

Այսպիսով՝

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

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

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

2.4. Դեղանյութերի ներբջջային փոխադրում

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

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

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

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

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

Օրգանիզմում շրջանառվող դեղանյութերը, մասամբ կապվելով, առաջացնում են արտաբջջային և ներբջջային դեպոններ (պահեստներ): Արտաբջջային դեպոններից են արյան պլազմայի սպիտակուցները, որոնց հետ մի շարք դեղեր բավականաչափ լավ են կապվում, ընդ որում՝ այս վիճակում դեղերը ակտիվ չեն, չեն կարող անցնել կենսաբանական պատմեշներով, հասնել իրենց քիրախներին և արտագատվել: Արտաբջջային դեպոններից են նաև շարակցական և ոսկրային հյուսվածքները:

Որոշ դեղեր մեծ քանակներով կարող են կուտակվել բջջային դեպոներում՝ կապվելով սպիտակուցների, նուկլեոպրոտեինների և ֆոսֆոլիպիդների հետ: Այս տեսակետից հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում ճարպային հյուսվածքը, որտեղ կարող են կուտակվել լիպոֆիլ դեղերը:

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

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

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

❖ Գլխի համառոտ ամփոփում

Դեղանյութերի տեղաբաշխումը որոշում է դրանց մուտքը էֆֆե-

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

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

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

Գլուխ 3. Դեղերի նյութափոխանակությունը և արտազատումը

3.1. Դեղանյութերի կենսաձևափոխությունը

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

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

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

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

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

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

Եւային դեղանյութ	Ակտիվ մետաբոլիտ
Ալոպուրինոլ	Ալոքսանտին
Ամիտրիպտիլին	Նորտրիպտիլին
Ացետիլսալիցիլաթթու	Սալիցիլաթթու
Բակամպիցիլին	Ամպիցիլին
Ֆենիլբրուտազոն	Օքսիֆենբրուտազոն
Վալացիկլովիր	Ացիկլովիր
Դեզոգեստրել	3-Կետոդեզոգեստրել
Դիազեպամ	Նորդիազեպամ, Օքսազեպամ
Դիգիտոքսին	Դիգոքսին
Կարֆենիցիլին	Կարբանիցիլին
Կլարիտրոմիցին	14-Հիդրօքսիկլարիտրոմիցին
Կոդեին	Մորֆին
Կորտիզոն	Հիդրոկորտիզոն
Մեթիլդոֆա	Մեթիլմոնդալինեֆրին
Պիվամպիցիլին	Ամպիցիլին
Պրեդնիզոն	Պրեդնիզոլոն
Նովոկաինամիդ	N-Ացետիլ նովոկաինամիդ
Պրոպրանոլոլ	4-Հիդրօքսիպրոպրանոլոլ
Սպիրոնոլակտոն	Կանրենոն
Ֆամցիկլովիր	Պենցիկլովիր
Ֆենացետին	Ացետամինոֆեն (Պարացետամոլ)
Քլորոլիազեպօքսիդ	Դեզմեթիլքլորոլիազեպօքսիդ
Էնալապրիլ	Էնալապրիլատ

Աղյուսակ 15. Դեղանյութերի՝ ակտիվ մետաբոլիտների կենսաձևափոխության օրինակներ

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

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

Արգելակիչներ	Խթանիչներ
Ալոպուրինոլ	Բարբիտուրատներ
Ինդոմետացին	Դիազեպամ
Ինտրակոնազոլ	Դիֆենհիդրամին
Կետոկոնազոլ	Դիֆենին
Կորտիկոստերոիդներ	Իզոնիազիդ
Տետրացիկլին	Կարբամազեպին
Քլորամֆենիկոլ	Կոֆեին
Յիմետիդին	Մեպրոբամատ
Ցիպրոֆլոքսացին	Ռիֆամպիցին
Էրիթրոմիցին	Եռցիկլիկ հակադեպրեսանտներ
	Ֆենիլբրուտազոն
	Ֆենիտոին
	Ֆենոբարբիտալ
	Էթանոլ

Աղյուսակ 16. Որոշ ֆերմենտների խթանիչներ և արգելակիչներ

Ֆենոբարբիտալ	Ռիֆամպիցին	Ֆենիտոին
Ամինազին	Վարֆարին	Հիդրոկորտիզոն
Անտիպիրին	Հեպտոբարբիտալ	Դեքսամետոզոն
Վարֆարին	Հիդրոկորտիզոն	Դիգիտոքսին
Հիդրոկորտիզոն	Գլիկոլիազին	Դիկումարին
Գրիգեոֆուլվին	Դիգիտոքսին	Թիրոքսին
Դիազեպամ	Նորէփիլստերոն	Ֆենիտոին
Դիգիտոքսին	Ռիֆամպիցին	
Դիկումարին	Տոլբուտամիլ	
Նիտրոգլիցերին		
Հակաբեղմնավորիչներ		
Ռիֆամպիցին		
Տեստոստերոն		
Ֆենիտոին		
Ֆենոբարբիտալ		
Խինին		

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

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

3.2. Լյարդային կենսաձևափոխություն

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

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

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

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

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

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

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

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

6-Մերկապտոպուրին	Իզոսորբիդ դինիտրատ	Նիֆեդիպին
Ալպրենոլոլ	Կետամին	Պապավերին
Ամիտրիպտիլին	Լաբետոլոլ	Պենտազոցին
Ացետիլսալիցիլաթթու	Լիդոկաին	Պենտոքսիֆիլին
Վերապամիլ	Լորկաինոլ	Պրոպրանոլոլ
Հիդրալազին	Մետոպրոլոլ	Սկոպոլամին
Դեզիպրամին	Մորֆին	Տեստոստերոն
Դիփիլոլոտրգոտամին	Նալոքսոն	Ֆենացետին
Դիլթիազեմ	Նալտրեքսոն	Քլոպրամազին
Դոքսուտրիցին	Նեոստիգմին	Ցիտարաբին

Իզադրին	Նիկարդիային	Էնկաինիդ
Իմիպրամին	Նիկոտին	Էստրադիոլ
Իզոպրոտերենոլ	Նիտրոգլիցերին	

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

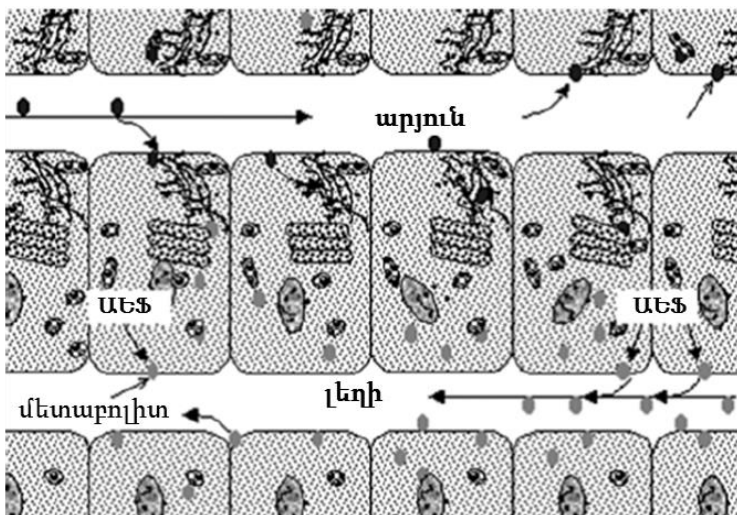
Դեղանյութերը, որոնք ենթարկվում են ինտենսիվ լյարդային նյութափոխանակության, ունեն զգալիորեն տարբերվող կենսամատչելիության աստիճան էնտերալ և ընդունման այլ ուղիներով ներմուծելիս: Էնտերալ ներմուծման դեպքում, աղիներից արյան միջոցով հասնելով լյարդ, այս դեղանյութերը ենթարկվում են առաջին անցման նյութափոխանակության,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

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

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

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

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



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

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

- *Լյարդում դեղանյութերի կենսաափոխության մեխանիզմները*

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

❖ **Կենսաաճափոխության I փուլ.**

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

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

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

❖ **Կենսաձևափոխության II փուլ.**

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

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

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

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

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

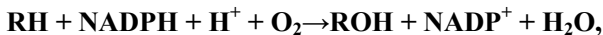
Աղյուսակ 20. Դեղանյութերի նյութափոխանակության ռեակցիաների տեսակները

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

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

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

Միկրոսոմային օքսիդացման գործընթացը կարելի է ներկայացնել հետևյալ հավասարման տեսքով.



որտեղ RH-ը դեղանյութն է:

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

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

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

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

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

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

	սարտան, Ամինոպիրին, Ամիտրիպտիլին, Վարֆարին, Պրոգուանիլ, Ֆլուօքսետին
2D6	<i>β-ադրենոպաշարիչներ՝</i> Կարվեդիլոլ, Մետոպրոլոլ, Օքսպրենոլոլ, Պրոպաֆենոն, Պրոպրանոլոլ, Տիմոլոլ <i>Հակառեպրեսանտներ՝</i> Ամիտրիպտիլին, Կլոմիպրամին, Դեզիպրամին, Իմիպրամին, Պարոքսետին <i>Հոգեմեդրներ՝</i> Հալոպերիդոլ, Կլոզապին, Պերֆենազին, Ռիսպերիդոն, Թիոթիդազին Ֆեկլաինիլ, Ֆենացետին, Ֆենֆորմին, Ֆլուոքսետին, Ֆլուվոքսամին, Ֆլուպերլամին
2E1	<i>Անգգայացնողներ՝</i> Հալոտան, Իզոֆլուրան, Մեթոքսիֆլուրան, Քլորոֆորմ, Ազոքսիմեթան, Ացետամինոֆեն, Անիլին, Բենզիլմիտրոզամին, Բենզոլ, Գլիցերին, Իզոնիազոլ, Նիկոտին, Նիտրոզոլիմեթիլամին, Թեոֆիլին, Թիոբենզամիդ, Տոլուոլ, Էնֆլուրան, Էթանոլ, Էթիլեն, Էթիլեն գլիկոլ:
3A4,5,7	<i>Մակրոլիդներ՝</i> Կլարիտրոմիցին, Էրիթրոմիցին <i>Հակաառիթմիկ դեղեր՝</i> Ամիոդարոն, Խինիդին <i>Բենզոդիազեպիններ՝</i> Ալպրոզոլամ, Դիազեպամ, Միդազոլամ, Տրիազոլամ <i>Իմունոսյին դեղեր՝</i> Ցիկլոսպորին, Տակրոլիմուս <i>Հակավիրուսային դեղեր՝</i> Ինդինավիր, Նեֆինավիր, Ռիտոնավիր, Սաքվինավիր <i>Պրոկինետիկներ՝</i> Ցիզապրիդ <i>Հակահիստամինային դեղեր՝</i> Ասեմիզոլ, Տերֆենադին, Քլորֆենիրամին <i>Կալցիոնական ներհակորդներ՝</i> Ամլոդիպին, Վերապամիլ, Դիլթիազեմ, Լերկանիդիպին, Նիֆեդիպին, Նիտղիպին, Նիտրեպիրին, Ֆելոդիպին <i>CoA ռեդուկտազի արգելակիչներ՝</i> Ատորվաստատին, Լովաստատին, Սիմվաստատին, Ցերիվաստատին <i>Հորմոնային դեղեր՝</i> Հիդրոկորտիզոն, Կորտիզոլ, Պրոգեստերոն, Տամոքսիֆեն, Տեստոստերոն, Էստրադիոլ Լիդոկաին, Մեֆադոն, Օլեանդոմիցին, Օդանեստրոն, Պիմոզիդ, Պրոպրանոլոլ, Ռիֆամպիցին, Սալմետերոլ, Սիլդենաֆիլ, Սիրոլիմուս, Տամոքսիֆեն, Տաքսոլ, Տերֆենադին, Տրագոդոն, Ֆենտանիլ, Ֆենոբարբիտալ, Խինոլոններ և այլն:

Աղյուսակ 21. *Ցիտրոքրոմ P450-ով նյութափոխանակվող դեղեր*

Իգոֆերմենտ	Դեղ	Արգելակիչներ	Խթանիչներ
CYP1A2	Կոֆեին, Տակրին, Թեոֆիլին, Լիդոկաին, R-Վարֆարին	Յիմենտիդին, Յիպրոֆոլոքսաին, Էրիթրոմիցին, Ֆլուվոքսամին, Չաֆիրլուկաստ	Օմեպրազոլ, Շլախտո, Կարբամազեպին, Նաֆցիլին, Բրոկկոլի
CYP2B6	Կոկաին, Իֆոսֆամիդ, Ցիկլոֆոսֆամիդ	Քլորամֆենիկոլ	Ֆենոբարբիտալ, Ռիֆամպին
CYP2C9	S-Վարֆարին, Ֆենիտոին, Դիկլոֆենակ, Պիրոքսիկամ	Ամիդարոն, Ֆլուկոնազոլ, Լովաստատին, Կլոպիդոգրել, Լեֆլունոմիդ	Ռիֆամպին, Ֆենոբարբիտալ, Սեկոբարբիտալ
CYP2C19	Դիազեպամ, Օմեպրազոլ, Մեֆեմիտոին	Ֆլուվոքսամին, Ֆլուքսետին, Օմեպրազոլ, Օքսկարբազեպին	Կարբամազեպին, Պրեդնիզոն, Ֆենոբարբիտալ
CYP2D6	Կոդեին, Հալոպերիդոլ, Դեքստրոմետորֆան, Եոցիկլիկ, Հակադեպրեսանտներ, Ֆենոթիազիններ, Մետոպրոլոլ, Պրոպրանոլոլ, Ռիսպերիդոն, Պարոքսետին, Սերտրալին, Վենլաֆաքսին	Բուպրոպիոն, Յիմակալցետ, Քիմիդին, Ֆլուքսետին, Մերտալին, Ամիդարոն, Պրոպրանոլոլ	Ռիֆամպին, Դեքսամետազոն
CYP2E1	Ացետամինոֆեն, Ալկոհոլ	Դիսուլֆիրամ	Իգոնիազոլ, Ալկոհոլ

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

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

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

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

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

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

Այս մոդելները հաշվի են առնում երեք գործոններ.

