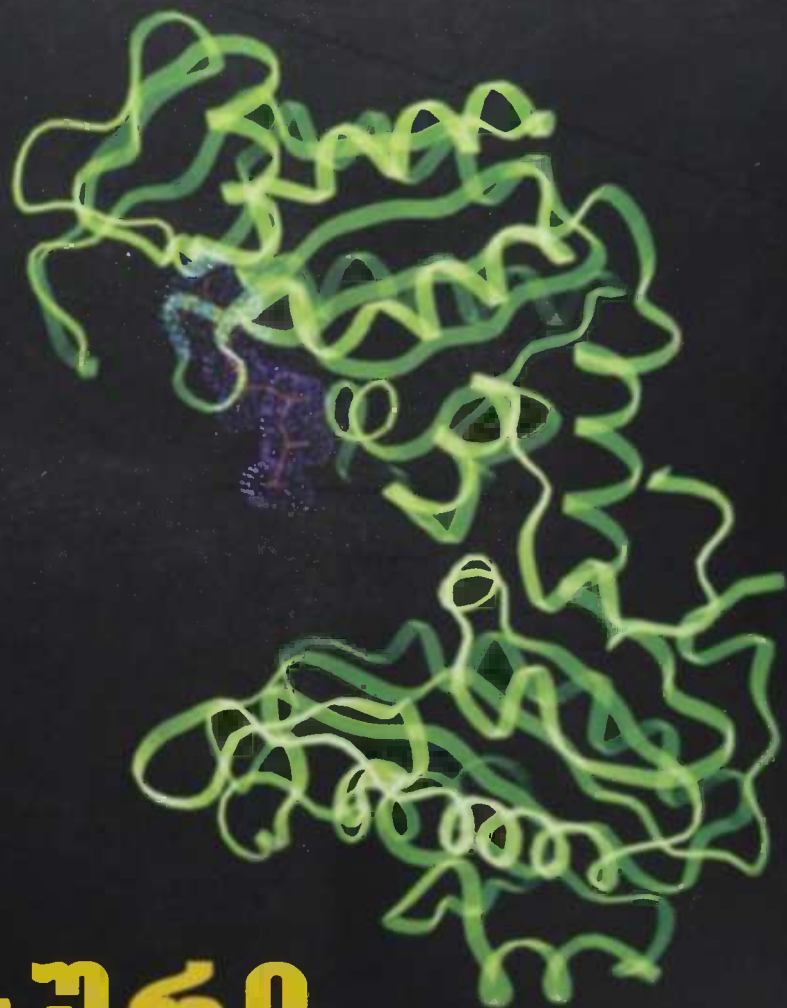




ბერთრამ
კატცუნგი

**ბაზისური
და კლინიკური
ფარმაკოლოგია**

მეათე გამოცემა



თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Basic & Clinical Pharmacology

tenth edition

Edited by

Bertram G. Katzung, MD, PhD

Professor Emeritus

Department of Cellular & Molecular

Pharmacology University of California, San

Francisco

Basic & Clinical Pharmacology, Tenth Edition

Copyright © 2007 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. Printed in the United States of America. Except as permitted under the United States Copyright Act of 1976, no part of this publication may be reproduced or distributed in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Previous editions copyright © 2004, 2001 by McGraw-Hill Companies, Inc.; copyright © 1998, 1995, 1992, 1989, 1987 by Appleton & Lange; copyright © 1984, 1982 by Lange Medical Publications

1234567890 DOC/DOC 09876

Set:

ISBN 13: 978-0-07-145153-6

ISBN 10: 0-07-145153-6

Book:

ISBN 13: 978-0-07-145154-6

ISBN 10: 0-07-145154-6

Student Online Resource Card:

ISBN 13: 978-0-07-145155-0

ISBN 10: 0-07-145155-2

Copyright © Translation into Georgian

Tbilisi State Medical University; N. Sebiskveradze, 2010

Published by arrangement with

«McGrawHill, USA»

Notice

Medicine is an ever-changing science. As new research and clinical experience broaden our knowledge, changes in treatment and drug therapy are required. The authors and the publisher of this work have checked with sources believed to be reliable in their efforts to provide information that is complete and generally in accord with the standards accepted at the time of publication. However, in view of the possibility of human error or changes in medical sciences, neither the authors nor the publisher nor any other party who has been involved in the preparation or publication of this work warrants that the information contained herein is in every respect accurate or complete, and they disclaim all responsibility for any errors or omissions or for the results obtained from use of the information contained in this work. Readers are encouraged to confirm the information contained herein with other sources. For example and in particular, readers are advised to check the product information sheet included in the package of each drug they plan to administer to be certain that the information contained in this work is accurate and that changes have not been made in the recommended dose or in the contraindications for administration. This recommendation is of particular importance in connection with new or infrequently used drugs.

ბაზისური და კლინიკური ფარმაცოლოგია

მეათე გამოცემა

რედაქტორი

ბერტრამ კატცუნგი

საპატიო პროფესორი

უჯრედული და მოლეკულური ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტი
კალიფორნიის უნივერსიტეტი, სან ფრანსისკო

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტი
2010 წელი

1. Copyright © 2010

2. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო

უნივერსიტეტი, 2010 წ. თარგმანი ქართულ ენაზე

ISBN 978-9941-0-2640-9

ბეჭდვა გამოცემლობა "Mcgraw Hill"-ის ნებართვით.

ყველა უფლება დაცულია.

იმპრინტები: პუბლიკაციის, მასში შეტანილი ტექსტის, ცხრილების, სქემებისა და სურათების ხმარება როგორც საჯარო გამოცემებისთვის, ასევე ასლების გადაღება პირადი მიზნებისთვის; გამრავლება ან გავრცელება ნებისმიერი სახით: როგორც სასაგამო-საგამომცემლო (როგორცინტი, რიზოგრაფი), ასევე მექანიკური საშუალებებით - ფოტოკოპირებით, ქსეროასლის გადაღებით. ინფორმაციის შენახვა-გადაცემა გამომცემის უფლების მქონე საჯარო და ფიზიკური პირების ნებართვის გარეშე. ყველა ამკრძალავი ღონისძიება იურიდიულად დაცულია კანონით საქართველოს საავტორო უფლებების შესახებ.

მთავარი რედაქტორები:

თამარ კეზელი

ნიკოლოზ გონგაძე

სარედაქციო ჯგუფი:

მაია ოკუჯაია

კახა ბაკურიძე

მთარგმნელობითი სამუშაოები, ღიზინი, კომპიუტერული გრაფიკა და დაბეჭდვითი შესრულებულია თსსუ-ის „საპროდუქციო-ალმარბული სახელმძღვანელოების თარგმნის“ პროექტის შარბლებში.

მთარგმნელები: თინათინ კობრიკაძე, ანა ასლანიკაშვილი, დავით ბალიაშვილი, ენა იმერლიშვილი, დ ნათია ვაშაყიაძე, მკ კოკინაიშვილი, მარია სამხარაძე

პროექტის ხელმძღვანელი ნანა სემისკვერაძე

შესავალი

ბერგრამ კატეგორიის რედაქციით გამოცემული სახელმძღვანელო "ზამთრი და კლასიკური ფარმაკოლოგია" ამ საგნის ერთ-ერთი ყველაზე პოპულარულ სახელმძღვანელოს წარმოდგენს აშშ-სა და მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში. იგი მოიცავს ზამთრი ფარმაკოლოგიის უმეტესწილად პრინციპებს კლასიკური ფარმაკოლოგიის ელემენტებით, რის გამოც მეტად საჭირო და ხაზინაა მკითხველთა ფართო უფსოათის, რომელიც აერთიანებს ფარმაკოლოგიის საუკეთესო შესწავლულ სკულენტებს, რეზიდენტებს, ფარმაკოლოგებს, კლასიკურ ფარმაკოლოგებსა და ექიმებს.

სახელმძღვანელოში ხილმისეულად და მალად შენიერულ ღონეზე, ამავე დროს კი მკითხველთათვის აღვილად აღქმადი სახით არის წარმოდგენილი თანამედროვე მასალა ფარმაკოლოგიაში, ამიტომ შემიხვევით არ არის ის ფაქტი, რომ იგი უკანასკნელი წლების განმავლობაში არაერთხელ იქნა განახლებული და გამოცემული.

სახელმძღვანელოს თითოეული თავი ფარმაკოლოგიის ამ განხრით მოქმედე პედაგოგიური და შენიერული მოღვაწეობის დიდი გამოცდილების მქონე აღიარებული საეციალისტების მიერ არის შედგენილი, რაც წარმოდგენილი მასალის ლოგიკურ თანმმდელობათის ერთად, ამ სახელმძღვანელოს მალად რეცისგს განაპირობებს. სახელმძღვანელო შესანიშნავადია ილუტრირებული და ერთიანი გეგმითაა შედგენილი.

სახელმძღვანელოს თითოეული თავი მოიცავს კონკრეტული ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატების შესახებ თანამედროვე ინფორმაციას, კერძოდ, ფარმაკოლოგიური ჯგუფების კლასიფიკაციებს, პრეპარატების ფარმაკოკინამიკურ და ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებს, გვერდით მოვლენებს, ეფექტურობებს, შესაძლო გართულებებს, გამოყენების სიმედეებსა და სოფრთხილეს, აგრეთვე ღონებებს. ამასთანავე, სახელმძღვანელოში მოცემულია ამა თუ იმ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის და მათი იალკეული წარმომადგენლის აღმოსენისა და განვითარების ისტორიული ასექტები. წიგნში წარმოდგენილი ყველა სამკურნალო საშუალება მათი გენეტიკული (არაპატენტირებული) სახელით ფიგურირებს, რაც მეტად ხელსაყრელია სკულენტებისათვის, ექიმებისა და ფარმაკეგებისათვის. პერსექტივაში წამლების საერთაშორისო სახელწოდებებით ანელირების თვალთახედვით. ამასთანავე, წიგნის თითოეულ თავში მოკლედ და სქემატურადია განხილული პრეპარატების მოქმედების პოტენციური პათოფიოლოგიური სამსხეები, რაც მეტად მოხერხებულია მათი მოქმედების რთული მექანიზმების შესწავლის თვალსაზრისით. სახელმძღვანელოს ზამთრი ფარმაკოლოგიის ნაწილში კომპაქტურადია მოცემული წამლების ფარმაკოკინამიკისა (მოქმედების მექანიზმი, მოლეკულურიდან სისგემურ ღონემდე) და ფარმაკოკინეტიკის (შეწოვა, განაწილება, გარდაქმნა და გამოყოფა) მომცემი ინფორმაცია, ხოლო კლასიკური ფარმაკოლოგიის ნაწილში კი განხილულია თითოეული ფარმაკოლოგიური ჯგუფის გამოყენების ჩვენებები, მათი მოქმედების თავისებურებები, ფარმაკოგენეტიკური, ასაკობრივი და პაციენტთა საეციალური ჯგუფებისათვის განსაზღვრული ასექტები, წამალთა ფარმაკოკინამიკური და ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედებები და წამლების ღონებების საკითხები. ყველა თავის ბოლოს წარმოდგენილია ხელმისაწვდომი პრეპარატებისა და მათი ძირითადი ფარმაკეგული ფორმების ნუსხა. ამასთანავე, წიგნი მოიცავს მრავალ ახალ ინფორმაციას ინექციური, გულისხმადრეცია, ცნს-ის, პეგოიმენური და ავთისებთან დაკადებების თანამედროვე მედიკამენტური მკერნალთბის შესახებ. მეტად მსიმეწილოანია აგრეთვე კლასიკური გოქსიკოლოგიისაღში მოძენილი საეციალური საკითხები.

ბერგრამ კატეგორიის რედაქციით გამოცემული სახელმძღვანელო "ზამთრი და კლასიკური ფარმაკოლოგიის" ქართული თარგმანი ავტორთა კოლექტივის პირველი მცდელობაა მშობლიურ ენაზე მოაწოდოს მკითხველს თანამედროვე ფარმაკოლოგიის სრგვლივ არსებული უახლესი ინფორმაცია, მსოფლიო რეალებიდან გამომდინარე, ეფეგარეშა, რომ იგი ხელს შეეწყო ქართული სკულენტების აშშ-ს, ევროპისა და სხვა მოწინავე ქვეყნების უმაღლესი სასწავლებლების ღონეზე ინტეგრაციას და დიდ ხარგებლობას მოეგას ფარმაკოლოგებს, კლასიკურ ფარმაკოლოგებს, თეორიულ და პრაქტიკულ მედიცინაში მოღვაწე ექიმებს, აგრეთვე კლასიკური ფარმაციის განხრით მოქმედე ფარმაკეგებს.

აღსანიშნავია, რომ სახელმძღვანელოს ქართული თარგმანის სგრეექტურა ბერგრამ კატეგორიის "ზამთრი და კლასიკური ფარმაკოლოგიის" ინგლისური დედანის იდენტურია და უეელებად, მედმწეწით არის შენარჩუნებული.

წიგნის მთავარი რედაქტორები დიდ მადლობას უხდას სახელმძღვანელოს მომზადებაში მონაწილე ყველა პირს და მათთან ერთად ამ ნაშრომს უძღვნიან სამედიცინო უნივერსიტეტის დაარსების 80 წლის საიუბილეო თარიღს.

მთავარი რედაქტორები

თამარ კეხელი

ნიკოლოზ გონგაძე

საჩუქარი

I. პირითადი პრინციპები	1
1. შესავალი	1
2. წამალთა რეცეპტორები და ფარმაკოდინამიკა	11
3. ფარმაკოკინეტიკა და ფარმაკოდინამიკა: რაციონალური ლოზირება და წამლის მოქმედების დრო	34
4. წამალთა ბიოგრანსფორმაცია	50
5. წამალთა განვითარება და რეგულირება	64
II. ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები	75
6. ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები, შესავალი	75
7. ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებელი და ქოლინესთერაზას მაინჰიბირებელი საშუალებები	93
8. ქოლინორეცეპტორების ბლოკატორები	108
9. ადრენორეცეპტორის გამააქტივებელი და სხვა სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტები	121
10. ადრენორეცეპტორთა ანტაგონისტები	141
III. გულსისხლძარღვთა სისტემაზე და თირკმელზედა მოქმედი საშუალებები	159
11. ანგიპიერტენზული საშუალებები	159
12. ვაზოდილატატორები და სტენოკარდიის მკურნალობა	183
13. გულის უკმარისობის სამკურნალო საშუალებები	198
14. ანგიარითმიული საშუალებები	211
15. მარღმლენი საშუალებები	236
IV. გლუვ კუნთებზე მნიშვნელოვნად მოქმედი საშუალებები	255
16. პისტამინი, სეროტონინი და ჭვავის რქის ალკალოიდები	255
17. ვაზოაქტიური პეპტიდები	277
18. ეიკოზანოიდები: პროსტაგლანდინები თრომბოქსანები, ლიკოტრინები და მსგავსი ნივთიერებები	293
19. აზოტის ოქსიდი	309
20. ასთმის დროს გამოყენებული საშუალებები	315
V. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები	333
21. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ფარმაკოლოგიის შესავალი	333
22. სედაციური და საძილე საშუალებები	347
23. ალკოჰოლები	363
24. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებები	374
25. ზოგადი საანესთეზიო საშუალებები	395
26. ალგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები	412
27. ნონჩხის კუნთების რელაქსანტები	424
28. პარკინსონიზმისა და მოძრაობითი სხვა დარღვევების ფარმაკოლოგიური მართვა	442
29. ანტიფსიქოტური საშუალებები და ლითიუმი	457
30. ანტიდეპრესანტები	475
31. ოპიოიდური ანალგეზიური საშუალებები და ოპიოიდების ანტაგონისტები	489
32. ჭარბად, არასამედიცინო მიზნით გამოყენებული მედიკამენტები	511
VI. სისხლის დაავადებების, ანემიის და ნიკრისის სამკურნალო საშუალებები	527
33. ანემიების სამკურნალო საშუალებები; პემოპოეზური ზრდის ფაქტორები	527
34. სისხლის შედელების დარღვევებისას გამოყენებული მედიკამენტები	542
35. ჰიპერლიპიდემიის დროს გამოყენებული საშუალებები	560
36. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, დაავადების მამოლდფიერებელი ანტირეკმატიული საშუალებები, არაოპიოიდური ანალგეზიური და ნიკრისის დროს გამოყენებული საშუალებები	573
VII. ანდოკრინულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები	599
37. ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის ჰორმონები	599
38. თირეოიდული და ანგიოთირეოიდული საშუალებები	618
39. ადრენოკორტიკოსტეროიდები და მათი ანტაგონისტები	635
40. სასქესო ჰორმონები და მათი ინჰიბიტორები	653
41. პანკრეასის ჰორმონები და ანტიდიაბეტური პრეპარატები	683
42. ძეღის მინერალურ ჰომეოსტაზზე მოქმედი საშუალებები	706

VIII. ჰიშიორთარაპიული საზუალუბუბი	725
43. ბეგა-ლაქტამები და უჯრედის კედლისა და მეზბრანის მიმარი აქტიური სხუა ანტიბიოტიკები	726
44. გეტრაციკლინები, მაკროლიდები, კლინდამიცინი, ქლორამფენიკოლი და სტრეპტოგრამინები	745
45. ამინოგლიკოზიდები და სპექტინომიცინები	755
46. სულფონამიდები, ტრიმეტოპრიმი და ქსილონები	763
47. ანტიმიკობაქტერიული საშუალებები	771
48. სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები	781
49. ანტიეირუსული საშუალებები	790
50. სხუადასხუა ანტიმიკრობული საშუალებები; სადებინფექციო, ანტიუპეტიკური და სასტერილიზაციო საშუალებები	819
51. ანტიმიკრობული საშუალებების კლასიკური გამოყენება	827
52. ანტიპარაზიული ქიმიოთერაპია: წინასიტყუაობა	842
53. ანტიპროტოზოული პრეპარატები	845
54. ანტიჰელმინთური პრეპარატების კლასიკური ფარმაკოლოგია	867
55. კიბოს ქიმიოთერაპია	878
56. იმუნოფარმაკოლოგია	908
IX. გოქსიკოლოგია	934
57. გოქსიკოლოგიის შესაუალი: პროფესიული და გარემოს გოქსიკოლოგია	934
58. მიმიქ ლითონით მოწამუა	944
59. მოწამული პაციენტის მკურნალობა	948
X. ინდივიდუალური თემაი	959
60. პერინატალური და პედიატრიული ფარმაკოლოგიის განსაკუთრებული ასპექტები	959
61. გერიატრიული ფარმაკოლოგიის განსაკუთრებული ასპექტები	968
62. დერმატოლოგიური ფარმაკოლოგია	974
63. კუჭ-ნაწლავის დაავადებების დროს გამოყენებული პრეპარატები	988
დანართი	1009

საქსია I

ქირითადი პრინციპები

შესავალი

ფარმაცოლოგია არის სწავლება იმ ნივთიერებების შესახებ, რომლებიც ქიმიური პროცესების მეშვეობით უროთიეროქმედებს ცოცხალ ორგანიზმთან. კერძოდ, მარეგულირებელ მოლეკულებთან შეკავშირების გზით ისინი იწვევენ ორგანიზმში მიმდინარე ნორმალური პროცესების გააქტიურებას ან ინჰიბირებას. ეს ნივთიერებები შეიძლება იყოს ქიმიური ნაერთები, რომლებიც ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ სასურველ თერაპიულ გემოქმედებას ახდენენ ზოგიერთ პროცესზე ან გოქსიკურად მოქმედებენ პაციენტის მათი ფიციერებული პარამეტრების მარეგულირებელ პროცესებზე. ამგვარ მოზანდასახულ თერაპიულ გამოყენებას ეფუძნება სამედიცინო ფარმაცოლოგია, რომელიც ხშირად განისაზღვრება, როგორც იმ ნივთიერებების შემსწავლელი მეცნიერება, რომლებიც გამოიყენებიან ღიაგაზების პრევენციის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მიზნით. გოქსიკოლოგია წარმოადგენს ფარმაცოლოგიის განხრას, რომელიც შეისწავლის ქიმიური ნაერთების არასასურველ გეგავლენას ცოცხალ სისტემებზე – ცალკეული უჯრედებიდან რთულ ეკოსისტემამდე.

ფარმაცოლოგიის ისტორია

უძველესი დროიდან ადამიანებს უდავოდ გააჩნდათ ცოდნა მრავალი მცენარეული თუ ცხოველური ნედლეულის სასურველი და გოქსიკური ეფექტების შესახებ. ჩინეთისა და ეგვიპტის ადრეულ ჩანაწერებში ჩამოთვლილია მრავალი სახის სამკურნალო საშუალება. ზოგიერთი მათგანი ამჟამად კი გამოსადეგარი წამალია, მაგრამ მათი უმრავლესობა უსარგებლო, ან საშიშროო კი იყო. მედიცინაში რაციონალური მეთოდების დანერგვის ცალკეული მცდელობების აღწერა დაიხლოებით 1500-იანი წლებიდან იწყება, მაგრამ ყველა მათგანი წარუმატებლად დამთავრდა, იმ გაბატონებული მოსაზრების გამო, რომლის მიხედვითაც ბიოლოგიური პროცესისა და ღიაგაზების ახსნა ექსპერიმენტირებასა და დაკვირვებას არ საჭიროებს. აღნიშნული სკოლები პროპაგანდას უწ-

ევდნენ ისეთ ალოგიკურ მოსაზრებებს, რომლის მიხედვითაც ღიაგაზების მიზეზია ორგანიზმში ნაღვლის ან სისხლის სიჭარბე, ან რომ ჭრილობები შესაძლოა შეხორცდეს იარაღზე ნელსაცხებლის დაღებით, და ა.შ.

მე-17 საუკუნის ბოლოსთვის, ფიზიკური მეცნიერებების მსგავსად, მედიცინაშიც დაიწყო თეორიული მოსაზრებების ჩანაცვლება დაკვირვებითა და ექსპერიმენტებით. მას შემდეგ, რაც ნათელი გახდა ამ მეთოდების აუცილებლობა, დიდი ბრიტანეთისა და ევროპის სხვა ქვეყნების მკურნალებმა დაიწყეს მათი გამოყენება პრაქტიკულ საქმიანობაში ფართოდ გავრცელებული ტრადიციული სამკურნალო საშუალებების ეფექტების შესასწავლად. ამრიგად, დაიწყო განვითარება ფარმაცოლოგიის წინამორბედმა დარგმა *materia medica*-მ, მეცნიერებამ წამლების მომზადებისა და მისი სამედიცინო გამოყენების შესახებ, თუმცა, წამლების მოქმედების მექანიზმების რეალურად შესწავლას ხელს უშლიდა იმ მეთოდების არარსებობა, რომლებიც ხელმისაწვდომს გახდნენ ნედლეულიდან აქტიური საწყისის გამოყოფას, უფრო მეტიც, იმ მეთოდების არარსებობა, რომელთა მეშვეობითაც შესაძლებელი იქნებოდა წამლის მოქმედების შესახებ არსებული ჰიპოთეზების შემოწმება.

მე-18 საუკუნის ბოლოს და მე-19 საუკუნის დასაწყისში, ფრანსუა მაგენდიმ და მოგვიანებით, მისმა სტუდენტმა კლოდ ბერნარდმა ცხოველთა ექსპერიმენტული ფიზიოლოგიისა და ფარმაცოლოგიის მეთოდების შემუშავება დაიწყეს. მე-18, მე-19 და მე-20 საუკუნის ადრეული წლების მიღწევებმა ქიმიისა და ფიზიოლოგიის განვითარებაში შესაძლებელი გახადა ორგანიზმთა და ქსოვილთა ღიაგაზების მოქმედების მექანიზმების შესწავლა. პარადოქსულად, ამ პერიოდისათვის ბაზისური ფარმაცოლოგიის რეალურ წინსვლას თან ახლდა მწარმოებელთა და რეალიზატორთა მიერ უსარგებლო “პაგენტური მედიკამენტების” არასამეცნიერო რეკლამირების გააქტიურება. დაახლოებით 50 წლის წინ მედიცინაში საფუძველი ჩაეყარა რაციონული თერაპიის კონცეფციას, განსაკუთრებით კი მას შემდეგ რაც შემოღებულ იქნა წამლების კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა, რაც თერაპიული ეფექტის ზუსტი შეფასების საშუალებას იძლევა.

ლაბილოებით იმავე პერიოდში ბიოლოგიის ყველა სფეროში დაწყებულ იქნა კვლევების მნიშვნელოვანი გაფართოება. ახალი ღებულებებისა და ახალი გექნოლოგიების დანერგვასთან ერთად ღაგროვლა ინფორმაცია მედიკამენტების მოქმედებისა და ამ მოქმედების ბიოლოგიური სუბსტრატის, წამლის რეცეპტორის შესახებ. გასული ნახევარი საუკუნის მანძილზე განსლა მრავალი, ძირეულად ახალი, ფარმაცოლოგიური ჯგუფი და ძველი ჯგუფების ახალი წევრები. წამლების მოქმედების მექანიზმების მოლეკულური საფუძვლების შესახებ ინფორმაციის ზრდის გენდენცია ყველაზე მეტად უკანასკნელ სამ ათწლეულში შეინიშნება. მრავალი წამლის მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი ბოლო წლებში იქნა შესწავლილი. აგრეთვე უამრავი რეცეპტორი იქნა გამოყოფილი, სტრუქტურულად აღწერილი და კლასირებული. უაქტიურად, რეცეპტორთა იდენტიფიკაციის მეთოდების გამოყენებამ (რაც აღწერილია თავში 2) განაპირობა მრავალი ანბოლო რეცეპტორის აღმოჩენა – რეცეპტორებისა, რომელთა ლიგანდები ჯერ-ჯერობით ცნობილი არ არის და რომელთა ფუნქციაზე მსჯელობა მხოლოდ ვარაუდის ღონებზე შესაძლებელი. რეცეპტორების აღგებობრივი მოლეკულური გარემოს შესწავლისას დადგენილ იქნა, რომ რეცეპტორები და ეფექტორები იზოლირებულად არ მოქმედებენ; მათზე ძლიერ ზეგავლენას ახდენენ თანმხლები მარცვური ღირებელი ცილები. მრავალი სახეობის (ბაქტერიებიდან ადამიანამდე) გენომის დეკოდირებით აღმოჩენილ იქნა მოულოდნელი ურთიერთდაზოკდებულებები რეცეპტორთა ოჯახებს შორის და რეცეპტორული ცილების ევოლუციის გზები. ფარმაცოგენომიკა – წამალზე საპასუხო რეაქციის დამოკიდებულება ინდივიდუალის გენეტიკურ სპეციფიკურ

თავისებურებებზე – მალე გახდება მკურნალობის პრაქტიკული სფერო (იხ. ფარმაცოლოგია და გენეტიკა). მოცემულ წიგნში განხილულია ამ მხრივ პროგრესის დიდი ნაწილი.

ყოველდღიურ სამედიცინო პრაქტიკაში მეცნიერული მონაცემების დანერგვა უწყვეტად მიმდინარეობს. მაგრამ სამწახაროდ, მედიკამენტების მომხმარებელი საზოგადოება ჯერ კიდევ იღებს დიდი მოცულობის არაზუსტ, არასრულ და მეცნიერულ საფუძველს მოკლებულ ინფორმაციას ქიმიური ნაერთების ფარმაცოლოგიური ეფექტების შესახებ, რაც იწვევს მრავალი ძვირად ღირებული, ეფექტო, ზოგჯერ კი საშიშრო საშუალო საშუალებების ფართო არარაციონალურ გამოყენებასა და გიგანტური “ალტერნატიული ჯანდაცვის” ინდუსტრიის განვითარებას. და პირიქით, ბიოლოგიისა და სტატისტიკის ბაზისური სამეცნიერო პრინციპების არასწორად გაგება და შეფასება, აგრეთვე საზოგადოებრივი ჯანდაცვის საკითხებისადმი კრიტიკული მიდგომის არარსებობამ, საზოგადოების გარკვეულ ნაწილში გამოიწვია მედიცინის მეცნიერების უარყოფის გენდენცია და ნამოყალიბება წამლებზე მდარი შეხედულება, თითქმის ყველა არასასურველი ეფექტი მათი არასწორი პრაქტიკული გამოყენების შედეგია.

სტუდენტს ყოველთვის უნდა ახსოვდეს ორი ძირითადი პრინციპი: პირველი, რომ გარკვეულ პირობებში ნებისმიერი ნივთიერება შეიძლება იყოს ტოქსიკური; და მეორე, რომ ყველა კვებითი დანამადი და ჯანმრთელობის გასაუმჯობესებლად რეკლამირებული ფარმაცეპტული პროდუქტი უნდა აკმაყოფილებდეს ეფექტურობისა და უსაფრთხოების ერთსა და იმავე სტანდარტს, ანუ, არ უნდა ხდებოდეს მედიცინის მეცნიერებისა და “ალტერნატიული, ანუ დამატებითი” მედიცინის ხელოვნური განცალკევება.

ფარმაცოლოგია და ბენეფიკა

საუკუნეების მანძილზე ცნობილი იყო ზოგიერთი დაავადების შემკვიდრული ბუნების შესახებ. ამჟამად კი უკვე დადგენილია, რომ ასეთი დაავადებების მქონე ინდივიდებს აღენიშნებათ ღნმ-ის თანდაყოლილი ანომალიები. უკანასკნელი 10 წლის მანძილზე შეღარებით ღეგალურად იქნა დეკოდირებული ადამიანის, თავისა და მრავალი სხვა სახეობის გენომები, რამაც კვლევისა და მკურნალობის მრავალ ახალ მიდგომას შეუწყო ხელი. ამჟამად, უკვე შესაძლებელია ზოგიერთი შემკვიდრული დაავადების ღროს ღნმ-ის ძირითადი წყვილებიდან ანომალიურის ზუსტი განსაზღვრა და ქრომოსომებში მისი ლოკალიზაციის დადგენა. გენური თერაპიით, ანუ სომატურ უჯრედებში შესაბამისი “ჯანმრთელი” გენის შეყვანით, შესაძლებელი გახდა შემკვიდრული ანომალიის კორექცია ცხოველური მოდელების მცირე ჯგუფში. იყო ადამიანის სომატური უჯრედის გენური თერაპიის მცდელობაც, თუმცა იგი გექნიკურ სიმსილევების აღმოჩენა დაკავშირებული.

ახლად აღმოჩენილი რეცეპტორების ან ენდოგენური ლიგანდების შესწავლას ხშირად ხელს უშლის არასრულყოფილი ცოდნა რეცეპტორისა თუ ლიგანდის ზუსტი როლის შესახებ. ახალი გენეტიკური გექნოლოგიებიდან ერთერთი ყველაზე მნიშვნელოვანია ცხოველთა იმ სახეობის გამოყენება (ჩვეულებრივ თავგების), რომელსაც “ამოგდებული” (“ნოკაუტირებული”) აქვს რეცეპტორის ან მისი ენდოგენური ლიგანდის გენი. ამ მუტაციური გექნოლოგიით მიიღება ცხოველი, რომელსაც არ გააჩნია გენის პროდუქტი ან იგი უფუნქციოა. პოპოზიოგურ ე.წ. ნოკაუტირებულ თავგებს სრულად აქვთ დათრგუნული გენის პროდუ-

ქტის ფუნქცია, ხოლო პეგროზიოგურ ცხოველებს კი ფუნქციის ნაწილობრივი დათრგუნვა აღენიშნებათ. “ნოკაუტირებული” თავგების ქცევაზე დაკვირვება, მათი ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური მანვერებლები საშაოდ მკაფიოდ განსაზღვრავს არარსებულ გენურ პროდუქტის ფუნქციურ როლს. ზოგი კონკრეტული გენი იმდენად მნიშვნელოვანია, რომ დაბადების შემდეგ პეგროზიოგური ცხოველები კი ვერ ცოცხლობენ. ზოგჯერ შესაძლებელი ხდება ისეთი “ნოკაუტირებული” ხაზის გამოყენება, რომელშიც ფუნქცია შემღულულად არის დათრგუნული. და პირიქით, გამოყენილი იქნა “knockin” თავგები, იმ ცილების ჰარბი ექსპრესიით, რომლებიც დაკვირვების საგანს წარმოადგენენ.

ზოგიერთი პაციენტი გარკვეული მედიკამენტის სტანდარტულ ღებებს ჩვეულებრივზე მაღალი მგრძნობელობით პასუხობს. ამჟამად ცნობილია, რომ ამგვარი მომატებული მგრძნობელობა ხშირად გამოწვეულია ძალიან მცირე გენეტიკური პასუხისმგებელი ზოგიერთი ფერმენტის ელემსიაციამ პასუხისმგებელი ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობის დაქვეითებას იწვევს (ეს ვარიაციები განხილულია თავში 4). ფარმაცოგენომიკა (ანუ ფარმაცოგენეტიკა) არის სწავლება იმ გენეტიკური ვარიაციების შესახებ, რომლებიც ინდივიდებსა თუ პოპულაციებს შორის მედიკამენტის მიმართ განსხვავებულ საპასუხო რეაქციებზე არიან პასუხისმგებელი. სახურველია, რომ მომატებული კლასიფიკებმა, მედიკამენტის დანიშნამდე, ყოველი პაციენტი შეამოწმოს მრავალფეროვანი გენეტიკური ვარიაციის არსებობაზე.

შარმაკოლოგია და შარმასეპტული ინფექცია

ლაიკადებებთან ლაიკაშინებული პრობლემების მედიკამენტური მკურნალობის პროგრესი გარკვეულწილად შარმაკოლოგიის ინფექციის დამსახურებაა, კერძოდ “დიდ შარმაკოლოგი” მყოფი მრავალი მილიარდი დოლარის მფლობელი კორპორაციების, რომლებიც სპეციალიზირებული არიან ახალი მედიკამენტების აღმოჩენასა და განვითარებაში. ეს კორპორაციები უდიდეს ნაღებს იმსახურებენ, რადგან მათ ხელი შეუწევს დიდ პროგრესს ლაიკადებებთან მკურნალობის საქმეში. როგორც განხილულია თავში 5, აღნიშნული კომპანიები სარგებლობენ აკადემიური და სახელმწიფო ლაბორატორიების აღმოჩენებით, შეძლევენ ამ საბაზისო მონაცემებს კომერციულად წარმატებული თერაპიებისათვის იყენებენ.