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

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

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

որտեղ՝

Cl_h – *դեղի լյարդային կլիրենսն է,*

F_p – *պլազմայում ազատ դեղանյութն է,*

Cl_i – *ներքին կլիրենս (որը հիմնված է դեղանյութի չկապված կոնցենտրացիայի վրա),*

Q_h – *լյարդային արյան հոսքն է:*

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

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

3.3. Արտալյարդային կենսաձևափոխություն

Արտալյարդային կենսաձևափոխությունն իր քիմիական մեխանիզմներով չի տարբերվում լյարդայինից:

Դեղանյութերի մեծ մասի համար արտալյարդային կենսաձևափոխությունը աննշան դեր է խաղում:

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

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

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

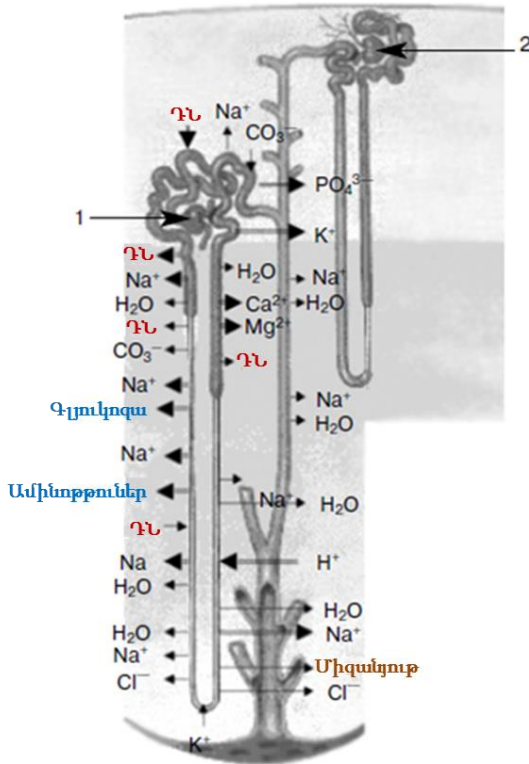
Փոքր քանակությամբ ցիտոքրոմ P450 հայտնաբերվել է ամորձիներում, լակտացիայի ժամանակ կաթնագեղձերում, աղիների լորձաթաղանթում, մակերիկամներում, փայծաղում, ուրցագեղձում:

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

3.4. Դեղերի արտազատումը երիկամներով

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

- ֆիլտրացիա,
- սեկրեցիա,
- ռեաբսորբցիա:



Նկար 17. Երիկամներում սեկրեցիայի և ռեաբսորբցիայի պրոցեսների սխեմա

→ պասիվ տրանսպորտ

=> ակտիվ տրանսպորտ

1- կծիկատուղեղային նեֆրոն

2 - ներկեղևային նեֆրոն

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

Աղյուսակ 24. Դեղերի արդազայումը երիկամների միջոցով

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

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

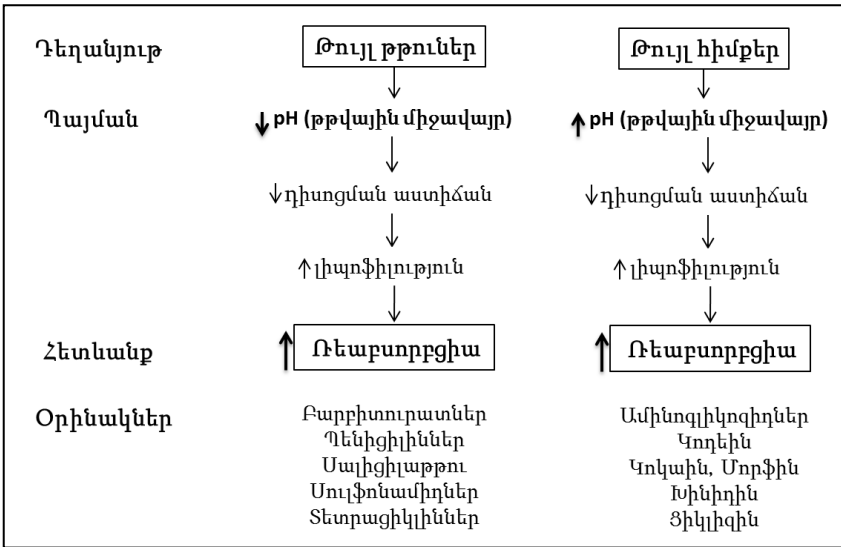
Դեղանյութերի ակտիվ արտազատման և հետներծծման գործընթացները տեղի են ունենում հատուկ փոխադրող սպիտակուցների մասնակցությամբ.

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

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

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

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



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

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

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

- կարբոնատների և ֆոսֆատների սեկրեցիան և ռեաբսորբցիան:

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

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

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

3.5. Դեղերի դուրսբերումն այլ օրգաններով և համակարգերով

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

Ստամոքսում արտազատվում են որոշ ալկալոիդներ և հիմքեր:

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

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

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

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

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

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

3.6. Դեղանյութերի արտազատման համակարգերի ընդհանուր արդյունավետությունը: Կլիրենս

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

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

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

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

○ Դեղանյութի էլիմինացիայի արագության հաստատում

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

$$-k_{el}C = \frac{dC}{dt}, \quad (12)$$

որպեսզ՝

k_{el} – էլիմինացիայի արագության հաստատունն է,

C – դեղանյութի կոնցենտրացիան է արյան պլազմայում,

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

○ *Դեղանյութի կիսատրոհման պարբերություն*

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

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

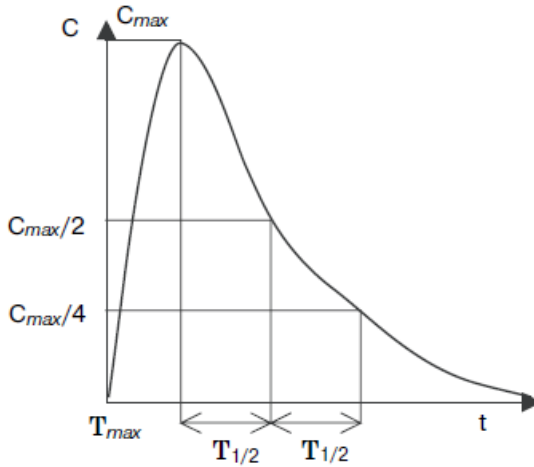
որպեսզ՝

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

k_{el} – էլիմինացիայի արագության հաստատունն է:

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

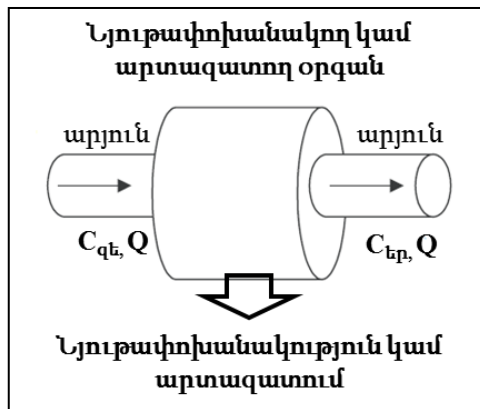
Այդ իսկ պատճառով երկարատև բուժման դեպքում, դեղը կրկնակի նշանակելիս առաջնորդվում են $T_{1/2}$ -ի արժեքով:



Նկար 16. Հեղանյութի կոնցենտրացիայի կախվածությունը ժամանակից

○ *Կլիրենս*

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



Նկար 17. Կլիրենսի մեծության որոշումը

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

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

որտեղ՝

η – դեղանյութի դուրսերման աստիճանն է,

C_A - զարկերակային արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիան է,

C_V - երակային արյան մեջ դեղանյութի կոնցենտրացիան է:

Այսինքն՝

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

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

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

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

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

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

որտեղ՝

Cl- կլիրենսն է,

Q- արյան հոսքի ծավալային արագությունն է,

C_A, C_V - դեղանյութի կոնցենտրացիան է զարկերակային և երակային արյան մեջ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

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

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

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

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

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

Դեղերի դեղակինետիկայի առանձնահատկությունները տարբեր հիվանդությունների դեպքում քննարկված է Գլուխ 5-ում:

Գլուխ 4. Դեղանյութերի դեղակինետիկայի անհատական առանձնահատկությունները

4.1. Դեղակինետիկայի գենետիկական առանձնահատկությունները

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

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

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

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

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

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

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

զիգոտների մոտ,

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

Միևնույն ժամանակ, գեների մեծ մասն առանձնանում է պոլի-մորֆիզմով՝ դեղանյութերի դեղակիմեոտիկայի և դեղադիմամիկայի որոշ առանձնահատկություններ որոշվում են ոչ թե մեկ, այլ մի քանի գեներով (Հավելված 1, Աղյուսակ 25):

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

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

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

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

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

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

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

Էստրոգենների նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Էստրոգենային ընկալիչներ
Ինսուլինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Ինսուլինային ընկալիչներ
Ցանցաթաղանթի հիպերպլզմենտացիա	Ռոդոպսին
Վազոպրեսինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Վազոպրեսինային ընկալիչներ
Չարորակ հիպերթերմիա	Ca^{2+} Կապող սպիտակուց
ԱՓՖ-ի գենետիկական անոմալիաներ	Արյան պլազմայի ԱՓՖ
Պրավաստատինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Խոլեստերինի եթերները փոխադրող սպիտակուց
Կրոզայինի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Սերոտոնինային 5HT2A ընկալիչներ
Նեյրոլեպտիկներով բուժելիս ուշ դիսկինեզիաներ	Դոֆամինային D_2 ընկալիչներ
5-Ֆտորուրացիլի և մետոտրեքսատի նկատմամբ ռեզիստենտականություն	Թիմիդինկինազա, Դիհիդրոթիմատ-ռեդուկտազա
<i>Միկրոփարերի նյութափոխանակության խանգարումներ</i>	
Մենկեսի հիվանդություն	Պղնձի փոխադրիչ սպիտակուց
Վիլսոն-Կոնովալովի հիվանդություն	Պղնձի փոխադրիչ սպիտակուց
Անեմիա	Ֆերիտին, տրանսֆերին
<i>Անհայտ ախտաձգման այլ հիվանդություններ</i>	
Կորտիկոստերոիդներով պայմանավորված գլյուկոմա	Տվյալներ չկան:
Հալոբանից առաջացած հեպատիտ	Տվյալներ չկան:
Քլորամֆենիկոլից առաջացած ապլաստիկ անեմիա	Տվյալներ չկան:
Բերիլիումով առաջացած թոքերի հիվանդություն	Տվյալներ չկան:
Երկար QT համախտանիշ	K^+ մղանցքները կողավորող գեներ (ենթադրվում է)
Լակտոզայի և ֆրուկտոզայի նկատմամբ հանդուրժողականության խանգարում	Տվյալներ չկան:

Աղյուսակ 27. Առավել տարածված ֆարմակոգենետիկական հիվանդություններ

Այսպիսով՝

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

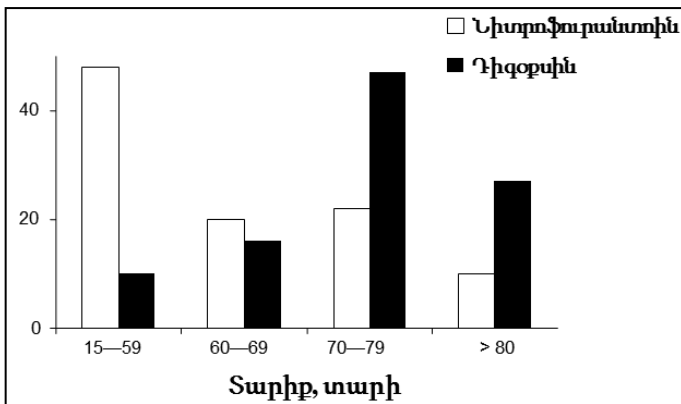
4.2. Դեղակինետիկայի տարիքային առանձնահատկությունները

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

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

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

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



Նկար 18. Տարբեր տարիքային խմբերում միտրոֆորանտոինի և դիգոքսինի օգտագործման հաճախականությունը

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

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

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

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

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

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

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

Աղյուսակ 29. Երիկամային անբավարարություն չունեցող անձանց մոտ կրեատինինի կլիրենաի կախվածությունը սեռից և տարիքից

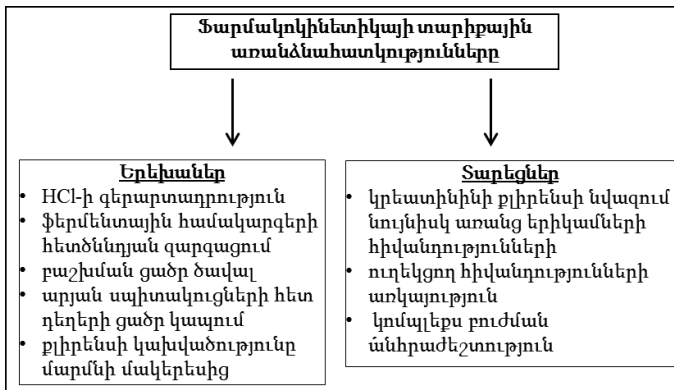
Էմպիրիկ բանաձևն ունի հետևյալ տեսքը (20, 21).
տղամարդկանց համար՝

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

կանանց համար՝

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

Այսպիսով, կան բազմաթիվ գործոններ, որոնք որոշում են դեղակինետիկայի տարիքային առանձնահատկությունները (Նկար 19), որը պահանջում է դոզավորման ռեժիմի ճշգրտում՝ կախված տարիքից:



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

○ *Նորածինների մոտ դեղերի չափաբաժինների ճշգրտում*

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

○ *Երեխաների մոտ դեղերի չափաբաժինների հաշվարկը*

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

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

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

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

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

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

տղամարդկանց համար՝

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

կանանց համար՝

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

4.3. Դեղանյութերի կլինիկական դեղաբանությունը տարեցների մոտ

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

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

Աղյուսակ 30. Տարեցների մոտ դեղակինետիկայի առանձնահատկությունները

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

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

Աղյուսակ 30. Դեղերի դեղակինետիկայի փոփոխությունները տարեցների մոտ

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

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

Աղյուսակ 31. Տարեցների մոտ հակաբիոտիկների դեղակիներինկայի փոփոխություններ

Այսպիսով՝

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

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

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

4.4. Գեղակինետիկայի ցիրկադային առանձնահատկությունները

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

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

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

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

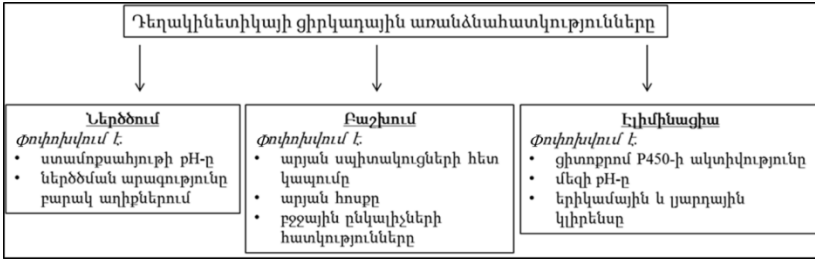
○ *Մարդու կենսառիթմի կարգավորման սկզբունքները*

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

○ *Յիրկադային ռիթմերի ազդեցությունը դեղանյութերի դեղակինետիկայի վրա*

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

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



Նկար 20. Դեղերի դեղակինետիկայի վրա ցիրկադային ռիթմերի ազդեցությունը

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

○ *Հիվանդությունների ընթացքի ցիրկադային բնույթը*

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

Առավել արդյունավետ է կիրառել առավոտյան և կեսօրին	Ավելի արդյունավետ է կիրառել երեկոյան ժամերին	Կիրառման արդյունավետությունը կախված չէ օրվա ժամերից
Պարոքսետին	Դոքսեպլին	Ալպրազոլամ
Պիպոֆեդեն	Սիմաներին	Ամիտրիպտիլին
Տետրինոլ	Սիրբազապին	Իմիպրամին
Ֆլուքսետին	Տրիմիպրամին	Կլոմիպրամին
	Ֆլուվոքսամին	Մապրոտիլին

		Միլնացիարան
		Մոկլոբեմիդ
		Պրիլինդոլ
		Սերտրալին
		Թիանեպտին
		Տագոդոն
		Ցիտալոպրամ

Աղյուսակ 32. Հակադեպրեսանտների կիրառման արդյունավետությունը՝ կախված օրվա ժամից

4.5. Գեղակինետիկան հղիության և լակտացիայի ընթացքում

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

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

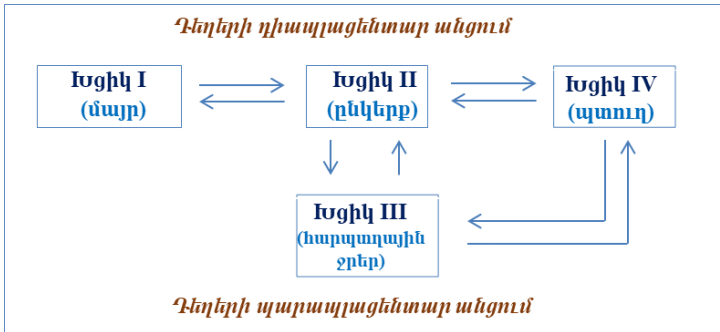
- Հղիության ընթացքում դեղերի դեղակինետիկան որոշոող գործոններ

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

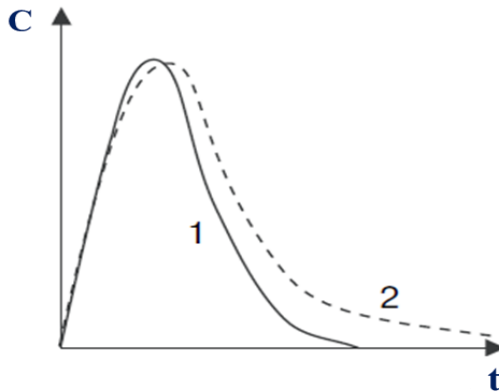
- Գրեթե բոլոր հղի կանայք ունենում են երիկամների դիսֆունկցիայի որևէ ձև, որը հաճախ առաջանում է հենց հղիության հետևանքով: Սա հանգեցնում է այն դեղերի կիսատրոհման ժամանակի ավելացմանը, որոնք հիմնականում արտազատվում են երիկամներով:
- Պրոգեստերոնը և պրեգնանոլոլը, որոնց կոնցենտրացիան ավելանում է հղիության ընթացքում,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

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

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



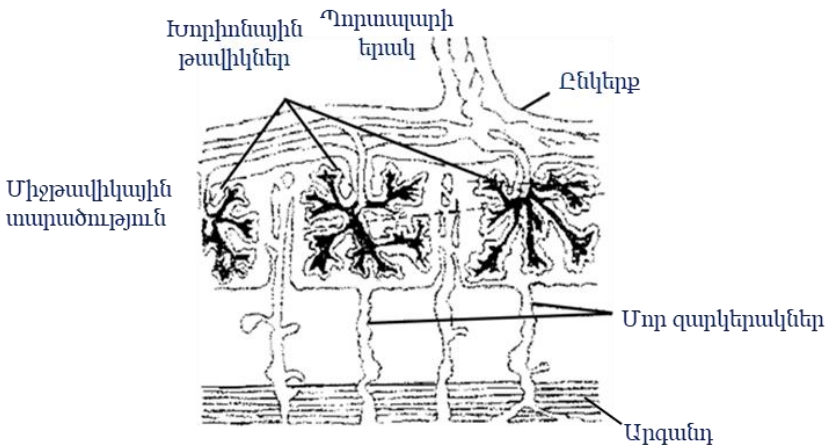
Նկար 21. Դեղերի փոխարաշխման սխեման «մայր-պտուղ» համակարգում



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

○ *Դեղերի փոխափոխումը ընկերքով*

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



Նկար 22. Ընկերքով դեղերի անցման սխեմա

Ընկերքով դեղերի ներթափանցման վրա ազդում են տարբեր ֆիզիկաքիմիական գործոններ.

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

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

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

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

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

○ *Դեղերի նյութափոխանակությունը պտղի օրգանիզմում*

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

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

Մեծ նշանակություն ունի մաս ամնիոտիկ հեղուկի ազդեցությունը դեղերի դեղակինետիկայի վրա:

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

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

Գեղ	Գեղ
Ամիկացին	Լինկոմիցին
Ամպիցիլին	Ռիֆամպիցին
Բենզիլպենիցիլին	Ստրեպտոմիցին
Գենտամիցին	Տետրացիկլին
Կամամիցին	Յեֆազոլին
Կարբենիցիլին	Յեֆալեքսին
Մեզլոցիլին	Յեֆալերազոն
Լևոմիցետին	

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

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

○ *Պտղի օրգանիզմում նյութափոխանակային ֆերմենտների րեղաբաշխումը և ակտիվությունը*

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

Դեղ	Մետաբոլիզմի մեխանիզմը
Ամիդոպիրին	N-դեմեթիլացում
Ամինազին	Նույնը
Հեքսոբարբիտալ	Հիդրօքսիլացում
Դեզմեթիլմիպրամին	Արոմատիկ հիդրօքսիլացում
Դիազեպամ	Օքսիլացում
Դիֆենհիդրանտոլին	Արոմատիկ հիդրօքսիլացում
Կարբամազեպին	Էպօքսիլացում
Լևոմիցետին	Կոնյուգացիա գլյուկուրոնաթթվի հետ
Սալիցիլատներ	Կոնյուգացիա գլիցինի հետ
Տեստոստերոն	Հիդրօքսիլացում

Էստրոգեններ	Կոնյուգացիա ծծմբական թթվի հետ
Էթիմորֆին	N-դեմեթիլացում

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

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

Այսպիսով՝

- Դեղերի մեծ մասը հեշտությամբ անցնում են ընկերքով, ինչը պահանջում է հղիության ընթացքում դրանց ընդունման սահմանափակում:
- Ընկերքի նյութափոխանակային ակտիվությունը մեծանում է հղիության ժամկետի աճին զուգընթաց:
- Ամնիոտիկ հեղուկն ազդում է դեղանյութերի բաշխման ծավալի վրա՝ նպաստելով որոշ դեղերի դուրսբերման ժամանակի ավելացմանը:
- Պտղի ամենաակտիվ նյութափոխանակության օրգանը մակերիկամներն են:

- *Կրծքով կերակրման ընթացքում դեղերի օգտագործման առանձնահատկությունները, լակտացիայի ընթացքում դեղերի դեղակիներիկան որոշող գործոնները*

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

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

Ֆերմենտներ, որը կարող է հանգեցնել դրանց արտազատման արագության մեծացմանը:

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

Դեպի մոր կաթ դեղերի անցումը որոշվում է հետևյալ գործոններով.

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

Այսպիսով՝

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

4.6. Դեղանյութերի դեղակինետիկան գիրության ժամանակ

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

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

Գիրությունն ազդում է դեղակինետիկան բնութագրող հետևյալ մեծությունների վրա.

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

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

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

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

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

Ալյուսակ 35. Օրգանիզմի զանգվածի պարամետրերի կախվածությունը սեռից և սպորտով զբաղվելուց

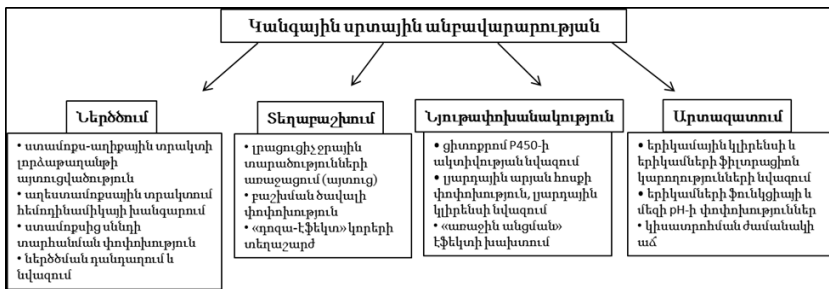
Հարկ է նշել, որ միայն վերջին տարիներին է հետաքրքրություն նկատվում գիրության դեպքում դեղերի դեղակլինետիկայի ուսումնասիրման նկատմամբ: Ցանկալի է հուսալ, որ այս ոլորտում հետազոտությունները հնարավորություն կտան առաջարկություններ մշակել բուժումները կարգավորելու համար՝ հաշվի առնելով հիվանդների քաշը:

4.7. Գեղանյութերի դեղակինետիկան կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ

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

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

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



Նկար 23. Սրտային անբավարարության ազդեցությունը դեղերի դեղակինետիկայի վրա

- *ԿՍԱ-ի ազդեցությունը ստամոքս-աղիքային համակարգի պարբեր մասերից դեղերի ներծծման վրա*

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

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

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

- ✓ *լորձաթաղանթի ալյուրը,*
- ✓ *էպիթելային արյան հոսքի նվազումը,*
- ✓ *սպլանխիկ (ներքին օրգանների) անոթասեղմումը:*

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

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

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

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

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

○ *Լյարդային նյութափոխանակության փոփոխությունները ԿՍԱ-ի ժամանակ*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ նկատվում է նաև խողովակային ռեաբսորբցիայի աճ:

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

○ *Դեղերի բաշխման ծավալի նվազում ԿՍԱ-ի ժամանակ*

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

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

❖ *Կիսատրոհման ժամանակի փոփոխությունը ԿՍԱ-ի դեպքում*

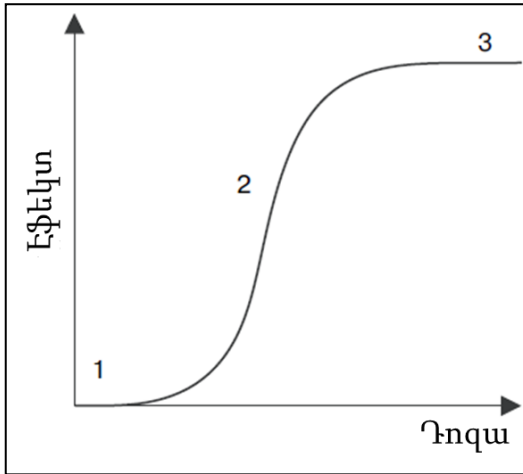
Կիսատրոհման պարբերությունը ուղիղ համեմատական է բաշխման ծավալին և հակադարձ համեմատական կլիրենսին:

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

○ *Միզամուղների դեղակինետիկայի առանձնահատկությունները ԿՍԱ-ի դեպքում*

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

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



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

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

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

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

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

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

ԱՓՖ արգելակիչների ղեղակիներով կայի առանձնահատկությունները ԿՍԱ-ի ժամանակ:

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

Սրտի անբավարարության դեպքում առանձին ԱՓՖ արգելակիչների ղեղակիներով կայի առանձնահատկությունները ներկայացված են Աղյուսակ 36-ում:

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

Աղյուսակ 36. Սրտային անբավարարության ազդեցությունը որոշ ԱՓՖ արգելակիչների ղեղակիներով կայի վրա

Դեղանյութերի դեղակինետիկայի վրա սրտի անբավարարության ազդեցության վերաբերյալ ամփոփ տվյալները ներկայացված են Աղյուսակ 37-ում:

Դոզան ճշգրտելու կարիք չկա	Անհրաժեշտ է մեծացնել դոզան	Անհրաժեշտ է դոզայի կրճատում
Ալոպուրինոլ	Բումետամիդ	Կապտոպրիլ
Բիստպրոլոլ*	Հիդրալազին	Ամիոդարոն*(ծախ փորոքի ֆունկցիայի նվազման դեպքում)
Վասարտան	Ֆուրոսեմիդ	Լիզինոպրիլ
Դիգոքսին		Լիդոկաին
Կարվեդիլոլ*		Նիտրոգլիցերին
Կվինապրիլ (պահպանված երկամային ֆունկցիայի դեպքում)		Նովոկաինամիդ**
Լոսարտան		Պերինդոպրիլ
Մետոպրոլոլ***		Պրազոսին
Նիֆեդիպին		Թեոֆիլին***
Ռամիպրիլ		Տոկաինիդ
Տերագոսին		Ցիլազապրիլ (երկարաժամկետ կիրառման դեպքում)
Տոբետմիդ		Ֆելոդիպին
Ֆոզինոպրիլ		Ֆելիկաինիդ***
		Խինիդին

Աղյուսակ 37. Սրտային անբավարարության ազդեցությունը դեղերի դոզավորման ռեժիմների վրա

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

** - Պահանջվում է QT միջակայքի մշտադիտարկում, և ցանկալի է անցկացնել քերասկտիկ դեղային մշտադիտարկում:

*** - Պահանջվում է քերասկտիկ դեղային մշտադիտարկման անցկացում:

Այսպիսով՝

- Սրտային անբավարարությունը կարող է զգալիորեն ազդել դեղերի դեղակինետիկայի վրա:

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

4.8. Դեղանյութերի դեղակինետիկան լյարդային անբավարարության ժամանակ

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

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

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

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

Աղյուսակ 38. Լյարդի հիվանդությունների ժամանակ հեպատոցիրոզների կողմից էքստրակցիայի բարձր աստիճանով դեղերի կենսամատչելիության և կլիրենայի փոփոխությունները

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

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

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

Անհրաժեշտ է դոզայի կրճատում	Դոզայի կրճատումն անհրաժեշտ է միայն լյարդի ծանր ախտահարումների ժամանակ	Դոզայի փոփոխություն չի պահանջվում
Ալյուրոգլան	Ամփարիպաիլին	Ազոթեոնամ
Ամինոբարբիտալ	Բիսոպրոլոլ	Ամիկացին
Վալպրոյաթթու	Բրուֆեն	Ամպիցիլին
Վանկոմիցին	Դիգիտոքսին	Ատենոլոլ
Վերապամիլ	Իզոնիազիդ	Ացետիլսալիցիլաթթու
Հեքսոբարբիտալ	Մետրոնիդազոլ	Բումետանիդ
Դիազեպամ	Պեֆլոքսասին	Գեմտամիցին
Կլոնազեպամ	Պրոպրանոլոլ	Հեպարին
Լաբետոլոլ	Սպիրոնոլակտոն	Դիգոքսին
Լիդոկաին (որպես հակաառիթմիկ դեղ)	Տրիամտերեն	Իզոսորբիտոլինիտրատ
Լորկաինոլ	Ֆեմոբարբիտալ	Կարբենիցիլին
Մեզլոցիլին	Ցեֆապերազոն	Կլինդամիցին
Մեքսիտիլ	Ցեֆոտաքսիմ	Լորազեպամ
Մեթիլդիգոքսին	Յիկլոսպորին	Մեթադոն
Մետոպրոլոլ	Յիմետիդին	Մեֆեմամինաթթու
Միդազոլամ		Մորֆին
Նապրոքսեն		Նորֆլոքսացին
Նիկարդիպին		Օքսազեպամ
Նիմոդիպին		Պարացետամոլ
Նիֆեդիպին		Պրեդնիզոլոն
Նաֆցիլին		Պրիմիդոն
Պենտազոցին		Ռանիտիդին
Պետադին		Թիոպենտալ
Ռիֆամպիցին		Տոկայնիդ
Թեոֆիլին		Ֆենտանիլ
Տեստոստերոն		Ֆենիլբուտազոն
Զլորամֆենիկոլ		Ֆուրոսեմիդ

Քլորոլիագեպօքսիդ		Յեֆտազիդիմ
Քլորպրոմազիդ		Յեֆտրիաքսոն
Ֆենիտոին		Յեֆուրոքսիմ
Յիկլոբարբիտալ		Էրիթրոմիցին
Յիկլոֆոսֆամիդ		

Աղյուսակ 39. *Լյարդային անբավարարության դեպքում դեղերի դոզավորման սկզբունքները*

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

○ *Լյարդի հիվանդությունների հիմնական կենսաքիմիական մարկերները*

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

Ցուցանիշ	ՄՀ միավորներ	Փոխարինման ենթակա միավորներ
<i>Շիճուկի ամինոտրանսֆերազներ</i>	8-40 Մճ/լ	-
• ալանինալին	5-30 Մճ/լ	-
• α-ամիլազ	3,3-8,9 մգ/(ս/լ)	-
• ասպարգինալին	մինչև 666 մմոլ/(ս/լ)	-
• γ- գլուտամիլտրանսֆերազ	մինչև 580 մմոլ/(ս/լ)* մինչև 800 մմոլ/(ս/լ)**	-
<i>Ընդհանուր սպիրակուցներ</i>	60-80 գ/լ	6-8 գ %
• ալբումին	35-55 գ/լ	3,5-5,5 գ%
• գլոբուլին	20-36 գ/լ	2,0-3,6 գ%
• ֆիբրինոգեն	2-6 գ/լ	0,2-0,6 գ%
<i>Ընդհանուր քիլոռութին</i>	3,5-19 մկմոլ/լ	0,2-1,2 մգ%
• ռուդակի	մինչև 7 մկմոլ/լ	մինչև 0,5 մգ%
• անուդակի	մինչև 12 մկմոլ/լ	մինչև 0,7 մգ%
Շիճուկի լակտատդեհիլ-րոգենազ	40-160 Մճ/լ	-
Սերոմուկոիդ	-	0,13-0,20 միավոր
Թիոլային թեստ	-	0-6 միավոր

* կանանց համար

** տղամարդկանց համար

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

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

Լյարդի հիվանդություններին ուղեկցող համախարանիշներ

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

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

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

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

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

○ *Դեղերի հեպատոտոքսիկ ազդեցությունը*

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

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

Այսպիսով, լյարդի հիվանդությունների դեպքում անհրաժեշտ է.

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

4.9. Դեղանյութերի դեղակինետիկան երիկամային անբավարարության ժամանակ

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

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

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

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

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

○ *Դեղերի դոզավորման փոփոխման ալգորիթմը երիկամային հիվանդությունների ժամանակ*

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

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

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

տղամարդկանց համար՝

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

կանանց համար՝

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

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

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

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

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

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

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

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

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

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

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

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

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

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

Աղյուսակ 41. *Մի շարք ախտաբանական վիճակների ազդեցությունը դեղանյութերի դեղակինետիկայի վրա*

Գլուխ 5. Դեղային փոխազդեցություններ

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

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

Դեղային փոխազդեցությունը կարող է բերել.