თუმცა, ამგვარი მიდევნება აისახება მედიკამენტების ფასზე და მათი ზრდა ჯანმრთელობის დაცვის საფასურის ინფლაციური ზრდის ძირითადი შემადგენელი ნაწილია. ახალი წამლის შექმნა და დახვეწა უსაზღვროდ ძვირად ღირებული პროცესია, იმისათვის რომ იარსებოს და აწარმოოს წარმატებული საქმიანობა, ფარმაცევტულმა კომპანიამ უნდა გადაიხადოს მედიკამენტის შექმნისა და მარკეტინგის საფასური, ამასთანავე მან უნდა დაუბრუნოს მოგება თავის აქციონერებს. ამგვარად, მედიკამენტის ფასის გარშემო არსებობს ამრთა გარკვეული სხვადასხვაობა. კრიტიკოსები ამტკიცებენ, რომ მარკეტინგული პროცედურების გამო მედიკამენტის განვითარებისა და მარკეტინგის ხარჯები მეტად გაზვიადებულია და რეკლამირებასა და სხვა პრომოციულ ღონისძიებებზე კომპანიის ბიუჯეტის 25% იხარჯება. უფრო მეტიც, ისტორიულად, ფარმაცევტული ინფექციის მოგების მღვარი მნიშვნელოვნად აღარაა დაბალი ინფექციის მოგებისა. და ბოლოს, ქვეყნების მიხედვით მედიკამენტთა განფასება შესაძლებელია განსხვავდება და ზოგჯერ იმ ქვეყნის მიხედვით, რომელშიც დიდ ორგანიზაციებს შეუძლიათ შეთანხმდნენ წამლების დაბალ ფასებზე, მცირეებს ამის უნარი არ შესწევთ. ზოგიერთი ქვეყანა უკვე დიდ ყურადღებას აქცევს ამ პრობლემას და ალბათ, მომავალ რამდენიმე ათწლეულში ყველა ქვეყანა ამ გზას დაადგება.

შარმაკოლოგიის ძირითადი პრინციპები

წამლის ბუნება

ზოგადად, წამალი შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც ნებისმიერი ნივთიერება, რომელიც ქიმიური გემოქმედებით იწვევს ბიოლოგიური ფუნქციის ცვლილებას. უმრავლეს შემთხვევაში წამლის მოლეკულა ურთიერთქმედებს ბიოლოგიურ სისტემაში არსებულ სპეციფიკურ მარგენალიზებულ მოლეკულასთან, რომელსაც რეცეპტორი ეწოდება. რეცეპტორთა ბუნება უფრო სრულყოფილად განხილულია მე-2 თავში. იშვიათ შემთხვევაში წამლები (მაგ. ქიმიური ანტაგონისტები) უშუალოდ ურთიერთქმედებენ სხვა წამლებთან, ძალზე იშვიათად კი წამალი (ოსმოსური აგენტები) ურთიერთქმედებს მხოლოდ წყლის მოლეკულებთან. წამალი შესაძლოა იყოს ორგანიზმში დასინთეზირებული ნივთიერების ანალოგი (მაგ. შორმონები) ან ქიმიური ნივთი, რომელიც არ სინთეზდება ორგანიზმში, ანუ ქსენობიოტიკი (ბერძნული სიტყვიდან *xeinos*, რაც ნიშნავს “უცხო”). შხამი ნივთიერებაა, რომელიც თითქმის ყოველთვის მხოლოდ საშიშროს ექვეყნებს ახასიათებს. თუმცა, პარაცეტოლის (1493-1541) ცნობილი მოსაზრების მიხედ-

ვით, “შხამიანობას ღობა განაპირობებს”, რაც იმას ნიშნავს, რომ არასწორი დოზით გამოყენებისას თითქმის ყველა ნივთიერება შეიძლება იყოს საშიშრო. გოქსინები განისაზღვრება, როგორც ბიოლოგიური წარმოშობის შხამები და ისინი მკენარების ან ცხოველების მიერ სინთეზირდებიან, ანუ განსხვავდებიან არაორგანული შხამებისგან (გვყავს და ღირსშენი).

რეცეპტორთან ქიმიური ურთიერთქმედებისთვის წამლის მოლეკულას უნდა გააჩნდეს შესაბამისი ზომა, ელექტრული მუხტი, ფორმა და ატომური შემადგენლობა. გარდა ამისა, ხშირად წამალი ორგანიზმში ხდება მისი მოქმედების ლოკალიზაციისაგან დასორებული ადგილიდან, მაგ. თავის გაცივლის გასაყენებლად გაბლევით ორალურად მიიღება; ამიტომ წამალს უნდა გააჩნდეს შეყვანის ადგილიდან დანიშნულების ადგილამდე გრანსპორტირებისათვის აუცილებელი თვისებები. და ბოლოს, წამლის ინაქტივაციისა და ორგანიზმიდან გამოყოფის სიჩქარე უნდა უზრუნველყოფდეს მისი მოქმედების ხანგრძლივობას განსაზღვრული დროით.

წამლის ფიზიკური ბუნება

ოთახის ტემპერატურაზე წამლები შესაძლოა იყოს მყარ (მაგ. ასპირინი, აგრონი), თხევად (მაგ. ნიკოტინი, ეთანოლი) ან აროლიან (მაგ. აზოტის ქვეყანა) მდგომარეობაში, ამიტომ ფიზიკური თვისებები ორგანიზმში წამლის შეყვანის მოხერხებული გზის შერჩევის განსაზღვრული ფაქტორია. ორგანიზმში წამლის შეყვანის ყველაზე ხშირი გზები განხილულია თავში 3. ფარმაკოლოგიაში წარმოდგენილია ორგანული ნივთიერების სხვადასხვა ჯგუფი – ნახშირწყლები, ცილები, ლიპიდები და სხვ.

ზოგიერთი საჭირო, აგრეთვე სამიწა წამალი არაორგანული ელემენტია, მაგ. ლითიუმი, რკინა და მძიმე ლითონები, მრავალი ორგანული წარმოშობის წამალი სუსტი მჟავა ან ფუტა, რაც დიდ გავლენას ახდენს მათი განაწილებაზე ორგანიზმში. რადგან სხეულის სხვადასხვა ნაწილის pH-ის მნიშვნელობებს შორის არსებული სხვაობები გავლენას ახდენენ წამლების იონიზაციის ხარისხზე (იხ. ქვემოთ).

წამლის ზომა

წამალთა მოლეკულური წონა შეიძლება იყოს ძალიან მცირე (ლითიუმის იონი, მოლეკულური წონა 7) ან ძალიან დიდი (მაგ. ალგელაზა [TPA], ცილა მოლეკულური წონით 59,050). თუმცა, უმრავლეს შემთხვევაში მოლეკულური წონა 100-დან 1000-მდე მერყეობს. ამ ვიწრო დიაპაზონის ქვედა მღვარის დადგენა წამლის მოქმედების სპეციფიკურობის მიხედვით ხდება: რეცეპტორის მხოლოდ ერთი გიპთან “მისადაგებისა” და სხვა რეცეპტორთან მისი შეკავშირების პრევენციის მიზნით, წამლის მოლეკულას უნდა ჰქონდეს უნიკალური ფორმა, მუხტი, აგრეთვე სხვა თვისებები. რეცეპტორის მისართ ამ შერჩევითი შეკავშირების უნარის მისაღწევად წამლის მოლეკულური წონა უნდა იყოს მინიმუმ 100 კრეფის ტოლი. მოლეკულური წონის ზედა ზღვარი კი ძირითადად მედიკამენტის ორგანიზმში გრანსპორტირების (მაგ. შეყვანის ადგილიდან მოქმედების ადგილამდე) საჭიროების მიხედვით განისაზღვრება. 1000 მეტი მოლეკულური წონის წამლები ორგანიზმის საკნებს შორის თავისუფლად გერდიფუნდირდებიან (იხ. განვლილთა, ქვემოთ), ამიტომ ხშირად, ძალიან დიდი მოლეკულური წონის წამლები (ძირითადად ცილები) უშუალოდ მოქმედების ლოკალიზაციის ადგილებში შეყვანით. მაგ. სისხლის კოლგის დაშლული ფერმენტის ალგელაზის შეყვანა ორგანიზმში ინტრავენური ან ინტრარეტრული ინფუზიით ხორციელდება.

წამლის რეაქტიულობა და მედიკამენტ-რე- სპონსული პაციენტი

წამლისა და რეცეპტორის შორის ურთიერთქმედება ქი-
მიური ძალების ანუ კავშირის მეშვეობით ხორციელდება. არ-
სებობის კავშირის სამი ძირითადი ტიპი: კოვალენტური,
ელექტროსტატიკური და ჰიდროფობური. კოვალენტური
კავშირი ძალიან ძლიერია და ბიოლოგიურ პირობებში ხშირ-
ად შეუქცევადია. ამრიგად, ასპირინის აცეტილური ჯგუფისა
და თრომბოციტების ციკლოოქსიგენაზას (ასპირინის სამიზნე
ფერმენტი) შორის არსებული კოვალენტური კავშირი აღ-
ვილად არ წყდება. თრომბოციტების აგრეგაციაზე ასპირინის
დამთრგუნველი ეფექტი თავისუფალი აცეტილსალიცილის
მეფას სისხლის მიმოქცევიდან გაქრობის (დაახლოებით 15
წუთში) შემდეგ დიდხანს გრძელდება და იგი მხოლოდ
თრომბოციტების მიერ ახალი ფერმენტის წარმოქმნის შემ-
დეგ ხდება შექცევადი. ეს პროცესი კი დაახლოებით 7 დღეს
საჭიროებს. სხვა მაღალაქტიური, კოვალენტური კავშირის
წარმოქმნილი წამლების მაგალითებია დნმ-ის მაალკილირე-
ბელი საშუალებები, რომლებიც ქიმიოთერაპიაში სიმსივნური
უჯრედების გაყოფის შეჩერების მიზნით გამოიყენებიან.

წამალი-რეცეპტორის ურთიერთქმედებისას, კოვალენ-
ტურ კავშირთან შედარებით, უფრო ხშირად გვხვებით
ელექტროსტატიკურ კავშირს. სიძლიერის მიხედვით
ელექტროსტატიკური კავშირი ვარიანტებს შედარებით ძლიერი-
დან (მუდმივად დამუხტულ იონურ მოლეკულებს შორის)
უფრო სუსტ წყალბადურ კავშირამდე. ძლიერ სუსტ
ელექტროსტატიკურ კავშირს ეკუთვნის დიპოლური ურთი-
ერთქმედებები, როგორცაა ვან-დერ-ვალსის ძალები და
მსგავსი ფენომენები. ზოგადად, კოვალენტური ბმებთან შე-
დარებით, ელექტროსტატიკური კავშირები უფრო სუსტია.

ჰიდროფობური კავშირი ჩვეულებრივ საკმაოდ სუსტია
და საყვარულოდ, მათ დიდი მნიშვნელობა აქვთ ცხიმში მალა-
ლი ხსნადობის წამლებისა და უჯრედის ლიპიდური მემბრა-
ნის, აგრეთვე წამლისა და რეცეპტორის "ჯიბის" შიგნითა
კედლის ურთიერთქმედებაში.

ცალკეული წამლისა და რეცეპტორის კავშირის ბუნებას
ნაკლები პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს, რადგან რეცეპტორ-
თან სუსტი შეკავშირების უნარის მქონე წამლები, ძალიან
ძლიერი შეკავშირების უნარის მქონე წამლებთან შედარე-
ბით, უფრო სელექტიური მოქმედებით ხასიათდებიან. ზოგადად,
სუსტი კავშირის შემთხვევაში რეცეპტორთან წამლის ძალიან
ზუსტი მისაღებაა საჭირო. რეცეპტორთან მხოლოდ რა-
მოდენიმე გზით არის შესაძლებელი წამლის სტრუქტურის
ასეთი ზუსტი შორცება. ამრიგად, კონკრეტული რეცეპ-
ტორისადმი სელექტიური, ხანმოკლე მოქმედების წამლის შე-
ქმნისათვის უნდა შეირჩეს სუსტი ბმების წარმოქმნილი მოლე-
კულები და არა მაღალ-რეაქტიული, რომლებსაც კოვალენ-
ტური ბმების წარმოქმნის უნარი ახასიათებთ.

ქიმიური თვალსაზრისით ზოგიერთ სრულიად ინერგულ
ნივთიერებას მნიშვნელოვანი ფარმაკოლოგიური მოქმედება
ახასიათებს. მაგ., "ინერგული" აირი ქსენონი მაღალი წნევის
პირობებში ავლენს ანესთეზურ ეფექტს.

წამლის ფორმა

წამლის ფორმა უნდა აძლევდეს მას რეცეპტორთან შეკა-
ვშირების საშუალებას შემთავსად აღწერილი ბმების მეშვეობით.
წამლის ფორმა ოპტიმალურად უნდა შეესაბამებოდეს რე-
ცეპტორს, ისევე, როგორც გახადები შეესაბამება საკვებს. გარ-
და ამისა, ბიოლოგიაში იმდენად ჯაგრყვებულა ქირალ-
ობის ფენომენი (სტერეოიზომერიზმი), რომ წამლების ნახე-
ვარზე მეტი ქირალურ მოლეკულებს წარმოადგენენ და ისი-

ცხრილი 1-1. კარვედილოს ენანთიომერია და რაცე-
მაგული ნარევის დისოციაციის კონსტანტები (K_d)

კარვედილოს ფორმა	აუანსურობის ინვერსია α რეცეპტორებისთვის (K_d nmol/L.)	აუანსურობის ინვერსია β რეცეპტორებისთვის (K_d nmol/L.)
$R (+)$ ენანთიომერი	14	45
$S (-)$ ენანთიომერი	16	0.4
$R, S (+/-)$ ენანთიომერები	11	0.9

შენიშვნა: K_d – მოუთხოვს წამლის იმ კონცენტრაციაზე, რომელიც
საჭიროა რეცეპტორთან 50%-ის გაჯერებისათვის. იგი
რეცეპტორის მიმართ წამლის აუანსურობის
უკუპროპორციულია.

Ruffolo RR et al: The pharmacology of carvedilol. Eur J Pharmacol
1990;38:582. მონაცემების მისხლეით

ნი ენანთიომერული წყვილების სახით არსებობენ. ორი ასიმ-
ეტრული ცენტრის მქონე წამლებს ოთხი დიასტერეომერი
გააჩნიათ, მაგ. სიმპათომიმეტიკური საშუალება ეფედრინი. ხშირად
ამ ენანთიომერთაგან ერთ-ერთი, მისი სარკისებური ენანთი-
ომერისაგან განსხვავებით, გაცილებით უფრო ძლიერია, რაც
რეცეპტორის მოლეკულასთან მისი უკეთესი მისაღებად
შედეგია. მაგ., პარახიმპათომიმეტიკური საშუალება მეტაქოლი-
ნის (S)(+) ენანთიომერი, მის (R)(-) ენანთიომერზე 250-ჯერ
ძლიერია. თუ წარმოვიდგენთ, რომ რეცეპტორის ალგული
ხელთათმანია და ეფექტის განვითარებისათვის მას უნდა
მოერგოს წამლის მოლეკულა, მაშინ გასაგებია, თუ რატომ
ამყარებს "მარცხნივ-მარჯნავე" წამალი უფრო ეფექტურ კა-
ვშირს მარცხენა-ხელის მაგვარ რეცეპტორთან, იგივე წამლის
"მარჯნავე-მარჯნავე" ენანთიომერთან შედარებით.

ერთ-ერთი ტიპის რეცეპტორის მიმართ აქტიური ენან-
თომერის სხვა ტიპის რეცეპტორის მიმართ შესაძლოა იგივე
აქტიულობა არ ახასიათებდეს (თუნდაც იგივე რეცეპტორის სხვა
ქვეტიპის მიმართ, რომელიც ზოგიერთ სხვა ეფექტებზეა პა-
სუხისმგებელი). მაგ., ადრენორეცეპტორებზე მოქმედი წამა-
ლი კარვედილოლი, რომელსაც ერთი ქირალური ცენტრი
გააჩნია და ამრიგად, ორი ენანთიომერისაგან შედგება
(ცხრილი 1-1). მათგან ერთ-ერთი, (S)(-) იზომერი, ბეტა-ადრენო-
რეცეპტორების ძლიერი ბლოკატორია, მისი (R)(+) იზომერი
კი ბეტა-ადრენორეცეპტორებზე 100-ჯერ უფრო სუსტად მო-
ქმედებს, თუმცა ორივე იზომერს ალფა-ადრენორეცეპტორის
მაღლკირებელი თითქმის ერთნაირი სიძლიერე ახასიათებთ.
კეგამინი ინტრავენური ზოგადსაანესთეზიო საშუალებაა. მისი
(+) ენანთიომერი, (-) ენანთიომერთან შედარებით, უფრო
ძლიერი საანესთეზიო ეფექტურობითა და ნაკლები გო-
ქსიკურობით ხასიათდება. სამწუხაროდ, კეგამინი ჯერ-ჯერ-
ობით კვლავ რაცეპული ნარევის სახით გამოიყენება.

ფერმენტები ჩვეულებრივ სტერეოსელექტურობით გამ-
ოირჩევიან, ამიტომ მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების
მიმართ ერთ-ერთი ენანთიომერი უფრო მაღალ მგრძნობე-
ლობას ავლენს, რის შედეგადაც წამლის ერთი ენანთიომერ-
ის მოქმედების ხანგრძლივობა შესაძლოა მკვეთრად განსხ-
ვავდებოდეს მეორე ენანთიომერის იგივე მაჩვენებლისგან.

სამწუხაროდ, ადამიანებში წამლების კლინიკური ეფექ-
ტურობისა და ელემინაციის კვლევათა დიდი ნაწილი ჩაგარე-
ბულია რაცემურ ნარეველებზე და არა მათ ცალკეულ ენანთი-
ომერზე. ამგვარად, პრაქტიკაში გამოიყენებული ქირალური
მედიკამენტების მხოლოდ 45%-ია ხელმისაწვდომი აქტიური

იშვით, დანარჩენი კვლავ რეცეპტორ ნარევის სახით მზადდება, რის შედეგადაც პაციენტთა მიერ მიღებული წამლის დოზის 50%-ი შეიძლება არააქტიურია, ნაკლებ აქტიურია, ან გოქსიკურია. თუმცა, დღესდღეობით, სამედიცინო და რეგულატორული თვალსაზრისით, გაზრდილია ინტერესი ქირაული წამლების აქტიური ენატიომერების პრეპარატებად შექმნის თვალსაზრისით.

წამლის რაციონალური დიზაინი

წამლის რაციონალური დიზაინი გულისხმობს ბიოლოგიური რეცეპტორის შესახებ არსებული ინფორმაციის საფუძველზე მედიკამენტის მოლეკულური სტრუქტურის წინასწარ განვსაზრვებას. ბოლო წლებამდე რეცეპტორები არ იყო ისე ლეგალურად შესწავლილი, რომ შესაძლებელი ყოფილიყო წამლის ამგვარი დიზაინის შექმნა, ამიტომ წამლების განვითარება ხდებოდა ქიმიური ნაერთების რანდომიზებული ტესტირების, ან უკვე ცნობილი ეფექტების მქონე წამლების მოდიფიკაციების გზით (იხ. თავი 5). უკანასკნელი სამი ათწლეულის განმავლობაში მრავალი რეცეპტორი იქნა იზოლირებული და შესწავლილი. პრაქტიკაში არსებული რაციონალური ახალი მედიკამენტები უკვე შექმნილია რეცეპტორის ადგილის სამ-განმომთავისებრი სტრუქტურის მიხედვით. ამჟამად ხელმისაწვდომია კომპიუტერული პროგრამები, რომლებიც უზრუნველყოფენ ცნობილ რეცეპტორებთან წამლების სტრუქტურის შედარებით მისაღებებას. რაც უფრო მეტად იქნება შესწავლილი რეცეპტორთა სტრუქტურა, მით უფრო შესაძლებელი გახდება წამალი რაციონალური დიზაინი.

რეცეპტორთა ნომენკლატურა

რეცეპტორთა აღმოსაჩენი და შესწავლის ახალი ეფექტური გზების განვითარებამ (იხ. თავი 2) მათთვის სახელწოდების მინიჭების განსხვავებული სისტემების შექმნის აუცილებლობა წარმოიშვა. ამას კი, თავის მხრივ, სახელწოდების მინიჭების უფრო რაციონალური მეთოდების საჭიროება გამოიწვია. დაინტერესებულ მკითხველს შეუძლია ლეგალური სახელწოდების ფარმაკოლოგიის საერთაშორისო გაერთიანების (IUPHAR) რეცეპტორთა ნომენკლატურისა და წამლის კლასიფიკაციის საბჭოს მონიშვნებს (სადაც მოხსენიებულია ფარმაკოლოგიური მიმოხილვის სხვადასხვა საკითხები). ასევე Alexander SPH, Mathie A, Peters JA: Guide to receptors and channels. Br J Pharmacol 1006;147(Suppl 3):S1 – S180, რომელშიც ძირითადად გამოყენებულია რეცეპტორთა დასახელების ეს წყაროები.

წამლისა და ორგანიზმის ურთიერთქმედებები

წამალსა და ორგანიზმს შორის ურთიერთქმედება ორმხრივი მიმართულებით მიმდინარეობს. წამლის ზეგავლენას ორგანიზმზე ფარმაკოდინამიკური პროცესები ეწოდება: ფარმაკოდინამიკის პრინციპები ლეგალურადაა წარმოდგენილი თავში 2. ფარმაკოდინამიკური თვისებები განსაზღვრავენ წამლის ადგილს კლასიფიკაციაში და დიდ როლს ასრულებენ ექიმის მიერ გადაწყვეტილების მიღებაში. კერძოდ, უპირატესია თუ არა სიმპტომის ან დაავადების სამკურნალოდ კონკრეტული ფარმაკოლოგიური ჯგუფის გამოყენება. წამალზე ორგანიზმის ზეგავლენას ფარმაკოკინეტიკური პროცესები ეწოდება და აღწერილია თავებში 3 და 4. ფარმაკოკინეტიკური პროცესები განაპირობებენ წამლის აბსორბციას (შეწოვას), დისტრიბუციას (განაწილებას) და ელიმინაციას და მათ დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვთ კონკრეტული პაციენტისათვის წამლის შერჩევის და მკურნალობის რეჟიმის განსაზღვრისათვის. მაგ., თირკმელების ფუნქციის დარ-

ღვევის პირობებში. შემდეგ პარაგრაფებში განხილულია ფარმაკოდინამიკისა და ფარმაკოკინეტიკის მოკლე შესავალი.

ფარმაკოდინამიკური პრინციპები

უმრავლესი წამლის ეფექტის განხორციელება მისი რეცეპტორთან შეკავშირებით იწვევება, რაც ფარმაკოლოგიური ეფექტის განვითარებისათვის საჭირო რთულ საფეხურთა თანმიმდევრობის პირველ, მოლეკულურ ღონეს წარმოადგენს.

წამლისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედებათა ტიპები

აგონისტი უკავშირდება რეცეპტორს და ააქტივებს მას, რაც იძლევა პირდაპირ ან არაპირდაპირ ეფექტს. ზოგიერთი რეცეპტორის მოლეკულა შეიცავს ეფექტურულ ინსტრუქციას, ამიტომ წამლის და რეცეპტორის შეკავშირება პირდაპირი გზით წარმოშობს ეფექტს, მაგ., იონური არხის გახსნა ან ფერმენტის აქტივობის გაზრდა. ზოგი რეცეპტორი კი ეფექტურულ მოლეკულასთან პროტეინში მონაწილე ერთი ან მეტი წყვილი მოლეკულის მეშვეობით არიან დაკავშირებული. წამალი-რეცეპტორი-ეფექტორის მეშვეილების სისტემის ხუთი ძირითადი ტიპი განხილულია თავში 2. ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტები, უკავშირდებიან რეცეპტორს და ხელს უშლიან სხვა მოლეკულებთან მის შეკავშირებას. მაგ., აცეტილქოლინური რეცეპტორის მახლოკირებული სამუალეა ატროპინი, ანტაგონისტია. რადგან ხელს უშლის აცეტილქოლინისა და მისი მსგავსი აგონისტური სამუალეების კონტაქტს რეცეპტორთან და ამით ხელს უწყობს რეცეპტორის სტაბილიზაციას არააქტიურ მდგომარეობაში. ეს ნივთიერებები აქვეითებენ ორგანიზმში აცეტილქოლინისა და მსგავსი მოლეკულების ეფექტებს.

აგონისტები, რომლებიც აინჰიბირებენ მათ შემავსებელ მოლეკულას და ნაწილობრივი აგონისტები

ზოგიერთი წამალი “ბაძავს” აგონისტს, რადგან იწვევს ენდოგენური აგონისტის მოქმედების შეწყვეტას პასუხისმგებელი მოლეკულების ინჰიბირების, მაგ., ფერმენტ აცეტილქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები, ანელებენ რა ენდოგენური აცეტილქოლინის დაშლას, იწვევენ ქოლინომიმეტიკურ ეფექტებს, რაც ძალიან ჰგავს ქოლინორეცეპტორის აგონისტის მოლეკულების მოქმედებას, მიუხედავად იმისა, რომ ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები ქოლინორეცეპტორებს არ უკავშირდებიან (ან მხოლოდ შემთხვევით უერთდებიან. იხ. თავი 7, ქოლინომიმეტიკური და ქოლინესთერაზის მაინჰიბიტორული სამუალეები).

ზოგიერთი წამალი უკავშირდება რეცეპტორს და ააქტივებს მას, მაგრამ ვერ იწვევს სრული აგონისტის მსგავსი ძლიერ საპასუხო რეაქციას. მაგ., პინდოლოლი, ბეტა-ადრენორეცეპტორის “ნაწილობრივი აგონისტი” მოქმედებს როგორც აგონისტი (სრული აგონისტის არარსებობის შემთხვევაში), ან როგორც ანტაგონისტი (სრული აგონისტის, ეპინეფრინის თანარსებობისას. იხ. თავი 2.)

წამლის მოქმედების ხანგრძლივობა

წამლის მოქმედების დასრულება რეცეპტორის ღონეზე რამდენიმე პროცესიდან ერთ-ერთით არის გამოწვეული. ზოგიერთი შემთხვევაში ეფექტის ხანგრძლივობა წამლის მიერ რეცეპტორის “ოკუპაციის” დროის გოლია, ამიტომ რეცეპ-

გორიდან წამლის დისოციაცია ავტომატურად იწვევს მისი ეფექტის შეწყვეტას. ხშირ შემთხვევაში მოქმედება შესაძლოა გაგრძელდეს წამლის რეცეპტორიდან დისოციაციის შემდეგაც, რაც ზოგიერთი შემთხვევაში მოლეკულის გააქტივებული ფორმის დიდხანს შენარჩუნებასთან არის დაკავშირებული. წამალსა და რეცეპტორს შორის კოვალენტური კავშირის შემთხვევაში ეფექტი გრძელდება წამალი-რეცეპტორის კომპლექსის დამოუკიდებლად და ახალი რეცეპტორისა თუ ფერმენტის სინთეზამდე, რაც აღწერილი იყო ასპირინის მაგალითზე. და ბოლოს, მრავალი რეცეპტორ-ეფექტორული სისტემა შეიცავს დენენსიტიზაციის მექანიზმებს, რათა აგონისტური მოლეკულის დიდხანს არსებობის შემთხვევაში თავიდან იქნას აცილებული რეცეპტორის გადაჭარბებული აქტივაცია. დამატებითი დეტალების შესახებ იხ. თავი 2.

რეცეპტორები და კავშირების ინარჩუნება ალბიმები

რეცეპტორის როლის შესასრულებლად ენდოგენური მოლეკულები პირველ რიგში სელექტიურად უნდა არჩეულდნენ დასაკავშირებელ ლიგანდს (მედიკამენტის მოლეკულას). მეორე რიგში კი შეკავშირებისას, თავისი ფუნქციის შეცვლილით, შეგავლენას უნდა ახდენდნენ ბიოლოგიური სისტემების (უჯრედის, ქსოვილის, ა.შ.) ფუნქციაზე. პირველი თვისება საჭიროა იმისათვის, რომ თავიდან იქნას აცილებული სხვადასხვა ლიგანდებთან უწყვიტო დაკავშირებით განპირობებული რეცეპტორის მუდმივი აქტივაცია. მეორე მახასიათებელი კი საჭიროა იმისათვის, რომ ლიგანდმა გამოიწვიოს ფარმაკოლოგიური ეფექტი. ორგანიზმში შეიქცევა წამლის შემთავსებელი მრავალ მოლეკულას. აღსანიშნავია, რომ ყველა მათგანი არ შეიქცევენ მარეგულირებელ მოლეკულებს რიცხვს. წამლის შეკავშირება ისეთ არამარეგულირებელ მოლეკულასთან, როგორიცაა პლაზმის ალბუმინი, არ იწვევს ბიოლოგიური სისტემის შესაძენე ცვლილებას, ამიტომ ასეთ ენდოგენურ მოლეკულას *ინერტული კავშირის ადგილი* ეწოდება. ამგვარი კავშირი არ არის სრულიად უგუველსაყოფი, რადგან იგი გავლენას ახდენს ორგანიზმში წამლის განაწილებაზე და განსაზღვრავს სისხლის მიმოქცევაში არსებული წამლის თავისუფალი ფრაქციის რაოდენობას. ორივე ამ ფაქტორს ფარმაკოკინეტიკური მნიშვნელობა გააჩნია (იხ. ქვემოთ და თავი 3).

ფარმაკოკინეტიკური პრინციპები

პრაქტიკული თერაპიისათვის აუცილებელი პირობაა, რომ რომელიმე მოხერხებული გზით ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ წამალს უნდა შეეძლოს მოქმედების ადგილამდე მიღწევა. ზოგიერთ შემთხვევაში არაპრაქტიკური ქიმიური ნივთიერება, რომელიც ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ ადვილად შეიწოვება და ნაწილდება, ბიოლოგიური პროცესების მეშვეობით, აქტიურ წამლად გარდაიქმნება. ასეთ ქიმიურ ნივთიერებას წამლის წინამორბედი (პრო-წამალი) ეწოდება.

სწრაფი შემთხვევაში წამალი უშუალოდ სამიზნე ქსოვილთან ახლოს შეჰყავთ, მაგ., კანის ან ლორწოვანი გარსის ანთების სამკურნალოდ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების ადგილობრივ ადოქაციას მიმართავენ. უფრო ხშირად მედიკამენტი ორგანიზმის ერთ-ერთ საკანში შეჰყავთ (მაგ., ნაწლავში). რის შემდეგაც იგი თავისი მოქმედების ადგილისაკენ, სხვა საკანისკენ (მაგ., თავის გვირგვინს) გადაადგილდება. ეს პროცესი მათიხოვს შეყვანის ადგილიდან წამლის სისხლში შეწოვას (აბსორბციას) და მოქმედების ადგილისაკენ განაწილებას, რისთვისაც აუცილებელია ორგანიზმის საკანების გამყოფი სხვადასხვა ბარიერის გადალახვა. ცენტრალურ

ნერვულ სისტემაზე ეფექტის მოახდენად ორალურად მიღებულ წამალს უხდება ნაწლავის კედლის ამოშოვნი უჯრედებით, ნაწლავისა და ცნის-ის კაპილარების კედლებით (ჰემატოენცეფალური ბარიერი) შექმნილი ბარიერების გადალახვა. და ბოლოს, ეფექტის განხორციელების შემდეგ, უნდა მოხდეს წამლის ელიმინაცია – მეტაბოლური ინაქტივაციისა თუ ექსკრეციის გზით, ან ამ ორი პროცესის ერთობლიობით.

შეწვევები

წამლის ორგანიზმში მოხვედრა რამდენიმე მექანიზმით მიმდინარეობს. თხევად ან ლიპიდურ გარემოში ხშირია პასიური დიფუზია, მაგრამ აქტიური პროცესები დიდ როლს ასრულებს მრავალი წამლის გადაადგილებაში, განსაკუთრებით კი დიდი ზომის მოლეკულების, რადგან მათი დიფუზია გაძნელებულია.

1. დიფუზია წყლოვან გარემოში – წყლოვანი დიფუზია მიმდინარეობს ორგანიზმის დიდი ზომის თხევად საკანებში (ინტერსტიციული სივრცე, ციტოზოლი და ა.შ.) ერთმანეთთან მჭიდრო კავშირში მყოფ ეპითელიურ მემბრანებსა და სისხლძარღვების ენდოთელურ გარსს შორის არსებული სპეციალური ფორების მეშვეობით, რომლებიც ზოგიერთ ქსოვილში დიდი მოლეკულების (მოლეკულური წონით 20,000-30,000) გატარების საშუალებასაც კი იძლევიან.

წამლის მოლეკულების წყლოვანი დიფუზია ნეველებრივ მისი კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით მიმდინარეობს – მაღალი კონცენტრაციიდან დაბლისკენ, რაც აღწერილია ფიკის კანონში (იხ. ქვემოთ). პლაზმის დიდ ცილებთან (მაგ., ალბუმინთან) შეკავშირებული წამლის მოლეკულები ვერ გადაიან სისხლძარღვების უმრავლეს ფორებში. დამუხტული წამლის შეღწევალობაზე გავლენას ახდენს ელექტრული ველი (მაგ., მემბრანული პოტენციალი და, ნეურონების ნაწილში, გრანისტებულური პოტენციალი).