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

Սիներգիզմի արդյունքում կարող է լինել.

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

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

❖ *Դեղային փոխազդեցության թերապևտիկ նպատակահարմարությունը*

Դեղերի փոխազդեցությունները կարող են լինել.

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

- կողմնակի ազդեցությունների զարգացումը կանխարգելող:
2. *Թերապևտիկորեն ոչ նպատակահարմար՝*
- հիմնական էֆեկտը թուլացնող (անտագոնիզմ),
 - կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հավանականությունը մեծացնող:
- Ըստ կլինիկական նշանակության՝ առանձնացնում են չորս դասի դեղային փոխազդեցություններ:
- A և B դասերում դեղային փոխազդեցության առկայության դեպքում բուժումը որևէ ճշգրտում չի պահանջում:
 - C դասի դեղերի փոխազդեցության առկայության դեպքում դեղերի նշանակումը պետք է ճշգրտվի, և ցանկալի է իրականացնել թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկում:
 - Եթե դեղերի միջև նկատվում են D դասի փոխազդեցություններ, ապա **դրանց համարեղ նշանակումն անընդունելի է** (Աղյուսակ 42):

Դեղային փոխազդեցության կլինիկական նշանակությունը

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

D	Դեղորանյութերի նմանատիպ գուգակցումը չի կարելի օգտագործել՝ ծանր կողմնակի երևույթների զարգացման ռիսկի կամ բուժական անարդյունավետության պատճառով:	Տրիամտերեն+ • Ինդոմետացին - կարող է զարգանալ սուր երիկամային անբավարարություն, • Կանդեսարտան, Լոզալտան - կա հիպերկալեմիայի զարգացման վտանգ, • Ռանիտիդին - հնարավոր է նվազեցնել Տրիամտերենի ներծծումը և միզամուղ ազդեցությունը:
----------	--	--

Աղյուսակ 42. *Դեղային փոխազդեցության կլինիկական նշանակությունը*

5.1. Դեղային փոխազդեցությունների տեսակները

Կան դեղային փոխազդեցության հետևյալ տեսակները.

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

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

▪ *Դեղագործական* դեղային փոխազդեցություններ

Դեղագործական դեղային փոխազդեցությունների ռեակցիաների մեծ մասը կանխատեսելի է:

Դրանցից կարելի է խուսափել՝ հաշվի առնելով, որ դեղերի մեծ մասը կա՛մ թույլ թթուներ են, կա՛մ թույլ հիմքեր, և մնան դեղերի միա- ժամանակյա ընդունումը հանգեցնում է նրանց փոխադարձ չեզոքաց- մանը:

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

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

Բարբիտուրատները, դիֆենինը, ֆենոթիազինները, ամֆոտերցի- նը, ֆուրոսեմիդը և B խմբի վիտամինները խորհուրդ չի տրվում խառ- նել այլ դեղերի լուծույթների հետ:

Աղյուսակ 43-ում ներկայացված են լուծույթներում դեղերի ան- համատեղելիության օրինակներ:

Դեղանյութ	Անհամատեղելիության	Պատճառ
Թիոպենտալ	Սուկամեթոնիում	Նստվածքի առաջացում
Դիազեպամ	Ինֆուզիոն հեղուկ	Նստվածքի առաջացում
Ֆենիտոին	Ինֆուզիոն հեղուկ	Նստվածքի առաջացում
Ինսուլին	Պրոտամին	Ինսուլինի ակտիվության նվազում
Հեպարին	Հիդրոկորտիզոն, Սիմպաթոմիմետիկ ամիններ Տետրացիկլիններ Ամինոգլիկոզիդներ	Հեպարինի ինակտիվացում Նստվածքի առաջացում Նստվածքի առաջացում Նստվածքի առաջացում
Կանամիցին	Հիդրոկորտիզոն	Կանամիցինի ապասկտի- վացում

Պենիցիլիններ	Հիդրոկորտիզոն Տետրացիկլիններ Գենտամիցին	Պենիցիլինների ինակտի- վացում Նստվածքի առաջացում Գենտամիցինի ինակտիվա- ցում
Կարբապենի- ցիլին	Կանամիցին Գենտամիցին	Կարբապենիցիլինի ինակ- տիվացում Գենտամիցինի ինակտիվա- ցում
Տետրացիկլին- ներ	Պենիցիլիններ, Սուլֆոնամիդ- ներ, Հիդրոկորտիզոն, Կալցի- ումի աղեր, Ցեֆալոսպորին- ներ, Նատրիումի բիկարբո- նատ	Նստվածքի առաջացում
Նովոկաինա- միդ	Ֆուրոսեմիդ	Նստվածքի առաջացում
Թիամին բրո- միդ	Ֆուրոսեմիդ	Նստվածքի առաջացում
Ցիանոկոբա- լամին	Ասկորբինաթթու, Նիկոտի- նաթթու, Ֆոլաթթու, Պիրիդոք- սին, Ռիբոֆլավին	Վիտամինների քայքայում
Ամինոֆիլին	Դիբազոլ	Վատ լուծվող միացություն- ների առաջացում

Աղյուսակ 43. *Դեղանյութերի անհամարեղելիությունն ինֆուզիոն լուծույթնե-
րում*

▪ **Դեղակինեզիկական դեղային փոխազդեցություններ**

○ **Փոխազդեցությունը ներծծման փուլում** (Աղյուսակ 44)

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

Ներծծման փուլում դեղերի փոխազդեցության հիմնական մե-
խանիզմները ներառում են՝

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

Դեղ 1	Դեղ 2	Փոխազդեցության արդյունք	Բացատրություն
Ատորվաստատին, Սիմվաստատին, Ռոզուվաստատին	Խոլեստիրա- մին, Խոլես- տիպոլ	Դեղ 1-ի էֆեկտի թուլացում	Դեղ 1-ի նշանա- կումը հնարավոր է դեղ 2-ի ընդունե- լուց ոչ շուտ, քան 3-4 ժամ հետո:
Վահանաձև գեղձի հորմոններ	Խոլեստիրա- մին, Խոլես- տիպոլ	Հորմոնների ազդե- ցության նվազեցում	Հորմոնների նշա- նակումը հնարա- վոր է դեղ 2-ի ըն- դունելուց ոչ շուտ, քան 6 ժամ հետո:
Վալպրոյաթթու	Խոլեստիրա- մին	Վալպրոյաթթվի ազդեցության նվա- զեցում	Վալպրոյաթթուն դեղ 2-ի ընդունու- մից ոչ շուտ, քան 3-4 ժամ հետո:
Լեդաթթուներ	Էստրոգեննե- րի ֆիբրատ- ներ	Լեդուց խոլեստերի- նի արտազատման ավելացում	Ամիրաժեշտ է վե- րահսկել արյան պլազմայում խո- լեստերինի պա- րունակությունը:
Պրոստագլանդին- ներ	Ֆենիլբրուտա- զոն	Թունավորության ավելացում	Այս համակցու- թյունից պետք է խուսափել:
Էմետիկներ	Նեյրոլեպ- տիկներ	Ազդեցություն կենտրոնական նյարդային համա- կարգի վրա	Դեղ 1-ի նշանա- կումը հնարավոր է դեղ 2-ի ընդունե- լուց ոչ շուտ, քան 3-4 ժամ հետո:

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

Աղյուսակ 44. *Դեղային որոշ փոխազդեցություններ ներծծման փուլում*

Այսպիսով՝

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

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

○ *Փոխազդեցությունը բաշխման փուլում*

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

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

Դեղ 1	Դեղ 2	Փոխազդեցության արդյունք
Ինդոմետացին, Կլո- ֆիբրատ, Օբսիֆե- նիլբուտազոն, Սալի- ցիլատներ, Ֆենիլ- բուտազոն	Վարֆարին Ֆենիտոին	Պրեպարատ 2-ի դուրսմղում արյան սպիտակուցների հետ կոմպլեքսից, դրանց ազատ ֆրակցիայի ավելացում
Խիմիդին	Դիգոքսին	Արյան մեջ Դիգոքսինի կոն- ցենտրացիայի բարձրացում
Կոֆեին Ամինոֆիլին	Պենիցիլիններ	Պրեպարատ 2-ի համար արյու- նատուլեդային պատմեշի թա- փանցելիության բարձրացում
Պրոբենեցիլ	Ամոքսիցիլին	Նույնը

Աղյուսակ 45. Դեղային փոխազդեցության օրինակներ բաշխման փուլում

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

Կապված դեղա- նյութ	Դուրս մղող դեղա- նյութ	Փոխազդեցության արդյունք
Բիլիրուբին	Սուլֆոնամիդներ Վի- տամին K	Դեղնախտ
Տոլբուտամիդ	Սալիցիլատներ Ֆե- նիլբուտազոն	Հիպոգլիկեմիա
Մետոտրեքսատ	Սալիցիլատներ Սուլ- ֆոնամիդներ	Ագրանուլոցիտոզ
Թիոպենտալ	Սուլֆոնամիդներ	Անզգայացման երկարացում
Վարֆարին	Սալիցիլատներ Կլո- ֆիբրատ	Արյունազեղումներ

Աղյուսակ 46. Դեղային փոխազդեցություններ, որոնք կապված են արյան փո-
խադրող համակարգերի կապման տեղի հետ մրցակցության հետ:

○ *Փոխազդեցություն մեկտարբույթի և արտագաղտման փուլերում*

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

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

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

Ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչներ	Ռիֆամպիցին	Հղիություն
Պրեդնիզոլոն	Բարբիտուրատներ	Ստերոիդների մակարդակի նվազում
Խիմիդին	Բարբիտուրատներ	Խիմիդինի մակարդակի նվազում

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

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

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

Դեղանյութ	Մրցակցող դեղանյութ	Փոխազդեցության արդյունք
Պենիցիլին	Պրոբենիցիլ	Արյան պլազմայում պենիցիլինի կոնցենտրացիայի բարձրացում
Մետոտրեքսատ	Սալիցիլատներ, Սուլֆոնամիդներ	Ոսկրերի աճի դանդաղում
Բ-Լակտամային հակաբիոտիկներ	Ֆուրոսեմիդ	Բ-Լակտամային հակաբիոտիկների կոնցենտրացիայի և կիսատրոհման ժամանակի աճ
Սալիցիլատներ	Պրոբենիցիլ	Սալիցիլատային բուժանվողում
Ինդոմետացին	Պրոբենիցիլ	Ինդոմետացինային բուժանվողում
Լիթիում	Թիազիդային միզամուղներ	Լիթիումով բուժանվողում
Քլորպրոպամիդ	Ֆենիլբրուտազոն	Հիպոգլիկեմիա
Դիգոքսին	Սալիբոնոլակտոն	Արյան պլազմայում դիգոքսինի կոնցենտրացիայի բարձրացում

Աղյուսակ 48. *Դեղանյութերի փոխազդեցությունը՝ կապված խողովակային տրանսպորտի հետ*

▪ **Դեղադինամիկական դեղային փոխազդեցության**

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

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

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

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

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

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

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

Այսպիսով՝

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

5.2. Դեղերի փոխազդեցությունը սննդի, էթանոլի և նիկոտինի հետ

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

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունը ներծծման փուլի խոթորության հետևանքով*

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

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

Դանդաղեցում	Ազդեցության բացակայություն	Թուլացում	Ուժեղացում
Ամոքսիցիլին	Գլիբեռնկլամիդ	Տետրացիկլիններ	Հիդրալազին
Ացետիլսալիցիլաթթու	Նիտրազեպամ Օքսազեպամ	Ֆենացետին	Հիպոթիազիդ
Բուժետանիդ	Պրեդնիզոլոն		Գրիզեոֆուլվին
Դիգոքսին	Զլորալոպամիդ		Դիֆենին

Նխորտորբիդ	Թեոֆիլին		Կարբամազեպին
Ցեֆալոսպորիններ	Իսոնիազոլ		Լաբետալոլ
Նխորոֆուրաններ	Կետոկոնազոլ		Լիքիումի ադ
Սուլֆոնամիդներ	Լեվոդոպա		Մետոպրոլոլ
Ֆենոբարբիտալ	Պեմիցիլիններ		Պրոպրանոլոլ
Ֆուրոսեմիդ	Ռիֆամպիցին		Սալիլոնոլակտոն
Ֆենացետին	Սոտալոլ		Էրիթրոմիցին
	Սուլֆալեն		
	Թեոֆիլին		

Աղյուսակ 50. *Սննդի ազդեցությունը դեղերի ներծծման վրա*

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

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

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

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

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունը բաշխման փոփոխության հետևանքով*

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

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունը նյութափոխանակության փոփոխության հետևանքով*

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

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

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

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

- *Սննդի և դեղերի փոխազդեցությունն արտազայրման փոփոխության հետևանքով:*

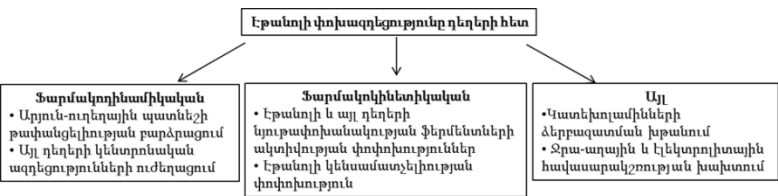
Սննդում աղի հավելյալ քանակությունը նպաստում է օրգանիզմից լիթիումի արտազատման ուժգնացմանը, իսկ անբավարարությունը՝ օրգանիզմում լիթիումի պահմանը:

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

- Էթիլ սալիրատը քսենոբիոտիկ է, որը կարող է դանդաղեցնել

կամ արագացնել այլ դեղերի նյութափոխանակությունը (Նկար 25): Էթանոլի բիոտրանսֆորմացիան կարող է մոդուլացվել դեղանյութերի ազդեցության տակ: Էթիլանոլը կարող է մեծացնել արյունատու-դային պատմեշի թափանցելիությունը և մեծացնել դեղերի կենտրո-նական ազդեցությունը:

Դեղանյութերի հետ ալկոհոլի նման փոխազդեցության արդյուն-քում մեծանում է թունավորման և կողմնակի ազդեցությունների զար-գացման հավանականությունը:



Նկար 25. Դեղերի հետ էթանոլի փոխազդեցության սխեմա

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

Դեղ	Փոխազդեցության արդյունք
Իմիպրամին, Կլոմիպրամին, Ֆլուվոքսամին, Տրագոլոն, Դեզիպրամին, Տրիմիպրամին, Մեքսիլետին	Դեղերի լյարդային նյութափոխանակու-թյան արագության մեծացում, արյան պլազմայում դրանց կոնցենտրացիայի նվազում և բուժական ազդեցության թուլա-ցում
Ամիտրիպատիլին, Նորտրիպատիլին	Մի շարք ծխողների մոտ նկատվում է արյան պլազմայում դեղերի կոնցենտրա-ցիայի նվազում:
Թիոթիքսեն, Ֆլուֆենազիդ, Հալոպերիդոլ, Օլանգապին, Ալպրոպոլամ, Լորազեպամ, Օքսազեպամ, Դիազեպամ	Դեղերի կլիրենսի մեծացում, դրանց բու-ժական արդյունավետության նվազեցում
Քլոպրոմազիդ, Բենզոդիազե-պիններ	Արյան պլազմայում դեղերի կոնցենտրա-ցիայի նվազում առանց մշանակալի կլինի-կական ազդեցության

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

Աղյուսակ 51. *Դեղանյութերի փոխազդեցությունը միկոպինի հետ*

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

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

❖ **Գլխի համառոտ ամփոփում**

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

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

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

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

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

Գլուխ 6. Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցություններ

6.1. Կողմնակի ազդեցությունների դասակարգում

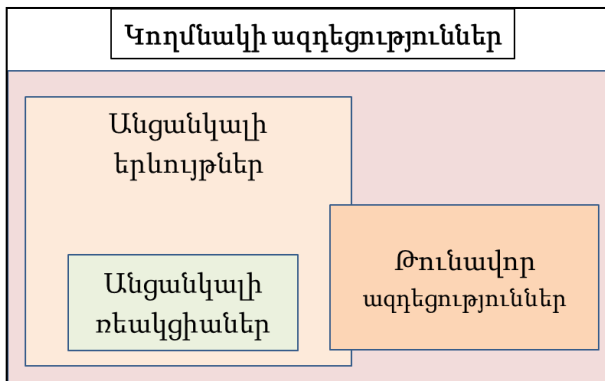
Դեղային բուժման անվտանգությունը ժամանակակից բժշկության հրատապ խնդիրներից է:

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

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

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

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



Նկար 26. Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցությունների հետ կապված հասկացությունների սահմանազարման սխեմա

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

Կողմնակի ազդեցությունը կարող է լինել՝

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

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

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

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

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

Անցանկալի երևույթների և դեղանյութի ընդունման միջև կապը կարող է հաստատվել մասնատված փաստերով.