2. დიფუზია ცხიმოვან, ანუ ლიპიდურ გარემოში – ლიპიდურ გარემოში დიფუზია წამლის შეღწევალობის მნიშვნელოვანი შემზღუდავი ფაქტორია, რადგან ორგანიზმის სხვადასხვა წყლოვანი საკანი ერთმანეთისაგან გამოყოფილია ლიპიდური ბარიერით. ლიპიდურ გარემოში წამლის მოლეკულის მოძრაობის განსაზღვრული ძირითადი სიდიდეა ლიპიდო/წყალი თანაფარდობის კოეფიციენტი. დამუხტული მოლეკულები იმდენად წყლის მოლეკულებს, ამიტომ სუსტი მეაქებისა და სუსტი უფიქების (რომლებიც გარემოს pH-ის მიხედვით იცვნიან ან კარგავენ ელექტრული მუხტის მაგარებელ პროტონებს) წყლოვანი გარემოდან ლიპიდურისკენ (ან პირიქით) გადაადგილების უნარი გარემოს pH-ზეა დამოკიდებული. სუსტი მეაქის ან სუსტი უფიქის ცხიმში ხსნადი ფრაქციის ფარდობა წყალში ხსნად ფრაქციასთან პენდერსონ-ჰასელბახის განტოლებით გამოიხატება (იხ. ქვემოთ).

3. სპეციალური გადატანები – უჯრედის ფუნქციონირებისათვის აუცილებელ ძალიან დიდი მოლეკულური წონის მქონე, ან ცხიმში ძლიერ უხსნად ნივთიერებებს (მაგ., პეპტიდები, ამინომჟავები, გლუკოზა) მემბრანების გავლა უჭირთ, ამიტომ გადაადგილებაში მათ სპეციალური გადატანის მოლეკულები უხმარებთ. მათ აქტიური გრანსპორტის ან გადამცემული დიფუზიის გზით გადააქცი ნივთიერების მოლეკ

*თავის გვირგვინის, სათესლე ჯირკვლებისა და ზოგიერთი სხვა ქსოვილის კაპილარები არ შეიქცევენ წყლოვანი დიფუზიისათვის აუცილებელ ფორებს. ვარდა ამისა, ისინი შესაძლოა მაღალი კონცენტრაციით შეიცავდნენ წამლების ექსპორტის გეშვებს (MDR გეშვები; იხ. გვერდი). რის გამოც ეს ქსოვილები მრავალი მოციკულარული წამლისაგან დაცული არიან, ან შეიქცევენ მათთვის "აკრძალულ გეშვებს".

კულები. პასიური დიფუზიისაგან განსხვავებით, ეს პროცესები გავრცელებული არიან და ინჰიბირებას ექვემდებარებიან. ბუნებრივი პეპტიდის, ამინომჟავის, ან შაქრის მგავსი მოლეკულის წამალი შემზადებული ბარიერების გადასაღებად ამ გადატანის მოლეკულებს იყენებს.

მრავალი უჯრული შეიცავს აგრეთვე ნაკლებად სელექტიურ შემზადებულ გადამტანებს, რომლებიც უჯრულიდან უცხო მოლეკულების გამოძევებას ემსახურებიან. ასეთი გრანოსორტერების ერთ-ერთი ღიბი ოჯახის იკაემირებს აღენიშნებას გრანოსორტერს (აგუ) და მათ ABC ოჯახს (აგუ - შემაკავშირებელი კასეტა) ეწოდება. ის შეიცავს P-გლიკოპროტეინს, ანუ წამლების მიმართ მულტირეზისტენტობის 1 ტიპის (MDR-1) გრანოსორტერს, რომელიც აღმოჩენილია თავის გენში, სათესლე ჯირკვლებსა და სხვა ქსოვილებში, აგრეთვე ზოგიერთ წამლის მიმართ რეზისტენტულ სიმსივნურ უჯრედებში. ABC ოჯახის მსგავსი საგრანოსორტო მოლეკულები - წამლების მიმართ მულტირეზისტენტობისასთან ასოცირებული ცილის (MRP 1-დან MRP 5-ის ნათელით) გრანოსორტერები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ზოგიერთი წამლის (ან მათი მეტაბოლიტების) შარდსა თუ ნალექში ექსკრეციისაში. აგრეთვე ქრონიკული საშუალებების მიმართ ზოგიერთი სიმსივნის რეზისტენტობაში. აღმოჩენილი იქნა გრანოსორტერთა რამდენიმე სხვა ოჯახი, რომლებიც არ იკავშირებიან აგუ-ს და მოლეკულების გადასატანად საჭირო ენერგიის წყაროდ ისინი იონურ გრადიენტს იყენებენ. ზოგიერთი მათგანი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სერეული დაბოლოებების შემზადების მიერ ნეიროგრანოსმიტების უკუმიტაცების პროცესისათვის.

4. ენდოციტოზი და ეგზოციტოზი - ზოგიერთი ნივთიერების მოლეკულა იმდენად დიდი ზომისაა, ან შეუღწევადია, რომ უჯრედში მათი მოხვედრა მხოლოდ ენდოციტოზის გზით არის შესაძლებელი. ენდოციტოზის პროცესში უჯრედის შემზადების მიერ ნივთიერების შთაღიქმა და უჯრედში მისი გადატანა წარმოებს ახლად წარმოქმნილი ბუშტუკების შემზადების შიგნით შეტანის გზით. შემდგომში, ბუშტუკის შემზადების დაშლის გამო, ხდება ნივთიერების გამოთავისუფლება ციტოპლაზმაში. ამ პროცესის შემდეგობით ხორციელდება ვიტამინ B₁₂-ისა და მისი შემაკავშირებელი ცილის (შინაგანი ფაქტორი) კომპლექსის გადატანა სისხლში, ნაწლავის შემზადების გავლით. ამის მსგავსად ხორციელდება ცილა გრანოსორტერთან დაკავშირებული რკინის გადატანა პეპტოგლობინის მასინივებელი ერთობლივების წინამორბედ უჯრედებში. ამ პროცესის ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია საგრანოსორტო ცილების მიმართ სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობა.

ენდოციტოზის საპირისპირო პროცესია ეგზოციტოზი, რომელიც განიხილება მრავალი ნივთიერების სეკრეციის უჯრედიდან. მაგ., სერეულ დაბოლოებებში მრავალი ნეიროგრანოსმიტური შემზადებული ბუშტუკებში, ემბიკულებში, ინახება, ციტოპლაზმაში მეტაბოლური დესტრუქციისაგან მისი დაცვის მიზნით. სერეული დაბოლოების გააქტივება იწვევს უჯრედულ შემზადებისათვის ბუშტუკის შერწყმას და უჯრედგარეთა სერეცეში მისი მეთავის გადატანას (იხ. თავი 6).

დიფუზიის ფიქსი კანონი

მოლეკულების პასიური დინება კონცენტრაციის გრადიენტის მიმართულებით აღწერილია ფიქსი კანონში:

დინება (მოლეკულების რაოდენობა დროის ერთეულში) =

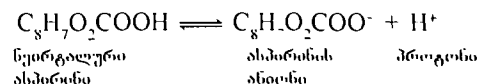
$$(C_1 - C_2) \times \frac{\text{ფართობი} \times \text{შეღწევადობის კოეფიციენტი}}{\text{სისქე}}$$

სადაც C₁ არის მაღალი კონცენტრაცია, C₂ კი დაბალი კონცენტრაცია, ფართობის ქვეშ იგულისხმება დიფუზიის ფართობი, შეღწევადობის კოეფიციენტი წარმოადგენს წამლის მოლეკულის მოძრაობის უნარს დიფუზიის პროცესში გასაქმლელ გარემოში, სისქე კი დიფუზიის პროცესში გასაქმლელ გზის სისქეა (სიგრძე).

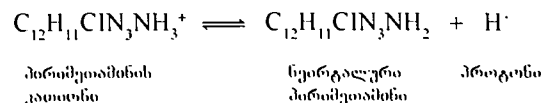
ლიპიდური დიფუზიისათვის წამლის მოძრაობის უნარის ძირითადი განმსაზღვრელი მისი ლიპიდ/წყალი თანაფარდობის კოეფიციენტია, რადგან სწორედ ის განსაზღვრავს, თუ თხევად გარემოდან რამდენად იოლად აღწევს მედიკამენტი ლიპიდურ შემზადებაში.

სუსტი მჟავებისა და სუსტი ფუძეების იონიზირება; პენეტრაცია-პასივობის განტოლება

იონიზებული მოლეკულის ელექტროსტატიკური მუხტი იზიდავს წყლის დიპოლებს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ან წყალში შედარებით ხსნადი და ცხიმში შედარებით უხსნადი პოლარული კომპლექსები. ლიპიდური დიფუზია დამოკიდებულია ნივთიერების ხსნადობაზე ცხიმში, ამიტომ წამლის მოლეკულების იონიზაციამ შესაძლოა მკვეთრად შეამციროს მათი შემზადებაში შეღწევის უნარი. პრაქტიკულ მედიცინაში გამოყენებული წამლების უდიდესი ნაწილი სუსტი მჟავა ან სუსტი ფუძე (ცხრილი 1-2). წამლის შემთხვევაში, სუსტი მჟავა განისაზღვრება, როგორც ნეიტრალური მოლეკულა, რომელიც შეუძლია შექცევადად დისოცირდეს ანიონად (უარყოფითად დამუხტულ მოლეკულად) და პროტონად (წყალბადის იონად). მაგ., ასპირინი შეძლებიანად დისოცირდება:



სუსტი ფუძე ბუნების წამალი ნეიტრალური მოლეკულაა, რომელიც პროტონთან შეერთების შემდეგ წარმოქმნის კათიონს (დადებითად დამუხტულ მოლეკულას). მაგ., მალარიის საწინააღმდეგო საშუალება პირიმეთამისი განიცდის შემდეგ ასოციაცია-დისოციაციის პროცესს:



აღსანიშნავია, რომ სუსტი მჟავის პროტონირებული ფორმა ნეიტრალურია და ცხიმში უკეთ ხსნადია, მაშინ როდესაც სუსტი ფუძის შემთხვევაში ნეიტრალური მისი არაპროტონირებული ფორმაა, მასის მოქმედების კანონის მიხედვით მჟავა გარემოში (დაბალი pH, ჭარბი პროტონები) ეს რეაქციები გადაისრულებს მარცხნივ, გუგუ გარემოში კი მარჯვნივ. პენეტრაცია-პასივობის განტოლება შეძლებიანად აკავშირებს სუსტი მჟავის ან სუსტი ფუძის პროტონირებული და არაპროტონირებული ფორმების ფარდობას მოლეკულის pK_a-სა და გარემოს pH-თან

$$\log \frac{(\text{პროტონირებული})}{(\text{არაპროტონირებული})} = pK_a - pH$$

ეს განტოლება მიხედვითაა როგორც სუსტი მჟავა, ისე სუსტი ფუძე ბუნების მედიკამენტებს, დაკვირვებებს აჩვენა, რომ რაც უფრო დაბალია გარემოს pH-ი ნივთიერების pK_a სთან შედარებით, მით უფრო მეტია ამ ნივთიერების პრო-

ცხრილი 1-2. ზოგიერთი გავრცელებული წამლის იონიზაციის კონსტანტა

წამალი სუსტი მჟავები	pK _a ¹	წამალი სუსტი ფუძეები	pK _a ¹	წამალი სუსტი ფუძეები (გაგრილებული)	pK _a ¹
აცეტამინოფენი	9.5	ალბუგეროლი (სალბუგეამოლი)	9.3	იზოპროტერენოლი	8.6
აცეტაზოლამიდი	7.2	ალბუგერინოლი	9.4, 12.3 ₂	ლიდოკაინი	7.9
ამპიცილინი	2.5	ალპრენოლოლი	9.6	მეგარამინოლი	8.6
ასპირინი	3.5	ამილარიდი	8.7	მეოდალი	8.4
ქლოროთიაზიდი	6.8, 9.4 ²	ამიოლარონი	6.56	მეოამფეგამინი	10.0
ქლოროპროპამიდი	5.0	ამფეგამინი	9.8	მეოილდოპა	10.6
ციპროფლოქსაცინი	6.1, 8.7 ²	აგროპინი	9.7	მეგოპროლოლი	9.8
კრომოლინი	2.0	ბუპივაკაინი	8.1	მორფინი	7.9
ეოაკრინის მჟავა	2.5	ქლორდიაზემოქსიდი	4.6	ნიკოტინი	7.9, 3.1 ²
ეუროსემიდი	3.9	ქლოროქსინი	10.8, 8.4	ნორეპინეფრინი	8.6
იბუპროფენი	4.4, 5.2	ქლორფენირამინი	9.2	პენტამოცინი	7.9
ლევოდოპა	2.3	ქლოროპროპამინი	9.3	ფენილეფრინი	9.8
მეოტრეგლასტი	4.8	კლონიდინი	8.3	ფიზოსტიგმინი	7.9, 1.8 ²
მეოილდოპა	2.2, 9.2 ²	კოკაინი	8.5	პილოკარპინი	6.9, 1.4 ²
პენიცილაზინი	1.8	კოდეინი	8.2	პინდოლოლი	8.6
პენტობარბიტალი	8.1	ციკლიმინი	8.2	პროკაინამიდი	9.2
ფენობარბიტალი	7.4	დეზპრამინი	10.2	პროკაინი	9.0
ფენიტონი	8.3	ლიაზეპამი	3	პრომეთანინი	9.1
პროპილთიოურაცილი	8.3	ლიფენპიდრამინი	8.8	პროპრანოლოლი	9.4
სალიცილის მჟავა	3.0	ლიფენოქსილატი	7.1	ფსედოეფედრინი	9.8
სულფადაზინი	6.5	ეფედრინი	9.6	პირამეთამინი	7.0
სულფაპირიდინი	8.4	ენიფედრინი	8.7	ქინიდინი	8.5, 4.4 ²
თიოფილინი	8.8	ერგოტამინი	6.3	სკოპოლამინი	8.1
ტოლბუგამიდი	5.3	ფლუფენაზინი	8.0, 3.9 ²	სტრექინი	8.0, 2.3 ²
ეარფარინი	5.0	ჰიდრალაზინი	7.1	ტერბუტალინი	10.1
		იმიპრამინი	9.5	თიოტიდაზინი	9.5

¹ pK_a შეესაბამება pH-ის მანქანებულს, რომლის დროსაც იონიზებული და არაიონიზებული ფორმების კონცენტრაციები თანაბარია.

² კრიტიკული იონიზებული ჯგუფი

გონიერებული ფორმის ხედიდან წილი. წამლის დაუმჯავ-
გაეი ფორმა ცხიმში უკეთ იხსნება. ამიტომ დაბალი pH-ის
პირობებში სუსტი მჟავა ცხიმში მეტად ხსნადია. სოლო მალა-
ლი pH-ის პირობებში კი იზრდება გუგე ბუნების წამლის
ცხიმში ხსნადობა.

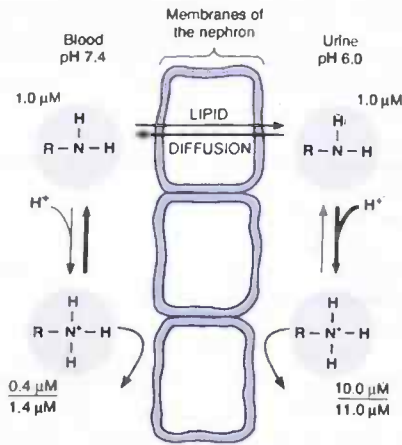
წამლის თირკმლისმიერი ექსკრეციის მანიპულირების
პროცესში ეს პრინციპი გამოიყენება. თითქმის ყველა წამალ-
ი იფილტრება გლობულარში. თუ წამალი ცხიმში ხსნად
მდგომარეობაშია, მაშინ თირკმლის მილაკში გადისას ხდება
მისი მნიშვნელოვანი ნაწილის რეაბსორბცია მარჯივი პასი-
ური დიფუზიის მეშვეობით. თუ მკურნალობის მიზანია წამლის
ექსკრეციის დაჩქარება (მაგ., წამლის დოზის გაღაჭრების
შემთხვევაში), მაშინ აუცილებელია თირკმლების მილაკებში
მისი რეაბსორბცია თავიდან ავიღება. ეს ხშირად ხორცილ-
დება შარდის pH-ის შეცვლით ისე, რომ წამლის დიდი ნაწილი
იყოს იონიზებულ ფორმაში, რაც ნაწილობრივ 1-1. ამ
მეთოდის გამოყენების შედეგად წამალი შარდში 'იონურ
მახეში ებმება'. ამრიგად, სუსტი მჟავები, ჩვეულებრივ, სწრაფად
ექსკრეტირდებიან შარდის გუგე pH-ის პირობებში, სუსტი
ფუძეები კი პირიქით – შარდის მჟავე pH-ის პირობებში. კუ-
ჭისა და ნაწლავების მეთაფის, თვალის ნაში, რძე, გეგინალური
და პრისტატის ხეკრეგები ორგანიზმის იმ ქსოვილოვან სითხე-
ებს შეეკუთვნებიან, რომელთა pH-სა და სისხლის pH-ს შორის
სხვაობა იწვევს წამლის 'იონურ მახეში გაბმას' ან რეაბ-
სორბციას (ცხრილი 1-3).

როგორც ნაწილობრივ ცხრილში 1-2, წამალთა უმეტესი
ნაწილი სუსტი ფუძეებია. ამ ფუძეთა უმრავლესობა ამინის
შემცველი მოლეკულებია. ნეიგრალური ამინის აზოტს გააჩ-
ნია მასთან დაკავშირებული სამი ატომი და ასევე გაუზიარე-
ბელი ელექტრონების წვეილი (იხ. გამოსახულება ქვემოთ).
სამი ატომი შეიძლება შედგებოდეს ნახშირბადისაგან (ალინ-
იშნება 'R'-ით) და ორი წყალბადისაგან (პირველადი ამინი),
ორი ნახშირბადისაგან და ერთი წყალბადისაგან (მეორე-
რეული ამინი), ან სამი ნახშირბადის ატომისაგან (მესამე-
რეული ამინი). ამ სამი ატომიდან თითოეულს, შეუწყვილებელი
ელექტრონის მეშვეობით, შეუძლია პროტონთან შექცევადი
კავშირის დამყარება. ზოგიერთ წამალს გააჩნია მეოთხე ნახ-
შირბად-აზოტის კავშირიც; მაი *მეოთხეული* ამინები ეწოდე-
ბათ. ამრიგად, მეოთხეული ამინები მუდმივად დამუხტულნი
არიან და პროტონთან შექცევადად დასაკავშირებელი შეუ-
წყვილებელი ელექტრონი არ გააჩნიათ, რის გამოც ცხიმში
ყოველთვის ცუდად იხსნებიან; პირველადი, მეორეული და
მესამეული ამინები კი ექვემდებარებიან შექცევად პრო-
ტონირებას და მათი ცხიმში ხსნადობა გარემოს pH-ზეა
დამოკიდებული.

პირველადი მეორეული მესამეული მეოთხეული



წამალთა ჯგუფები



სურათი 1-1. სუსტი მჟეა (პირიმედიამინი) შარდში 'იონურ მახეში' გაბნა, როდესაც შარდის pH, სისხლის pH-თან შედარებით უფრო მჟეაა. სურათზე გამოსახულ პიპოთეკურ შემთხვევაში წამლის დიფუზირებადი, დაუმუხტავი ფორმა გაწონასწორებულია მემბრანის გასწვრივ, მაგრამ მისი საერთო კონცენტრაცია (დაუმუხტავის და დამუხტავის ჯამი) შარდში, სისხლთან შედარებით, ითიქ-მის რეაქერ მაღალია.

ინფორმაციის წყაროები

სტუდენტებს, რომელთაც სურთ ფარმაკოლოგიის განხრე-ბის შესწავლა გამოცდისათვის მოსამზადებლად, შეუძლიათ გაეცნონ: *Pharmacology: Examination and Board Review*, by Trevor, Katzung, and Masters (McGraw-Hill, 2005) ან *USMLE Road Map: Pharmacology*, by Katzung and Trevor (McGraw-Hill, 2006).

ამ წიგნის ყოველი თავის ბოლოს მითითებული ლიტ-ერატურა მერჩეულია შესაბამისი ინფორმაციის შესახებ მი-მობილევების ან კლასიკური პუბლიკაციების გაეცნობის მიზნით. ექსპერიმენტული ან კლინიკური კვლევების ირგვლივ სპეცი-ფიკურ შეკითხვებს საუკეთესოდ პასუხობენ ჟურნალები ზოგ-ადი ფარმაკოლოგიისა და კლინიკური დარგების შესახებ. წამლების შესახებ თანამედრო ინფორმაციის გამოსადეგარი წყაროს სახით ექიმთა და სტუდენტთათვის რეკომენდებუ-ლია სამი პერიოდული გამოცემა: *The New England Journal of Medicine*, რომელიც აქვეყნებს როგორც წამალთა ორიგი-ნალურ კლინიკურ კვლევებს, ასევე ბაზისური ფარმაკოლოგი-ის საკითხების ხშირ მიმოხილვას; *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, რომელიც აქვეყნებს მკურნალობის ახალი და ძვე-ლი მიდგომის მოკლე კრიტიკულ მიმოხილვებს; და *Drugs*, რომელიც აქვეყნებს მედიკამენტებისა და მედიკამენტო-ჯგუფების შესახებ ფართო მიმოხილვებს.

ორგანიზმის სითხე	pH-ის ღონე	თხევადი გარემო/ სისხლი კონცენტრაციითა ფარდობა სულფადიამინისათვის (მჟეა, pK _a 6.5) ¹	თხევადი გარემო/ სისხლი კონცენტრაციითა ფარდობა პირიმედიამინისათვის (ფუძე, pK _a 7.0) ¹
შარდი	5.0 – 8.0	0.12 – 4.65	72.24 – 0.79
ღელის რქე	6.4 – 7.6 ²	0.2 – 1.77	3.56 – 0.89
მლივი და თედოს ნაწლავების შიგთავისი	7.5 – 8.0 ³	1.23 – 3.54	0.94 – 0.79
კუჭის შიგთავისი	1.92 – 2.59 ²	0.11 ⁴	85.993 – 18.386
პროსტატის სეკრეტი	6.45 – 7.4 ²	0.21	3.25 – 1.0
ვაგინური სეკრეტი	3.4 – 4.3 ³	0.11 ⁴	2848 – 452

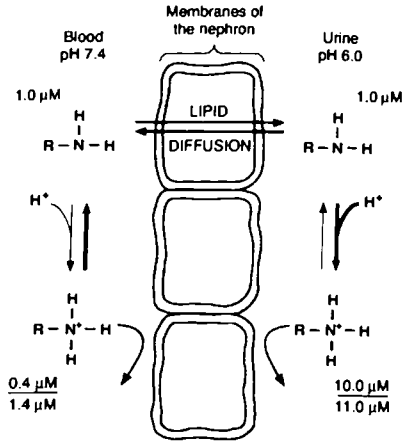
¹ ორგანიზმის თხევად გარემოში წამლის პროტონირებული და არაპროტონირებული ფორმების ფარდობა გამოთვლილი იყო pH-ის ორი უკიდურესი მანქეებლის გამოქენებით: სისხლში წამლის ფარდობის გამოსაიფულად გამოქენებული იყო სისხლის pH 7.4. მაგ, პოთოსტატის მდგო-მარეობაში სულფადიამინის შარდი/სისხლი ფარდობა არის 0.12, როდესაც შარდის pH 5.0-ის გოლია. მისი მნიშვნელობის 8.0-მდე გაზრდისას კი ეს ფარდობა 4.65-ს უგოლდება. ამრიგად, სულფადიამინი შეკალება გუკე შარდში და ორგანიზმიდან ეფექტურად ექსკრეტირდება.

² Lennier C (editor): *Geigy Scientific Tables*, vol 1, 8th ed. Ciba Geigy, 1981.

³ Bowman WC, Rand MJ: *Textbook of Pharmacology*, 2nd ed. Blackwell, 1980.

⁴ ფარდობათა უმნიშვნელო ცვლილება pH-ის ფიზიოლოგიური ცვალებადობის პირობებში.

წამალთა ჯგუფები



სურათი 1-1. სუსტი მჟავას (პირიმეთამინი) შარდში 'იონურ მახეში' გაბნა, როდესაც შარდის pH, სისხლის pH-თან შედარებით უფრო მჟავაა. სურათზე გამოსახულ პიპოთეგურ შემთხვევაში წამლის დიფუზირებადი, დაუმუხტავი ფორმა გაწონასწორებულია მეგზრანის გასწვრივ. მაგრამ მისი საერთო კონცენტრაცია (დამუხტულის და დაუმუხტავის ჯამი) შარდში, სისხლთან შედარებით, ითიქ-მის რეაქერ მაღალია.

ინფორმაციის წყაროები

სტუდენტებს, რომელთაც სური ფარმაკოლოგიის განხრე-ბის შესწავლა გამოცდისათვის მოსამზადებლად, შეუძლიათ გაეცნონ: *Pharmacology: Examination and Board Review*, by Trevor, Katzung, and Masters (McGraw-Hill, 2005) ან *USMLE Road Map: Pharmacology*, by Katzung and Trevor (McGraw-Hill, 2006).

ამ წიგნის ყოველი თავის ბოლოს მიითითებული ლიტ-ერატურა შერჩეულია შესაბამისი ინფორმაციის შესახებ მი-მოხილვების ან კლასიკური პუბლიკაციების გაცნობის მიზნით. ექსპერიმენტული ან კლინიკური კვლევების ირგვლივ სპეცი-ფიკურ შეკითხვებს საუკეთესოდ პასუხობენ ჟურნალები ზოგ-ადი ფარმაკოლოგიისა და კლინიკური დარგების შესახებ. წამლების შესახებ თანამედრო ინფორმაციის გამოსადეგარი წყაროს სახით ექიმთა და სტუდენტთათვის რეკომენდე-რული სამი პერიოდული გამოცემა: *The New England Journal of Medicine*, რომელიც აქვეყნებს როგორც წამალთა ორიგი-ნალურ, კლინიკურ კვლევებს, ასევე ბაზისური ფარმაკოლოგი-ის საკითხების ხშირ მიმოხილვას; *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, რომელიც აქვეყნებს მკურნალობის ახალი და ძვე-ლი მიდგომის მოკლე კრიტიკულ მიმოხილვებს; და *Drugs*, რომელიც აქვეყნებს მედიკამენტებისა და მედიკამენტთა ჯგუფების შესახებ ფართო მიმოხილვებს.

ორგანიზმის სიიხე	pH-ის ღონე	თხევადი გარემო ¹ სისხლი კონცენტრაციითა ფარდობა სულფადიაზინისათვის (მჟავა, pK _a 6.5) ¹	თხევადი გარემო ¹ სისხლი კონცენტრაციითა ფარდობა პირიმეთამინისათვის (ფუძე, pK _a 7.0) ¹
შარდი	5.0 – 8.0	0.12 – 4.65	72.24 – 0.79
ღედის რძე	6.4 – 7.6 ²	0.2 – 1.77	3.56 – 0.89
მლივი და თუძოს ნაწლავების შიგთავისი	7.5 – 8.0 ³	1.23 – 3.54	0.94 – 0.79
კუჭის შიგთავისი	1.92 – 2.59 ²	0.11 ⁴	85.993 – 18.386
პროსტატის სეკრეტი	6.45 – 7.4 ²	0.21	3.25 – 1.0
ვაგინური სეკრეტი	3.4 – 4.3 ³	0.11 ⁴	2848 – 452

¹ ორგანიზმის თხევად გარემოში წამლის პროტონირებული და არაპროტონირებული ფორმების ფარდობა გამოთვლილი იყო pH-ის ორი უკიდურესი მაჩვენებლის გამოყენებით; სისხლში წამლის ფარდობის გამოსათვლელად გამოყენებული იყო სისხლის pH 7.4. მაგ., პიპოთეგატის მდგო-მარეობაში სულფადიაზინის შარდი/სისხლი ფარდობა არის 0.12, როდესაც შარდის pH 5.0-ის ტოლია. მისი მნიშვნელობის 8.0-მდე გაზრდისას კი ეს ფარდობა 4.65-ს უტოლდება. ამრიგად, სულფადიაზინი შეკავდება გუჯე შარდში და ორგანიზმიდან ეფექტურად ექსკრეტირდება.

² Lentner C (editor): *Geigy Scientific Tables*, vol 1, 8th ed. Ciba Geigy, 1981.

³ Bowman WC, Rand MJ: *Textbook of Pharmacology*, 2nd ed. Blackwell, 1980.

⁴ ფარდობათა უმნიშვნელო ცვლილება pH-ის ფიზიოლოგიური ცვალებადობის პირობებში.

აღნიშნულ უნდა იქნას აშშ-ის წამლის საინფორმაციო სხვა წყაროებიც. 'ანოტაცია' წარმოადგენს მოკლე საინფორმაციო მონაცემებს, რომელიც მწარმოებელმა უნდა დაურიოს გასაყიდი მედიკამენტის შეკვრას; *Physicians' Desk Reference (PDR)* ანოტაციების კრებულია, რომელიც ყოველწლიურად გამოიცემა და წელიწადში ორჯერ ახლდება. *USP DI* (vol 1, *Drug Information for the Health Care Professional*) წარმოადგენს მედიკამენტთა ყოველწლიურ დიდ კრებულს, რომლის ყოველთვიური განახლებული ინტერნეტის ვერსია ქვეყნდება Micromedex Corporation მიერ. ანოტაცია მოიცავს პროდუქტის მოკლე ფარმაცოლოგიურ აღწერილობას, ბროშურა კი შეიცავს პრაქტიკულ ინფორმაციას წამლის არასასურველი მოქმედების შესახებ და აკისრებს პასუხისმგებლობას არა მწარმოებელს, არამედ პრაქტიკოს ექიმს. მწარმოებელი ჩვეულებრივ გვაწვდის წამლის ოდესმე გამოვლენილ (ძალზე იშვიათსაც) ნებისმიერ გოქსიკურ ეფექტს. *Drug Interactions: Analysis and Management* გვაწვდის ინფორმაციას მედიკამენტთა გოქსიკურობისა და ურთიერთქმედებების შესახებ და სასარგებლო და ობიექტურ კვარტალურ სახელმძღვანელოს წარმოადგენს. და ბოლოს, Food and Drug Administration (FDA) აქვს ინტერნეტ ვებ-გვერდი, რომელიც მოიცავს ახალ-ახალ ინფორმაციას მედიკამენტების დამტკიცების, ხმარებიდან ამოღების, გაფრთხილებების და ა.შ. შესახებ. მისი ნახვა შესაძლებელია ინტერნეტით ალტერნატიული ნებისმიერი კომპიუტერით ვებ გვერდზე <http://www.fda.gov>.

ზემოთ აღნიშნული ნებისმიერი პუბლიკაციის მოხაპოვებლად მკითხველს შეუძლია მიმართოს შემდეგ მისამართებს:

Drug Interactions: Analysis and Management (quarterly)
Walters Kluwer Publications
111 Westport Plaza, Suite 300
St Louis, MO 63146

Pharmacology: Examination and Board Review, 7th ed.
McGraw-Hill Companies, Inc
2 Penn Plaza 12th Floor
New York, NY 10121-2298

USMLE Road Map: Pharmacology
McGraw-Hill Companies, Inc
2 Penn Plaza 12th Floor
New York, NY 10121-2298

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics
56 Harrison Street
New Rochelle, NY 10801

The New England Journal of Medicine
10 Shattuck Street
Boston, MA 02115

Physicians' Desk Reference
Box 2017
Mahopac, NY 10541

United States Pharmacopeia Dispensing Information
Micromedex, Inc.
6200 S. Syracuse Way, Suite 300
Englewood, CO 80111

წამალთა თერაპიული და გოქსიკური ეფექტები პაციენტის ორგანიზმში არსებულ მოლეკულებთან მათი ურთიერთქმედების შედეგია. წამალთა უმრავლესობა მოქმედებს სპეციფიკურ მარკომოლეკულებთან დაკავშირების შემდეგ, მათი ბიოქიმიური ან ბიოფიზიკური აქტივობის მექანიზმების გზით. ეს მცნება, რომელიც საუკუნეზე მეტი ხნისაა, გამოიხატება გერმანიის რეცეპტორი: უჯრედის ან ორგანიზმის კომპონენტის, რომელიც ურთიერთქმედებს წამალთან და იწვევს მოვლენათა ჯაჭვს, რაც წამლის თერაპიული ეფექტით სრულდება.

წამალთა ეფექტების და მათი მოქმედების მექანიზმების (ფარმაკოლოგია) კვლევის ცენტრალური საგანს რეცეპტორი წარმოადგენს. რეცეპტორული კონცეფცია ძალზედ მნიშვნელოვანია ბიოლოგიური რეგულაციების მრავალი ასპექტის ასახსნელად. განსაკუთრებით ენდოკრინოლოგიის, იმუნოლოგიისა და მოლეკულური ბიოლოგიისათვის. გამოყოფილ და აღწერილ იქნა მრავალი წამლის რეცეპტორი, რამაც უარდა ახალი წამალთა მოქმედების მოლეკულური საფუძვლები.

წამლის განვითარებისა და კლინიკურ პრაქტიკაში თერაპიული გადაწყვეტილებების მიღების პროცესში დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს რეცეპტორულ კონცეფციას. იგი წარმოადგენს წამალთა მოქმედების მექანიზმებისა და მათი კლინიკური გამოყენების შესწავლისა და ახსნის საფუძველს, რაც განხილულია ამ წიგნის თითქმის ყველა თავში. მათი მოკლედ ჩამოყალიბება შესაძლებელია შემდეგნაირად:

(1) რეცეპტორები განსაზღვრავენ წამლის ღოზასა (ან კონცენტრაციას) და ფარმაკოლოგიურ ეფექტს შორის რაოდენობრივ დამოკიდებულებას. წამლის მიმართ რეცეპტორის აფინურობა განსაზღვრავს იმ ეფექტურ კონცენტრაციას, რომელიც საჭიროა წამალ-რეცეპტორი კომპლექსების მნიშვნელოვანი რაოდენობით წარმოქმნისათვის. რეცეპტორთა საერთო რაოდენობამ შესაძლოა შეზღუდოს წამლის მაქსიმალური ეფექტის გამოვლენის უნარი.

(2) რეცეპტორები არიან პასუხისმგებელნი წამლის სელექციურ მოქმედებაზე. ზომა, ფორმა და ელექტრული მუხტის ძირითადი თვისებებია, რომლებზედაც დამოკიდებულია წამლის დაკავშირების აფინურობა უჯრედის, ქსოვილის, თუ პაციენტის ქიმიურად ესოდენ განსხვავებულ, მრავალფეროვან შეკავშირების ადგილებს. ამის გამო, წამლის ქიმიური სტრუქტურის ცვლილებამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად გაზარდოს ან შეამციროს ახალი წამლის აფინურობა სხვადასხვა ჯგუფის რეცეპტორების მიმართ, რაც შესაბამისად გავლენას ახდენს წამლის თერაპიულ და გოქსიკურ ეფექტებზე.

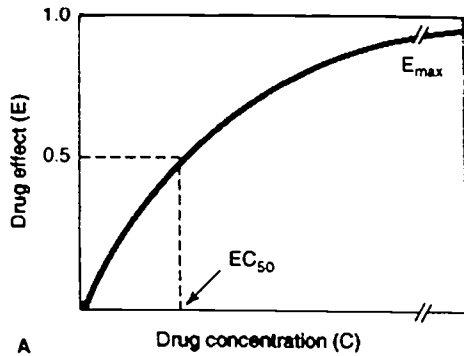
(3) რეცეპტორებზეა დამოკიდებული როგორც ფარმაკოლოგიური აგონისტების, ისე ანტაგონისტების მოქმედება. ზოგი წამალი და მრავალი ბუნებრივი ლიგანდი, მაგ., ჰორმონები და ნეიროტრანსმიტერები, აგონისტური ზეგავლენის

გზით არეგულირებენ რეცეპტორის მარკომოლეკულის ფუნქციას, ანუ მასთან უშუალოდ შეკავშირების შემდეგ იწვევენ რეცეპტორის გააქტივებას. ზოგიერთი აგონისტი ააქტივებს ერთი სახეობის რეცეპტორებს და ავლენს მასზე დამოკიდებულ ყველა ბიოლოგიურ ეფექტს, ზოგი კი შერჩევითად მოქმედებს მხოლოდ ერთი რეცეპტორის ფუნქციაზე.

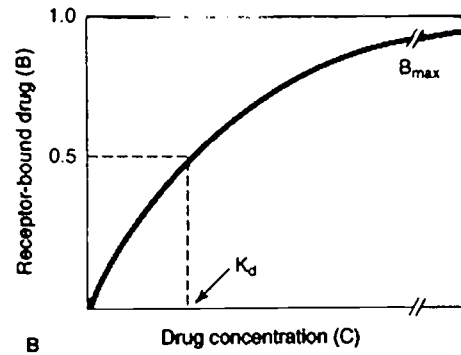
სხვა წამლები მოქმედებენ, როგორც ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტები, ანუ, ისინი უკავშირდებიან რეცეპტორს, მაგრამ არ ააქტივებენ სიგნალის წარმოქმნის პროცესს; შესაბამისად, ისინი ხელს უშლიან აგონისტის მიერ რეცეპტორის სტიმულაციას. უჯრედზე თუ პაციენტის ორგანიზმზე ამ, ე.წ. „სუფთა“ ანტაგონისტების ზეგავლენა მთლიანად დამოკიდებულია შეკავშირების ადგილთან აგონისტის კავშირის დამყარების ხელის შეშლასა და მისი ბიოლოგიური მოქმედების დათრგუნვაზე. სხვა ანტაგონისტები, აგონისტისა და რეცეპტორის შეკავშირების ხელის შეშლასთან ერთად, რეცეპტორის ბაზისურ სასიგნალო („ძირითად“) აქტივობასაც თრგუნავენ. კლინიკურ მედიცინაში ზოგიერთი ყველაზე ფართოდ გამოყენებული წამალი ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტია.

წამალთა რეცეპტორების მარკომოლეკულური ბუნება

რეცეპტორთა უმრავლესობა ცილაა, ალბათ იმიტომ, რომ პოლიპეტიდური სტრუქტურა უზრუნველყოფს როგორც რეცეპტორთა საჭირო მრავალფეროვნებას, ისე მათი ფორმისა და ელექტრული მუხტის სპეციფიკურობას. რეცეპტორთა სტრუქტურა ძლიერ მრავალფეროვანია და მათი იდენტიფიკაცია სხვადასხვა მეთოდით არის შესაძლებელი. გრადიციულად, ქსოვილთა ექსტრაქტებში რეცეპტორების აღმოჩენა და გამოყოფა ხორციელდებოდა წამლებთან მათი შეკავშირების გზით; შესაბამისად, წამალთა რეცეპტორები გაცილებით უფრო გვიან იქნენ აღმოჩენილნი, ვიდრე მათთან შეკავშირების უნარის მქონე წამლები. თუმცა, მოლეკულური ბიოლოგიის წინსვლამ ამ თანმიმდევრობას მიმართულება შეუცვალა: ამჟამად, ჯერ ხდება რეცეპტორის აღმოჩენა სხვა (ცნობილი) რეცეპტორების საერთო სტრუქტურისა და შენების პოპოლოგიის მიხედვით. მოცემულით კი ხდება მათთან შეკავშირების უნარის მქონე წამლების შექმნა და განვითარება. ქიმიური სკრინინგის მეთოდების გამოყენებით, ამ მიდგომამ მრავალი ცნობილი წამლის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორთა, მოხალღნელზე გაცილებით მეტი, მრავალფეროვნება გამოავლინა. აღმოჩენილ იქნა აგრეთვე „ობოლი“ ანუ „უკულო“ რეცეპტორების გარკვეული რაოდენობა, რომელთა ლიგანდები ჯერ-ჯერობით უცნო-

**სურათი 2-1**

წამლის კონცენტრაციისა და ეფექტის ურთიერთდამოკიდებულება (A); EC_{50} – წამლის კონცენტრაცია, რომელზეც ეფექტი მაქსიმუმის ნახევარია; კაემირი წამლის კონცენტრაციისა რეცეპტორთან შეკავშირებულ წამალს (B) შორის. K_d – წამლის ის კონცენტრაცია, რომლის პირობებშიც წამალი იკავებს არსებული რეცეპტორების ნახევარს.

**B**

ბია, თუმცა ისინი სამომავლოდ ახალი წამლების განვითარების სამიზნეს წარმოადგენენ.

წამლების ყველაზე კარგად შესწავლილი რეცეპტორები მარეგულირებელი ცილებია, რომლებიც უზრუნველყოფენ ისეთი ენდოგენური ქიმიური ნივთიერებების მოქმედებას, როგორიცაა ნეიროტრანსმიტერები, აუტოკოიდები და ჰორმონები. სამედიცინო პრაქტიკაში ყველაზე უარყოფით გავლენას ახდენს სამკურნალო საშუალებების ეფექტები რეცეპტორთან ამ ჯგუფის მეშვეობით სორციულება. ამ მარეგულირებელი რეცეპტორების სტრუქტურა და ბიოქიმიური მექანიზმები აღწერილია ქვეთავში – სასიგნალო მექანიზმები და წამალი-თა მოქმედების მექანიზმები.

ცალათა სხვა ჯგუფებიც წარმოადგენენ წამალითა რეცეპტორებს: ფერმენტები, რომლებიც წამალითა შეკავშირების შემდეგ შესაძლოა დაითრგუნოს, ან, უფრო იშვიათად, გააქტიურდეს (მაგ., დიპიდროფოლტ რელექტაზა, სიმსივნეების საწინააღმდეგო საშუალებების, მეთოტრექსატის რეცეპტორი); საგრანსპორტო ცილები (მაგ., Na^+/K^+ ATP-აზა – საგულე გლიკოზიდების მეშვეობით რეცეპტორი) და სტრუქტურული ცილები (მაგ., გუბულინი, ანთების საწინააღმდეგო საშუალება კოლხისინის რეცეპტორი).

ამ თავში განხილულია წამლის რეცეპტორის ფუნქციის სამი ძირითადი ასპექტი, სირთულის ზრდის მიხედვით: (1) რეცეპტორები, როგორც წამლის კონცენტრაციისა და ფარმაკოლოგიურ ეფექტს შორის რაოდენობრივი დამოკიდებულების ძირითადი განმსაზღვრელები. (2) რეცეპტორები, როგორც წამლების სამიზნე მარეგულირებელი ცილები და ქიმიური სასიგნალო მექანიზმების შემადგენელი ნაწილები (3) რეცეპტორები, როგორც წამლის თერაპიული და ტოქსიკური ეფექტების მთავარი განმსაზღვრელები.

წამლის კონცენტრაციისა და საპასუხო რეაქციის შორის დამოკიდებულება

წამლის დოზისა და პაციენტის ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის შორის დამოკიდებულება რთულია. კონტროლურებად *in vitro* სისტემებში წამლის კონცენტრაციისა და მის

ეფექტს შორის კაემირი ხშირად მარტივია და მისი გამოსახვა შესაძლებელია მათემატიკურად, რაც თეორიულ საფუძველად უდევს პაციენტის ორგანიზმში მიმდინარე ღონისა და ეფექტის რთულ დამოკიდებულებას.

კონცენტრაცია-ეფექტის მრუდები და რეცეპტორისა და აგონისტის შეკავშირება

ჩვეულებრივ, ინტექტური ცხოველისა თუ ადამიანის ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის ინტენსივობა დოზის პირდაპირპროპორციულად იზრდება თუმცა, დოზის მაგებასთან ერთად რეაქციის ინტენსივობის ზრდა ნელდება და ბოლოს, შესაძლოა მიღწეულ იქნას ისეთი მდგომარეობა, როდესაც დოზის გაზრდასთან ერთად საპასუხო რეაქცია აღარ იმატებს. *in vitro* სისტემებში წამლის კონცენტრაციისა და ეფექტს შორის ურთიერთდამოკიდებულება პიკერბოლური მრუდით გამოისახება (სურათი 2-1A) შემდეგი განტოლების შესაბამისად:

$$E = \frac{E_{\max} \times C}{C + EC_{50}}$$

სადაც, E არის C კონცენტრაციაზე განვითარებული ეფექტი, $E_{\max}$ არის წამლის მაქსიმალური ეფექტი, EC_{50} არის წამლის ის კონცენტრაცია, რომელიც იწვევს მაქსიმალური ეფექტის ნახევარს, 50%-ს.

ეს პიკერბოლური დამოკიდებულება წააგავს ორ აფინურ მოლეკულას შორის კაემირის გამოხატვულ მასის მოქმედების კანონს, რომლის მიხედვითაც აგონისტის წამლები შეკავშირების („ოკუპაციის“) გზით მოქმედებენ მათ მიმართ აფინურ სხედასხვა ბიოლოგიურ მოლეკულასთან – რეცეპტორთან. ამ კავშირების დაზიარების თეორიული დებულების დასაბუთებლად მრავალი წამალი-რეცეპტორი სისტემის შემთხვევაში რადიოაქტიური ლიგანდები გამოიყენება. ამ სისტემებში რეცეპტორთან წამლის შეკავშირება (B) წამლის თავისუფალ (შეუკავშირებელ) კონცენტრაციაზეა (C) დამოკიდებული, რაც მოცემულია სურათზე 2-1 B და ანალიტიკური განტოლებით გამოისახება:

რაოდენობის „ოკუპაციის“ არ განაპირობებს. ექსპერიმენტულად, სათადარიგო რეცეპტორების გამოვლენა შეუქცევადი ანტაგონისტის შემთხვევაში არის შესაძლებელი. იგი მართალია ხელს უშლის აგონისტისა და ხელსმისაწვდომი რეცეპტორების გარკვეული ნაწილის დაკავშირებას, მაგრამ ამ პირობებშიც კი, აგონისტის მაღალი კონცენტრაცია მაინც იწვევს მაქსიმალურ ეფექტს (სურათი 2-2). ამრიგად, კატექოლამინებით განპირობებული მაქსიმალური ინოტროპული ეფექტი იმ შემთხვევაშიც კი შეიძლება განვითარდეს, როდესაც ბეტა-ადრენორეცეპტორების 90%-ის ბლოკირებას აქვს ადგილი შეუქცევადი ანტაგონისტით. ეს ფაქტი იმაზე მიუთითებს, რომ მიოკარდიოციტები დიდ რაოდენობით შეიცავენ სათადარიგო ბეტა-ადრენორეცეპტორებს.

როგორ უნდა აიხსნას სათადარიგო რეცეპტორების ფენომენი? მაგ. ბეტა-ადრენორეცეპტორების აღგზნება ხელს უწყობს გუანოზინ გრიფოსფატის (GTP) შეკავშირებას შუალედურ სასიგნალო ცილასთან, რომლის გააქტივებამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად გააზიარდოს აგონისტ-რეცეპტორის ურთიერთქმედება (იხ. შემდეგში სექცია G ცილებსა და მეორად მქსენჯერებზე). ასეთ შემთხვევაში, რეცეპტორის „სათადარიგობა“ *დროებითია*. ინდივიდუალური ლიგანდ-რეცეპტორის კავშირით განპირობებული რეაქცია გაცილებით უფრო ხანგრძლივია, ვიდრე თვითონ შეკავშირების პროცესი, ამიტომ მაქსიმალური პასუხის მიღება შედარებით ნაკლები რეცეპტორის გააქტივებითაც არის შესაძლებელი.

იმ შემთხვევებში კი, როდესაც ბიოქიმიური მექანიზმები ბოლომდე არ არის შესწავლილი, ითვლება, რომ რეცეპტორების *სათადარიგობა* რიცხობრივად გამოისახება. თუ უჯრედული „არარეცეპტორული“ კომპონენტების კონცენტრაცია ან რაოდენობა მდებარეობს რეცეპტორთან შეკავშირებას, მაქსიმალური ეფექტი ყველა რეცეპტორის „ოკუპაციის“ გარეშე შესაძლოა განვითარდეს. ამრიგად, აგონისტის კონკრეტული კონცენტრაციის მიმართ უჯრედისა თუ ქსოვილის მგრძნობელობა დამოკიდებულია არა მხოლოდ რეცეპტორის მიერ აგონისტის შეკავშირების *აფინურობაზე* (K_d), არამედ რეცეპტორთა „*სათადარიგობის*“ *ხარისხზე*, ანუ არსებულ რეცეპტორთა საერთო რაოდენობასა და მაქსიმალური ბიოლოგიური პასუხის განვითარებისათვის საჭირო რეცეპტორების ფარდობაზე.

სათადარიგო რეცეპტორების კონცეფცია კლინიკურად ძალზედ გამოსადეგია, რადგან წამლის სხვადასხვა დოზაზე ორგანიზმის განსხვავებული პასუხის ახსნაში გვეხმარება, სასიგნალო პასუხის ბიოქიმიური ლეგალების გათვალისწინების გარეშე. აგონისტისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედების K_d განსაზღვრავს, თუ რეცეპტორთა საერთო რაოდენობის რა ნაწილს (B/B_{max}) დაიცავებს აგონისტი ამა-თუ იმ კონცენტრაციის (C) პირობებში:

$$\frac{B}{B_{max}} = \frac{C}{C + K_d}$$

წარმოდგენით მორეაგირე უჯრედი, რომელსაც აქვს ოთხი რეცეპტორი და ოთხი ეფექტორი. ამ შემთხვევაში ეფექტორთა რაოდენობა არ მდებარეობს მაქსიმალურ პასუხს, ასევე რეცეპტორთა რაოდენობა არ არის სათადარიგო, ამიტომ K_d -ს გოლი აგონისტის კონცენტრაცია დაიცავებს რეცეპტორთა 50%-ს, შესატყვისად ეფექტორთა ნახევარი გააქტიურდება, რაც მაქსიმალური პასუხის ნახევრის გოლ რეაქციას (ანუ, ორი რეცეპტორი ასტიმულირებს ორ ეფექტორს) განაპირობებს. ეფექ-

ტორების იგივე საერთო რაოდენობის პირობებში რეცეპტორთა რაოდენობის 10-ჯერ გაზრდის (40 რეცეპტორამდე) შემთხვევაში რეცეპტორთა უმეტესი ნაწილი სათადარიგო მოგვევლინება, რის შედეგადაც 40-იდან ორი რეცეპტორის დასაკავებლად (რეცეპტორთა 5%-ის) აგონისტის ბევრად დაბალი კონცენტრაცია იქნება საკმარისი. აგონისტის ეს დაბალი კონცენტრაცია მაქსიმალური რეაქციის ნახევარის აღძვრას (ოთხიდან ორი ეფექტორის გააქტიურებით) შეძლებს. ამრიგად, წამლის მიმართ ქსოვილითა მგრძნობელობის შეცვლა შესაძლებელია რეცეპტორის კონცენტრაციის შეცვლით – სათადარიგო რეცეპტორებით.

კონკურენტული და შეუქცევადი ანტაგონისტები

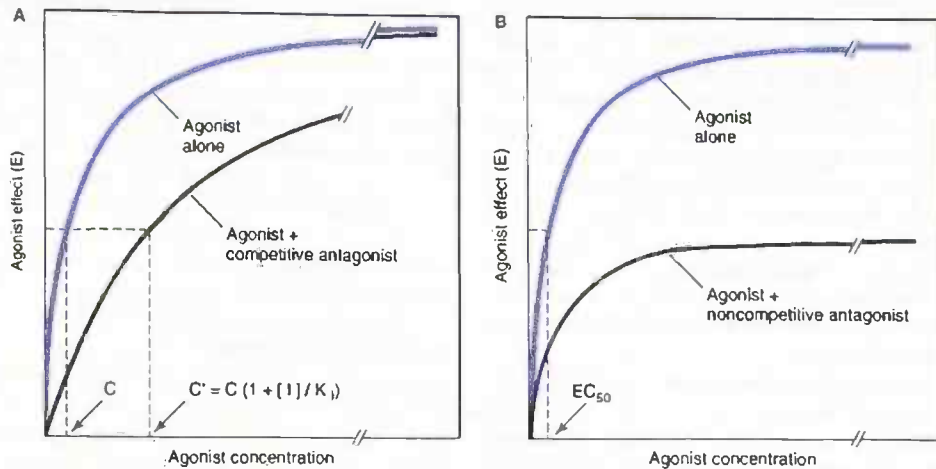
რეცეპტორის ანტაგონისტები უკავშირდებიან რეცეპტორს, მაგრამ არ ააქტივებენ მას. ანტაგონისტების ძირითადი მოქმედება აგონისტების (სხვა მედიკამენტების ან ენდოგენური რეგულატორული მოლეკულების) მიერ რეცეპტორის გააქტივების თავიდან აცილებაში მდგომარეობს. ზოგიერთი ანტაგონისტი (ე.წ. „შებრუნებული“ აგონისტი) რეცეპტორის ბაზალურ აქტივობასაც ამცირებს, რომელიც მას ლიგანდთან შეუკავშირებელ მდგომარეობაშიც აღენიშნება. აგონისტებისა და რეცეპტორების ურთიერთქმედების ანტაგონიზმის მიხედვით წამლები ორ ჯგუფად იყოფიან – *შექცევად და შეუქცევად ანტაგონისტებად*.

აგონისტის ფიქსირებული კონცენტრაციის პირობებში შეუქცევადი კონკურენტული ანტაგონისტის კონცენტრაციის ზრდა იწვევს აგონისტზე საპასუხო რეაქციის პროგრესულ ინიჰიბირებას; ანტაგონისტის მაღალი კონცენტრაცია საპასუხო რეაქციის სრულ დათრგუნვას განაპირობებს და პირიქით, აგონისტის მაღალ კონცენტრაციას შეუძლია სრულიად გააბათილოს ანტაგონისტის მოცემული კონცენტრაციის ეფექტი; ამრიგად, ანტაგონისტის ნებისმიერი ფიქსირებული კონცენტრაციის პირობებში აგონისტის E_{max} არ იცვლება (სურათი 2-3A), მაგრამ კონკურენტული ანტაგონისტის თანაარსებობის გამო, აგონისტის მოცემული ხარისხის რეაქციის მიღწევისათვის საჭირო კონცენტრაცია იზრდება და ამიტომ აგონისტის კონცენტრაცია-ეფექტის მრუდი მარჯვნივ იხრება.

კონკურენტული ანტაგონისტის ფიქსირებული კონცენტრაციის ([I]) თანაარსებობის პირობებში მაქსიმალური ეფექტის მისაღწევად საჭიროა აგონისტის გაიცილებით მაღალი კონცენტრაცია (C'), იმასთან შედარებით, რაც საჭირო იქნებოდა კონკურენტული ანტაგონისტის გარეშე იგივე სიდიდის მაქსიმალური ეფექტის განვითარებისათვის. შილდის განცოლებების მიხედვით ანტაგონისტის ამ ორი კონცენტრაციის თანაფარდობა („დოზის ფარდობა“) ანტაგონისტის დისოციაციის მუდმივებზე (K_i) დამოკიდებულია:

$$\frac{C'}{C} = 1 + \frac{[I]}{K_i}$$

ხშირად ფარმაკოლოგები ამ განცოლებას იყენებენ კონკურენტული ანტაგონისტის K_i -ს დადგენის მიზნით, რადგან აგონისტის მიერ რეცეპტორის «ოკუპაციის» ხარისხსა და რეაქციას შორის დამოკიდებულების არცოდნის შემთხ-



სურათი 1-3

აგონისტის კონცენტრაცია-ეფექტის მრუდი, კონკურენტული ანტაგონისტის (გრაფიკი A) ან შეუქცევადი ანტაგონისტის (გრაფიკი B) თანაარსებობისას. კონკურენტული ანტაგონისტის არსებობის პირობებში, განსაზღვრული ეფექტის მისაღწევად აგონისტის უფრო მაღალი კონცენტრაციაა საჭირო; ამრიგად, ანტაგონისტის კონცენტრაციის $[I]$ არსებობის პირობებში მოცემული ეფექტის მისაღებად საჭირო აგონისტის კონცენტრაცია (C') გადაისრუბა მარჯვნივ, როგორც ეს არის ნაჩვენები. აგონისტის მაღალი კონცენტრაცია აბათილებს კონკურენტული ანტაგონისტით განპირობებულ მაინიმიზირებულ ეფექტს. შეუქცევადი (ანუ არაკონკურენტული) ანტაგონისტის თანაარსებობის შემთხვევაში ასე არ ხდება; შეუქცევადი ანტაგონისტი ამცირებს აგონისტის მაქსიმალურ ეფექტს, თუმცა მის EC_{50} -ს არ ცვლის.

ვევამის კი შესაძლებელია K_i -ის განსაზღვრა მარტივად და ზუსტად. სურათზე 2-მოცემულია კონცენტრაცია-პასუხის მრუდები კონკურენტული ანტაგონისტის ფონზე და მის გარეშე. ამ ორ სიტუაციაში აგონისტის იდენტური ხარისხის ფარმაკოლოგიური ეფექტის გამოიწვევს კონცენტრაციების შორის არსებული სხვაობა ავლენს ანტაგონისტის K_i -ს. მაგ. თუ C' ორჯერ მეტია C -ზე მაშინ $[I]=K_i$.

ამ მათემატიკურ კავშირს კლინიკისტიკისათვის ორი თერაპიული მნიშვნელობა აქვს:

(1) კონკურენტული ანტაგონისტით განპირობებული ინჰიბირების ხარისხი მის კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული. მაგ, პროპრანოლოლის ერთიდაიგივე დოზა სხვადასხვა პაციენტის პლაზმაში განსხვავებულ კონცენტრაციას იძლევა, რაც პრეპარატის კლირენსზეც აისახება. ამიტომ ნეირომედიკორი ნორეპინეფრინის კონკურენტული ანტაგონისტის ფიქსირებული დოზა შესაძლოა სხვადასხვა პაციენტისათვის განსხვავებული იყოს, რაც შესაბამისად, დოზის ინდივიდუალურ შერჩევას მოითხოვს.

(2) კონკურენტული ანტაგონისტით განპირობებული კლინიკური რეაქცია დამოკიდებულია იმ აგონისტის კონცენტრაციაზე, რომელიც რეცეპტორთან შეკავშირებაში უჭერს მას კონკურენტის. აქედან გამომდინარე პროპრანოლოლის მაგალითით: როდესაც ბეტა-ადრენორეცეპტორის კონკურენტული ანტაგონისტის დოზა საკმარისია ნეირომედიკორი ნორეპინეფრინის ბაზალური დონის ეფექტის ბლიკირებისთვის, მაშინ მოხერხებულ მდგომარეობაში გულისცემის სიხშირე იშვიათდება. თუმცა, ვარჯიშის, პოზიციის ცვლილების ან ემოციური სტრესის დროს აღდგენილი აქვს ნორეპინეფრინისა და ეპინეფრინის გამოყოფის გაზრდას, რაც

იწვევს პროპრანოლოლით განპირობებული კონკურენტული ანტაგონიზმის გაღივებას და გულისცემის გაზიარებას, ეს კი გავლენას ახდენს თერაპიულ რეაქციაზე.

ზოგიერთი ანტაგონისტი უკავშირდება რეცეპტორს შეუქცევადად, ან თითქმის შეუქცევადად და ამჟამად მასთან კოვალენტურ კავშირს, ან ისე მჭიდროდ ებმის მას, რომ, რეცეპტორს უკარგავს აგონისტთან დაკავშირების უნარს. ასეთი ანტაგონისტისა და რეცეპტორთა გარკვეული ნაწილის დაკავშირების შემდეგ თავისუფალი რეცეპტორების რაოდენობა შესაძლოა ძალზე მცირე აღმოჩნდეს იმისათვის, რომ აგონისტმა (მაღალი კონცენტრაციის პირობებშიც კი) მისთვის ჩვეული მაქსიმალური რეაქცია გამოიწვიოს (სურათი 2-3B). თუმცა, სათადარდო რეცეპტორების არსებობის შემთხვევაში შეუქცევადი ანტაგონისტის დაბალი დოზით გამოყენებისას თავისუფალი რეცეპტორების რიცხვი შესაძლოა საკმარისი აღმოჩნდეს იმისათვის, რომ აგონისტის მაღალმა კონცენტრაციამ გამოავლინოს მაქსიმალური ეფექტი (სურათი 2-2B და C; იხ. რეცეპტორ-ეფექტორის შეწყვეილება და სათადარდო რეცეპტორები, ზემოთ).

თერაპიულად შეუქცევად ანტაგონისტებს შექცევადობისგან განსხვავებული უპირატესობანი და უარყოფითი მხარეები გააჩნიათ. მას შემდეგ, რაც შეუქცევადი ანტაგონისტი დაუკავშირდება რეცეპტორს, აგონისტის მოქმედების დახაირვება აღარ არის მისი თავისუფალი ფორმით არსებობის საჭიროება. შესაბამისად, შეუქცევადი ანტაგონისტის მოქმედების ხანგრძლივობა დამოკიდებულია რეცეპტორების მოლეკულების განახლების სიჩქარეზე (და არა ელემინაციის სიჩქარეზე).

ალფა-ადრენორეცეპტორების შეუქცევადი ანტაგონისტი ფენოქსიბენზამინი ფოქრომოტოციტომის, თირკმელზედა ჯირკვლის გენიოტანი შრის სიმსივნის, დროს გამოიყენება, მოცირო-

კულირე კატექოლამინებით განპირობებული ჰიპერტენზიის კონტროლისათვის. თუ ფენოქსიბენზამინის ფონზე სისხლის არტერიულ წნევა ქვეითდება, მაშინ სიმსივნის მიერ კატექოლამინების დიდი რაოდენობით ეპიზოდური გამოყოფის დროსაც კი რეცეპტორების ბლოკადას ექნება ადგილი. რაც ამ დაავადების თერაპიულ მიზანს წარმოადგენს. თუმცა, წამლის დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში შესაძლოა რეალური პრობლემის წინაშე აღმოჩნდეთ, რადგან შეუქცევადი ანტაგონისტებით განპირობებული ბლოკადის გაბათილება ძნელია და წამლის ჭარბი ეფექტის მოხსნა მხოლოდ „ფიზიოლოგიური“ ანტაგონიზმით არის შესაძლებელი, ანუ იმ ვაზოპრესორული აგენტით, რომლის ფარმაკოლოგიური ეფექტიც ალფა-რეცეპტორებზე არ არის დამოკიდებული.

არაკონკურენტული ანტაგონისტების სხვაგვარად მოქმედებენ – ისინი რეცეპტორის ცილას აგონისტთან კავშირის უბნისაგან განსხვავებულ ადგილს უკავშირდებიან, რის გამოც აგონისტთან შეკავშირების ბლოკირების გარეშე ეწინააღმდეგებიან რეცეპტორის გააქტიურებას. იმ შემთხვევაში, თუ ისინი არ ქმნიან კოვალენტურ კავშირებს, მათი მოქმედება შექცევად ხასიათს ატარებს. ზოგიერთი წამალი, რომლებსაც ხშირად ალოსტერულ მოდულატორებს უწოდებენ, რეცეპტორული ცილის განსხვავებულ ადგილს უკავშირდება და რეცეპტორის ინაქტივაციის გარეშე ცვლის მის ფუნქციას. მაგ., ბენზოდაიპეინები არაკონკურენტულად ებმებიან ნეიროტრანსმიტერის გამა-ამინოჰიბრის მჟავას (GABA) მიმართ მგრძნობიარე იონურ არხებს და მათ გამავლობაზე GABA-ს გაშვებულ ეფექტს ხელს უწყობენ.

ნაწილობრივი აგონისტები

ყველა რეცეპტორის «ოკუპირებით» განპირობებული მაქსიმალური ფარმაკოლოგიური რეაქციის ინტენსივობის მიხედვით აგონისტები ორ ჯგუფად იყოფა: ნაწილობრივი აგონისტები, რომლებიც რეცეპტორთან სრულად დაკავების პირობებში სრულ აგონისტებზე უფრო დაბალ რეაქციას იწვევენ. ნაწილობრივი აგონისტის კონცენტრაცია-ეფექტის მრუდი წააგავს სრული აგონისტის მრუდს, რეცეპტორის ზოგიერთი ადგილის შეუქცევადად მახლოვრებული ანტაგონისტის პირობებში (შეადარეთ სურათები 2-2 [მრუდი D] და 2-4 B). ხაზი უნდა გაესვას იმ გარემოებას რომ, ნაწილობრივი აგონისტის მიერ მაქსიმალურ ეფექტის განვითარების უნარის შემცირება მის მიმართ შემაკავშირებელი ცილის აფინურობის შემცირებით არ არის განპირობებული. სინამდვილეში, მაღალი კონცენტრაციის პირობებშიც კი, ნაწილობრივი აგონისტის მაქსიმალური ფარმაკოლოგიური ეფექტის განვითარების უნარის დაკარგვა იმ ფაქტით არის გამოწვეული, რომ ნაწილობრივი აგონისტები კონკურენტულად აინჰიბირებენ სრული აგონისტის მიერ გამოწვეულ რეაქციას (სურათი 2-4 C). კლინიკაში გამოყენებული მრავალი ანტაგონისტი სინამდვილეში სუსტი ნაწილობრივი აგონისტია.

წამალთა ანტაგონიზმის სხვა მექანიზმები

ანტაგონიზმის ყველა მექანიზმი წამლის ან ენდოგენური ლიგანდის მხოლოდ ერთი გიპის რეცეპტორთან ურთიერთქმედებით არ აიხსნება. ანტაგონიზმის ზოგიერთი გიპი

საერთოდ არ სორცეიდება რეცეპტორის ღონეზე. მაგ., ჰეპარინის – უარყოფითად დაძუტული ანტიკოაგულანტის, ეფექტების გასანიკერალეზად ცილა პროტამინი გამოიყენება, რომელიც ფიზიოლოგიური pH-ის პირობებში დადებითი მუხტის მატარებელია; ამ შემთხვევაში წამლები აუღებენ ქიმიურ ანტაგონიზმს – ერთი წამალი მარტივად მოქმედებს მეორეზე იონური კავშირის გზით და ხელს უშლის მის ურთიერთქმედებას სისხლის შეღებვაში მონაწილე ცილებთან.

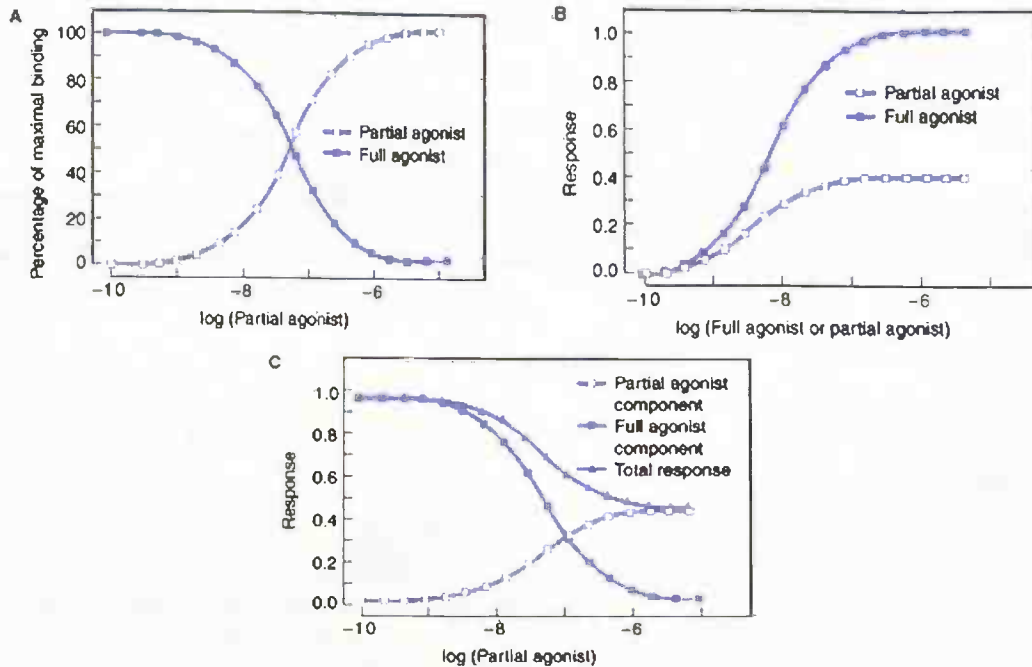
ანტაგონიზმის განსხვავებული გიპია ფიზიოლოგიური ანტაგონიზმი, რომელიც ენდოგენურ მარეგულირებელ სხვადასხვა გზაში ჩართულ რეცეპტორებს შორის მიმდინარეობს. მაგ., გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონების კატაბოლური მოქმედების შედეგად სისხლში იმატებს შაქრის დონე, რასაც ფიზიოლოგიურად ეწინააღმდეგება ინსულინი. მიუხედავად იმისა, რომ გლუკოკორტიკოიდები და ინსულინი მოქმედებენ საკმაოდ განსხვავებულ რეცეპტორ-ეფექტორთა სისტემებზე, გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონის ჰიპერგლიკემური ეფექტის საწინააღმდეგოდ კლინიკისგანაა ზოგჯერ უნდა გამოიყენონ ინსულინი, მიუხედავად იმისა, თუ რით არის ეს განპირობებული – კორტიკოსტეროიდის გაზრდილი ენდოგენური სინთეზით (მაგ. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოიანი შრის სიმსივნის გამო), თუ გლუკოკორტიკოსტეროიდული პრეპარატების გამოყენებით.