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

Դեղանյութերից առաջացած լուրջ անցանկալի ռեակցիաներն են.

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

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

Թունավոր ազդեցությունները ներառում են մասնադեղի սովորական չափաբաժինների օգտագործումն այն հիվանդների կողմից,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A Տեսակ	✓ <i>Թունավորություն՝</i> կապված դեղանյութերի գերդոզավորման հետ (օրինակ՝ Պարացետամոլի բարձր դոզաների հեպատոտոքսիկությունը), ✓ <i>երկրորդական կողմնակի ազդեցություններ</i> (օրինակ՝ հակաևիստամինային դեղերի սեդատիվ ազդեցությունը), ✓ <i>երկրորդային կողմնակի ազդեցություններ</i> (օրինակ՝ դիսբակտերիոզը՝ հակաբիոտիկներ օգտագործելիս), ✓ <i>թունայնություն, որը կապված է դեղային փոխազդեցությունների հետ</i> (օրինակ՝ Թեոֆիլինի շիճուկային կոնցենտրացիայի աճ և թունավոր երևույթների զարգացում, երբ միաժամանակ կիրառվում է Էրիթրոմիցինի հետ):
-----------------------	--

B Տեսակ	✓ <i>Դեղային անրանեխություն</i> ✓ <i>Իդիոսինկրազիա</i> ✓ <i>Գերզգայունություն (իմունաբանական)</i> ✓ <i>Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաներ (ոչ իմունաբանական)</i>
C Տեսակ	✓ <i>Թմրամոլություն</i> ✓ <i>Հանման համախարանիչ (ոփկոշետ)</i> ✓ <i>Հանդուրժողականություն (տոլեռանտություն)</i>
D Տեսակ	✓ <i>Քաղցկեղածին ազդեցություն</i> ✓ <i>Մուրագեն ազդեցություն</i> ✓ <i>Տերատոգեն ազդեցություն</i>

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

❖ **A Տեսակի ռեակցիաներ**

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

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

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

ըր՝ շագանակագեղձի աղեւնոմա ունեցող տղամարդկանց մոտ:

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

Ամենից հաճախ այս ռեակցիաները զարգանում են հետևյալ խմբերի դեղեր կիրառելիս.

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

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

○ *Թունավորում, որը կապված է դեղերի գերդոզավորման հետ:*

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

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

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

Սովորաբար կապված են դեղանյութերի ընտրողականության բացակայության հետ:

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

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

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

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

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

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

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

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

❖ **B Տեսակի ռեակցիաներ**

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

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

Կարող է դիտվել ցանկացած դեղի նկատմամբ անհատական անհանդուրժողականություն:

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

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

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

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

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

Մեթիենոզոլոնոնեոլոկտազի անբավարարությունը նիտրատներով բուժման դեպքում հանգեցնում է մետհեմոզոլոնեմիայի:

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

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

Դեղերի նկատմամբ գերզգայունության ռեակցիաների տեսակները

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Զարգացման մեխանիզմը կապված է մեծ քանակությամբ *հիս-տամինի* արտազատման հետ, որն առաջացնում է ծայրամասային անոթային դիմադրության նվազում՝ հանգեցնելով զարկերակային ճնշման հարաճուն նվազման, բրոնխոսպազմի, բրոնխների լորձա-թաղանթի այտուցվածության և խիտ բրոնխային սեկրեցիայի, ինչը հանգեցնում է ասթմայի նուպայի զարգացմանը:

- *Արյունաթար համակարգում հանդիպող ալերգիկ ռեակցիա-ները ներառում են.*

- ✓ *Ալլաուրիկ անեմիա*, որը կարող է զարգանալ β-լակտա-մային հակաբիոտիկների կիրառումից,
- ✓ *Հեմոլիտիկ անեմիա*, որը նկատվում է պենիցիլինների, դիկլո-ֆենակի կիրառումից,
- ✓ *Թրոմբոցիտոպենիա*, որը հազվադեպ է զարգանում ալերգիկ մեխանիզմով դեղանյութերի կիրառումից,
- ✓ *Ագրանուլոցիտոզ*, որը առավել հաճախ զարգանում է ամի-դոպիրինի (ներկայումս արգելված է արտադրությունը աշ-խարհի շատ երկրներում) կրգապինի կիրառումից,
- ✓ *Նեյտրոպենիան* ագրանուլոցիտոզի հատուկ դեպք է, որը նկատվում է, օրինակ, ամիդոպիրին օգտագործելիս:

- *Հեպատոտոքսիկությունը* նկատվում է իմունոգլոբուլինների կամ T-բջջների կողմից առաջացած լյարդի հյուսվածքի միջնորդա-վորված վնասման պատճառով: Սրանով ալերգիկ հեպատոտոքսի-կությունը տարբերվում է թունավոր հեպատոտոքսիկությունից, որը

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

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

Գործոններ, որոնք որոշում են գերզգայունության ռեակցիաների զարգացման նախարրամադրվածությունը.

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

- *Սեռ* – կանանց մոտ ավելի հաճախ են զարգանում ալերգիկ ռեակցիաներ, քան տղամարդկանց մոտ:

- *Հորմոնալին ֆոն* - վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ ալերգիկ ռեակցիաները զարգանում են ավելի հաճախ, քան այլ տարիքային խմբերում: Հղիության ընթացքում ալերգիայի զարգացման հավանականությունն ավելի քիչ է, քան հղիության բացակայության դեպքում: Գերզգայունության ռեակցիաները ավելի հաճախ զարգանում են վահանաձև գեղձի հիպերֆունկցիա ունեցող մարդկանց մոտ, քան մորմալ գործող գեղձի կամ դրա հիպոֆունկցիա ունեցող անձանց մոտ: Գլյուկոկորտիկոիդների և կատեխոլամինների բարձր կոնցենտրացիաները նպաստում են I-III տիպի ալերգիկ ռեակցիաների, իսկ դրանց անբավարարությանը՝ IV տիպի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացմանը:

- *T-հեղպերների վիճակ* - T-հեղպերները հիմնական բջիջներն են, որոնք որոշում են իմունային պատասխանների զարգացման ուղիությունը: Գոյություն ունեն երկու տեսակի T-հեղպերներ:

Առաջին տեսակի T-հեղպերներ, որոնք արտադրում են γ -ինտերֆերոն, ուռուցքի նեկրոզի գործոն (TNF- α), IL-2 և միջնորդավորում են *բջջային իմունային պատասխանը* (ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտների ակտիվացում, IV տիպի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացում):

Սա նկատվում է *հիպերցինկեմիայի և մակերիկամների հիպոֆունկցիայի* ժամանակ:

Երկրորդ տեսակի T-հեղաերներ, որոնք արտադրում են ինտերլեյկին-4, 10, 12 (IL-4, 10, 12) և առաջացնում են *հումորալ իմունիտետի ակտիվացում* (հակամարմինների արտադրություն, I-III տիպի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացման նախատրամադրվածություն): Սա նկատվում է *հիպոցինկեմիայի և մակերիկամների հիպերֆունկցիայի* ժամանակ (ներառյալ սթրեսի պատճառով):

○ *Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաներ*

Կլինիկական առումով կեղծ ալերգիկ ռեակցիաներն ընթանում են նույն կերպ, ինչ ալերգիկ ռեակցիաները, սակայն դրանցից տարբերվում են զարգացման մեխանիզմով: Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաները *չունեն իմունաբանական փուլ և* սկսվում են ախտաքիմիական փուլից:

Կեղծ ալերգիկ ռեակցիաների հիմնական պատճառներն են.

- ✓ հիստամինի և նրա անալոգների ավելցուկային ձերբագատումը,
- ✓ հիստամինի արտազատում պարատ բջիջներից և բազոֆիլներից,
- ✓ հիստամինի ինակտիվացման խանգարումները - նկատվում է հիպոալբումինեմիայի, էոզինոպենիայի, լյարդի հիվանդությունների ժամանակ: Նաև որոշ դեղանյութեր (ՈՍՀԲ, լեյկոտրիեններ) կարող են արգելակել հիստամինի նյութափոխանակությունը:
- ✓ Թիրախային բջիջների վրա դեղերի ուղղակի ազդեցությունը (հակամալարիայի դեղերը և սուլֆոնամիդները կարող են առաջացնել հեմոլիզ, միտոքոնդրիանները՝ թոքաբորբ, նոսր կալիմամիդը՝ գայլախտանման համախտանիշ և այլն):

❖ **C Տեսակի ռեակցիաները** զարգանում են դեղերի երկարատև կիրառման դեպքում, սովորաբար դրսևորվում են դեղային կայունության և/կամ կախյալության զարգացումով:

• Դեղային կայունություն կարելի է գնահատել այն դեպքերում, երբ դեղի ազդեցությունը չի վերականգնվում դեղաչափի մեծա-

ցումով, կամ էլ դեղի այնպիսի դեղաչափ կիրառելիս, որը սովորաբար դրսևորում է անցանկալի և վտանգավոր անբարենպաստ ազդեցություններ:

- Դեղային կախյալությունը բնորոշվում է հոգեֆիզիկական այնպիսի վիճակով, երբ անհրաժեշտություն է առաջանում դեղը մշտապես կամ պարբերաբար կիրառելու՝ դեղի ազդեցությունը զգալու, երբեմն էլ դեղի կիրառման դադարեցումով պայմանավորված անցանկալի ախտանշաններից խուսափելու նպատակով:

- Որոշ դեպքերում դեղային կախվածությունն ուղեկցվում է հանդուրժողականությամբ (տոլեռանտություն), այսինքն՝ դեղի ազդեցության թուլացում կամ բացակայություն, երբ այն կրկնակի է ներմուծվում:

Հանդուրժողականության ծայրահեղ դեպք է տախիֆիլաքսիան:

Դեղային կախվածությունը մի վիճակ է, որն ուղեկցվում է դեղանյութի կրկնակի ընդունման պահանջի հետ՝ դեղանյութի համման ախտանիշները վերացնելու համար (աբստինենցիայի համախտանիշ):

Ամենից հաճախ դեղային կախվածություն առաջացնում են.

- *Թմրաբեր ցավազրկողները*՝ մորֆին, տրիմեպերիդին, հերոին և այլն:

- *Հիպնոսացնող և հանգստացնող միջոցները*՝ էտամինալ, բարբիտուրատներ, մեպրոբամատ, բենզոդիազեպիններ:

- *Կենդրոնական նյարդային համակարգի խթանիչները և հալյուցինոգենները*՝ ֆենամին, պերվիտին, մեսկալին և այլն:

- *Բուսական պսորաստրուկները*՝ ափիոն, կոկաին և այլն:

Սպորտում երբեմն օգտագործում են դոպինգ դեղեր: Վերջիններս երկարատև օգտագործման դեպքում առաջացնում են դեղային կախվածություն, իսկ դրանց համման դեպքում՝ զարգանում է ռիկոշետ սինդրոմ:

Տարբերում են դեղային կախվածության հոգեկան և ֆիզիկական ձևեր:

Հոգեկան կախվածություն - հոգեբանական անկարողությունն է առանց դեղանյութի: Սովորաբար ուղեկցվում է տրամադրության անկմամբ, անինքնավստահության, անհարմարության, անհանգստության, վախի զգացողությամբ:

Այս դեպքում դեղի կրկնակի ընդունումը հանգեցնում է էյֆորիայի: Ամենից հաճախ դեղային կախվածությունը սկսում է զարգանալ հոգեկան կախվածությամբ:

Ֆիզիկական կախվածություն - ֆիզիկական անկարողությունն է՝ առանց դեղանյութի: Սովորաբար ուղեկցվում է հանման համախտանիշով՝ ցնցում, անքնություն, առատ թքա- և արցունքահոսություն, հոդացավեր, սրտխփոց, առիթմիա, արյան ճնշման փոփոխություններ և այլ սոմատիկ և ինքնավար ախտանիշներ: Բացի այդ, խանգարվում է հոգեկան գործունեությունը՝ կարող է զարգանալ ագրեսիա կամ ապատիա, վախ, կարոտ, անհանգստություն, դեպրեսիա և այլն:

Կան դեղանյութերից կախվածության հետևյալ տեսակները.

- *Թունամոլություն* (տոքսիկոմանիա) - հոգեակտիվ նյութերի նկատմամբ փափագի ավելացում (հոգեմիմետիկների նկատմամբ):
- *Թմրամոլություն* – թունամոլություն թմրամիջոցների նկատմամբ (թմրաբեր ցավազրկողներ, բարբիտուրատներ, էֆեդրինի ածանցյալներ):

○ *Հանման համախտանիշ* (աբստինենտային, ռիկոշետ համախտանիշ)

Դեղային կախվածությունը հանման համախտանիշի մասնավոր դեպք է, որը բնութագրվում է բարդ երևույթներով, որոնք առաջանում են դեղի կտրուկ դադարեցումից հետո: Սովորաբար հանման համախտանիշից կարելի է խուսափել՝ աստիճանաբար նվազեցնելով դեղերի դեղաչափը: Ամենից հաճախ հանման համախտանիշ զարգանում է հետևյալ խմբերի դեղերի կիրառման դեպքում.

- ✓ հորմոնալ դեղեր՝ գլյուկոկորտիկոիդներ և այլն,
- ✓ հակահիպերտոնիկ դեղեր՝ կլոնիդին,
- ✓ հակահեղձուկային դեղեր - β -ադրենոպաշարիչներ,
- ✓ բարբիտուրատներ,
- ✓ բենզոդիազեպիններ,
- ✓ անուղղակի հակակոագուլյանտներ՝ վարֆարին և այլն,
- ✓ H₂-հիստամինային պաշարիչներ՝ ցիմետիդին և այլն:

Որոշ դեպքերում դեղանյութերից կախվածությունը հանգեցնում է տոլերանտության (հանդուրժողականության) զարգացմանը՝ *դեղանյութի ազդեցության թուլացումը կրկնակի ընդունման դեպքում*: Արագ զարգացող տոլերանտությունը կոչվում է *տրախիֆիլաքսիա*:

Որոշ դեղեր օգտագործելիս (հակահիպերտենզիվ, ցավազրկողներ, լուծողականներ և այլն) դրանց արդյունավետությունը կարող է նվազել և զարգանալ տոլերանտություն (հարմարողականություն):

Դեղանյութերի նկատմամբ տոլերանտությունը կարող է լինել *հարաբերական* կամ *բացարձակ*:

- *Հարաբերական տոլերանտությունը* սովորաբար զարգանում է, երբ փոխվում է դեղանյութի դեղակիմեստիկան (ներծծման նվազում, կենսաձևափոխման և արտազատման արագության մեծացում), ինչի հետևանքով դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում նվազում է:
- Դեղանյութի նկատմամբ *բացարձակ տոլերանտությունը* կապված չէ արյան պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի նվազման հետ, այլ բջջային մակարդակում դրա ազդեցության փոփոխության արդյունք է:

Օրինակ, բրոնխիալ ասթմայով հիվանդներին β_2 -ադրենոմիմետիկներով երկարատև բուժումը կարող է ուղեկցվել բրոնխալայնացնող ազդեցության նվազմամբ՝ բրոնխների β_2 -ադրենոռեկալիչների քանակի և զգայունության նվազման պատճառով:

❖ **D Տեսակի ռեակցիաները** հետաձգված անբարենպաստ ազդեցություններ են, որոնցից անձնացնում են հետևյալ տեսակները.