ზოგადად, წამლის, როგორც ფიზიოლოგიური ანტაგონისტის, ეფექტები ნაკლებად საეცოფიკურია და რეცეპტორ-საეცოფიკურ ანტაგონისტების ეფექტებთან შედარებით უფრო ძნელად სამართავია. მაგ., ცდომილი ნერვის დაბოლოებებიდან აცეტილქოლინის გაზრდილი გათავისუფლებით განპირობებული ბრადიკარდიის სამკურნალოდ ექიმს შეუძლია გამოიყენოს ბეგა-ადრენორეცეპტორის აგონისტი იმპროვოკრენოლი, რომელიც, სიმპათიკური ინერვაციის სტიმულაციის მსგავსად, მრდის გულისცემის სიხშირეს, მაგრამ ამ შემთხვევაში რეცეპტორ-საეცოფიკური ანტაგონისტის – ატროპინის (იმ რეცეპტორთან კონკურენტული ანტაგონისტი, რომლებზე მოქმედებითაც აცეტილქოლინი ამცირებს გულისცემის სიხშირეს) გამოყენება უფრო რაციონალურია და ნაკლებად საშიშიც.

სასიზნალო მექანიზმები და წამალთა მოქმედება

წინა თავებში რეცეპტორთა ურთიერთქმედებები და წამალთა ეფექტები განცოლებებისა და კონცენტრაცია-ეფექტის მრუდების სახით იქნა განხილული. ჩვენ ასევე კარგად უნდა გვეხმოდეს წამალთა მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები, რაც კლინიკური თვალთახედვით მნიშვნელოვანი ძირითადი შეკითხვების დასმის საშუალებას მოგვცემს:

- რაგომ გრძელდება წამლის ეფექტები წუთების, საათების, ზოგჯერ კი დღეების მანძილზე, მას შემდეგაც კი, როცა წამალი ორგანიზმში აღარ არის?
- ხანგძლივი ან განმეორებითი გამოყენებისას რაგომ მცირდება ზოგიერთი წამლის ეფექტი?
- გარეგანი ქიმიური სიგნალის გავრცელების უარელული მექანიზმები როგორ ხსნიან სათადარიგო რეცეპტორების ფენომენს?



სურათი 2-4.

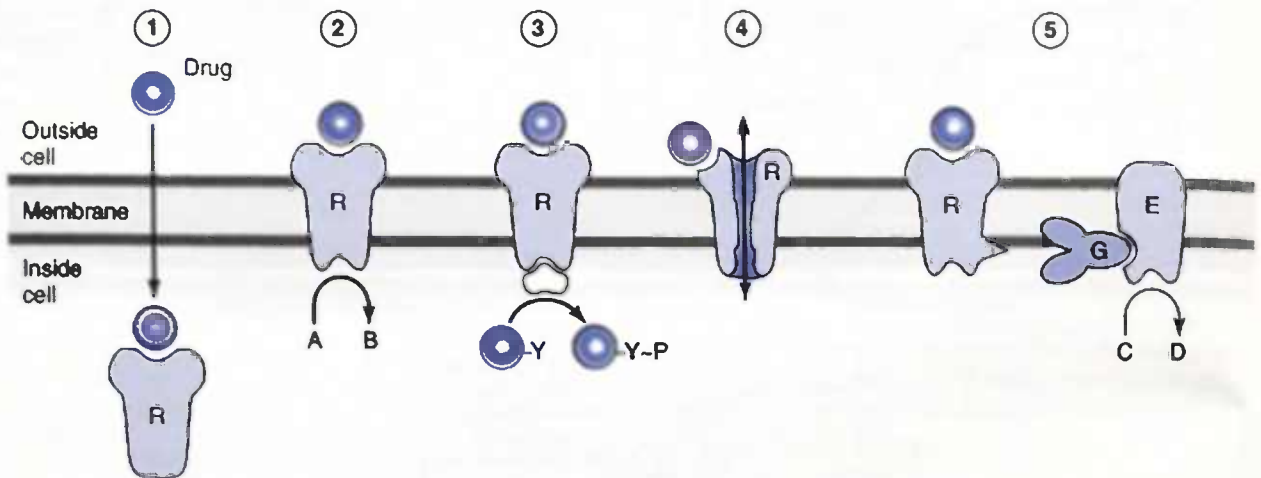
გრაფიკი A. სრული აგონისტის (წარმოდგენილია უცვლელი კონცენტრაციით) რეცეპტორთან შეკავშირებისას ოკუპირებული რეცეპტორების პროცენტული რაოდენობა ნაწილობრივი აგონისტის მზარდი კონცენტრაციის პირობებში. იმის გამო, რომ სრული აგონისტი (მუქი კვადრატები) და ნაწილობრივი აგონისტი (ღია კვადრატები) კონკურენციას უწევენ ერთმანეთს რეცეპტორის ერთსა და იმავე ადგილზე შეკავშირებაში, როდესაც იზრდება რეცეპტორის ოკუპაცია ნაწილობრივი აგონისტის მიერ, მცირდება სრული აგონისტის მიერ. გრაფიკი B: როდესაც თითოეული მედიკამენტი გამოიყენება ცალკე და იმოქმედა ეფექტი, ნაწილობრივი აგონისტის მიერ დაკავებული რეცეპტორები აღძრავენ უფრო დაბალ მაქსიმალური რეაქციას, ვიდრე ეს ხდება სრული აგონისტის შემთხვევაში. გრაფიკი C: ერთდროული მკურნალობა სრული აგონისტის უცვლელი კონცენტრაციით და ნაწილობრივი აგონისტის მზარდი კონცენტრაციით იწვევს მოქმედების ბოლო ფრაქციებზე ნაჩვენებ გეგმას. სრული აგონისტის (მუქი კვადრატები) უცვლელი კონცენტრაციით გამოწვეული ფრაქციული რეაქცია მცირდება, როდესაც ნაწილობრივი აგონისტის მზარდი კონცენტრაცია წარმატებით უწევს კონკურენციას რეცეპტორთან შეკავშირებაში; ამავდროულად, იზრდება ნაწილობრივი აგონისტის (ღია კვადრატები) მიერ გამოწვეული რეაქციის ნაწილი, ხოლო საერთო პასუხი, ანუ ორი მედიკამენტის ჯამური პასუხი (მუქი სამკუთხედები), თანდათანობით მცირდება და საბოლოოდ, აღწევს მხოლოდ ნაწილობრივი აგონისტით გამოწვეულ მაჩვენებელს (შეადარეთ გრაფიკს B).

- ქიმიურად მსგავსი წამლები ხშირად რატომ ამჟღავნებენ მოქმედების ექსტრაორდინალურ სელექციურობას?
- გვაძლევს თუ არა ამ მექანიზმების ცოდნა ახალი წამლების განვითარებისათვის აუცილებელ სამიზნეებს?

სიგნალის გრანსმემბრანული გაგარება მცირერიცხოვანი სხეადასხვა მოლეკულური მექანიზმით სორციელდება, რომელთა თითოეული გიპი ცილების სხეადასხვა ოჯახების ევოლუციის გზით იქნა ადაპტირებული. ცილათა ამ ოჯახებს ეკუთვნის უჯრედის ზედაპირზე და მის შიგნით არსებული რეცეპტორები, ასევე ფერმენტები და სხვა კომპონენტები, რომლებიც სიგნალის წარმოქმნაში, გაძლიერებაში, კოორდინირებასა და დახრულებას იღებენ მონაწილეობას. ყველა ეს პროცესი ციტოპლაზმაში არსებული ქიმიური მცირერიცხოვანი მექანიზმებით ხორციელდება. წიგნის ეს ნაწილი თავდაპირველად განიხილავს ქიმიური ინფორმაციის გადაცემის მექანიზმებს პლაზმურ მემბრანაში, შემდეგ კი ციტოპლაზმურ მცირერიცხოვანი მექანიზმების ძირითად თვისებებს.

კარგად არის შესწავლილი სიგნალის გრანსმემბრანული გადაცემის ხუთი ძირითადი მექანიზმი (სურათი 2-5). თითოეული მათგანი იყენებს პლაზმური მემბრანის ორმაგი ლიპიდური შრისგან შემდგარი ბარიერის გაღალატების სხვადასხვა სტრატეგიას: (1) ცხიმში ხსნად ლიგანდს, რომელიც კვეთს მემბრანას და მოქმედებს უჯრედშიდა რეცეპტორზე; (2) გრანსმემბრანულ რეცეპტორს – ცილას, რომლის უჯრედშიდა ფერმენტული აქტივობა ალოსტერულად რეგულირდება რეცეპტორის უჯრედგარეთა უბნის ლიგანდთან დაკავშირებით; (3) გრანსმემბრანულ რეცეპტორს, რომელიც უკავშირდება და ასტიმულირებს ცილას – თირობინკინაზას; (4) ლიგანდ-დამოკიდებულ გრანსმემბრანულ იონურ არხს, რომლის გაღება და დახურვა ლიგანდთან შეკავშირების შემდეგ ინდუცირდება; ან (5) გრანსმემბრანულ რეცეპტორულ ცილას, რომელიც ააქტიურებს უჯრედშიდა მეორადი მესენჯერის წარმოქმნაში პასუხისმგებელ G ცილას (GTP-თან შეკავშირებულ ცილას).

ხუთი ჩამოყალიბებული მექანიზმი უჯრედის მემბრანის გავლით სიგნალის გაგარებას უზრუნველყოფს, რომელიც



სურათი 2-5.

სიგნალის გრანსმემბრანული გადაცემის ცნობილი მექანიზმები: 1: ცხიმში ხსნადი ლიგანდი კვეთს პლაზმურ მემბრანას და მოქმედებს უკრედშიდა რეცეპტორზე (რომელიც შესაძლოა იყოს ფერმენტი ან გენის გრანსკრიფციის რეგულატორი); 2: ლიგანდი უკავშირდება გრანსმემბრანული ცილის უკრედგარე უბანს, რითიც ააქტივებს მისი ციკლოლაზმური უბნის ფერმენტულ მოქმედებას; 3: ლიგანდი უკავშირდება გრანსმემბრანული რეცეპტორის უკრედგარე უბანს, რომელიც შეკავშირებულია ცილასთან, თიროზინ კინაზასთან, რომელსაც ის ააქტივებს; 4: ლიგანდი უკავშირდება გრანსმემბრანულ იონურ არსებს და უშუალოდ მოქმედებს მის გაღებაზე ან დასურებაზე; 5: ლიგანდი უკავშირდება უკრედის ზედაპირზე არსებულ გრანსმემბრანულ რეცეპტორულ ცილას, რომელიც ასტიმულირებს სიგნალის გრანსდუქტორ GTP- შემაკავშირებელ ცილას (G ცილა), რომელიც თავის მხრივ უკრედშიდა მეორადი მესენჯერის წარმოქმნის მოღუღირებას ახდენს. (A, C - სუბსტრატები; B, D - პროდუქტები; R - რეცეპტორი; G - G ცილა; E - ენზიმი [ფერმენტი ან იონური არხი]; Y - თიროზინი; P - ფოსფატი).

ცა ამგვარად ხდება ფარმაცოლოგიაში გამოყენებული ყველაზე მნიშვნელოვანი სიგნალების გადაცემა.

უკრედშიდა რეცეპტორები ცხიმში ხსნადი ნივთიერებებისთვის

მოგიერთი ბიოლოგიური ლიგანდი საკმარისად ხსნადია ცხიმში, რათა ადვილად გადაკვეთოს პლაზმური მემბრანა და უკრედშიდა რეცეპტორზე იმოქმედოს. ასეთი ლიგანდების ერთ ჯგუფს ეკუთვნის სტეროიდები (კორტიკოსტეროიდები, მინერალკორტიკოიდები, სასქესო სტეროიდები, აგრეთვე ვიტამინი D) და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონი. მათი რეცეპტორები ასტიმულირებენ გენების გრანსკრიფციას ღმ-ის იმ სპეციფიკურ თანმიმდევრობასთან შეკავშირებით, რომელიც ახლოსაა იმ გენთან, რომლის ექსპრესიის რეგულირებაც უნდა მოხდეს. ღმ-ის მრავალი სამიზნე თანმიმდევრობაა (ე.წ. მოპასუხე ელემენტები) აღმოჩენილი.

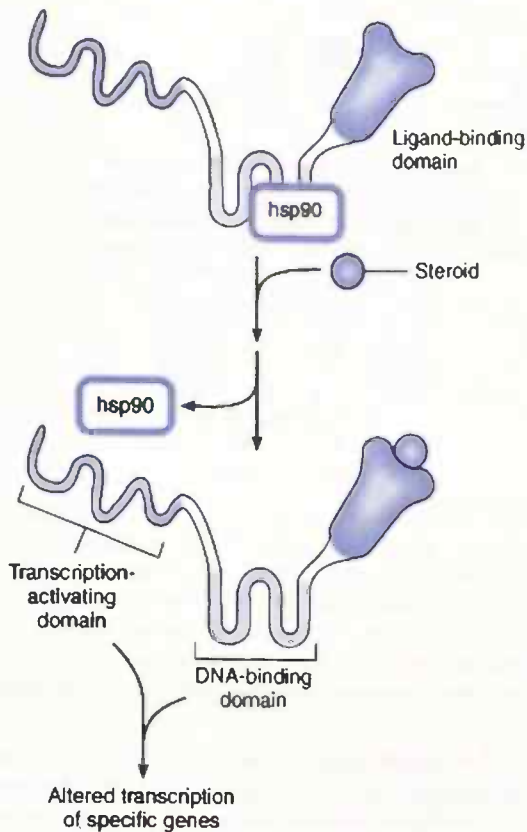
„გენ-აქტიური“ რეცეპტორები ეკუთვნიან ცილების ოჯახს, რომლებიც საერთო წინამორბედისაგან არიან წარმოშობილი. რეკომბინანტული ღმ გეკნოლოგიით რეცეპტორთა გამოცალკეება მოლეკულური მექანიზმების შესწავლის საშუალებას იძლევა. მაგ., გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონისა და მისი ნორმალური რეცეპტორული ცილის შეკავშირება ასუგებს ცილის გრანსკრიფციის მასტიმულირებელი აქტივობის მაინჰიბირებელ მოქმედებას. სურათი 2-6 სქემატურად ასახ-

ავს გლუკოკორტიკოიდული მოქმედების მოლეკულურ მექანიზმს: ჰორმონის არარსებობის პირობებში რეცეპტორი შეკავშირებულია hsp90 ცილასთან (hot shock peptide – სითბური შოკის ცილა), რაც ხელს უშლის რეცეპტორის რამოდენიმე სტრუქტურული უბნის ნორმალურ «შეფუთვას». ჰორმონის შეკავშირება რეცეპტორის ლიგანდ-შემაკავშირებელ უბანთან იწვევს hsp90-ის გამოთავისუფლებას, რაც ხელს უწყობს ღმ-ს შეკავშირებას და რეცეპტორის გრანსკრიფციის გამააქტივებელი უბნების «შეფუთვას» ფუნქციურად აქტიური კონფორმაციის შესაქმნელად ისე, რომ რეცეპტორს მიეცეს სამიზნე გენების გრანსკრიფციის დაწყების საშუალება.

გენის ექსპრესიის რეგულირების გზით მოქმედი ჰორმონების მოქმედების მექანიზმი თერაპიულად მნიშვნელოვანი ორი დასკვნის გამოტანის საშუალებას იძლევა:

(1) ყველა ამ ჰორმონისათვის დამახასიათებელია ეფექტის დაყოვნება 30 წუთიდან რამოდენიმე საათამდე. ეს დროის ის მონაკვეთია, რომელიც საჭიროა ახალი ცილების სინთეზისათვის. ეს იმას ნიშნავს, რომ გენ-აქტიური ჰორმონები პათოლოგიურ მდგომარეობას ვერ გამოასწორებენ რამოდენიმე წუთში (მაგ., გლუკოკორტიკოიდები არ განაპირობებენ ბრონქული ასთმის მწვავე სიმპტომების მყისიერ გაქრობას).

(2) ამ ნივთიერებების ეფექტები შესაძლოა გაგრძელდეს საათების, ან დღეების განმავლობაში, ავონისგის კონსენსტრაციის ნულამდე შემცირების შემდეგაც კი. ეფექტის გახანგრძლივება ძირითადად განპირობებულია იმ



სურათი 2-6.

გლუკოკორტიკოიდების მოქმედების მექანიზმი. გლუკოკორტიკოიდული რეცეპტორის პოლიპეპტიდი სქემატურად სამი განსხვავებული უბნის მქონე ცილის სახით არის წარმოდგენილი. პორმონის არარსებობის პირობებში სითბური შოკის ცილა (hsp90) შეკავშირებულია რეცეპტორთან და ხელს უშლის რეცეპტორის აქტიურ კონფორმაციაში გადასვლას. პორმონულ ლიგანდთან (სტეროიდთან) შეკავშირება იწვევს სტაბილიზატორის (hsp90) დისოციაციას და ხელს უწყობს რეცეპტორის აქტიურ კონფორმაციაში გადაყვანას.

უმრავლესი ფერმენტებისა და ცილების შედარებით ნელი განახლებით, რომლებიც სინთეზის შემდეგ უჯრედში აქტივობას საათებისა და დღეების განმავლობაში ინარჩუნებენ. შესაბამისად, ეს იმას ნიშნავს, რომ გენ-აქტიური პორმონების სასარგებლო (ან გოქისკური) ეფექტები, ჩვეულებრივ, პორმონის მიღების შეწყვეტის შემდეგ თანდათან, ნელა მცირდება.

ლიგანდ – რეგულირებული გრანსმემბრანული ფერმენტები, რომლებიც რეცეპტორის თიროზინკინაზებს მოიცავენ

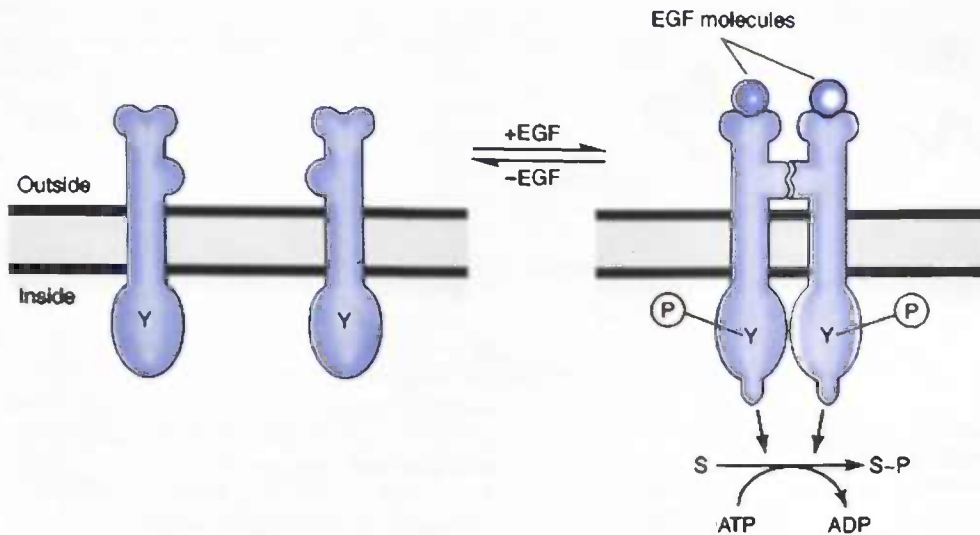
რეცეპტორთა მოლეკულების ეს ჯგუფი ინსულინის, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF), თრომბოციტების ზრდის ფაქტორის (PDGF), წინაგულეიანი ნაგრიურებული პეპტიდის (ANP), ზრდის ფაქტორი-ბეტა (TGF-ბეტა) და სხვა მრავალი

ლი გროფული პორმონის სასიგნალო მექანიზმის პირველი საფეხურის მედიატორს წარმოადგენს. ეს რეცეპტორები პოლიპეტიდებია. ისინი ორი უბნისგან შედგებიან: პორმონის შემაკავშირებელი უჯრედგარეთა და ციტოპლაზმური ფერმენტული უბნებისგან, რომლებიც შესაძლოა წარმოადგენილი იყოს ცილებით – თიროზინკინაზით, სერინკინაზით ან გუანილილკინაზით (სურათი 2-7). ყველა ამ რეცეპტორის ორი უბანი შეერთებულია პოლიპეტიდის ჰიდროფობური სეგმენტით, რომელიც კვეთს პლაზმური მემბრანის ორმაგ ლიპიდურ შრეს.

რეცეპტორის თიროზინკინაზის სასიგნალო გზა იწყება ლიგანდის (ჩვეულებრივ პოლიპეტიდური პორმონის ან ზრდის ფაქტორის) შეკავშირებით რეცეპტორის უჯრედგარე უბანთან, რის შედეგადაც რეცეპტორის კონფორმაციული ცვლილება განაპირობებს რეცეპტორის მოლეკულების ერთმანეთთან დაკავშირებას, რაც თავის მხრივ ააბზოლებს თიროზინკინაზულ უბნებს, რომლებიც იძენენ ფერმენტულ აქტივობას და ახორციელებენ ერთმანეთის ფოსფორილირებას. გააქტივებული რეცეპტორები სხვადასხვა სამიზნე სასიგნალო ცილის თიროზინის ნაშთების ფოსფორილირებას აკატალიზებენ, რაც ხელს უწყობს ერთ გიპის გააქტივებულ რეცეპტორს მთელი რიგი ბიოქიმიური პროცესების განახორციელებაში.

მაგ, უჯრედის მიერ გლუკოზისა და ამინომჟავების მისაღებად, აგრეთვე გლიკოგენისა და გრიგლიცერიდების მეგაბოლიზმის რეგულირებისათვის ინსულინი იყენებს რეცეპტორთა მხოლოდ ერთ ჯგუფს. ამის მსგავსად, ზრდის თითოეული ფაქტორი ხელს უწყობს მისთვის სპეციფიკურ სამიზნე უჯრედში მოვლენების კომპლექსური პროგრამის დაწყებას – იონებისა და მეგაბოლიგების მემბრანული გრანსპორტის ცვლილებებიდან მრავალი გენის ექსპრესიის ცვლილებებამდე. რეცეპტორის თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება სიმსივნური პროცესების სამკურნალოდ, რადგან ამ დროს, ხშირად, ზრდის ფაქტორის სიგნალირების სიჭარბეს აქვს ადგილი. ზოგიერთი ამ ინჰიბიტორთაგანი მონოკლონური ანტისხეულია (მაგ, ტრასტუმაბი, ცეკუსიმაბი). ისინი უკავშირდებიან გარკვეული რეცეპტორის უჯრედგარეთა უბანს და ხელს უშლიან ზრდის ფაქტორისა და რეცეპტორის შეკავშირებას. სხვა ინჰიბიტორები მემბრანაში განედლად „მცირე ზომის მოლეკულურ“ ქიმიურ ნაერთებს წარმოადგენენ (მაგ, ვეფიტინიბი, ერლოტინიბი), რომლებიც იწვევენ რეცეპტორის კინაზური აქტივობის ინჰიბირებას ციტოპლაზმაში.

თიროზინკინაზულ რეცეპტორებზე მოქმედი EGF-ს, PDGF-ს და სხვა ნივთიერებების ეფექტების ინტენსიუობასა და ხანგრძლივობას ზღუდავს რეცეპტორთა ე.წ. „დაქვეითებული-რეგულაციის“ („დაუნრეგულაციის“) პროცესი. ლიგანდის შეკავშირება ხშირად იწვევს უჯრედის ზედაპირიდან რეცეპტორების ენდოციტოზს, რასაც თან ახლავს ამ რეცეპტორების (და მათი ბიოლოგიური ლიგანდების) დეგრადაცია. თუ ამ პროცესის სიჩქარე რეცეპტორთა *de novo* სინთეზს აჭარბებს, მაშინ უჯრედის ზედაპირზე რეცეპტორების საერთო რაოდენობა მცირდება, რაც შესაბამისად აქვეითებს ლიგანდზე უჯრედის საპასუხო რეაქციის უნარს. კარგად შესწავლილი მაგალითია EGF-ის თიროზინკინაზური რეცეპტორი, რომელიც EGF-სთან დაკავშირების შემდეგ განიცდის სწრაფ ენდოციტოზს და ლიმოსომებში „ემწყვდევია“ (ინტერნირდება): ამ პროცესის ხელისშემშლელი გენეტიკური მუტაციები იწვევენ უჯრედთა ზრდის ფაქტორით განპირობებულ ჭარბ პროლიფერაციას და ასოცირდებიან სიმსივნის ზოგიერთი სახეობის მიმართ გაზრდილ მიდრეკილებასთან. სულ სხვა ფუნქციას

**სურათი 2-7.**

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF) რეცეპტორის გააქტივების მექანიზმი, თიროზინკინაზული რეცეპტორის მაგალითზე. რეცეპტორის პოლიპეტიდს აქვს უჯრედგარე და ციგოპლაზმური უბნები, რაც გამოსახულია პლაზმური მემბრანის ზემოთ და ქვემოთ. EGF-სთან შეკავშირების შემდეგ (წრე), რეცეპტორი არააქტიური მონომერული მდგომარეობიდან (მარცხნივ) გადადის აქტიურ დიმერულ მდგომარეობაში (მარჯვნივ). რომელშიც რეცეპტორის ორი პოლიპეტიდი ერთმანეთს არაკოვალენტურად უკავშირდება. ციგოპლაზმურ უბანში ხდება თიროზინის სპეციფიკური ნაშთების (Y) ფოსფორილირება (P) და მათი ფერმენტული მოქმედება აქტიურდება, რაც აკატალიზებს სუბსტრატი ცილის (S) ფოსფორილირებას.

ასრულებს სხვა თიროზინკინაზული რეცეპტორების ენდოციტოზი (უფრო მეტად სერველი ქსოვილის ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების). ნერველი ქსოვილის ზრდის ფაქტორის ინტერნალიზებული რეცეპტორები სწრაფად არ იშლებიან და აქსონის დისტალური ნაწილიდან ენდოციტურ ვეზიკულებში გადაადგილდებიან, სადაც რეცეპტორები აქტივირდებიან ინერვირებული ქსოვილიდან უჯრედის სხეულაკებისაკენ გამოთავისუფლებული ნერველი ზრდის ფაქტორით. ზრდის ფაქტორის სიგნალი უჯრედის სხეულში გადაეცემა გრანსკრიფციის ფაქტორებს, რომლებიც უჯრედის გადარჩენის მაკონტროლებელი გენის ექსპრესიას არეგულირებს. გადარჩენის კრიტიკული სიგნალი ამ პროცესის მეშვეობით საკმაოდ დიდ მანძილზე გადაეცემა – მისი წარმოშობის ადგილიდან მისი მნიშვნელოვანი ეფექტის განხორციელების ადგილამდე. ზოგიერთ სენსორულ ნეირონში ეს მანძილი 1 მეტრს, ზოგჯერ კი მეტსაც აღწევს. ზრდისა და დიფერენცირების მარეგულირებელ ლიგანდთა გარკვეული ნაწილი, TGF-ბეგას ჩათვლით, მოქმედებს გრანსმემბრანული რეცეპტორების ფერმენტთა სხვა ჯგუფზე, რომლებიც სერინისა და თრეონინის ნაშთების ფოსფორილირებას უზრუნველყოფენ. ANP (წინაგულეიანი ნაგრიურებული ფაქტორი) სისხლის მოცულობისა და სისხლძარღვოვანი ტონუსის მარეგულირებელი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. იგი მოქმედებს გრანსმემბრანულ რეცეპტორზე, რომლის უჯრედშიდა უბანი – გუანოსილ ცილაზა, cGMP-ის წარმოშობაზეა პასუხისმგებელი (იხ. ქვემოთ). ორივე ჯგუფის რეცეპტორები, თიროზინკინაზური რეცეპტორების მსგავსად, აქტიურნი არიან დიმერული ფორმით.

ციტოკინური რეცეპტორები

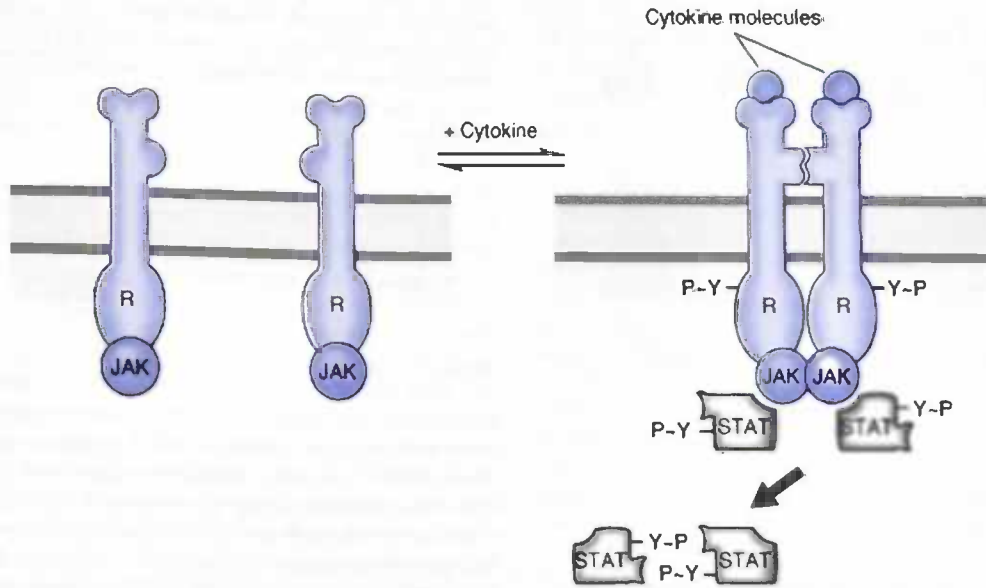
ციტოკინური რეცეპტორები პასუხობენ პეპტიდური ლიგანდების ჰეტეროგენურ ჯგუფს, როგორიცაა ზრდის ჰორმონი,

ერთთროპოვინი, ინტერფერონის ზოგიერთი ტიპი და ზრდისა და დიფერენცირების სხვა მარეგულირებლები. ამ რეცეპტორების მექანიზმები თიროზინკინაზური რეცეპტორის მექანიზმების მსგავსია, იმ განსხვავებით, რომ რეცეპტორის მოლეკულას საკუთარი თიროზინკინაზური აქტივობა არ გააჩნია. მის ნაცვლად რეცეპტორი არაკოვალენტურად იკავშირებს იანუსკინაზების (JAK) ოჯახის ცილის თიროზინკინაზა. EGF-რეცეპტორის მსგავსად, ციტოკინური რეცეპტორები ლიგანდთან შეკავშირების შემდეგ დიმერიზდება, რაც ხელს უწყობს შეკავშირებული JAK-ების გააქტივებასა და რეცეპტორის თიროზინული ნაშთების ფოსფორილირებას. რეცეპტორზე არსებული თიროზინფოსფატები აღძრავს სასიგნალო პროცესის კომპლექსებშიან რა ცილათა სხვა წევრებს, ე.წ. STAT-ებს (სიგნალის გამგარი და გრანსკრიფციის გამააქტივებელი ცილები). JAK-ების მიერ ხდება შეკავშირებული STAT-ები ფოსფორილირება. STAT-ის ორი მოლეკულა დიმერიზდება (თიროზინფოსფატებით ემაგრებიან ერთმანეთს) და საბოლოოდ STAT/STAT დიმერი, რეცეპტორისაგან დისოცირების შემდეგ, ბირთვსაკენ გადაადგილდება, სადაც სპეციფიკური გენების გრანსკრიფციას არეგულირებს.

ლიგანდ დამოკიდებული არსები

კლასიკური მედიცინაში ფართოდ გამოყენებული წამლების დიდი ნაწილი მოქმედებენ პლაზმური მემბრანის არსებში იონების ნაკადის მარეგულირებელი ენდოგენური ლიგანდების მსგავსად, ან მათ საპირისპიროდ. ბუნებრივ ლიგანდებს ეკუთვნის სინაფური გრანსმიტერები აცეტილქოლინი, სეროტონინი, გაფამი და გლუტამატი.

თითოეული მათგანის რეცეპტორი, პლაზმურ მემბრანაში სიგნალის გასატარებლად, ზრდის შესაბამისი იონის გრანსმემბრანულ განედლობას, რითაც იწყებს მემბრანის ელექტრულ



სურათი 2-8.

ციტოკინური რეცეპტორი, თიროზინ კინაზური რეცეპტორის მსგავსად, შედგება უჯრედგარე და უჯრედშიდა უბნებისაგან და წარმოქმნის დიმერს. შესაბამის ლიგანდთან ურთიერთქმედების შემდეგ, ხდება განცალკევებული მობილური ცილის პროტეინკინაზას მოლეკულის (JAK) გააქტივება. რაც იწვევს სიგნალის გამგარი და გრანსკრიფციის გამააქტივებული (STAT) მოლეკულების ფოსფორილირებას. STAT დიმერები შემდეგ მიემართებიან ბირთვს, სადაც ისინი არეგულირებენ გრანსკრიფციას.

ლი პოტენციალის შეცვლას. მაგ., აცეტილქოლინი იწვევს ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორის (AChR) Na^+ -ის არხების გახსნას, რის გამოც იონების ნაკადი კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით უჯრედისკენ გადაადგილდება. ეს კი იწვევს პოსტსინაფსური ლოკალური მოქმედების პოტენციალს წარმოქმნას – დეპოლარიზაციას.

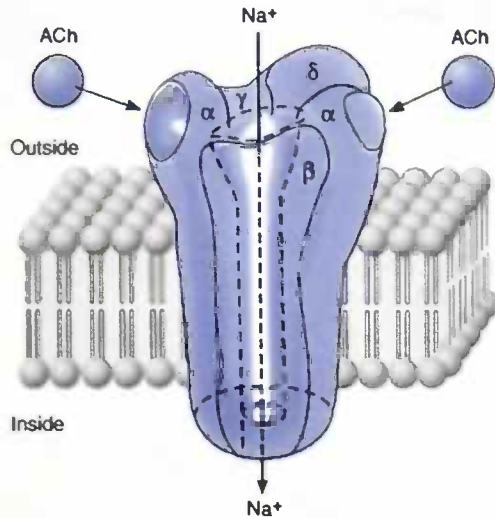
უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებული ჰორმონებისა თუ ნეიროგრანსმიტერების რეცეპტორებიდან ყველაზე კარგად შესწავლილია აცეტილქოლინური რეცეპტორი AChR (სურათი 2-9). ამ რეცეპტორის ერთ-ერთი ფორმა პენტამერი და ოთხი პოლიპეტიდური სუბუნიტებისაგან შედგება (მაგ., ორი ალფა, ერთი ბეტა, ერთი გამა და ერთი დელტა ჯაჭვები; მოლეკულური წონა მერყეობს 43,000-დან 50,000-მდე). ითითებული პოლიპეტიდი ოთხჯერ კვეთს მემბრანის ორმაგ ლიპიდურ შრეს. პოლიპეტიდები ქმნიან 8 ნმ დიამეტრის მქონე ცილინდრულ სტრუქტურას. აცეტილქოლინისა და ალფა სუბუნიტების ურთიერთქმედებისას კონფორმაციული ცვლილებას აქვს ადგილი, რაც იწვევს წყალბანი ცენტრალური არხის ხანმოკლე გაღებას, რომლის შემეუბითიაც ნატრიუმის იონები უჯრედგარე სითხიდან უჯრედში გადდიან.

ლიგანდ-დამოკიდებულ არხთან აგონისტის შეკავშირებასა და უჯრედზე პასუხს შორის გასული დროის მონაკვეთი ხშირად მილისეკუნდებში იმომება. სინაფსში ინფორმაციის მყისიერი გავრცელებისათვის ძალზე მნიშვნელოვანია სასიგნალო მექანიზმის ასეთი სისწრაფე. ლიგანდ-დამოკიდებული იონური არხი მრავალი მექანიზმით შესაძლოა რეგულირდებოდეს, ფოსფორილირებისა და ენდოციტოზის ჩათვლით. სინაფსური მოქნილობის განსამარბებელი ეს მექანიზმები ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სწავლისა და მეხსიერების პროცესებში არიან ჩართულნი.

G ცილები და მეორადი მესენჯერები

მრავალი უჯრედგარეთა ლიგანდი მოქმედებს ისეთი მეორადი მესენჯერის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდით, როგორცაა ციკლური ადენოზინ-3', 5'-მონოფოსფატი (cAMP), კალციუმის იონი, ან ფოსფოინოზიტიდები (აღწერილია ქვემოთ). უმეტეს შემთხვევაში ისინი იყენებენ სამი განსხვავებული კომპონენტისაგან შემდგარ გრანსმემბრანულ სასიგნალო სისტემას: თავდაპირველად, უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორის მიერ ხდება უჯრედგარე ლიგანდის სპეციფიკური აღმონქნა; რეცეპტორი, თავის მხრივ, ხელს უწყობს პლაზმური მემბრანის ციკლაზურ მზარეს მდებარე G ცილის გააქტივებას; გააქტივებული G ცილა ცელის ეფექტორული ელემენტის (ჩვეულებრივ, ფერმენტის ან იონური არხის) აქტივობას. ეფექტორული ელემენტი შემდგომში ცელის მეორადი მესენჯერის უჯრედშიდა კონცენტრაციას. cAMP-ს შემთხვევაში ეფექტორული ფერმენტის როლს მემბრანული ცილა აღენილ-ილ ცილაზა ასრულებს. რომელიც უჯრედშიდა აღენიზინ ტრიფოსფატს (ATP) გარდაქმნის cAMP-დ. შესაბამისი G ცილა – G_i ასტიმულირებს აღენილილ ცილაზას, მას შემდეგ რაც ჰორმონის ან ნეიროგრანსმიტერისა და მის მიმართ მგრძნობიარე სპეციფიკური, G_q -თან დაკავშირებული რეცეპტორის ურთიერთქმედების შედეგად გააქტივდება. არსებობს მრავალი აზვარი რეცეპტორები, მაგ., ბეტა-ადრენორეცეპტორები, გლუკაგონისა და თიროტროპინის რეცეპტორები, აგრეთვე ღოფამინისა და სეროტონინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორთა გარკვეული გიპები.

როგორც G_i ასევე სხვა G ცილების მოლეკულური მექანიზმები GTP-თან შეკავშირებასა და ჰიდროლიზში მდგომარეობს.



სურათი 2-9.

ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორი, ლიგანდ-დამოკიდებული იონური არხი. პლაზმური მემბრანის მართკუთხა ნაწილში ჩაშენებულია რეცეპტორის მოლეკულა, უჯრედგარე სითხე მდებარეობს ზემოთ, ციტოპლაზმა კი ქვემოთ. რეცეპტორი შედგება ხუთი სუბერთეულისგან (ორი ალფა, ერთი ბეტა, ერთი გამა და ერთი დელტა). აცეტილქოლინისა (ACh) და რეცეპტორის უჯრედგარეთა უბნის ალფა სუბერთეულის შეკავშირების შემდეგ იხსნება ცენტრალურ გრანსმემბრანული იონური არხი.

მარეობს (სურათი 2-10). ეს მექანიზმები იწვევენ სიგნალის გაძლიერებას. მაგ, ისეთი ნეიროტრანსმიტერები, როგორიცაა ნორადრენალინი, შესაძლოა მემბრანულ რეცეპტორთან მხოლოდ რამოდენიმე მილიწამის განმავლობაში ურთიერთობდეს. როდესაც ამ ურთიერთქმედების შედეგად GTP-სთან

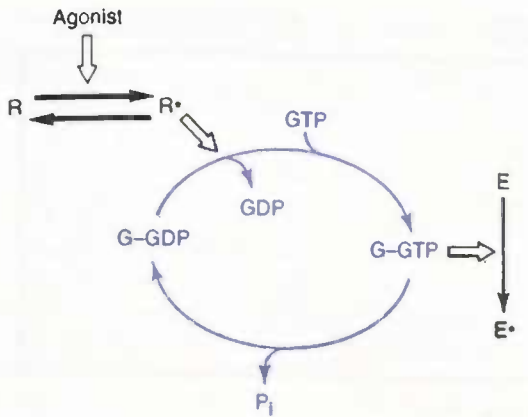
შეკავშირებული G_s მოლეკულა წარმოიქმნება, აღენილ ციკლაზას აქტივობის ხანგრძლივობა უკვე დამოკიდებული ხდება G_s -ის კავშირის ხანგრძლივობაზე GTP-სთან, და არა ნორადრენალინის მიმართ რეცეპტორის აფინურობაზე. მართლაც, სხვა G ცილების მსგავსად, GTP-დაკავშირებული G_s მოლეკულა აქტიური რჩება ათეული წამების განმავლობაში და უსაზღვროდ აძლიერებს საწყის სიგნალს. ეს მექანიზმი ასევე გვეხმარება იმის ახსნაში, თუ როგორ წარმოშობს G ცილის მეშვეობით სიგნალის გადაცემა სათადარიგო რეცეპტორთა ფენომენს (აღწერილია ზემოთ). G ცილების დიდი ოჯახი შეიცავს ფუნქციურად განსხვავებულ რამოდენიმე ქვეოჯახს (ცხრილი 2-1), რომელთაგან თითოეული ხელს უწყობს რეცეპტორთა გარკვეული წყებას განახორციელონ თავისი ეფექტები ეფექტორთა განსხვავებულ ჯგუფებზე. აღსანიშნავია, რომ ენდოგენურ ლიგანდს (მაგ, ნორადრენალინი, აცეტილქოლინი, სეროტონინი და სხვა მრავალი, რომლებიც არ არის ჩამოთვლილი ცხრილში 2-1) შეუძლია დაუკავშირდეს და ააგზნოს G ცილების სხვადასხვა ქვეკლასთან დაწყვილებული რეცეპტორები. ეს თვისება ლიგანდს საშუალებას აძლევს გამოიწვიოს ამა თუ იმ უჯრედში სხვადასხვა G ცილაზე დამოკიდებული მრავალფეროვანი საპასუხო რეაქციები. მაგ, სტრესის ორგანიზმში პასუხობს კატექოლამინებით (ნორადრენალინის და ადრენალინის), რომლებიც იწვევენ გულისცემის გაზიარებას და კანის სისხლძარღვების შევიწროვებას. ეს ეფექტები ხორციელდება კატექოლამინებისა და G_q -მეწყვილებული ბეტა-ადრენორეცეპტორების, აგრეთვე G_q მეწყვილებული ალფა-ადრენორეცეპტორების ურთიერთქმედებით. ლიგანდის მრავალფეროვანი მოქმედება წამლების შექმნის ხელშეწყობი პირობაა (იხ. რეცეპტორთა ჯგუფები და წამალთა განვითარება).

G ცილასთან მეწყვილებული რეცეპტორები “შვიდი გრანსმემბრანული” (7 TM) ან „სერპანტინური“ რეცეპტორების ოჯახის წარმომადგენლებია. მათი სახელწოდება რეცეპტორის პოლიპეპტიდური ჯაჭვის პლაზმურ მემბრანაში შვიდჯერად განკოლვასთან („დაკლაკანსაისთან“) არის დაკავშირებული (სურათი 2-11). სერპანტინური რეცეპტორების ოჯახს მიეკუთვნებიან ადრენერგული ამინების, სეროტონინის,

ცხრილი 2-1. ცილები და მათი რეცეპტორები და ეფექტორები.

G ცილა	ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, რომელთა მიმართ აელენენ მგრძნობელობას რეცეპტორები:	ეფექტორი / სასიგნალო გზა
G_s	ბეტა-ადრენერგული ამინები, გლუკაგონი, პისტამინი, სეროტონინი და სხვა მრავალი ჰორმონი	↑ აღენილ ციკლაზა → ↑ cAMP
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3}	ალფა-ადრენერგული ამინები, აცეტილქოლინი (მუსკარინული), ოპიოიდები, სეროტონინი და სხვა მრავალი	რამოდენიმე, მოიცავს: ↓ აღენილ ციკლაზა → ↓ cAMP გულის K^+ არხების გახსნა → ↓ გულის რითმი
G_{olf}	ოლფრანტები (ყნოსვის ეპითელიუმში)	↑ აღენილ ციკლაზა → ↑ cAMP
G_o	თავის გეისის ნეიროტრანსმიტერები (ჯერ არ არის სპეციფიურად აღმოჩენილი)	ჯერ არ არის დადგენილი
$G_{α1β}$	აცეტილქოლინი (მუსკარინული), ჰოშტეზინი, სეროტონინი (5-HT _{1c}) და სხვა მრავალი	↑ ფოსფოლიპაზა C → ↑ IP ₃ , დიაცილგლაციკოლი, ციტოპლაზმური Ca^{2+}
$G_{α1}, G_{α2}$	ფოტონები (ბადურას სინურებისა და კოლბების როდოფსინი და ფერადი ოფსინი)	↑ cGMP ფოსფოდიესთერაზა → ↓ cGMP (ფოტოგრანსლუქცია)

cAMP = ციკლური აღენიზმის მონოფოსფატი; cGMP = ციკლური გუანოზინის მონოფოსფატი.



სურათი 2-10.

G ცილების გუანინ ნუკლეოტიდ დამოკიდებული აქტივაცია-ინაქტივაციის ციკლი. აგონისტი ააქტივებს რეცეპტორს ($R \rightarrow R^*$), რაც ხელს უწყობს G ცილიდან (G) GDP-ს გამოთავისუფლებას და ნუკლეოტიდური შეკავშირების ადგილას GTP-ს შესვლას. G ცილა, GTP-სთან შეკავშირებულ მდგომარეობაში (G-GTP), არეგულირებს ეფექტორული ფერმენტის ან იონური არხის (E) აქტივობას. სიგნალის გადაცემა მთავრდება GTP-ს ჰიდროლიზით. რასაც მოჰყვება სისტემის საწყისი. არააქტიურ მდგომარეობაში დაბრუნება. ღია ისრები მიუთითებენ რეგულატორულ ეფექტებზე. (P_i , არაროგანული ფოსფატი)

აუცილებელია (მუსკარინული, და არა ნიკოტინური). მრავალი პეპტიდური ჰორმონის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორები, აგრეთვე ოლფაქტორების და მხედველობის რეცეპტორები (ბალურას ჩხირებსა და კოლებებში). ყველა მათგანს საერთო ევოლუციური წინამორბედი ჰყავთ. რამოდენიმე სერპინგინური რეცეპტორი ღიმერების ან უფრო ღიდი კომპლექსების სახით არის წარმოდგენილი. სერპინგინური რეცეპტორები, თიროზინკინაზური და ციგოკინური რეცეპტორებისაგან განსხვავებული მექანიზმების მეშვეობით ფუნქციონირებენ და არსებობს მოსაზრება, რომ მრავალი სერპინგინური რეცეპტორის გასააქტივებლად მათი ღიმერიზაცია არ არის აუცილებელი.

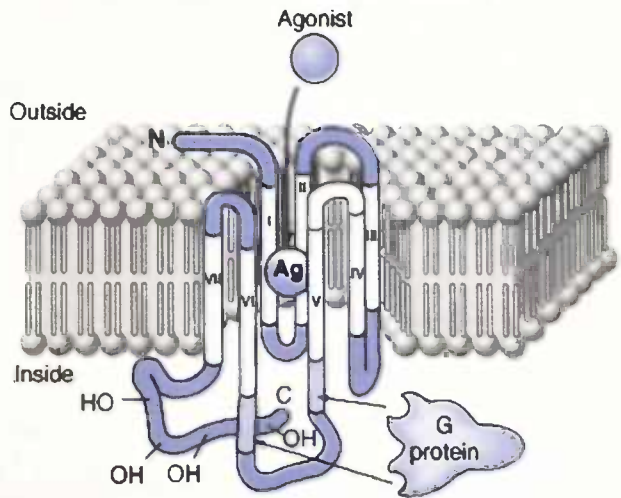
პლაზმურ მემბრანაში სიგნალის გაგარება ყველა სერპინგინურ რეცეპტორში ერთიდაიგივე გზით ხორციელდება. ხშირად, აგონისტი ღიგანდი – მაგ, კატექოლამინი. აუცილებელი ან ბალურას ფოტორეცეპტორების ფოტონ-გააქტივებული ქრომოფორი – რეცეპტორის გრანსმემბრანული უბნით შემოფარგულ ჯიბეს უკავშირდება (იხ. სურათი 2-11), იწვევს ამ უბნების კონფორმაციულ ცვლილებას, რომელიც რეცეპტორის ციგოპლაზმურ მარყუქებსაც გადაეცემა, ისინი კი თავის მხრივ, ახდენენ GDP-ს ჩანაცვლებას GTP-ით და შესაგყვისი G ცილის გააქტივებას (რაც აღწერილია ზემოთ). რეცეპტორის G ცილებთან ურთიერთქმედებაში მთავარ როლს ასრულებენ სერპინგინური რეცეპტორის პოლიპეპტიდის მესამე ციგოპლაზმურ მარყუქში არსებული ამინოჟეგები (ნაჩვენებია ისრებით სურათზე 2-11).

რეცეპტორების რეგულაცია

ხშირად, წამლებითა და ჰორმონებით განპირობებული G ცილით რეგულირებადი საპასუხო რეაქცია დროში შენელებულია (სურათი 2-12, ზედა). აგონისტის მუდმივი იანაარსებო-

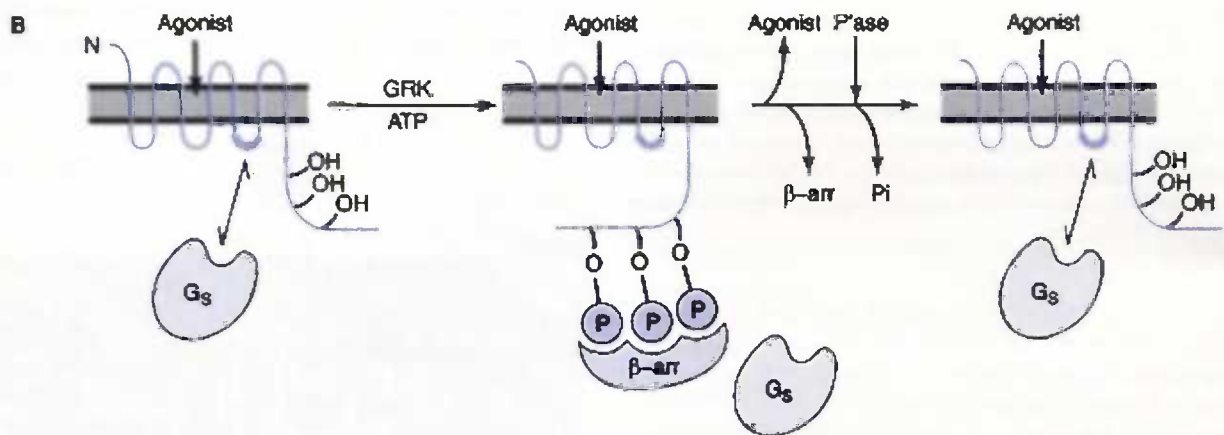
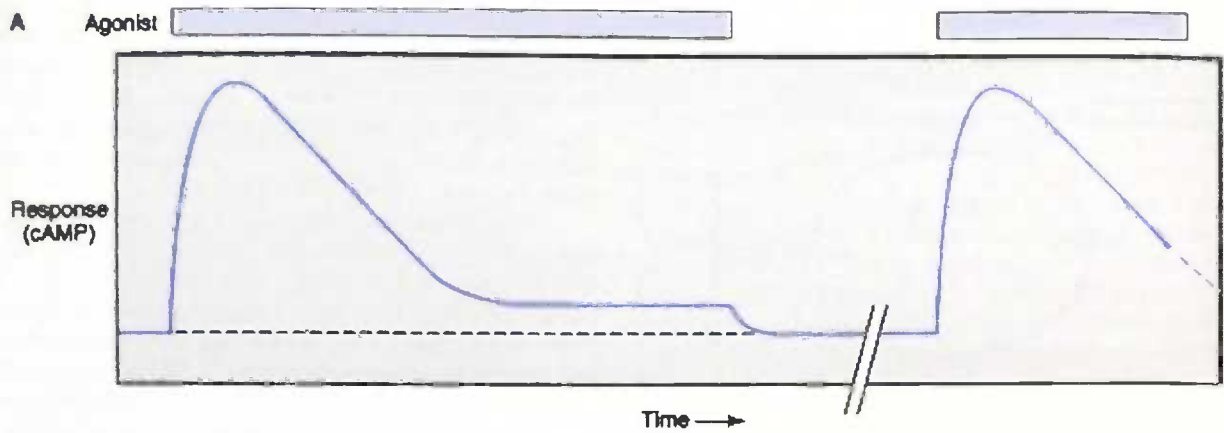
ბის პირობებშიც კი, რეაქცია, მიაღწევს რა საწყისი მაღალ დონეს (მაგ, უჯრედული cAMP-ს დაგროვება, Na^+ -ის ნაკადის უჯრედში შესვლა, კუმულობა, და ა.შ.). წამების ან წუთების შემდეგ წყდება. ხშირად, ეს „ღესენსიტიზაცია“ სწრაფად შეცვლიდა; ხანმოკლე პერიოდის (რამოდენიმე წუთის) შემდეგ აგონისტთან განმეორებითი ურთიერთქმედება იწვევს თაღდაპირველი პასუხის მსგავს რეაქციას.

G-ცილასთან შეწყვეილებული რეცეპტორის სწრაფი დესენსიტიზირების მექანიზმი ხშირად რეცეპტორის ფოსფორილირების გზით ხორციელდება, როგორც ეს ნაჩვენებია ბეგა-აღრენსორეცეპტორების სწრაფი დესენსიტიზაციის მაგალითზე (სურათი 2-12, ზედა). რეცეპტორის, აგონისტთან განპირობებული, კონფორმაციული ცვლილება ხელს უწყობს მის შეკავშირებას ე.წ. G ცილასთან შეწყვეილებული რეცეპტორის კინაზებთან (GRKები) და გააქტივებას, რასაც მოჰყვება რეცეპტორის კარბოქსილური გერმინალის კუდის სერინის ნაშთების ფოსფორილირება. წარმოშობილი ფოსფორინები ზრდიან რეცეპტორისა და მესამე ცილის, ბეგა-არესტინის, შეკავშირების აუინურობას. რეცეპტორის ციგოპლაზმურ მარყუქებთან ბეგა-არესტინის შეკავშირება ამცირებს G_i -სთან რეცეპტორის

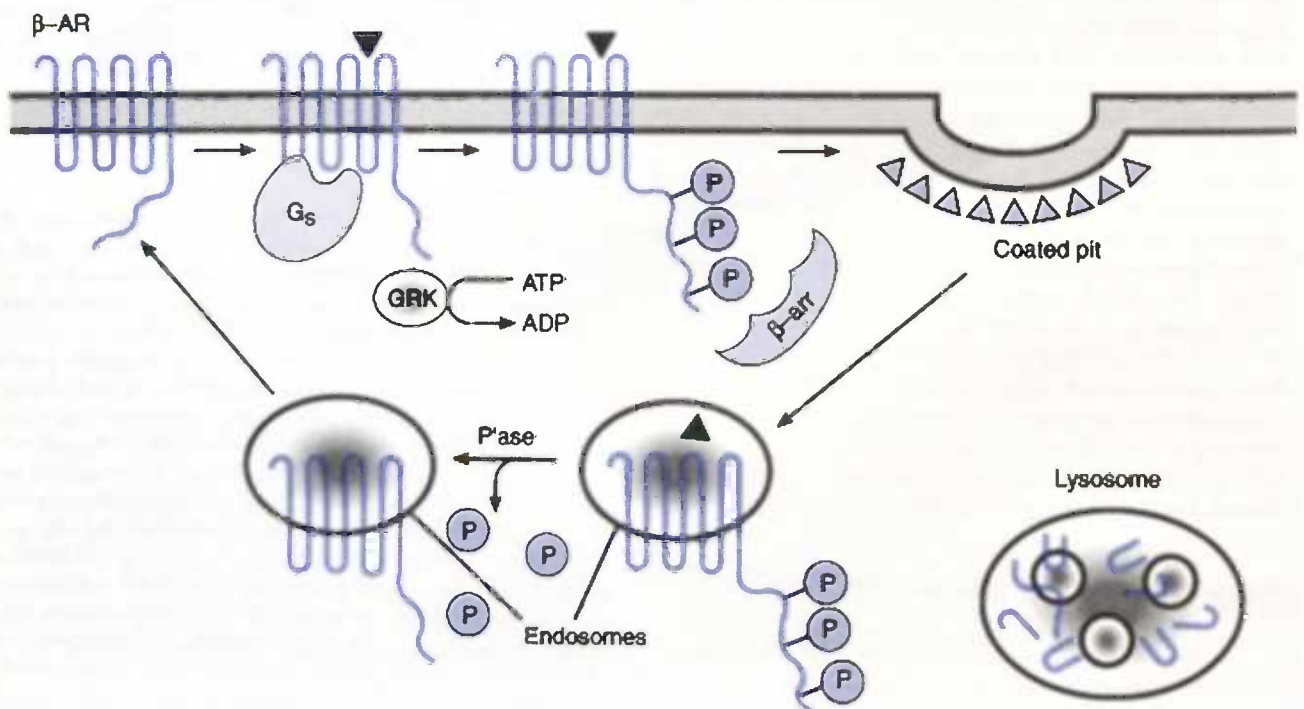


სურათი 2-11.

გიპიური სერპინგინური რეცეპტორის გრანსმემბრანული გოპოლოვია. რეცეპტორის ამინო () გერმინალი უჯრედს გარეთ მდებარეობს (მემბრანის სიბრტყის ზემოთ), მისი კარბოქსილური () გერმინალი კი უჯრედს შიგნით. გერმინალები ერთმანეთთან პოლიპეპტიდური ჯაჭვით არიან დაკავშირებული, რომელიც მემბრანის სიბრტყეს შეიღჯერ კვეთს. ჰიდროფობური გრანსმემბრანული სეგმენტები (ღია ფერის) რომაული ციფრებით (I-VII) არის აღნიშნული. აგონისტი () რეცეპტორამდე უჯრედგარე სიბრტყის მხრიდან აღწევს და რეცეპტორული ცილის გრანსმემბრანული უბნებით გარმეგორგემულ ადგილს უკავშირდება. ცილები ურთიერთქმედებენ რეცეპტორის ციგოპლაზმურ ნაწილთან, განსაკუთრებით მესამე ციგოპლაზმური მარყუქის ნაწილებთან, V და VI გრანსმემბრანულ უბნებს შორის. რეცეპტორის ციგოპლაზმური გერმინალის კუდი შეიცავს სერინისა და თრეონინის მრავალ ნაშთს, რომელთა ჰიდროქსილის (-) ჯგუფებსაც შესაძლოა დაეკავშირდებოდნ ფოსფორილირებას, რამაც შეიძლება ხელი შეუშალოს რეცეპტორისა და ცილის ურთიერთქმედებას.



C ▼ Agonist in extracellular space



დაკავშირების შესაძლებლობას, რითაც აქვეითებს აგონისტის რეაქციას (ანუ, აღნიშნულ ციკლაზას სტიმულაციას). აგონისტის მოცილებისას მთავრდება GRK აქტივაცია და უჯრედული ფოსფაგაზების გაუქმებით ლესენსიგმაზების პროცესი უკუგანვითარებას განიცდის.

ბეგა-არესტინთან შეკავშირება ანქარებს პლაზმური მემბრანიდან ბეგა-ადრენორეცეპტორებისა და მრავალი სხვა სერ-პანტინური რეცეპტორის ენდოციტოზს. ენდოციტოზი ხელს უწყობს რეცეპტორთა დეფოსფორილირებას ფოსფაგაზით, რომელიც ენდოსომურ მემბრანებზე მაღალი კონცენტრაციითაა წარმოდგენილი. დეფოსფორილების შემდეგ რეცეპტორები პლაზმურ მემბრანას უბრუნდებიან, რითაც აისხნება უჯრედის შესაძლებლობა აგონისტით განპირობებული ლესენსიგმაზიკის შემდგომ ძალიან ეფექტურად აღდგენის რეცეპტორდამოკიდებული საპასუხო რეაქციის უნარი. ზოგიერთი სერპანტინური რეცეპტორი, მათ შორის ბეგა-ადრენორეცეპტორიც, უწყვეტი აქტივობის პირობებში ენდოციტოზის შემდგომი ლიზოსომური ინტერნირების ნაცვალად, დაშლას განიცდის. ეს პროცესი, ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის მაგალითზე აღწერილი „დაუნრეგულირების“ პროცესის მსგავსად,

სურათი 2-12.

ბეგა-ადრენორეცეპტორების სწრაფი ლესენსიგმაზია და ხანგრძლივი „დაუნრეგულირება“.

A: აგონისტის გემოქმედებაზე ბეგა-ადრენორეცეპტორის პასუხის (ორდინატა) ცვლილება დროში (აბსცისა). აგონისტის მუდმივი კონცენტრაციის არსებობის პერიოდში დროის ღერძზე გამოსახულია ლია ფერის უწყვეტი ხაზით, აგონისტის გარეშე დროის მონაკვეთი კი წყვეტილი ხაზით არის აღნიშნული. რამოდენიმე წუთის განმავლობაში აგონისტის უწყვეტი თანაარსებობის პირობებში cAMP-ის რეაქციის დაქვეითება ლესენსიგმაზიზებაზე მითითებს; აგონისტის გარეშე ხანმოკლე პერიოდის შემდეგ (ხვეულებრივ, რამოდენიმე წუთში) ხდება რეაქციის აღდგენა.

B: ბეგა-ადრენორეცეპტორის კარბოქსილური ტერმინალის ჰიდროქსიდის ჯგუფების (-OH) აგონისტით განპირობებული ფოსფორილირება (P). G-ციკლასთან შეწყვილებული რეცეპტორის კინაზას (GRK) მიერ. ფოსფორილირება იწვევს ცილის – ბეგა-არესტინის (ბეგა-aIT) შეკავშირებას, რომელიც ხელს უშლის რეცეპტორის ურთიერთქმედებას G-თან. ხანმოკლე დროით (რამოდენიმე წუთით) აგონისტის მოცილება იწვევს ბეგა-aIT დისოციაციას, ფოსფაგაზის (P^{აზა}) მიერ რეცეპტორიდან ფოსფატის მოცილებას და ხელს უწყობს რეცეპტორის ნორმალური რეაქციის უნარის აღდგენას აგონისტზე.

C: აგონისტით განპირობებული ენდოციტოზი და ენდოციტური მემბრანების მიერ რეცეპტორთა „ინტერნირება“. ბეგა-არესტინი (ბეგა-aIT) ხელს უწყობს რეცეპტორის შეკავშირებას პლაზმური მემბრანის ენდოციტურ სტრუქტურებთან, რომელთაც შეფუთული ღრულები ეწოდებათ. აგონისტის ხანმოკლე გემოქმედებისას ფოსფაგაზები (P^{აზა}) ხელს უწყობენ რეცეპტორების დეფოსფორილირებას და რეცეპტორების, რაც სივრცელზე პასუხის უნარის სწრაფ აღდგენას აიძულებს.

აგონისტის ხანგრძლივი გემოქმედების შედეგად კი ენდოციტოზის შემდეგ ხდება ლიზოსომების მიერ რეცეპტორების „ინტერნირება“, რაც რეცეპტორების „დაუნრეგულირების“ პროცესს ხელს უწყობს.

ეფექტურად ასუსტებს (აღდგენის ნაცვალად) უჯრედის რეაქციის უნარს. ამრიგად, ენდოციტოზი იწვევს უჯრედული პასუხის უნარის სწრაფ აღდგენას ან ხანგრძლივ დაქვეითებას, რაც კონკრეტულ რეცეპტორსა და აქტივაციის ხანგრძლივობაზე დამოკიდებული (სურათი 2-12).

კარგად შესწავლილი მეორადი მესენჯერები

ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cAMP)

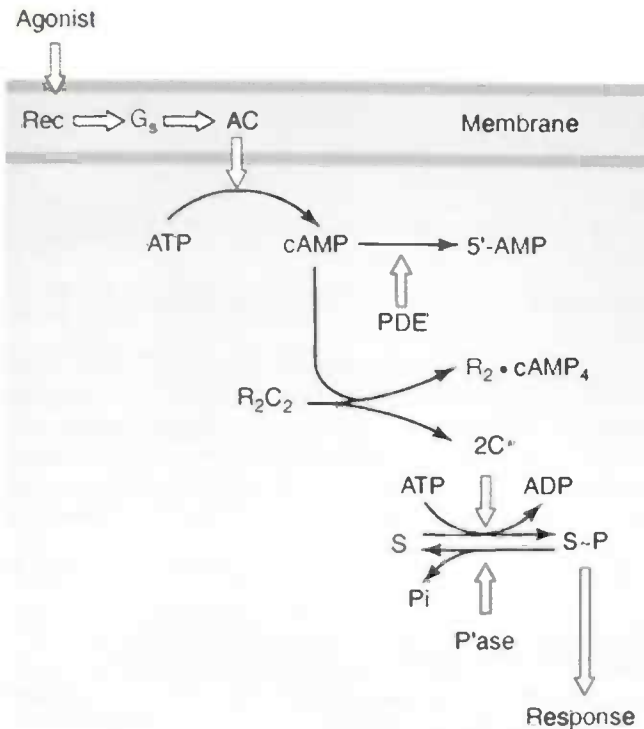
უჯრედშიდა მეორადი მესენჯერი cAMP ისეთი პორმონული რეაქციებზეა პასუხისმგებელი, როგორიცაა შენახული ენერგიის მობილიზება (ბეგა-ადრენორეცეპტორი კატეპოლამინებით განპირობებული ნახშირწყლების დაშლა ლიქიდში, ან გრიგლიცერიდების დაშლა ცხიმოვან უჯრედებში), თირკმელის მიერ წყლის ბალანსის შენარჩუნება (ვაზოპრესინით განპირობებული), Ca²⁺-ის მოძიკისა (პარათირიული პორმონით რეგულირებული) და გულის კუნთის შეკუმშვის ძალისა და სისხრის გაზრდა (ბეგა-ადრენორეცეპტორი კატეპოლამინების მიერ). cAMP არეგულირებს აგრეთვე თირკმელზედა და სასქესო სტეროიდების წარმოქმნას (კორტიკოსტეროიდის ან ფოლიკულო-მასტიმულირებული პორმონის საპასუხოდ), გლუვი კუნთის მოღუწებას და სხვა მრავალ ენდოკრინულ თუ ნერვულ პროცესს.

cAMP თავისი ეფექტების უმეტეს ნაწილს ახორციელებს cAMP-დამოკიდებული პროტეინკინაზების სტიმულირების გზით (სურათი 2-13). ეს კინაზები შედგებიან cAMP-შემაკავშირებელი რეგულატორული (R) დომენისაგან და ორი კატალიზური (C) ჯაჭვისაგან. cAMP-ისა და R დომენის შეკავშირების შედეგად ხდება გააქტივებული C ჯაჭვების გამოყოფა და ციკლაზამასა და ბირთვში დიფუზია. ხალც მათი სასურველ სუბსტრატულ ცილაზე (ხშირად ფერმენტზე) ATP-იდან ფოსფატი გადააქვთ. cAMP-ის მარეგულირებელი ეფექტების სპეციფიკურობა კინაზების იმ სხვადასხვა ცილაზე სუბსტრატებზე დამოკიდებული, რომლებიც სხვადასხვა უჯრედებში ექსპრესირდებიან. მაგ., ლიქიდში უხედაა ფერმენტები ფოსფორილაზკინაზა და გლიკოგენსინთაზა, რომელთა cAMP-დამოკიდებული ფოსფორილირებით მართული რეცეპტორული რეგულირება ნახშირწყლების შენახვასა და გამოთავისუფლებას არეგულირებს.