- *մուրազեցություն*, որը հանգեցնում է հիվանդի գեմոմի փոփոխության,
- *քաղցկեղածություն* (կանցեռոգեցություն), որը նպաստում է քաղցկեղի զարգացմանը (Աղյուսակ 55),
- *արատաճություն* (*լերապրոգեցություն*), որը հանգեցնում է պտղի անոմալիաների և հրեշաձմության զարգացմանը (Հավելված 5, Աղյուսակ 56):

Ուռուցք	Դեղեր
Հեպատոցելուլյար ադենոմա	Անաբոլիկ ստերոիդներ, հակաբեղմնավորիչներ
Ֆոկալ-հանգույցային հիպերպլազիա	Հակաբեղմնավորիչներ
Հեպատոցելուլյար կարցինոմա	Հակաբեղմնավորիչներ, անաբոլիկ ստերոիդներ, մետոտրեքսատ, անդրոգեններ
Էնդոմետրիումի նորագոյացություններ	Կոնյուգացված էստրոգեններ
Վահանաձև գեղձի ուռուցքներ	Յոդի իզոտոպներ

Աղյուսակ 55. *Դեղերի օրինակներ, որոնք կարող են ուռուցքի զարգացման պարանառ դառնալ:*

❖ Գլխի համառոտ ամփոփում

Դեղանյութերի օգտագործման ընթացքում անբարենպաստ ռեակցիաների առկայությունը նվազեցնում է բուժման արդյունավետությունը և որոշ դեպքերում պահանջում է դրա չեղարկում կամ ուղղում:

Անցանկալի ռեակցիաները կարող են դիտվել ցանկացած օրգանի կամ օրգան համակարգի կողմից: Որոշ դեպքերում դրանք չեն պահանջում որևէ արտաքին միջամտություն և միայն որոշակի անհանգստություն են պատճառում հիվանդին՝ նվազեցնելով բուժման արդյունավետությունը և վատթարացնելով հիվանդի կյանքի որակը: Այլ դեպքերում անհրաժեշտ է անցանկալի ռեակցիաների շարունակական մշտադիտարկում, որպեսզի դրանք չափից ավելի չդառնան: Եվ վերջապես, կան անցանկալի ռեակցիաներ, որոնք պահանջում են բուժման անհապաղ ճշգրտում:

Անցանկալի ռեակցիաները կարող են առաջանալ ցանկացած խմբի դեղերի օգտագործման դեպքում և դրանք զարգացման հավանականությունը մեծանում է դեղերի փոխազդեցության առկայության դեպքում (Տե՛ս Գլուխ 5):

Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցությունները նվազագույնի հասցնելու, իսկ բուժականը՝ առավելագույնի հասցնելու համար իրա-

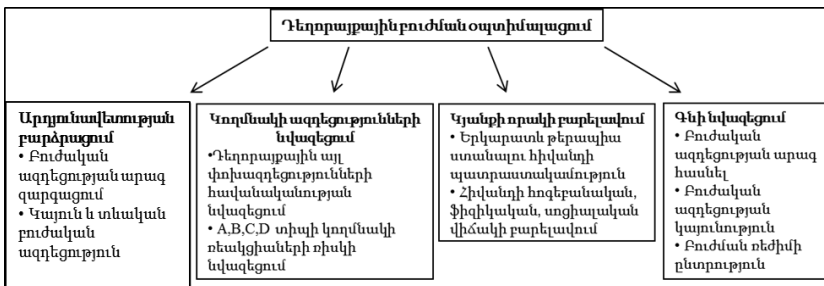
կանացվում է դեղային բուժման օպտիմալացում, որը քննարկված է հաջորդ գլխում:

Գլուխ 7. Դեղային բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացման սկզբունքները

*Բուժման արդյունավետությունը բարձրացնելու և կողմնակի ազդեցությունների քանակը նվազեցնելու նպատակով դեղերի ընդունման եղանակի և դեղաչափի ընտրությունը կոչվում է **բուժման օպտիմալացում**:*

○ Դեղային բուժման օպտիմալացումն իրականացվում է հետևյալ նպատակներով (Նկար 27).

- ✓ բուժման արդյունավետությունը բարձրացնելու,
- ✓ նվազեցնելու կողմնակի ազդեցությունների հավանականությունը,
- ✓ հիվանդների կյանքի որակի բարելավման,
- ✓ անցկացվող բուժման ծախսերի նվազեցման համար:



Նկար 27. Դեղային բուժման օպտիմալացման հիմնական նպատակները

Կախված բժշկի կողմից սահմանված նպատակներից՝ առանձնացնում են բուժման հետևյալ տեսակները.

- *Էթիոլոգիկ բուժում*՝ ուղղված հիվանդության պատճառի վերացմանը, օրինակ՝ վարակիչ հիվանդությունների դեպքում հակամանրէային միջոցների կամ բուժամոլոր նյութերով բուժամոլորման դեպքում՝ հակաբույյնների կիրառումը:

- *Պաթոգենների բուժում*՝ ուղղված հիվանդության զարգացման մեխանիզմների վերացմանը կամ ճնշմանը: Շատ դեղեր ունեն պաթոգենների ազդեցություն՝ հիպոտենզիվ, հակաառիթմիկ, հակաբորբոքային, անտագիո, հակադեպրեսիվ և այլն:
- *Միմպրոմապիկ բուժում*՝ ուղղված հիվանդության առանձին դրսևորումների վերացմանը կամ նվազեցմանը: Միմպրոմատիկ դեղերը ներառում են ցավազրկողներ, որոնք չեն ազդում հիվանդության պատճառի կամ մեխանիզմի վրա: Սակայն, որոշ դեպքերում (օրինակ՝ սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում) դրանք կարող են զգալիորեն ազդել պաթոլոգիական գործընթացի ընթացքի վրա՝ փաստորեն ունենալով պաթոգենների ազդեցություն:
- *Փոխարինող բուժում*՝ իրականացվում է բնական կենսաբանական ակտիվ նյութերի անբավարարության դեպքում: Փոխարինող բուժման միջոցները ներառում են ֆերմենտային պատրաստուկներ, հորմոններ և դրանց անալոգներ, վիտամիններ, որոնք, առանց հիվանդության պատճառները վերացնելու, կարող են երկար տարիներ ապահովել մարմնի բնականոն գործունեությունը: Օրինակ, ինսուլինի պատրաստուկները չեն ազդում ենթաստամոքսային գեղձի ինսուլինի արտադրության վրա, սակայն հիվանդի ողջ կյանքի ընթացքում մշտական ընդունման պայմաններում ապահովում են նրա մարմնում ածխաշրերի նորմալ նյութափոխանակությունը:
- *Կանխարգելիչ բուժում*՝ հիվանդությունների զարգացումը կանխելու համար: Կանխարգելիչ միջոցներ են որոշ հակավիրուսային, անտախանիչ միջոցները, պատվաստանյութերը, շիճուկները և այլն:

Բուժման դեղակիներին կապված օպորիմալացումը առավել նպաստակա հարմար է անցկացնել հետևյալ դեպքերում.

- Ծանր վիճակում գտնվող հիվանդների մոտ, երբ բուժական էֆեկտին հնարավոր է հասնել միայն դեղերի առավելագույն չափաբաժինների օգտագործմամբ: Այս դեպքում զգալիորեն

մեղանում է թերապևտիկ միջակայքը, և մեծանում է դեղերի կողմնակի ազդեցությունների հավանականությունը: Առաջին հերթին դա վերաբերում է ցիտոստատիկ դեղերին և հակա-բիոտիկներին:

- Սուր վիճակների վերացման ժամանակ: Այդ դեպքում դեղերը նախ նշանակվում են հարվածային (առավելագույն թույլատրելի) չափաբաժիններով, այնուհետև իրականացվում է երկարատև պահպանողական բուժում: Այսպիսի դեղերից են՝ սրտային գլիկոզիդները, բրոնխոլայնացնողները, հորմոնները, հակացնցումայինները:
- Դեղեր, որոնց գերդոզավորումը ուղեկցվում է կենսական կենտրոնների՝ անոթաշարժ և շնչառական (ընդհանուր անզգայացման միջոցներ), արգելակմամբ:
- Եթե անհրաժեշտություն կա դեղորայքի երկարատև ընդունման, հատկապես ծանր օրգանական հիվանդությունների ֆոնին: Հարկ է նշել, որ դեղերի երկարատև ընդունումը կարող է հանգեցնել դրանց կենսաձևափոխության փոփոխության և օրգանիզմում դեղերի և դրանց մետաբոլիտների կուտակման: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել հակահիպերտենզիվ, ներառյալ միզամուղ և հակահեղձուկային, հակաէպիլեպտիկ և հակապարկինստոյան, հակամանրէային դեղերին:
- Նեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղեր նշանակելիս (Աղյուսակ 56):

Նեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղեր	
Ամփնոգլիկոզիդային հակաբիոտիկներ	Լիթիումի աղեր
Հակաառիթմիկ դեղեր	Թեոֆիլին
Հակակոագուլանտներ	Լ-Թիրոքսին
Ասպիրին	Եռցիկլիկ հակադեպրեսանտներ
Վալպրոյաթթու	Ֆեմիստին
Վանկոմիցին	Ֆենոբարբիտալ
Դիգոքսին	Խիմիդին

Կարբամազեպին	Քլորամֆենիկոլ
Կոնյուգացված էստրոգեններ	Ցիկլոսպորիններ
Սետոտրեքսատ	Էսթերացված էստրոգեններ
Պրոկաինամիդ	
Ոչ գծային դեղակինետիկայով դեղեր	
Հիդրալազին	Սալիցիլատ
Վալպրոատ	Թեոֆիլին
Վերապամիլ	Ֆենիտոին
Կարբամազեպին	Էթանոլ
Պրոպրանոլոլ	

Աղյուսակ 56. *Դեղեր, որոնք պետք է նշանակվեն զգուշությամբ:*

Սովորաբար, դեղանյութի ընդունված չափաբաժնի ավելացմամբ, արյան մեջ դրա կոնցենտրացիան մեծանում է: Հետևաբար, ընդունվող դեղի դոզան ավելացնելով կամ նվազեցնելով հնարավոր է ավելացնել կամ նվազեցնել դրա կոնցենտրացիան ազդեցության տեղում:

Դրան համապատասխան, կարելի է ընտրել ներմուծվող դեղի առաջին դոզան: Դոզակախյալ ազդեցությամբ դեղերի օրինակներ ներկայացված են Աղյուսակ 57-ում (Հավելված 6):

Դոզակախյալ ներծծմամբ դեղերի համակարգային կենսամատչելիությունը որոշվում է երեք հիմնական գործոնով.

- ստամոքս-աղիքային համակարգում դեղաձևի լուծելիությամբ,
- աղիների պատի թաղանթներով դեղանյութի տեղափոխման մեջ ներգրավված մեխանիզմների հագեցվածությամբ,
- լյարդային նյութափոխանակության հագեցվածությունը լյարդով առաջին անցման ժամանակ:

Մի շարք դեղերին բնորոշ է արյան պլազմայում դրանց կոնցենտրացիայի և ընդունված դոզայի միջև ոչ գծային կախվածություն:

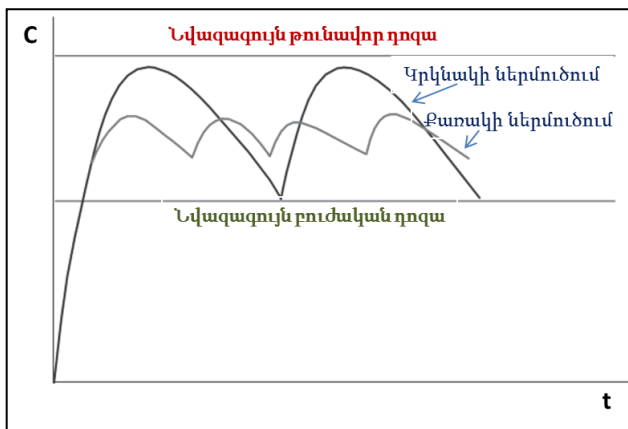
Այս երևույթի հիմնական պատճառներն են.

- դեղանյութի դոզան բարձրացնելիս նրանց կենսամատչելիու-

- թյունը աճում է,
- ներքին ընդունման դեպքում վատ լուծվող դեղերի դոզան բարձրացնելիս ներծծումը նվազում է,
- դեպքեր, երբ դեղաբանական ակտիվությամբ է օժտված դեղի մետաբոլիտը:

Շատ դեպքերում անհրաժեշտ է իրականացնել երկարատև բուժում, այսինքն՝ անհրաժեշտություն է առաջանում դեղի բազմակի ներմուծում: Դեղանյութի բազմակի ներմուծման դեպքում կարող է նկատվել այն նյութափոխանակող ֆերմենտների ինդուկցիա/արգելակում, ինչը հանգեցնում է դեղի էլիմինացիայի արագության փոփոխության:

- Ամենապարզ դեպքում անհրաժեշտ է, որ *դեղանյութի կոնցենտրացիան բուժման ողջ ընթացքում լինի քերասկտիկ տիրույթում*, այսինքն՝ գերազանցի նվազագույն քերասկտիկ և ցածր լինի նվազագույն թունավոր դոզայից:
- Ընդհանուր առմամբ, հնարավոր է պահանջել դեղակիներտիկական կորի տակ գտնվող մակերեսի միմիալացում/մաքսիմալացում, դեղանյութի ընդհանուր ներմուծված դոզայի նվազեցում (բուժման արժեքը նվազեցնելու համար) և այլն:
- Առաջին դոզան ընտրվում է այնպես, որ դեղանյութի կոնցենտրացիան չգերազանցի նվազագույն թունավոր դոզային և միևնույն ժամանակ լինի ավելի բարձր, քան նվազագույն բուժականն է: Դեղանյութի ներմուծման երկրորդ դոզան ընտրվում է այնպես, որ արյան մեջ նրա կոնցենտրացիան երբեք պակաս չլինի նվազագույն բուժական դոզայից (Նկար 28): Նմանատիպ ձևով է ընտրվում նաև երրորդ, չորրորդ դոզաները և այլն: Միևնույն ժամանակ, ավելի հեշտ է ներմուծվող դեղի ընդունման ռեժիմն ընտրել հատուկ համակարգչային ծրագրերի միջոցով:



Այսպիսով՝

- Բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացումը թույլ է տալիս.
 - բարձրացնել անցկացվող բուժման արդյունավետությունը,
 - նվազեցնել կողմնակի երևույթների հավանականությունը,
 - հաշվի առնել դեղերի հնարավոր փոխազդեցությունները, ինչպես նաև հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները:
- Դեղակինետիկական օպտիմալացումն անհրաժեշտ է կոմպլեքս բուժումներ անցկացնելիս, ինչպես նաև նեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղեր օգտագործելիս:
- Դեղակինետիկական օպտիմալացումը ենթադրում է թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման առկայություն, որը թույլ է տալիս պարզել դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան մեջ և, համապատասխանաբար, ընտրել բուժման սխեմաներ, որի դեպքում դեղանյութի կոնցենտրացիան բուժման ողջ ընթացքում կլինի թերապևտիկ միջակայքում:
- Եթե կան նմանատիպ արդյունավետությամբ մի քանի այլընտրանքային բուժումներ, ապա իրականացվում է բուժման ֆարմակոտնտեսական օպտիմալացում՝ օպտիմալացնելով բուժման հնարավոր ծախսերը:

➤ Կլինիկական փորձարկումների և թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման տվյալների համադրումը թույլ է տալիս որոշակի կլինիկական իրավիճակում գտնվող բժշկին օպտիմալացնել բուժումը՝ «բուժումը տանելով հիվանդի համար առավելագույն օգուտ ստանալու ուղղությամբ», ինչպես նշված է Հիպոկրատի երդման մեջ: *Ի վերջո, դեղային բուժում նշանակելու անհատական մոտեցումը հնարավորություն է տալիս իրականացնել բժշկության հիմնական սկզբունքը՝ բուժել ոչ թե հիվանդությունը, այլ հիվանդին:*

❖ Գլխի համառոտ ամփոփում

Բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացումը թույլ է տալիս.