პორმონული სტიმულის შეწყვეტის შემდეგ cAMP-ის უჯრედშიდა მოქმედება მთელი რიგი ფერმენტების გამო-შეშავებით სრულდება. ფერმენტის სუბსტრატების cAMP-დამოკიდებული ფოსფორილირება სწრაფი, შექცევადი პროცესია, რამაც მონაწილეობას იღებენ განსხვავებული ჯგუფების სპეციფიკური და არასპეციფიკური ფოსფაგაზები. თავად cAMP, რამოდენიმე ციკლური ნუკლეოტიდის ფოსფოდი-ესთერაზის მიერ 5'-AMP-მდე იშლება (PDE, სურათი 2-13). კოფეინის, თეოფილინისა და სხვა მეთილქსანტინების ეფექტების განხორციელება სწორედ cAMP-ის დეგრადაციის კონკურენტული ინჰიბირების გზით მიმდინარეობს (იხ. თავი 20).

კალციუმი და ფოსფორილირება

მეორე კარგად შესწავლილ მეორად სახიგნალო სისტემას (სურათი 2-14) ფოსფორილირებადი ჰიდროლიზის პორმონული სტიმულაცია წარმოადგენს. ამ გზით მოქმედი ზოგიერთი



სურათი 2-13.

მეორადი მესენჯერის cAMP-ს გზა. ძირითადი ცილებია პორმონული რეცეპტორები (Rec), მასტიმულირებული G ცილა (G_s), კატალიზური აღნილილ ცილაზა (AC), cAMP-ის პიდროლიზში მინაწილე ფოსფოდიესტერაზები (PDE), რეგულატორული (R) და კატალიზური (C) სუბერთეულების მქონე cAMP-დამოკიდებული კინაზები, კინაზების ცილოვანი სუბსტრატები (S) და სუბსტრატული ცილიდან ფოსფატის ჩამოშორებული ფოსფატაზები (P' აზები).

ღია ისრებით მარეგულირებელი ეფექტები აღნიშნული.

პორმონი, ნეიროგრანსმიტერი და ზრდის ფაქტორი G ცილასთან შეწყვილებულ რეცეპტორებს უკავშირდებიან, სხვები კი ებმებიან რეცეპტორის თიროზინკინაზას. ყველა შემთხვევაში, პროცესის გადამწყვეტ საფეხურს შემბრანული ფერმენტის – ფოსფოლიპაზა C-ს (PLC) გააქტივება წარმოადგენს. PLC იწვევს პლაზმური მემბრანის მცირე ფოსფოლიპიდური კომპონენტის – ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-ბისფოსფატის (PIP_2) გახლეჩას ორ მეორად მესენჯერად – დიაცილგლიცეროლად (DAG) და ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატად (IP_3 ან $InsP_3$). დიაცილგლიცეროლის მოქმედების არე უჯრედის მემბრანით შემოიფარგლება, სადაც ის ააქტივებს ფოსფოლიპიდისა და კალციუმის მიმართ მგრძნობიარე პროტეინკინაზას, ე.წ. პროტეინკინაზა C-ს. IP_3 წყალში ხსნადია და ამიგომ ციტოპლაზმაში ადვილად დიფუნდირებს, სადაც ის ხელს უწყობს უჯრედის ღია დეპოს ვეზიკულებიდან Ca^{2+} -ის გამოთავისუფლებას. ციტოპლაზმაში Ca^{2+} -ის კონცენტრაციის გაზრდა იწვევს Ca^{2+} -ის შეკავშირებას კალციუმის-შემაკავშირებელ ცილასთან – კალმოდულინთან. კალმოდულინს არეგულირებს სხვა ფერმენტების აქტივობას, მათ შორის კალციუმ-დამოკიდებული პროტეინკინაზისაც.

მრავალი მეორადი მესენჯერისა და პროტეინკინაზების გამო, ფოსფოლინოზიტოლის სასიგნალო გზა, cAMP გზასთან შედარებით, გაცილებით უფრო რთულია. მაგ, უჯრედის სხვა-

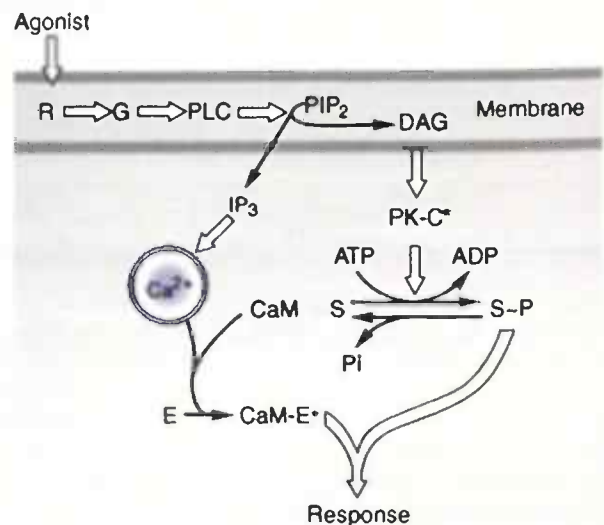
დასხვა გზა შეხადლოა ერთდროულად შეიცავდეს სხვადასხვა ცილოვანი სუბსტრატის ფოსფორილირებაში მონაწილე ძირითად კალციუმ- და კალმოდულინ-დამოკიდებულ კინაზას და შემზღუდული სუბსტრატ – სპეციფიკურობის მქონე ერთი ან მეტ კალციუმ- და კალმოდულინ-დამოკიდებულ კინაზას (მაგ, მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის კინაზა). უფრო მეტიც, აღმოჩენილია პროტეინკინაზა C-ს მინიმუმ ცხრა სტრუქტურულად განსხვავებული გზა.

cAMP სისტემის მსგავსად, სიგნალის გადაცემის ამ გზის ინჰიბირებას ან დასრულებას მრავალი მექანიზმი განაპირობებს. IP_3 -ის ინაქტივირება დეფოსფორილირებით მიმდინარეობს; დიაცილგლიცეროლის ფოსფორილირების შედეგად ფოსფატიდის მქადა წარმოიქმნება, რომელიც შემდგომ კელაე ფოსფოლიპიდად გარდაიქმნება, ან მისი დეაქტივების შედეგად არაქილონის მქადა წარმოიქმნება; ციტოპლაზმაშიდან Ca^{2+} აქტიური გაქეება Ca^{2+} ტუმბოების მეშვეობით ხორციელდება.

ამკამად, კალციუმ-ფოსფოლინოზიტოლის სასიგნალო გზის ეს და სხვა არარეცეპტორული ელემენტები ახალი მედიკამენტების შექმნის საბიზნებს წარმოადგენს. მაგ, მანიაკალურ-დეპრესიული სინდრომის სამკურნალო საშუალების, ლითიუმის იონის თერაპიული ეფექტი შესაძლოა სწორედ ფოსფოლინოზიტოლის მეტაბოლიზმზე შეგავლენით იყოს განპირობებული (ის. თავი 29).

ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატი (cGMP)

უართოდ გაერცელებული და მრავალმხრივი მესენჯერისაგან, cAMP-საგან განსხვავებით, cGMP-ს სასიგნალო როლი



სურათი 2-14.

Ca^{2+} -ფოსფოლინოზიტოლის სასიგნალო გზა. ძირითადი ცილებია პორმონული რეცეპტორები (R), G ცილა (G), ფოსფოლინოზიტოლ-სპეციფიკური ფოსფოლიპაზა C (PLC), პროტეინკინაზა C-ს კინაზური სუბსტრატები (S), კალმოდულინი (CaM) და კალმოდულინის შემაკავშირებელი ფერმენტები (E) – კინაზები, ფოსფოდიესტერაზები და ა.შ. (PIP_2 – ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-ბისფოსფატი; DAG – დიაცილგლიცეროლი; IP_3 – ინოზიტოლ ტრიფოსფატი. ვარსკვლავით აღნიშნულია აქტიური მდგომარეობა. ღია ისრები მარეგულირებელ ეფექტებზე მითითებს.

მხოლოდ უჯრედთა რამდენიმე გენშია დადგენილი. ნაწლავების ლორწოვანისა და სისხლძარღვების გლუვ კუნთში სიგნალის გატარების cGMP-დამოკიდებული მექანიზმი ახლოს დგას cAMP-განპირობებულ სისხნალო მექანიზმთან. უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებული რეცეპტორებისა და

ლიგანდების ურთიერთქმედება იწვევს მემბრანათან შეკავშირებულ გვანილილიცლაბას გააქტივებას, რომელიც ახტიმულირებს cGMP-დამოკიდებულ პროტეინკინაზას, რასაც cGMP-ის წარმოქმნა მოჰყვება; cGMP-ის მოქმედებას cGMP-დამოკიდებული კინაზა განსაზღვრავს. cGMP-ის მოქმედება უჯრედში ციკლური ნუკლეოტიდის ფერმენტული დამოკიდებულება კინაზური სუბსტრატების დეფოსფორილირებით მთავრდება.

cGMP-ს კონცენტრაციის გაზრდა იწვევს სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების მოღუნებას, კინაზით განპირობებული მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორილირების მექანიზმით (სურათი 12-2). გლუვი კუნთის უჯრედში cGMP-ს სინთეზის გაზრდა შესაძლოა ორი განსხვავებული გრანსემპრანული სასიგნალო მექანიზმით განხორციელდეს. ეს მექანიზმები ორ სხვადასხვა გვანილილი ცილაბასთან არიან დაკავშირებული. სისხლით გრანსპორტირებადი პეპტიდური ჰორმონი – წინაგულოვანი ნაგრეფრებული პეპტიდი, ახტიმულირებს გრანსემპრანულ რეცეპტორს, უკავშირდება რა მის უჯრედგარეთა უბანს. მეორე მექანიზმით არის განპირობებული სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების საპასუხო რეაქციები აზოტის მონოქსიდზე (NO; იხ. თავი 19), რომლებსაც ადგილი აქვს ისეთი ბუნებრივი ებოლიდაგაციური აგენტების ზემოქმედებით, როგორიცაა აცეტილქოლინი და ჰისტამინი. სამიზნე უჯრედში შესვლის შემდეგ, NO უერთდება და ააქტივებს ციგ-ოპლაზმურ გვანილილიცლაბას. გულის კუნთის იმეზისა და ჰიპერტონული კრიზისის სამკურნალო რამდენიმე ვაზოდილაგაციური საშუალება, როგორიცაა ნიტროგლიცერინი და ნაგრიუმის ნიტროპრუსიდი, მოქმედებენ NO-ს წარმოქმნის ან მისი “მიბაძვის” გზით. სხვა ებოლიდაგაციური საშუალებები კი იწვევენ სპეციფიკური ფოსფოდიესთერაზების ინჰიბირებას, რითაც ხელს უშლიან cGMP-ს მეტაბოლურ დაშლას. ერთი ამგვარი მედიკამენტი სილდენაფილი, რომელიც ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო გამოიყენება (იხ. თავი 12).

სასიგნალო მექანიზმებს შორის ურთიერთქმედება

კალციუმ-ფოსფორილირებისა და cAMP-ს სასიგნალო გზები ზოგიერთ უჯრედში ერთმანეთის საპირისპიროდ მოქმედებენ, ზოგ უჯრედში კი ერთმანეთის მოქმედებას ახსენებენ. მაგ., ვაზოპრესორული ნივთიერებები, რომლებიც იწვევენ სისხლძარღვების გლუვი კუნთის შეკუმშვას, მოქმედებენ Ca^{2+} -ის, IP_3 -განპირობებული მობილიზაციით, ხოლო ის აგენტები, რომლებიც აღწევენ გლუვ კუნთს, ხშირად მოქმედებენ cAMP-ს კონცენტრაციის გაზრდით. ამისაგან განსხვავებით, cAMP და ფოსფორილირებადი მეორადი მესხეჯერები შეთანხმებულად ახტიმულირებენ ლეილდინ გლუკოზის გამონათავისუფლებას.

ფოსფორილირება: ხშირი თემა

მეორადი მესხეჯერით განპირობებული თითქმის ყველა სასიგნალო მექანიზმი შექცევად ფოსფორილირებას იყენებს, რაც სიგნალის გადაცემაში ორ მთავარ ფუნქციას ემსახურება: სიგნალის გაძლიერებასა და მოქნილ რეგულაციას.

სიგნალის გაძლიერებისას სერინის, თრეონინის, ან

თიროზინის ნაშთის ფოსფორილურ ჯგუფთან შეკავშირება (GTP-სა და G ცილის შეკავშირების მსგავსად) იწვევს ამ გზის აქტივაციის აღდგენას მოლეკულურ მესხეჯერებაში, რაც ძლიერ ზრდის საწყის სიგნალს; დეფოსფორილირება შლის მესხეჯერებას, რასაც უფრო მეტი დრო საჭიროებს, ვიდრე ალოსტერული ლიგანდის დისოციაციას.

მოქნილი რეგულირებისას კი მეორადი მესხეჯერებით რეგულირებადი პროტეინკინაზების განსხვავებული სუბსტრატ-სპეციფიკურობა ხელს უწყობს ცალკეულ რეგულირებადი სასიგნალო გზების განსხვავების წარმოქმნას. ამგვარად, უჯრედთა განსხვავებულ ტიპებში cAMP, Ca^{2+} , და სხვა მეორადი მესხეჯერების საკმაოდ განსხვავებული ეფექტების განხორციელება დამოკიდებულია კონკრეტული კინაზების, ან მათი სუბსტრატების არსებობა/არარსებობაზე. პროტეინკინაზას ინჰიბიტორები საკმაოდ ძლიერი სამკურნალო საშუალებებია, განსაკუთრებით სიმსივნური დაავადებების დროს. ზემოთ განხილული გრანსემპრანული ანგისხეულია, რომელიც უწინააღმდეგება სიგნალის გადაცემას ზრდის ფაქტორის რეცეპტორზე. იგი სარძევე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალო გამოიყენება. ამ ზოგადი მიდგომის კიდევ ერთი მაგალითია მცირე ზომის მოლეკულა იმაგინიბი. იგი იმ ციგოპლაზმური თიროზინკინაზა Abl-ის ინჰიბიტორია, რომლის გააქტივებაც ზრდის ფაქტორის სასიგნალო გზით ხორციელდება. ქრონიკული მიელოგენური ლეიკემიის დროს ჰემატოპოეზურ უჯრედებში ადგილი აქვს Bcr/Abl შერწყმული ცილის ქრომოსომული გრანს-ლოკაციით განპირობებულ წარმოქმნას, ამიტომ იმაგინიბი ამ დაავადების ძლიერ ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა.

რეპროდუქცია კლასები და ნაშრომთა განვითარება

წამლის სპეციფიკური რეცეპტორის კონსეფიკა ჩვეულებრივ, წამლებისა და სტრუქტურულად მათი მსგავსი ნივთიერებების სტრუქტურა – აქტივობის ურთიერთდამოკიდებულების შესწავლას ეხმარება. სტრუქტურულად მსგავსი ნივთიერებები იმეორებენ ან ეწინააღმდეგებიან წამლების ეფექტებს. ამრიგად, თუ რამდენიმე აგონისტს ორი განსხვავებული ეფექტის გამოწვევა ერთნაირი ძალა ახასიათებთ, საკარადოდ, ეს ორი ეფექტი ერთიდაიგივე რეცეპტორთან ან მათი იდენტურ მოლეკულებთან არიან დაკავშირებული. გარდა ამისა, თუ ორივე ეფექტის განხორციელებაში იდენტური რეცეპტორებია ჩართული, მაშინ კონკურენტული ანტაგონისტის ერთიდაიგივე K_d ორივე რეაქციის გაბათილებას გამოიწვევს; მეორე კონკურენტული ანტაგონისტი კი მისთვის დამახასიათებელი K_d -ის პირობებში შეძლებს ორივე რეაქციის ინჰიბირებას. ამრიგად, აგონისტთა და ანტაგონისტთა სტრუქტურასა და აქტივობას შორის დამოკიდებულების შესწავლა ფარმაკოლოგიური რეაქციებში ჩართული რეცეპტორების სახეობების დადგენის საშუალებას იძლევა.

ექსპერიმენტულად, წამლების თერაპიული ფარმაკოლოგიური ეფექტებზე სხვადასხვა რეცეპტორების პასუხისმგებლობის დასადგენად იგივე პროცედურა გამოიყენება. ასეთ შემთხვევაში ორი სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური პასუხის გაზომვას აგონისტის განსხვავებული დოზა საჭირო, რეაქციის ინჰიბირებისთვის კი კონკურენტული ანტაგონისტების განსხვავებული K_d .

ეკოლოგიამ წარმოშვა მრავალი სხვადასხვა რეცეპტორი, რომელთა ფუნქცია ინდივიდუალურ ქიმიურ სიგნალზე საპა-

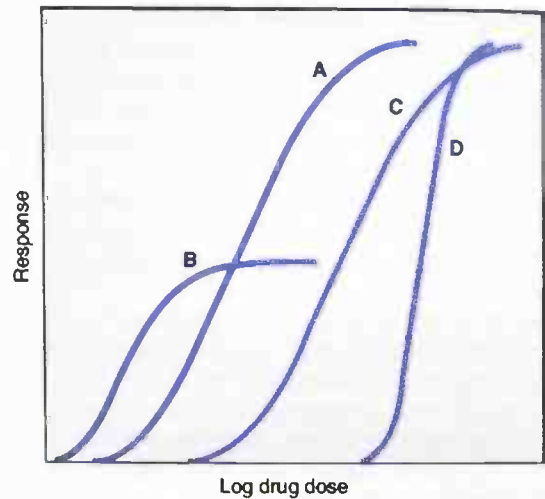
სუხო რეაქციების უზრუნველყოფაა. ბოგეური შემთხვევაში ერთი და იგივე ქიმიური ნაერთი მოქმედებს სტრუქტურულად სრულიად განსხვავებულ რეცეპტორთა ჯგუფებზე. მაგ., აცეტილქოლინი. პოსტგანგლიურ ნეირონებში პოსტსინაფსური სწრაფი მოქმედების პოტენციალის (EPSP) აღსაძვრელად იყენებს ლიგანდ-დამოკიდებულ იონურ არხებს (ნიკოტინურ AChR-ებს). აცეტილქოლინი ასტიმულირებს აგრეთვე G-ცილათან დაკავშირებული რეცეპტორების განსხვავებულ ჯგუფს (მუსკარინულ AChR-ებს), რომლებიც არეგულირებენ იმავე ნეირონების საპასუხო რეაქციას EPSP-ზე. გარდა ამისა, ხშირად, ყოველი სტრუქტურული ჯგუფი მოიცავს განსხვავებული სასიგნალო და მარეგულირებელი თვისებები მქონე რეცეპტორების მრავალ ქვეჯგუფს. მაგ., მრავალი ბიოგენური ამინი (მაგ., ნორადრენალინი, აცეტილქოლინი და სეროტონინი) ასტიმულირებს ერთზე მეტ რეცეპტორს, რომელთაგან თითოეული იწვევს სხვადასხვა G ცილის გააქტივებას, რაც გემოთ იყო აღწერილი (იხ. ასევე ცხრილი 2-1). ერთიდაიგივე ენდოგენური ლიგანდის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების მრავლობითი კლასისა და ქვეჯგუფის არსებობა ახალი წამლების შექმნისა და განვითარებისათვის მნიშვნელოვანი ხელისშემწეობი პირობაა. მაგ., ბეტა-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტი პროპრანოლოლი ანელეს სიმპათიკური ნერვული სისტემის აგზნებით განპირობებულ გულის შეკუმშვის სისხირის გაზრდას, ალფა₁ ადრენორეცეპტორებით განპირობებული ვაზოკონსტრიქციის მოხსნის გარეშე.

წამლის სელექციურობის პრინციპი მიესადაგება აგრეთვე სტრუქტურულად იდენტურ, მაგრამ სხვადასხვა უჯრედებში ექსპრესირებულ რეცეპტორებსაც, მაგ., ესტროგენის სტეროიდულ რეცეპტორებს (სურათი 2-6). სხვადასხვა უჯრედში ექსპრესირებულია სტეროიდულ რეცეპტორთან მომქმედი განსხვავებული დამხმარე ცილა, რაც ცვლის წამალი-რეცეპტორის ურთიერთქმედების ფუნქციურ ეფექტებს. მაგ., სარძევე ჯირკვლის ესტროგენულ რეცეპტორებზე გამოქსიფენი ანტაგონისტურად მოქმედებს, ძვლის ესტროგენულ რეცეპტორებზე კი აგონისტურად. შესაბამისად, გამოქსიფენს იყენებენ არა მხოლოდ სარძევე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალოდ და პროფილაქტიკისათვის, არამედ ოსტეოპოროზის პრევენციისათვისაც (იხ. თავი 40 და 42). თუმცა, პოსტგენოპაუზურ ქალებში გამოქსიფენი იწვევს გართულებებს – საშვილოსნოს ესტროგენულ რეცეპტორებზე აგონისტური გეგავლენის გამო იგი ასტიმულირებს ენდომეტრიუმის უჯრედების პროლიფერაციას.

ახალი წამლების შექმნასა და განვითარებაში ჯერ-ჯერობით არ არიან ჩართულნი ის ნივთიერებები, რომლებიც მოქმედებენ უჯრედგარე ქიმიური სიგნალების რეცეპტორებზე. ამჟამად, ფარმაკეტიკი-ქიმიკოსების წინ დგას ამოცანა: შეუძლიათ თუ არა სელექციური მოქმედების წამლის სამიზნე როლის შესრულება რეცეპტორისაგან მომორებით ლოკალიზებულ სასიგნალო გზებს. მაგ., კლასიკური თვალსაზრისით ძალზე მნიშვნელოვანი აქნებოდა ისეთი ნივთიერებების შექმნა, რომლებიც სელექციურად მოქმედებენ სპეციფიკურ G ცილებზე, კინაზებზე, ფოსფაგაზებზე, ან მქონი მსხვერპლების დეგრადაციის მონაწილე ფერმენტებზე.

კავშირი წამლის ღირებულება და კლინიკურ პასუხს შორის

ჩვენს მიერ განხილულ იქნა რეცეპტორები, როგორც მოლეკულები და ნაწილები იქნა თუ იდეალურ სისტემაში როგორ განსაზღვრავენ ისინი რაოდენობრივ კავშირს წამლის ღირებულება-კონცენტრაციასა და ფარმაკოლოგიურ პასუხს შორის. პრაქტიკულ საქმიანობაში კი ექიმის წინაშე დგება ამოცანა – არსებული მრავალრიცხოვანი შედეგებისგან



სურათი 2-15.

ოთხი განსხვავებული ფარმაკოლოგიური ძალისა და მაქსიმალური ეფექტურობის მქონე წამლის ღირებულება – ეფექტის ხარისხობრივი მრუდები (იხ. გეგმატი).

ამოიწიოს ერთ-ერთი და შემუშავდეს ღირებულების ისეთი რეჟიმი, რომ წამლისაგან მიიღოს მაქსიმალური ეფექტურობა გოქსიკრობის მინიმალური რისკით. რაციონალური თერაპიული გადაწყვეტილებების მისაღებად ექიმს უნდა ესმოდეს, თუ რა გავლენას ახდენს წამალი – რეცეპტორის ურთიერთქმედება ღირებულება – პასუხის დამოკიდებულებაზე, აგრეთვე მან უნდა იცოდეს ფარმაკოლოგიური პასუხის ბუნება, მისი მრავალფეროვნების გამოწვევი მიზეზები და წამლის სელექციურობის კლინიკური გამოხატვა.

ღირებულება და პასუხი

ღირებულება-პასუხის ხარისხობრივი კავშირი

წამლების შორის არსებობს განსაკუთრებულად და მისი შეზღუდვის ღირებულების განსაზღვრისათვის ექიმმა უნდა იცოდეს წამლის ფარმაკოლოგიური ძალა და მაქსიმალური ეფექტურობა (სასურველ თერაპიულ ეფექტთან მიმართებაში). ეს ორი მნიშვნელოვანი გერმინი ხშირად აბნევენ როგორც სტუდენტებს, ისე კლინიკოსებს. მათი ახსნა შესაძლებელია სურათზე 2-15 გამოხატული მრუდის მიხედვით, რომელზეც ასახულია ერთიდაიგივე თერაპიული ეფექტის, მაგრამ განსხვავებული ეფექტურობის და სიძლიერის მქონე, ოთხი სხვადასხვა პრეპარატის ღირებულება – პასუხის ხარისხობრივი ურთიერთდამოკიდებულება.

1) ძალა – 2-15A სურათზე წარმოდგენილი ღირებულება-ეფექტის მრუდის ღირებულების ღერძზე განლაგების მიხედვით A და B წამლები, C და D-სთან შედარებით, უფრო ძლიერნი არიან. ძალა ნიშნავს წამლის იმ კონცენტრაციას (EC_{50}) ან ღირებულებას (ED_{50}), რომელიც საჭიროა მისი მაქსიმალური ეფექტის 50%-ის გამოხატულებად. ამრიგად, სურათი 2-15-ის მიხედვით, A წამლის ფარმაკოლოგიური ძალა, ნაწილობრივ აგონისტ B-სთან შედარებით ნაკლებია, რადგან A-ს EC_{50} B-ს EC_{50} -სთან შედარებით, უფრო მაღალია. წამლის ძალა ნაწილობრივ დამოკიდებულია რეცეპტორისადმი აფინურობაზე (K_d), ნაწილობრივ კი წამალი-რეცეპტორის ურთიერთქმედებისა და

ორგანიზმის საბაზო რეაქციის დაწყების ეფექტურობა. აღსანიშნავია, რომ A წამლის ზოგადი დოზა იწვევს B წამლის ეფექტზე მაღალ დოზაზე განვითარებულ ეფექტზე უფრო მაღალ ეფექტს. მიუხედავად იმ ფაქტისა, რომ ამ ოთხ წამალს შორის B წამალი ფარმაკოლოგიურად ეფექტურად აღიქმება. ამის საფუძველი კი ის არის, რომ A წამლის მაქსიმალური ეფექტურობა უფრო მაღალია, რაც ქვემოთ იქნება აღწერილი.

წამლის კლინიკური გამოყენებისათვის აუცილებელია წამლის ძალისა და მის ეფექტურობას შორის განსხვავების ცოდნა. წამლის კლინიკური ეფექტურობა არ არის დამოკიდებული მის ძალაზე (EC_{50}). ის დამოკიდებულია წამლის მაქსიმალურ ეფექტურობაზე (იხ. ქვემოთ) და სასურველ რეცეპტორამდე მიღწევის უნარზე. ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ დამოკიდებულია წამლის ორგანიზმში შეჭვას გზაზე, აბსორბირებაზე, განაწილებაზე და მის კლირენსზე სისხლიდან ან მოქმედების ადგილიდან. გაღწევის გზების მიხედვით, თუ ორი წამლიდან რომელი უნდა იქნას დანიშნული კონკრეტული პაციენტისათვის, ექიმმა უნდა გაითვალისწინოს ამ წამლების შედარებითი ეფექტურობა და არა მათი შედარებითი ძალა. არსებული წამლის დოზის შეზღუდვა კი დამოკიდებულია ფარმაკოლოგიურ ძალაზე.

თერაპიული გამოყენებისას წამლის ძალა დოზის ერთეულებში გამოისახება, ჩვეულებრივ კონკრეტული საბოლოო თერაპიული ეფექტის მიხედვით (მაგ. სედაციისთვის – 50 მგ; გულის რითმის გაზრდისთვის 25 დარტყმით წუთში – სკოპ/კმ/წთ). ერთი წამლის მეორესთან შესადარებლად მათი ექვივალენტურად ეფექტური დოზების (0.2, 10, ა.შ.) თანაფარდობა გამოიყენება, რასაც შედარებითი ძალა, ანუ შედარებითი პოტენცია ეწოდება.

2) მაქსიმალური ეფექტურობა – ეს პარამეტრი ასახავს დოზისა და პასუხს შორის ურთიერთკავშირის ლიმიტს პასუხის დერმზე. სურათზე 2-15 წარმოდგენილ A, C და D წამლების თანაბარი მაქსიმალური ეფექტურობა აქვთ და ექვლა მათგანის მაქსიმალური ეფექტურობა B წამლის იგივე მაჩვენებელთან შედარებით გაიყვანა მაღალია. ძლიერი საბაზო რეაქციის აუცილებლობის შემთხვევაში, კლინიკური გაღწევის გზების მიხედვით ცხადია გაღწევის კრიტერიუმია წამლის მაქსიმალური ეფექტურობა (ზოგჯერ ეს მაჩვენებელი მარტივად მოიხსენიება – ეფექტურობა). ის შეიძლება დამოკიდებული იყოს წამლის რეცეპტორთან ურთიერთქმედების გზაზე (როგორც ნაწილობრივ აგონისტის შემთხვევაში, რაც განხილული იყო ზემოთ),* ან პროცესში მონაწილე რეცეპტორ-ეფექტორის სისტემის მახასიათებლებზე.

ამგვარად, სეფონის ერთ გარკვეულ ნაწილზე მოქმედი მარდმენები იწვევენ სითხისა და ელექტროლიტების გაყვანებით მეტი რაოდენობის ექსკრეციას, ვიდრე ნებისმიერ სხვა ადგილას მოქმედი მარდმენები. გარდა ამისა, წამალს შესაძლოა ახასიათებდეს მაღალი თერაპიული ეფექტურობა (მაგ.

გულის კემპელობის მომაკვების), მაგრამ გოქსიკური ეფექტურობისა (მაგ. გულის ფარგალური არითმიის) მიღწევაზე ზღუდავდეს მის საბოლოო თერაპიული მიზნის მისაღწევ პრაქტიკულ ეფექტურობას.

დოზა-ეფექტის მრუდების შორება

სურათზე 2-15 ასახული A, B, და C წამლების ეფექტის მრუდები ურთიერთ უახლოვებიან მიქაელის-მენტენის მარტივ ურთიერთდამოკიდებულებას (გარდაქმნილს ლოგარითმულ გრაფიკად). თუმცა ყველა კლინიკურ პასუხზე ეს არ ეყრდნობა. დოზა-ეფექტის ძალზე ციფრით მრუდს (მაგ. მრუდი D) შეიძლება პოსტლეს მნიშვნელობის კლინიკური გამოყენება, თუ მრუდის ზედა მონაკვეთი რეაქციის არასასურველ განვითარებას გამოხატავს (მაგ. სედაციური-საძილე საშუალებით განპირობებული კომა). პაციენტებში დოზა-ეფექტის ციფრით მრუდები გამოწვეულია წამლის რაოდენობით სხვადასხვა ზემოქმედების ერთობლიობით (მაგ. სისხლის არტერიული წნევის დამოქვეითებული ეფექტი, რომელიც განპირობებული თავის გვინზე, გულზე და პერიფერულ სისხლძარღვებზე მოქმედებით).

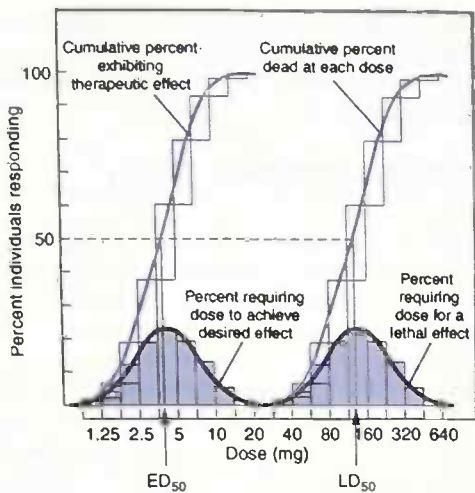
დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი მრუდები

კლინიკური გაღწევის გზების მიხედვით დოზის ზემოთ აღწერილ დოზა-ეფექტის ხარისხობრივ მრუდს გარკვეული შემდგომი აქვთ. მაგ. ასეთი მრუდის აგება შეუძლებელია ფარმაკოლოგიური პასუხის რაოდენობრივი (ან-ან) შეფასებისათვის, მაგ. კრუნჩხვის, არითმიის ან სიკვდილის პრევენცია. უფრო მეტი, განსაზღვრის სიმუხტის მიუხედავად, ერთი პაციენტის დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი ურთიერთდამოკიდებულების კლინიკური ღირებულება შესაძლებელია არ იყოს მისაღები მეორე პაციენტთან მიმართებაში, რაც დაავადების სიმძიმისა და წამლის მიმართ პაციენტის მგრძნობელობის ინდივიდუალური ვარიაციურობით არის განპირობებული.