- բարելավել բուժման արդյունավետությունը,
- նվազեցնել կողմնակի ազդեցությունների հավանականությունը,
- հաշվի առնել դեղերի հնարավոր փոխազդեցությունները, ինչպես նաև հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները:

Բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացում անհրաժեշտ է կոմպլեքս բուժման ժամանակ, ինչպես նաև մեղ թերապևտիկ տիրույթով դեղերի օգտագործման դեպքում: Դեղակինետիկական օպտիմալացման իրականացումը ենթադրում է թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման առկայություն, որը թույլ է տալիս պարզել դեղանյութի կոնցենտրացիան արյան մեջ և, համապատասխանաբար, ընտրել բուժման սխեմաներ, որպեսզի դեղանյութի կոնցենտրացիան բուժման ողջ ընթացքում լինի թերապևտիկ տիրույթում:

Եթե կան նմանատիպ արդյունավետությամբ մի քանի այլընտրանքային բուժման սխեմաներ, ապա իրականացվում է բուժման դեղատնտեսական օպտիմալացում՝ օպտիմալացնելով բուժման հնարավոր ծախսերը:

Դեղակինետիկական և ֆարմակոտնտեսական հաշվարկների համար, մինչև դեղանյութերի համատարած կիրառումը, գործնականում իրականացվում են դրանց կլինիկական ուսումնասիրություններ:

Կլինիկական հետազոտությունների և թերապևտիկ դեղային մշտադիտարկման տվյալների համադրումը թույլ է տալիս կոնկրետ կլինիկական իրավիճակում գտնվող բժշկին օպտիմալացնել բուժումը՝ «բուժումը տանելով հիվանդի համար առավելագույն օգուտ ստանալու ուղղությամբ», ինչպես նշված է Հիպոկրատի երդման մեջ: Ի վերջո, դեղային բուժում նշանակելու ամհատական մոտեցումը հնարավորություն է տալիս իրականացնել բժշկության հիմնական սկզբունքը՝ բուժել ոչ թե հիվանդությունը, այլ հիվանդին:

Եզրակացություն

Ինչպես ցույց են տալիս բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալները, միլիոնավոր մարդկանց մոտ նկատվում են դեղային բուժման ծանր, երբեմն անդառնալի բարդություններ: Ամեն տարի, ըստ տվյալների, ԱՄՆ-ում դեղանյութերի չարաշահման հետ կապված մահերի թիվը հասնում է հարյուր հազարների: Դեղային կողմնակի ռեակցիաների զարգացման հետ կապված՝ 3,5-8,8 մլն մարդ հոսպիտալացվում է, և 100-200 հազար հիվանդ մահանում է: Դեղային բուժման բարդությունները մահացության պատճառների շարքում զբաղեցրել են 4-6-րդ տեղերը՝ սրտանոթային, ուռուցքաբանական, բրոնխաթորային հիվանդություններից և վնասվածքներից հետո:

Նման վիճակագրություն նկատվում է նաև այլ երկրներում: Այսպես, Ֆրանսիայում 2018թվականին հոսպիտալացումների մինչև 12%-ը կապված է եղել դեղային բուժման հետևանքով առաջացած անցանկալի երևույթների հետ: Գերմանիայում մույն ցուցանիշը կազմել է 6,3%:

Ինչպես ցույց է տալիս միջազգային պրակտիկան, դեղային բուժման ժամանակ անցանկալի ռեակցիաների մեծ մասը կապված են բժշկական սխալների հետ: Կարելի է առանձնացնել հետևյալ հիմնական սխալները.

- սխալ ախտորոշում, որը հանգեցնում է բուժման համար դեղի սխալ ընտրությանը,
- դեղի սխալ դոզավորում (առանց հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները, հնարավոր դեղային փոխազդեցությունները հաշվի առնելու),
- ախտորոշիչ հետազոտություն չկիրառելը կամ դրա արդյունքների սխալ մեկնաբանումը,
- մոբմայից շեղված արդյունքներ ստանալը և հետո միջոցներ չձեռնարկելը,
- այլ բժշկական հրահանգների չկատարելը:

Համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների համաձայն՝

բժշկական ամենատարածված սխալը դեղի ոչ ճիշտ ընտրությունը կամ նշանակումն է: 56% Դեպքերում նման սխալները կապված են դեղանյութի չափաբաժին նշանակելու հետ՝ առանց հաշվի առնելու հիվանդի անհատական առանձնահատկությունները, 34%-ը՝ բուժման անբավարար տևողության, 10%-ը՝ միջին մասնագիտացված բժշկական անձնակազմի և ներհիվանդանոցային դեղատան աշխատակիցների սխալների հետ: Սիւնոյն ժամանակ, դեղանյութերի չափաբաժինների սխալ նշանակման հետ կապված սխալները պոտենցիալ կանխարգելելի են, եթե ժամանակին օգտագործվեն քերպակտիկ դեղային մշտադիտարկման և բուժման դեղակինետիկական օպտիմալացման սկզբունքները:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Միրզոյան Ն. Ռ., Բաղդասարյան Մ. Գ., Սարգսյան Ս. Ա., Կլինիկական ֆարմակալոգիա, ուսումնական ձեռնարկ, մաս I, 2019:
2. Кукеc B. Г., Клиническая фармакокинетика, 2009, 432 с.
3. Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor, Basic and Clinical Pharmacology Fifteenth Edition, 2020, 1328 p.
4. Larry A. Bauer, Applied Clinical Pharmacokinetics, Second Edition, 2014, 881 p.
5. Robin L. Southwood, Virginia H. Fleming, Gary Huckaby, Concepts in clinical pharmacokinetics, Seventh Edition, 2018, 290 p.
6. Sunil S. Jambhekar, Philip J. Breen, Basic Pharmacokinetics, 2012, 492 p.
7. Thorsteinn Loftsson, Essential Pharmacokinetics, A Primer for Pharmaceutical Scientists, 1st Edition, 2015, 178 p.

Հավելված 1

Կենտրոնական առանձնահատկություն	Կլիմայական դրսևորումներ	Հիմնական ֆերմենտ, ընկալիչ և այլ բջջային կառույցներ	Առաջացման համախառնություն	Գեղեր
Դերիկոբվյանների դանդաղ հիլոիոբսիլացում	Նյութավորխանակության դանդաղացման դեպքում բունավոր ազդեցության զարգացում	CYP2D6	5-10% կովկասցիներ 3,8% մեզոլոիդներ 1% արաբներ 0,9% մոնղոլոիդներ	Դերիկոբվյան, Դերսալոմենթորֆան, Մետալոլ, Կոլերին
S-Մեֆեմիտոլինի դանդաղ հիլոիոբսիլացում	Նյութավորխանակության դանդաղացման դեպքում համապատասխան ազդեցության զարգացում	CYP2C	16% մոնղոլոիդներ 3-5% եվրոպացիներ	Դիսպեպսիա
Իզոմիլադիլի առաջ կամ դանդաղ ազդեցության զարգացում	Դանդաղ ազդեցության դեպքում հնարավոր է բունավոր ազդեցության զարգացում:	N-Ացետիլտրանսֆերազ	59% հնդկներ՝ հալալակային շրջանների 58,6% եվրոպացիներ 54,6% մեզոլոիդներ 22% չինացիներ 12% ճապոնացիներ 10,5% էսկիմոսներ	Կրոնազայան, Հիլոլալակին, Մուլֆանալակին, Մուլֆալակին
Մուկոնիլոբիլի դանդաղ հիլոիոբսիլացում	Շնչառական խանգարումներ	Գլադանային Խոլինեստերազ (կերծ Խոլինեստերազ)	1-ը 2500 մարդուց աշխարհում 10% երեխաներ 7% սրբակներ	Մուկոնիլոբիլակին

				2,5% հարավային շրջանների հողիկներ	
Տվյալներ չկան:	Հակակոադուլանտների նկատմամբ հարմարողականություն	Հակալիզի կամ ֆերմենտի խախտում, որն ուղեկցվում է վիտամին K-ի նկատմամբ զգայունության նվազմամբ:	Լյարդի ընկալիչի կամ ֆերմենտի խախտում, որն ուղեկցվում է վիտամին K-ի նկատմամբ զգայունության նվազմամբ:	Տվյալներ չկան:	Վարձարին
Տվյալներ չկան:	Հեմոլիզի պատասխան մի շարք դեղանյութերի ներմուծման	Գլյուկոզա-6-Ֆոսֆատ դեհիդրոգենազ	Գլյուկոզա-6-Ֆոսֆատ դեհիդրոգենազ	Մոտ 100 միլիոն մարդ աշխարհում Լվելի տարածված է մալարիայի պլազմոդիումի համաճարակային տարածման վայրերում:	Ացետամիդի, Նիտրոֆունգաններ, Զլորամֆենիկոլներ և այլն
Տվյալներ չկան:	Մարմնի ջերմաստիճանի անվերահսկելի բարձրացում (չարորակ հիպերթերմիա), նկատային ցնցումներ	Ca ²⁺ կապող սպիտակուց	Ca ²⁺ կապող սպիտակուց	Անզոպայսցման ենթարկվող 15000 մարդուց մոտավորապես 1-ի մոտ	Անզոպայսցմող միջոցների մեծ մասը, հատկապես միելոռեպրասմոները
Պերօքսիդների և հիդրօքսիդների նյութափոխ-	Լ մոլերի խոցոտում, պլվելոլային գանգրենա, լմոլերի ատրոֆիա,	Կատալազա	Կատալազա	Աշխարհում նկատագրվել է ավելի քան 100 հիվանդի	Ջրածնի պերօքսիդ, սպիրտներ

խանակության արագության նվազում	ատամների կորուստ		մոտ:		Ցիզապրիլ, Դեֆլաքամին, Էրիթրոմիցին, Հալոպերիդոլ, Պենտամիդին, Պիմոզիդ, Ռիսպերիդոն, Տամբուլֆեն, Սպարֆլորասցին, Տերֆենալին
K + մղանցքների ակտիվացման արագության դանդաղեցում	QT միջակայքի չափից շատ երկարացում	Սրտի K+ մղանցքներ	Տվյալներ չկան:		
Վիտամին D-ի նկատմամբ հյուսվածքների ռեգիստրենտականություն	Ոսկրերի հանքայնացման նվազում	Վիտամին D-ի ընկալիչներ	Տվյալներ չկան:		Վիտամին D
6-Մերկապտոպրիմի դանդաղ S-մեթիլացում	Նյութափոխանակության խախտման դեպքում հնարավոր է ծանր քունավոր բարդությունների զարգացում, մերուշյալ սրտային անբավարարություն:	Թիոպտորին S-Մեթիլատրանսֆերազա	300 հոգուց 1-ը աշխարհում ունի չափազանց ցածր ֆերմենտային ակտիվություն կամ ֆերմենտային ակտիվություն բացակայությամբ: 50% կորեացիներ,		Ազաթիոպրին

Պիրիմիդինների դանդաղ կամ արագ նյու- թափոխանակու- թյուն	Նվազման դեպքում՝ բու- նավոր բարորությունների զարգացում, աճի դեպ- քում՝ բուժման նկատ- մամբ ռեզիստենտակա- նություն:	Դիֆիլոթափիլիինդե- կիորոգենազա	ճապոնացիներ 17% մեզոփիլներ 14% էպրոփիլներ Աշխարհում 3% մարդու մոտ ֆեր- մենտների ակտիվու- թյունը նվազած է, ի- սկ <1: 1000 հոգուց ունի ֆերմենտային ակտիվության աճ:	5-Ֆատուրազիլ
--	--	----------------------------------	---	--------------

Աղյուսակ 25. Որոշ էլիմինյական, կենսաքիմիական և զենսիրկական առանձնահատկություններ, որոնք որոշում են դեղերի դեղատիպերիկան և դեղատիմամիկան:

Հավելված 2

Ֆերմենտ	Հիմնական ալելներ	Մուտացիաներ	Ֆունկցիայի փոփոխություն	Ալելի հաճախման հաճախականությունը, %			
				Եկու- պոիզներ	Մոնոպոի- ներ	Նեո- բոիզներ	Եթով- պիացի- ներ
CYP2A6	CYP2A6*2	Leu160-ը His	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	1-3	0	ՀՈ	ՀՈ
	CYP2A6del	Գենի դելեցիա	Ֆերմենտը չի արտադրվում:	1	15	ՀՈ	ՀՈ
CYP2C9	CYP2C9*2	Arg144-ը Cys	Օքսիդոներով տա- գայի մկատմանը խնամակցության նվազում	8-13	0	ՀՈ	ՀՈ
	CYP2C9*3	I1359-ը Leu	Սուբստրատի սպեցիֆիկության խախտում	6-9	2-3	ՀՈ	ՀՈ
CYP19	CYP19*2	Քրոմոսոմային աբբերացիա	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	13	23-32	13	14-15
	CYP19*3	Լրացուցիչ ստուպ- կորոն	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	0	6-10	ՀՈ	0-2
CYP2D6	CYP2D6*2xN	Գենի կրկնա- պատկում կամ բազմակրկնա- պատկում	Ֆերմենտի ակտի- վության նվազում	1-5	0-2	2	10-16

	CYP2D6*4	Սպլայսինգի խախտում	Ոչ ակտիվ ֆերմենտ	12-21	1	2	1-4
	CYP2D6*5	Գենի դելեցիա	Ֆերմենտը չի արտադրվում:	2-7	6	4	1-3
	CYP2D6*10	Pro34 -ը Ser, Ser486-ը Thr	Անկայուն ֆերմենտ	1-2	51	6	3-9
	CYP2D6*17	Thr107-ը Ile, Arg296-ը Cys, Ser486-ը Thr	Սուբստրատների նկատմամբ խնա- նակցությամբ նվա- զում	0	ՀՈ	34	3-9

ՀՈ-ի որոշվում:

Աղյուսակ 26. *Տարբեր ցիտոքրոմ P450 իզոֆորմների համախականությունը*

Հավելված 3

Դեղ	Խումբ	Տարիք	Քաշ, կգ	Կենսամատչելի- թյուն (ներքին ըմ- բուսման դեպքում)	Բաշխման թվացյալ ծավալ, լ	Երկա- մային կի- րենու, լ/ժ	Արտաներ- կանային կիրենու, լ/ժ
Դիզոքսին	երիտ.	28	71	40—70	760	8,5	3,5
	տարեցմեր	74	68	60	476	3,5	1,4
Դիֆենհիդրամին	երեխաներ	8,9	32	SQ	690	93	—
	մեծահաս.	32	70	SQ	1223	98	—
	տարեցմեր	69	71	SQ	966	50	—
	20-39 տարեկան	26	76	SQ	SQ	18	—
Ֆելոլիպին	40-59 տարեկան	52	88	SQ	SQ	24	—
	60-80 տարեկան	68	77	SQ	SQ	29	—
	մեծահաս.	SQ	SQ	SQ	1,65*	23,4*	—
Լ. Լոդոպա	տարեցմեր	SQ	SQ	SQ	1,01*	14,2*	—

Աղյուսակ 28. *Տարբեր ցարիքային խմբերում մի շարք դեղերի դեղակիրորկայի համեմատությունը*

SQ - տվյալներ չկան:

* Վերահաշվարկված 1 կգ քաշի համար

Հավելված 4

Ուեակցիայի տեսակ	Բնութագիր	Օրինակներ	Հիվանդի կառավարում
Դոզայի հետ կապված (dose-related)	✓ Հաճախակի ✓ Կապված է դեղի դեղաբաժանակաճ ազդեցության հետ ✓ Կանխատեսելի են ✓ Ցածր մահացություն	• Դիզոթիանի թունայնություն • Մեքսոտոմիմային համախտանիշ՝ մոնոամինի հետզաբժման արգելակիչներ նշանակելիս	• Դոզայի կրճատում կամ դադարեցում
Դոզայից անկախ (non-dose-related)	✓ Հազվադեպ ✓ Կապված չեն դեղի դեղաբաժանակաճ ազդեցության հետ ✓ Անկանխատեսելի են ✓ Բարձր մահացություն	• Ալերգիկ ռեակցիաներ պեմիցիլի-նի նկատմամբ • Կեղծ պերզիկ ռեակցիաներ • Իդիոսինկրազիա	• Չեղարկում և հրաժարում հետագա կիրառումից
Դոզա և ժամանակ կախյալ (dose-related and time-related)	✓ Հազվադեպ ✓ Կապված են կուտակման և դոզայի հետ	• Հիպոթալամո-հիպոֆիզային համակարգի ճնշումը գլյուկոկորտիկոիդներով	• Դոզայի կրճատում կամ դադարեցում • Բուժման դադարեցումը կարող է աստիճանաբար լինել
Ժամանակից կապված (time-related)	✓ Հազվադեպ ✓ Սովորաբար կախված են քրոայից ✓ Դեղային բուժման մեկնարկից ուրոշ ժամանակ անց ի հայտ են գալիս կամ դառնում ակնհայտ	✓ Կարցինոգենեզ ✓ Տարրիալիդ դիսկրմեզիա	• Հաճախ անդարձելի և անուժելի

Հանձնաժողովի (withdrawal)	✓ Հազվադեպ ✓ Առաջանում են դեղային բուժման դադարեցումից հետո	✓ Օփիատների հանձնաժողովի տամիչ ✓ Մրտամկանի իշեմիա β-արդեն- նոպալարիչների դադարեցում- մից հետո	✓ Վերանշանակում և աստիճանաբար հա- նում
Անհաջող բուժում (failure therapy)	✓ Հաճախակի ✓ Դոզայից կախված ✓ Հաճախ պայմանավորված են դե- ղերի փոխադրեցությամբ	• Ներքին ընդունման հակաբերվե- նավորիչների ոչ ճիշտ դոզակո- րում, հատկապես հատուկ ֆեր- մենտային խթանիչներ օգտա- գործելիս	• Դոզայի փոփոխում- բյուր • Հաշվի առնել ուղեկ- ցող բուժման ազդե- ցությունը

Աղյուսակ 52. Անցանկալի ռեակցիաների դասակարգումը՝ կախված դեղերի չափաբաժնից և զարգացման ժամանակից

Հավելված 5

Դեղեր	Արատներ կենդանիների մոտ	Արատներ մարդկանց մոտ
Կոտրակոստերոլոյդներ	Քիմքի ճեղքվածք, ուղնաշարի և կողերի թերթաբլուրներ	Քիմքի ճեղքվածք
Անուրոգեններ	Իզական պտղի մագակալում	Վիրիլացում, շրթունքների միածուլում, կլիտորային իիպերտրոֆիա
Անգգայացնող միջոցներ	Կմախքի արատներ	Վիժում, բազմաթիվ արատներ
Անորենկտիկ դեղեր	Աչքերի, սրտի և կմախքի արատներ	Սրտամոքային համակարգի արատներ և այլ անոմալիաներ
Հանգստացնողներ	Քիմքի ճեղքվածք և մատների արատներ	Բազմաթիվ արատներ
Հակատուուցքային դեղեր	ԿՄՀ-ի, աչքերի, սրտի, կմախքի արատներ, քիմքի ճեղքվածք	Բազմաթիվ արատներ
Հակացնցումային դեղեր	Արական պտուղի ֆեմինիզացիա և իզական սեռի պտուղի վիրիլացում, քիմքի և շտրթերի ճեղքվածք, կմախքի և մերքին օրգանների արատներ	Դտղի իիդանտոինային և տրիմենտալի-նային համախտանիշ, իզական պտղի վիրիլացում
Հակաալալաբեռնամտներ	Կմախքի արատներ	Վերջույթների զարգացման արատներ
Հակալատարոգեններ	Քիմքի ճեղքվածք, ոսկորների անոթոմալ դիրք, ձկաբանների դիսգենեզ	Դատոնի համախտանիշ և նյարդային համակարգի արատներ
Հակասնկային դեղեր	Քիմքի ճեղքվածք և բազմաթիվ արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Հակահիստամինային դեղեր	Քիմքի ճեղքվածք	Հայտնաբերված չեն:
Հակահիպերենզիմ դեղեր	Կատարակտա, վերջույթների, արչի, կմախքի արատներ	Հայտնաբերված չեն:

Հակամալարիային դեղեր	Աչքի արատներ և խոլություն	Խոլություն, մերքին օրգանների և վերջույթների արատներ, մտավոր հետամնացություն, կեղծ հերմաֆրոդիտիզմ
Նեյրոլեպտիկներ	Քիմքի ճեղքվածք և էնցեֆալիա	Վիժում, կատարակտա, սրտի արատներ
Հակաֆիրոլիտային դեղեր	Վահանաձև գեղձի հիպերտրոֆիա, ծուրքաբուքյուն, աչքերի զարգացման արատներ, լսողության խանգարումներ	Խոպտախ, մտավոր հետամնացություն
Հակատորերկուլոյոզային դեղեր	Կողոսկրերի արատներ, քիմքի ճեղքվածք և spina bifida	Էնցեֆալոպալիա և զարգացման փոքր անոմալիաներ
Հակավիրուսային դեղեր	Բազմաբիվ արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Կոֆեին	Քիմքի ճեղքվածք և մատների արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Լեղամուղ դեղեր	Կմակքի արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Միզամուղներ	Վերջույթների, մատների արատներ, երիկամների հիպերտրոֆիա	Հայտնաբերված չեն:
Էստրոգեններ	Հերմաֆրոդիտիզմ, սրտի և կաթնագեղձերի արատներ, քիմքի ճեղքվածք	Վիրիլացում, ԿՆՀ-ի և մերքին օրգանների արատներ, հեշտոցի բաղկվել
Հակակալոգուլյանտներ	Վիժում, պտղի մահ, արյունահոսություն, քիմքի ճեղքվածք	Քրի հիպերպլաֆիա, ոսկորների հատիկավորություն, բրախիդակտիլիա, մտավոր հետամնացություն
Հակաբերնաավորիչներ (նովոթյան ըմբացբում)	Քիմքի ճեղքվածք	Վերջույթների, ողնաշարի և մերքին օրգանների արատներ
Հիպոգլիկեմիկ դեղեր	Քիմքի ճեղքվածք, աչքերի, սրտի, կմակքի արատներ	Վերջույթների, սրտի, ականցների և մատների արատներ

Պենիցիլին	Վերջույթների և մատների արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Հիպոֆիզի հորմոններ	Քիմքի ճեղքվածք, աչքերի, կմախքի, ԿՆՀ-ի արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Պրոգեստազեններ	Վիրիլացում, կառուցվածքային թերություններ, քիմքի ճեղքվածք, ծոռթաթություն, գլխի և պոչի արատներ	Արտաքին սեռական օրգանների վիրիլացում
Հոգեմետ դեղեր	ԿՆՀ-ի արատներ	ԿՆՀ-ի, վերջույթների արատներ
Սալիցիլատներ	Կմախքի զարգացման արատներ	Նոթաձնի մարմնի քաշի նվազում, մախածննդյան և հետծննդյան մահացություն աճ
Նատրիումի քարքիտալ	Բազմաթիվ արատներ	Հայտնաբերված չեն:
Մորեպտոմիցին	Հայտնաբերված չեն	Լսողության ախտահարում
Տետրացիկլիններ	Ներքին օրգանների և կմախքի արատներ	Կատարակտա, առամների գույնի փոփոխություն, ուկորներում դեղի կուտակում
Մետոսրեքսատ	Ամոմալիաներ վերջույթների զարգացման մեջ	Մատների, զանգի, կուրերի ամոմալիաներ
Ամինոպետիլ	Գանգի, աչքերի, վերջույթների, պոչի ամոմալիաներ	Հիդրոցեֆալիա, քիմքի ճեղքվածք, աճի դանդաղում, զանգի ոսկրացում
6-Մերկապտոպոլին	Վերջույթների և պոչի ամոմալիաներ	Վերջույթների ամոմալիաներ, հիպոտրոֆիա

Աղյուսակ 56. Դեղերից առաջացած հիմնական ամենատարածված արտադրերը

Պեղակներտիկական փուլ և մեխանիզմ	Պեղանյութ	Պեղակներտիկայի առանձնահատկությունները
Ներծծումը սառնորս-սպիթային համակարգում		
Փոխարման հազեցվածությունը աղիքային պատով	Ամորֆիլին	Կենսամատչելիության նվազում
Ցածր լուծելիություն	Գ-րիգեռֆուլվին	Կենսամատչելիության նվազում
Նախահամակարգային նյութափոխանակության հազեցվածություն	Նիկարդիլին	Կենսամատչելիության նվազում
Տեղաբաշխում		
Պլազմային սպիտակուցների հազեցվածություն	Նապրոքսեն	Չկապված մասնաբաժնի աճ, ԲԾ-ի աճ
Երիկամային արտազատում		
Ակտիվ սեկրեցիայի հազեցվածություն	Պեմիգիլին	Երիկամային կլիրենսի նվազում
Ակտիվ ռեարտորցիայի հազեցվածություն	Վիտամին C	Երիկամային կլիրենսի նվազում
Մեզի pH-ի նվազում	Սալիցիլաթթու	Երիկամային կլիրենսի նվազում
Պլազմային սպիտակուցների հազեցվածություն	Դիզոպիրամիդ	Երիկամային կլիրենսի նվազում
Նեփրոտոքսիկություն	Ամինոգլիկոզիդներ	Երիկամային կլիրենսի նվազում
Երիկամային արյան հոսքի սակեցում	Թեոֆիլին	Երիկամային կլիրենսի նվազում
Նյութափոխանակություն		
Ֆերմենտի ինդուցիա	Կաբոքսամոգալին	Լյարդային կլիրենսի աճ
Հեպատոտոքսիկություն	Ացետամինոֆեն	Լյարդային կլիրենսի նվազում
Պլազմային սպիտակուցների հազեցվածություն	Պրեմիդոլոն	Լյարդային կլիրենսի աճ
Լյարդով արյան հոսքի նվազում	պրոպանոլոլ	Լյարդային կլիրենսի նվազում
Մետաբոլիտների կոմպից արգելակում	Լիոդոկսին	Լյարդային կլիրենսի նվազում

Աղյուսակ 57. Դոզակախյալ ռեզակներտիկայով դեղեր

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хачик Сурикович Акопян

«Клиническая фармакокинетика» представляет собой впервые написанное на армянском языке учебное пособие, основанное на современных достижениях в области фармакологии, клинической фармакологии и фармакокинетики. Книга посвящена практическим аспектам клинической фармакологии лекарственных средств и современным принципам рациональной фармакотерапии. На базе большого фактического материала обобщены основные принципы рационального выбора, применения и дозирования лекарств, анализа побочных эффектов. Особое внимание уделено лекарственным взаимодействиям, которые являются наиболее частой причиной возникновения проблем при проведении лекарственной терапии. Также рассматриваются ситуации, при которых необходимы корректировка назначения лекарственных средств или проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

Учебное пособие предназначено для студентов высших медицинских учебных заведений, фармацевтических институтов и факультетов. Оно также может быть полезно для клинических фармакологов и практикующих медицинских работников.

ABSTRACT

CLINICAL PHARMACOKINETICS

Khachik Surik Hakobyan

“Clinical Pharmacokinetics” is a textbook written for the first time in Armenian, based on modern achievements in the field of pharmacology, clinical pharmacology and pharmacokinetics. The book is devoted to practical aspects of clinical pharmacology of drugs and modern principles of rational pharmacotherapy. Based on a large amount of factual material, the basic principles of rational choice, use and dosage of drugs, analysis of side effects are summarized. Particular attention is paid to drug interactions, which are the most common cause of problems during drug therapy. Situations are also considered in which it is necessary to adjust the prescription of drugs or conduct therapeutic drug monitoring.

The textbook is intended for students of higher medical schools, pharmaceutical institutes and faculties. It may also be useful to clinical pharmacologists and healthcare practitioners.

Բովանդակություն

Նախաբան	3
Գլուխ 1. Դեղերի ներմուծումն օրգանիզմ	12
1.1. Դեղերի ներմուծման հարմարատղական (պարենտերալ) ուղիներ.....	13
1.2. Դեղերի ներմուծման մարտղական ուղիներ.....	25
1.3. Դեղերի կենսահամարժեքության որոշումը.....	35
Գլուխ 2. Դեղանյութերի տեղաբաշխումն օրգանիզմում	49
2.1. Դեղանյութի դոզայի և կոնցենտրացիայի միջև կապը.....	50
2.2. Դեղանյութերը փոխադրող համակարգեր	52
2.3. Գործոններ, որոնք որոշում են դեղանյութերի տեղաբաշխումը ..	59
2.4. Դեղանյութերի ներթափանցելի փոխադրում	69
Գլուխ 3. Դեղերի նյութափոխանակությունը և արտազատումը	73
3.1. Դեղանյութերի կենսաձևափոխությունը.....	73
3.2. Լյարդային կենսաձևափոխություն.....	77
3.3. Արտալյարդային կենսաձևափոխություն.....	89
3.4. Դեղերի արտազատումը երիկամներով	89
3.5. Դեղերի դուրսբերումն այլ օրգաններով և համակարգերով.....	93
3.6. Դեղանյութերի արտազատման համակարգերի ընդհանուր արդյունավետությունը: Կլիրենս.....	94
Գլուխ 4. Դեղանյութերի դեղակլինետիկայի անհատական առանձնահատկությունները.....	101
4.1. Դեղակլինետիկայի գենետիկական առանձնահատկությունները.....	101
4.2. Դեղակլինետիկայի տարիքային առանձնահատկությունները.....	105
4.3. Դեղանյութերի կլինիկական դեղաբանությունը տարեցների մոտ	111
4.4. Դեղակլինետիկայի ցիրկադային առանձնահատկությունները.....	115
4.5. Դեղակլինետիկան հոլիոթյան և լակտացիայի ընթացքում	118
4.6. Դեղանյութերի դեղակլինետիկան գիրության ժամանակ	128

4.7. Դեղանյութերի դեղակլինետիկան կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ.....	130
4.8. Դեղանյութերի դեղակլինետիկան լյարդային անբավարարության ժամանակ.....	140
4.9. Դեղանյութերի դեղակլինետիկան երիկամային անբավարարության ժամանակ.....	146
Գլուխ 5. Դեղային փոխազդեցություններ.....	152
5.1. Դեղային փոխազդեցությունների տեսակները.....	154
5.2. Դեղերի փոխազդեցությունը սննդի, էթանոլի և նիկոտինի հետ	164
Գլուխ 6. Դեղանյութերի կողմնակի ազդեցություններ	170
6.1. Կողմնակի ազդեցությունների դասակարգում	170
Գլուխ 7. Դեղային բուժման դեղակլինետիկական օպտիմալացման սկզբունքները	188
Եզրակացություն	196
Օգտագործված գրականության ցանկ	198
Հավելված 1	199
Հավելված 2	203
Հավելված 3	205
Հավելված 4	206
Հավելված 5	208
Հավելված 6	211
РЕЗЮМЕ	212
ABSTRACT	213

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
ՖԱՐՄԱՑԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ**

ԽԱՉԻԿ ՍՈՒՐԻԿԻ ՀԱԿՈՔՅԱՆ

**ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱ**

Հրատ. պատ. խմբագիր՝ Լ. Հովհաննիսյան
Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Հրատ. սրբագրումը՝ Ա. Գույումջյանի

Ստորագրված է տպագրության՝ 03.07.2023:

Չափսը՝ 60x84 ¹/₁₆: Տպ. մամուլը՝ 13.5:

Տպաքանակը՝ 100:

ԵՊՀ հրատարակչություն
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1
www.publishing.ysu.am