ზოგიერთი ამ სიმუხტის თავიდან აცილება შესაძლებელია გარკვეული სიძლიერის ეფექტის გამოხატულებით საჭირო დოზის წინასწარი განსაზღვრით პაციენტების ან ექსპერიმენტული ცხოველების

დოზა-ეფექტის მრუდზე კი ექსპერიმენტში მონაწილე ინდივიდებში შორის ეფექტის განაწილების კემპელობური სიმუხტის მონაცემებისა და წამლის დოზის ლოგარითმის ურთიერთდამოკიდებულების გრაფიკული გამოხატვით (სურათი 2-16). კონკრეტული „რაოდენობრივი“ ეფექტი შეიძლება შეირჩეს სხვადასხვა ნიშნით: კლინიკური მნიშვნელობით (მაგ. თავის ტკივილის მოხსნა). ექსპერიმენტში მონაწილე სუბიექტის უსაფრთხოების თვალსაზრისით (მაგ. გულის სტამბლაგორების დაბალი დოზით გამოყენება, გულისცემის სისხლის გაზრდის აღწერისათვის –1 წუთში 20 დარტყმით). ან ჩვეული რაოდენობრივი შემთხვევითობის განსაზღვრისათვის (მაგ. ექსპერიმენტული ცხოველის სიკვდილი). წამალთა უმრავლესობისთვის, ინდივიდუალებში „რაოდენობრივი“ ეფექტის გამოხატულებით საჭირო დოზა ლოგარითმულად არის განაწილებული, რაც იმის ნიშნავს, რომ წამლებზე საბაზო რეაქციების განაწილების სიმუხტისა და დოზის ლოგარითმის გრაფიკული გამოხატვის შედეგად გავის ნორმალური ვარიაციული მრუდი მიიღება (ფურად ნაწილი, სურათი 2-16). საბაზო რეაქციების შეჯამებით ვიღებთ ეფექტის განაწილების კემპელობურ სიმუხტს, რაც დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი მრუდს (ან დოზა-პროცენტ-

*აღსანიშნავია, რომ გერმანის „მაქსიმალური ეფექტურობა“ სხედს მნიშვნელობა აქვს, იმისა და მისედა თუ რა კონკრეტული არის გამოყენებული – თერაპიული თუ წამლისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედების უფრო საუკეთესო კონტექსტით (რაც ამ თავში იყო განხილული). იდეალურად *in vitro* სისტემაში ეფექტურობა აღნიშნავს ერთიანი აქვ რეცეპტორზე მოქმედი სრული და ნაწილობრივ აგონისტების შედარებით მაქსიმალურ ეფექტურობას. თერაპიაში კი გერმანის ეფექტურობა აღნიშნავს ეფექტის გავრცელებას და ხარისხს ინტექტურ პაციენტში. ამრიგად, თერაპიულ ეფექტურობაზე შესაძლოა გავლენა მოახდინოს წამალი-რეცეპტორის ურთიერთქმედების მახასიათებლებმა, მაგრამ იგი აქვ დამოკიდებულია სხვა ფაქტორებზე, რაც აღნიშნულია გეგმაში.



სურათი 2-16.

დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი მრუდები. მუქი მართი-კუთხედები (და მათი თანხსულები შავი მრუდები) აღნიშნულია წამლის სპეციფიკური ეფექტის მისაღებად საჭირო დოზის განაწილების სიხშირეს, რაც გამოიხატება იმ ცხოველით რაოდენობას პროცენტებში, რომლებიც ეფექტის გამოსაყენებლად საჭიროებენ წამლის გარკვეულ დოზას. ღია მართიკუთხედებით (და შესაბამისი ფერადი მრუდები) ნაჩვენებია წამალზე საპასუხო რეაქციის განაწილების კუმულაციური სიხშირის ლოგარიტმი.

გობის მრუდი) წარმოადგენს. დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი მრუდი ვკისრულებს ინდივიდუალების პროცენტულ ან წილობრივ ნაწილს, რომლებსაც გამოუმუდავნდათ ეფექტი ამა თუ იმ დოზაზე (სურათი 2-16).

დოზა-ეფექტის რაოდენობრივ მრუდს ხშირად ახასიათებენ გერმინით საშუალო ეფექტური დოზა (ED_{50}), ანუ დოზა, რომელიც პოპულაციის 50% იძლევა სპეციფიკურ რაოდენობრივ ეფექტს (აღსანიშნავია, რომ ამ კონტექსტში აბრევიატურის ED_{50} -ს მნიშვნელობა განსხვავდება იგივე აბრევიატურის მნიშვნელობისაგან დოზა-ეფექტის ხარისხობრივ გრაფიკთან მიმართებაში, რაც აღწერილი იყო ზემოთ). მსგავსად ამისა, დოზას, რომელიც საჭიროა გარკვეული გოქსიკური ეფექტის განვითარებისათვის ექსპერიმენტული ცხოველების 50%, საშუალო გოქსიკური დოზა (TD_{50}) ეწოდება. თუ გოქსიკური ეფექტი ლეტალურია, მაშინ ექსპერიმენტულად ისაზღვრება საშუალო ლეტალური დოზა (LD_{50}). ამგვარი მანევრები დიდ დახმარებას უწევს როგორც კლინიკურებს, ისე ექსპერიმენტატორებს წამლების ძალის შედარებაში: ამრიგად, თუ ორი წამალი იძლევა ერთიდაიგივე სპეციფიკურ რაოდენობრივ ეფექტს, მაგრამ ერთის ED_{50} არის 5 მგ, მეორესი კი 500 მგ, შესაბამისად, ამ კონკრეტული ეფექტის წარმოქმნაში პირველი წამალი მეორე წამალზე 100-ჯერ ძლიერი იქნება. მსგავსად ამისა, ერთი წამლის ორი განსხვავებული რაოდენობრივი ეფექტის ED_{50} -ების შედარებით პოპულაციაში ეფექტის გაერეულების სიხშირესთან, შესაძლებელი ხდება წამლის მოქმედების სელექტიურობის მეტად ღირებული ინდექსის მიღება (მაგ., თოპილიდის შემთხვევაში სველის ღამთრგუნეული ეფექტის შედარება სელაგისთან).

დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი მრუდები გამოდგება აგრეთვე კონკრეტული წამლის უსაფრთხოების ზღვარის დასადგენად. თერაპიული ინდექსი ერთ-ერთი მაჩვენებელია, რომელიც გამოიხატავს წამლის სასურველი ეფექტის მისაღწევად საჭირო დოზის ურთიერთობას არასასურველ ეფექტ-

ბის გამომწვევ ღოზასთან. ცხოველებზე შესწავლისას, თერაპიული ინდექსი ჩვეულებრივ განისაზღვრება, როგორც რომელიმე თერაპიულად მნიშვნელოვანი ეფექტისათვის საჭირო TD_{50} -ისა და ED_{50} -ის ფარდობა. ცხოველებზე ექსპერიმენტულად დაზუსტებული თერაპიულ ინდექსი ადამიანებზე სავარაუდო სასარგებლო ზეგავლენის გამოთვლის საშუალებას იძლევა, ამრიგად ადამიანებისათვის წამლის თერაპიული ინდექსი თითქმის არასოდეს არ არის ცნობილი რეალური სიმუსტით. წამალია კვლევი და კლინიკური გამოცდილება სმირად ავლენს ეფექტური დოზების და გოქსიკური დოზების დიაპაზონს. გოქსიკურობის კლინიკურად მისაღები რისკი ღამოკიდებულია იმ დაავადების კრიტიკულობასა და სირთულეზე, რომლის სამკურნალოდ გამოიყენება წამალი. მაგ., პაციენტთა დიდ ნაწილში თავის გაცივლის დასაყენებელი დოზა სერიოზული გოქსიკურობის გამომწვევი დოზაზე გაცივებით დაბალი იქნება, იმ შემთხვევაში კი, როდესაც წამლის გოქსიკურობა პაციენტთა მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილში ელინდება. თუმცა, სასიკვდილო დაავადების (როგორცია პოჯკისის ღიმუშმა) მკურნალობისას დასაშვებია თერაპიულ და გოქსიკურ დოზებს შორის მცირე დიაპაზონის მქონე წამლების გამოყენება.

ბოლოს უნდა აღინიშნოს, რომ დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი და დოზა-პასუხის ხარისხობრივი მრუდები გარკვეულწილად განსხვავებულ ინფორმაციას ავამებენ, მოუსხდევად იმისა, რომ ორივე მათგანს აქვს სიგმიოიდური ფორმა სემიოლოგარითიმულ გრაფიკზე (შეადარეთ სურათები 2-15 და 2-16). რაციონალური თერაპიული გადაწყვეტილების მისაღებად საჭირო კრიტიკული ინფორმაციის მიღება შესაძლებელია მრუდის თითოეული გრაფიკის, ორივე მრუდი იძლევა ინფორმაციას წამლის ძალისა და სელექტიურობის შესახებ; დოზა-პასუხის ხარისხობრივი მრუდი უჩვენებს წამლის მაქსიმალურ ეფექტურობას, დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი მრუდი კი პოპულაციაში წამალზე პასუხის ინდივიდუალური ვარიანტულობის შესაძლებლობას.

წამალზე პასუხის ვარიანტები

ერთიდაიგივე წამალზე სხვადასხვა ადამიანში შესაძლოა განსხვავებული საპასუხო რეაქცია გამოიწვიოს; უფრო მეტიც, მკურნალობის სხვადასხვა პერიოდში ერთი და იმავე ადამიანზე ერთსა და იმავე წამალზე შესაძლოა განსხვავებული რეაქციათა უპასუხობა. ხანდახან, ადამიანებს წამლის მიმართ უელისდებით უსველო, ანუ იდიოსინკრაზული რეაქცია ერთი იშვიათი რეაქცია, რომელიც პაციენტთა მხოლოდ ძალზე მცირე ნაწილში ელინდება. იდიოსინკრაზული რეაქცია ჩვეულებრივ გამოწვეულია წამლის მეტაბოლიზმის გენეტიკური განსხვავებით, ან იმუნოლოგიური მექანიზმებით (მათ შორის ალერგიული რეაქციების ჩათვლით).

ზოგადად, წამალზე რეაქციის ხარისხობრივი განსხვავებები სმირია და კლინიკურად მნიშვნელოვანია. წამლის მიმართ პაციენტი შესაძლოა იყოს პიპო- ან პიპერრეაქტიული, რაც იმაში გამოიხატება, რომ ამ პაციენტებში უმრავლეს შემთხვევებთან შედარებით, წამლის კონკრეტული დოზის ეფექტი შემცირებულია ან მოძაგებული (*შენიშვნა*: გერმინი პიპერმგრძნობელობა ნიშნავს წამლის ალერგიულ ან სხვა სახის იმუნოლოგიურ რეაქციას.) ზოგიერთი წამლის კონკრეტულ დოზაზე რეაქციის ინტენსივობა შესაძლოა შემცირდეს მკურნალობის კურსის პერიოდში; ასეთ დროს საპასუხო რეაქცია ჩვეულებრივ წამლის ხანგრძლივად მიღების შედეგად მცირდება და წამლის ეფექტის მიმართ შედარებითი გოლერანგობის მდგომარეობით ელინდება. წამლის მიღების შემდეგ ორგანიზმის რეაქციის უნარიანობის სწრაფ დაქვეითებას გამოიწვევს ეწოდება.

წამლის პირველი დოზის შეყვანამდე კი ექიმმა უნდა გაითვალისწინოს ეველა ის ფაქტორი, რომლებიც დაეხმარება მის მოსალოდნელი საპასუხო რეაქციების და მათი სიმძი-

მის ხარისხის წინასწარ განსაზღვრაში. ესენია წამლისათვის დამახასიათებელი გოლერანგობის ან გაქიფილაქსიის გამოწვევის უნარი, აგრეთვე პაციენტის ასაკი, სქესი, სხეულის წონა, დაავადების სიმძიმე, გენეტიკური ფაქტორები და რამდენიმე წამლის ერთდროული გამოყენება.

წამალზე პაციენტთაშორის, ან ინდივიდუალურ პაციენტში სხვადასხვა დროს განვითარებული საპასუხო რეაქციების ვარიანტურობაში ოთხი ძირითადი მექანიზმი იღებს მონაწილეობას.

ნაშაბლის რაქსაბორთან შექმნილი კონსენსუსის ცვლილებები

სხვადასხვა პაციენტში წამლის აბსორბციის სიქარე, ორგანიზმში განაწილება, ან წამლისაგან სისხლის გაწმენდის სიქარე განსხვავებულია (იხ. თავი 3). ამგვარი ფარმაკოკინეტიკური განსხვავებები გავლენას ახდენს რეცეპტორებთან შექმნილ წამლის კონცენტრაციაზე, რაც კლინიკურ რეაქციაზე აისახება. ზოგიერთი ცვლილების წინასწარ განსაზღვრა შესაძლებელია პაციენტის ასაკის, წონის, სქესის, დაავადების სტადიის, ლეიძისა და თირკმლის ფუნქციის, აგრეთვე იმ სპეციფიკური გენეტიკური თავისებურებების გათვალისწინებით, რომლებიც წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების (იხ. თავი 3 და 4) ფუნქციურად განსხვავებული მექანიზმებით ხასიათდება.

წამლის რეცეპტორებზე მიღწევაზე კიდევ ერთი მექანიზმი ახდენს გავლენას – ციგოპლამშიდან წამლის აქტიური გრანსპორტი. პროცესი ხორციელდება მემბრანული გრანსპორტერების ოჯახით, რომლებიც ეწ. "მრავალი წამლის მიმართ" რემისტენტი (MDR- MultDrug Resistance) გენებით არიან კოდირებული. მაგ., სიმსივნეების საწინააღმდეგო საშუალებების მიმართ სიმსივნური უჯრედების რემისტენციის ძირითადი მექანიზმად MDR გენით კოდირებული გრანსპორტერის ექსპრესიის გაძლიერება გვევლინება.

რაქსაბორის ენდოგენური ლიგანდის კონსენსუსის ვარიანტურობა

ეს მექანიზმი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტებით განპირობებული რეაქციების ვარიანტურობაში. ამრიგად, პროპრანოლოლი, ბეტა-ადრენორეცეპტორის ანტაგონისტი, ენდოგენური კატექოლამინების მომატების შემთხვევაში, შესაძლებელია ამცირებს გულისცემის სიხშირეს (ფეოქრომსციტომის დროს), მაგრამ მოსვენებულ მდგომარეობაში კარგად ნაფარჯისები მარათონიულის გულისცემის სიხშირეზე გავლენას არ ახდენს. ნაწილობრივ ავონისტებს უფრო მეტად განსხვავებული რეაქციები ახასიათებთ: ანგიოტენზინ II-ის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების სუსტი ნაწილობრივი ავონისტის ხარაღამისი აქვეითებს არტერიულ წნევას იმ პაციენტებში, რომელთა პიპერტენზია ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნის მომატებასთან არის დაკავშირებული, ანგიოტენზინის პროდუქციის შემცირების ფონზე კი იგი იწვევს სისხლის არტერიული წნევის გაზრდას.

რაქსაბორთან რაოდენობის ან უნაქმის ცვლილებები

წამლებით განპირობებული რეაქციების ვარიანტურობა, რომელთა საფუძველსაც რეცეპტორების რაოდენობრივი ცვლილებები (გაზრდა ან შემცირება), ან რეცეპტორთა დისტალურ ეფექტორულ მექანიზმებთან შეწყვეტილების დარღვევა წარმოადგენს, ექსპერიმენტული კვლევებით არის დასაბუთებული. ზოგიერთი შემთხვევაში, რეცეპტორთა რაოდენობრივი ცვლილების მიზეზად სხვა პირობები გვევლინება: მაგ., ფარისებრი ჯირკვლის პირობის ვირთაგვების გულის კუნთში ზრდის როგორც ბეტა რეცეპტორების რაოდენობას ("აბრეგულაცია"),

ასევე გულის მგრძნობიარეობას კატექოლამინების მიმართ, სავარაუდოდ, პაციენტებში თირეოტიკოსების ფონზე განვითარებული გაქიქარდაც მსგავსი მექანიზმით არის განპირობებული, რაც საფუძველად უდევს ამ დაავადების სიმპტომური მკერნალობისათვის ბეტა-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტის, პროპრანოლოლის, გამოყენებას.

სხვა შემთხვევებში ლიგანდი-ავონისტი თვითონ ამცირებს მის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების რაოდენობას (მაგ., "დაუნ-რეგულაცია"), ან შეწყვეტილების ეფექტურობას (მაგ., "დუ-სენსიტიზაცია"). ეს მექანიზმები (განხილული ზემოთ, ქვეთავეთ: სასიგნალო მექანიზმები და წამალთა მოქმედება) განპირობებენ კლინიკურად მნიშვნელოვან ორ ფენომენს: 1. ზოგიერთი წამლის ეფექტის მიმართ გაქიქილაქსიის ან გოლერანგობის (მაგ., ბიოლოგიური ამინების და მათი ნაწარმების) და 2. "ოვერ-შუტის" ფენომენს, რომელიც იან ახლავს ზოგიერთი წამლის მიღების სწრაფ შეწყვეტას. ამ ფენომენებს ვხვდებით როგორც ავონისტების, ასევე ანტაგონისტების გამოყენების შემთხვევაში. სამიზნე უჯრედსა თუ ქსოვილში ანტაგონისტმა შესაძლოა გაზარდოს რეცეპტორთა რიცხვი, რადგან ის ხელს უშლის ენდოგენური ავონისტებით განპირობებულ "დაუნ-რეგულაციას". ანტაგონისტის მიღების შემდეგ, რეცეპტორთა რაოდენობის გაზრდის გამო, ავონისტი, ფიზიოლოგიურ კონცენტრაციაშიც კი, გადაჭარბებულ საპასუხო რეაქციას იწვევს. წამლის მიღების სწრაფი შეწყვეტით განპირობებული პოტენციურად დამღუპველი სიმპტომები შესაძლოა ავონისტის გამოყენების შემთხვევაშიც განვითარდეს. რეცეპტორთა წამალდამოკიდებული "დაუნ-რეგულაციის" დროს რეცეპტორთა რაოდენობა იმდენად შემცირებულია, რომ ენდოგენური ავონისტის აღარ შესწევს მათი ეფექტური სტიმულაციის უნარი. მაგ., კლონიდინის (ალფა-ადრენორეცეპტორზე ავონისტურად მოქმედი ანგიოპერტენზიული საშუალება) მიღების შეწყვეტამ შესაძლოა გამოიწვიოს პიპერტონული კრიზისი. სავარაუდოდ ალფა-ადრენორეცეპტორების "დაუნ-რეგულაციის" გამო (იხ. თავი 11).

გენეტიკური ფაქტორებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სპეციფიკური რეცეპტორების რაოდენობრივ ან ფუნქციურ ცვლილებებში. მაგ., ალფა-ადრენორეცეპტორის სპეციფიკური გენეტიკური ვარიანტის ალფა-ადრენორეცეპტორის სპეციფიკური ვარიანტთან დამეკვიდრებისას იზრდება გულის უკმართლობის განვითარების რისკი, რისი შემცირებაც შესაძლებელია ანტაგონისტების აღრეული გამოყენებით. სწრაფად განვითარებად ღარვებს, ფარმაკოგენეტიკის, ერთ-ერთი ნაწილი ამგვარი გენეტიკური ფაქტორების გამოვლენას ემსახურება, რაც დაავადებათა კლინიკური დიაგნოსტიკის გაუმჯობესების საწინააღმდეგოა და მომავალში დიდ ღამებებს გაუწევს ექიმებს ინდივიდუალური პაციენტის რაციონალური ფარმაკოთერაპიის საქმეში.

ზრდის ფაქტორის მაღალი სიგნალიზებით განპირობებული სიმსივნეების მკერნალობა წამლის საპასუხო რეაქციაზე გენეტიკური ზეგავლენის კიდევ ერთი საინტერესო მაგალითია. ფილტვის ზოგიერთი კიბოს დროს, ეპიდემიული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის თირეოზინკინაზური უბნის სომატური მუტაცია იწვევს კინაზების ინჰიბიტორის, გეფიტინიბის, მიმართ მგრძნობიარეობას მომატებას, რის გამოც პრეპარატის სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი იზრდება. სომატური მუტაცია დამახასიათებელია სიმსივნისათვის და არა მასპინძელი ორგანიზმისათვის, ამიტომ იმ პაციენტებში, რომელთა სიმსივნესაც ამგვარი სომატური მუტაცია ახასიათებთ, წამლის თერაპიული ინტენსივობის მნიშვნელოვანი ზრდას აქვს ადგილი.

ნაშაბლა პასუხის რაქსაბორდამოუქმებელი კომპონენტების ცვლილებები

მართალია, წამალი თავის მოქმედებას რეცეპტორთან შეკავშირებით იწვევს, მაგრამ მასზე საპასუხო რეაქცია დამოკიდებულია მორეაგირე უჯრედში მამდნარე ბიოქიმიური პრო-

ცელების ფუნქციურ ინტეგრირებასა და ორგანოთა სისტემების ურთიერთქმედების ფიზიოლოგიურ რეგულაციაზე. კლინიკურად, პოსტრეცეპტორული პროცესების ცვლილებები იმ მექანიზმების უდიდეს და ყველაზე მნიშვნელოვან ჯგუფს წარმოადგენს, რომლებიც მედიკამენტური მკურნალობის ეფექტურობის დაზიანებაზე არიან პასუხისმგებელი.

მკურნალობის დაწყებამდე ექიმმა უნდა დაამუშაოს კლინიკურ რეაქციის შემდგომი პაციენტის მიერ ფაქტორები – ასაკი, ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობა, და უფრო მეტად მნიშვნელოვანი – დაავადების მიმდინარეობის სიმძიმე და პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები. არასწორი და ფიზიოლოგიურად არასრული დიაგნოზი უშედეგო მკურნალობის ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზია. მედიკამენტური მკურნალობა ყოველთვის უფრო წარმატებულია, როდესაც იგი დაავადების გამომწვევი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების წინააღმდეგ არის მიმართული.

სწორი დიაგნოზისა და შესაბამისად შერჩეული წამლის შემთხვევაში, უშედეგო მკურნალობის ხშირ მიზეზად ის კომპენსატორული მექანიზმები გვევლინება, რომლებიც წამლის სასურველ ეფექტებს ეწინააღმდეგებიან. მაგ., ვაზოდილატორების ანგიპერტენზული ეფექტების მიმართ გოლერანგოსის მიზეზია სიმპათიკური ნერვული სისტემის ტონუსის კომპენსატორული გაზრდა და თირკმლის მიერ სითხის შეკავება. ასეთ შემთხვევებში, სასურველი თერაპიული შედეგის მისაღებად შესაძლოა საჭირო გახდეს სხვა წამლების გამოყენება.

კლინიკური სელექციურობა: წამლების სასარგებლო ეფექტები გოქსიკურის წინააღმდეგ

მიუხედავად იმისა, რომ მედიკამენტების კლასიფიცირება მათი ძირითადი მოქმედების მიხედვით ხორციელდება, ცხადია, რომ არც ერთი წამალი არ იწვევს მხოლოდ ერთ, სპეციფიკურ ეფექტს. რატომ ხდება ასე? ნაკლებად წარმოსადგენია, რომ ნებისმიერი სახის მედიკამენტის მოლეკულა მხოლოდ ერთი გზის რეცეპტორის მოლეკულას უკავშირდება, თუნდაც იმიტომ, რომ თითოეულ პაციენტში პოტენციურ რეცეპტორთა რაოდენობა ახტრონომიულად მაღალია. ერთი სახის რეცეპტორების მიერ კონტროლირებული ბიოქიმიური პროცესები მრავალი გზის უჯრედში ხორციელდება და მაშინაც კი, როდესაც წამლის ქიმიური სტრუქტურა საშუალებას აძლევს მას შეუკავშირდეს რეცეპტორის მხოლოდ ერთ გზას, ამგვარი შეწყვეტება მრავალ ბიოქიმიურ ფუნქციაზე იმოქმედებს, რის შედეგადაც პაციენტი და ექიმი წამლის ერთზე მეტ ეფექტს მიიღებენ. შესაბამისად, წამლების მოქმედება მხოლოდ და მხოლოდ *სელექციური*ა, და არა *სპეციფიკური*, რადგან წამლები მჭიდროდ რეცეპტორთა მხოლოდ ერთ (ან შეზღუდული რაოდენობის) გზას უკავშირდებათ. ეს რეცეპტორები კი ცალკეულ პროცესებს აკონტროლებენ, რაც წამლების ეფექტურობის მრავალფეროვნებას განაპირობებს.

კლინიკურ მედიცინაში წამლების ფართოდ გამოყენება მხოლოდ მათი სელექციურობის დამახსურებაა. წამლის სელექციურობა ისაზღვრება სხვადასხვა რეცეპტორთან მისი შემაკავშირებელი აფინურობების მიხედვით, ან წამლის სხვადასხვა ეფექტის ED_{50} -ის შედარებით *in vivo* გზით. ჩვეულებრივ, წამლების განვითარებასა და კლინიკურ მედიცინაში “სელექციურობის” ქვეშ გულისხმობენ ეფექტების ორ კატეგორიულ დაყოფას: სასარგებლო, ანუ თერაპიულ და გოქსიკურ ეფექტებად. ფარმაკოკინეტიკური რეკლამები და მედიცინის მუშაკები ზოგჯერ ხმარობენ ტერმინს – გვერდითი ეფექტი – რომლის ქვეშაც წამლის უმნიშვნელო ეფექტს ან მისი ძირითადი მოქმედებისაგან განსხვავებული გზით განხორციელებულ ეფექტს გულისხმობენ, რაც ხშირად მცდარია.

გოქსიკური ეფექტები წამლის უმნიშვნელო ეფექტს ან მისი ძირითადი მოქმედებისაგან განსხვავებული გზით განხორციელებულ ეფექტს გულისხმობენ, რაც ხშირად მცდარია.

ერთი და იმავე რეცეპტორ-ეფექტორული მექანიზმით განპირობებული სასარგებლო და გოქსიკური ეფექტები

კლინიკურ პრაქტიკაში გამოვლენილი წამალია გოქსიკურობის უმეტესი ნაწილი მედიკამენტების თერაპიული მოქმედების პირდაპირ გავრცელებას წარმოადგენს. ზოგიერთ შემთხვევაში (მაგ., ანგიოპროტეინული მკურნალობით გამოწვეული სისხლდენა; ინსულინით განპირობებული ჰიპოგლიკემიური კომა) გოქსიკურობის თავიდან აცილება შესაძლებელია ეფექტის მონიტორირების საფუძველზე წამლის დოზის გონივრული მართვით, (სისხლის შეღებვის ფუნქციის ან სისხლში გლუკოზის დონის კონტროლი) ან დამხმარე ლონისძიებების გამოყენებით (ქსოვილოგანი სისხლდენის გამომწვევების გრავის თავიდან აცილება; ნახშირწყლების მიღების რეგულირება); წამლის გამოყენებისათვის შუამდგომლობის არარსებობის ან სხვა მკურნალობის ხელმისაწვდომის შემთხვევაში, გოქსიკურობის თავიდან აცილების მიზნით მიმართულია მედიკამენტის გამოყენებისაგან თავის შეკავება.

არსებობს სიგუფიები, როდესაც წამლის გამოყენება აუცილებელია და სასარგებლოც, მაგრამ ოპტიმალური სარგებლობის მომგანი დოზით ის გოქსიკურობას იწვევს. ამ დროს საჭირო ხდება მკურნალობის რეჟიმში სხვა მედიკამენტის დამატება. მაგ., ხშირად, პიპერტონის მკურნალობის რეჟიმში მეორე ანგიპერტენზული საშუალების ჩართვა პირველი წამლის დოზისა და გოქსიკურობის შემცირების საშუალებას იძლევა (იხ. თავი 11).

ილენბერი, მაგრამ სხვადასხვა ქსოვილში ან სხვადასხვა ეფექტორულ გზაში ლოკალიზებული რეცეპტორებით განპირობებული სასარგებლო და გოქსიკური ეფექტები

ერთიდაიგივე გზის, მაგრამ სხვადასხვა ქსოვილში ლოკალიზებულ რეცეპტორებზე ზეგავლენის შედეგად ბევრი წამალი იწვევს როგორც სასურველ, ისე არასასურველ ეფექტებს. მაგ., სათითურას გლიკოზიდები, რომლებიც უჯრედულ მემბრანებში $Na^+/K^+ ATP$ -აზას აინჰიბირებენ; მეოთხეჯერადაც, რომელიც აინჰიბირებს ფერმენტ დიჰიდროფოლატ რედუქტაზას; და გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონები.

ამ სახის გოქსიკურობის თავიდან ასაცილებლად ან შესაძლებელად სამი თერაპიული სტრატეგია გამოიყენება: 1. წამალი ყოველთვის უნდა იქნას დანიშნული მინიმალური თერაპიული დოზით; 2. სხვადასხვა რეცეპტორული მექანიზმებით მოქმედი განსხვავებული გოქსიკურობის მქონე წამლების კომბინირებული გამოყენება, წამლის დოზისა და შესაბამისად მისი გოქსიკურობის შემცირების მიზნით (მაგ., ანთების სამკურნალო გლუკოკორტიკოიდებთან ერთად სხვა იმუნოსუპრესორული საშუალებების დამატებითი გამოყენება); 3. ორგანიზმის სხვადასხვა ნაწილში ლოკალიზებულ რეცეპტორებთან შექმნილი კონსენსუსის მანიპულირება წამლის სელექციური მოქმედების გაზრდის მიზნით (მაგ., ასთმის სამკურნალო გლუკოკორტიკოიდების ინჰალაციური გზით დანიშვნა).

სხვადასხვა ტიპის რეცეპტორებით განპირობებული სხვადასხვა ტიპის უჯრედული პასუხები და ტოქსიკური ეფექტები

ამ თემაში განხილული იყო ახალი, რეცეპტორით მართული უჯრედული პასუხები, რომელიც უჯრედული პასუხის მიხედვით უკონტროლოდ იზრდება, რაც უჯრედულ დეგრადაციას იწვევს ან უჯრედული მკვლელობის დასაწყისს. ასეთ წამლებს ეკუთვნის ალფა-1-ადრენორეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტები და ანტაგონისტები, H_1 და H_2 ანტიჰისტამინური საშუალებები, ნიკოტინური და მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტები და რეცეპტორ-სელექციური სტეროიდული ჰორმონები. ყველა ეს რეცეპტორი უნდა იქნას დაზოგავად გამოყენებული, რომელიც თითოეული ენდოგენური ანტაგონისტის პატარა ზეგავლენის მიხედვით არის მგრძნობიარე. რეცეპტორები და მათთან ასოცირებული წამლის თერაპიული გამოყენება ფიზიოლოგიური ქიმიური სასიცოცხლო მოლეკულების – კატეპოლამინების, ჰისტამინის, ადრენალინის და კორტიკოსტეროიდების ეფექტების ანალიზის შედეგად იქნა აღმოჩენილი.

ქიმიურად წამლების მსგავსი ნივთიერებების თერაპიული და ტოქსიკური ეფექტების კლინიკურმა შეფასებამ დიდი როლი შეასრულა მრავალი წამლის აღმოჩენაში. მაგ., ქინინი, სულფონილმარდოვანას ნაწარმები, თიამიდური შარდმდებები, გრიტიკული ანტიდერეგულატორები, ოპიოიდები და ფენოთიამინური ანტიუფიქსირებები. ახალი აგენტები, ხშირად, ენდოგენური ნივთიერებების რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებენ (მაგ., ოპიოიდები ოპიოიდურ, ფენოთიამინები კი ლოპამინურ რეცეპტორებთან). საერთაშორისო, მომავალში ახალი წამლები იქნება აღმოჩენილი, რაც რეცეპტორებისა და ენდოგენური ლიგანდების ახალი ჯგუფების აღმოჩენას გამოიწვევს, ეს კი წამალთა შემდგომი შექმნისა და განვითარების საწინდარი.

ამრიგად, რეცეპტორთა სხვადასხვა ჯგუფისადმი წამლების ლგოლეა არა მხოლოდ პაციენტების მკურნალობის საქმეშია მნიშვნელოვანი, არამედ იგი ფარმაკოლოგიისათვის მუდმივი სტიმულია და ახალი, უფრო სასარგებლო წამლების შექმნისა და განვითარების ხელშეწყობი ფაქტორია.

REFERENCES

- Aaronson DS, Horvath CM: A road map for those who know JAK-STAT. *Science* 2002;296:1653. [PMID: 12040185]
- Arteaga CL, Moulder SL, Yakes FM: HER (erbB) tyrosine kinase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2002;29:4. [PMID: 12138392]
- Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL: Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:517. [PMID: 12838335]
- Cabrera-Vera TM et al: Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev* 2003;24:765. [PMID: 14671004]
- Civelli O: GPCR deorphanizations: The novel, the known and the unexpected transmitters. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:15. [PMID: 15629200]
- Dancey JE: Predictive factors for epidermal growth factor receptor inhibitors—The bull's-eye hits the arrow. *Cancer Cell* 2004;5:411. [PMID: 15144948]
- Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A: TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001;29:117. [PMID: 11586292]
- Ginty DD, Segal RA: Retrograde neurotrophin signaling: Trk-ing along the axon. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:268. [PMID: 12049932]

- Gouaux E, MacKinnon R: Principles of selective ion transport in channels and pumps. *Science* 2005;310:1461. [PMID: 16322449]
- Hermiston ML et al: Reciprocal regulation of lymphocyte activation by tyrosine kinases and phosphatases. *J Clin Invest* 2002;109:9. [PMID: 11781344]
- Kenakin T: Efficacy at G-protein-coupled receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:103. [PMID: 12120091]
- Mosesson Y, Yarden Y: Oncogenic growth factor receptors: Implications for signal transduction therapy. *Semin Cancer Biol* 2004;14:262. [PMID: 15219619]
- Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:639. [PMID: 12209124]
- Roden DM, George AL Jr: The genetic basis of variability in drug responses. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:37. [PMID: 12119608]
- Rotella DP: Phosphodiesterase 5 inhibitors: Current status and potential applications. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:674. [PMID: 12209148]
- Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:381. [PMID: 12540746]
- Sorkin A, von Zastrow M: Signal transduction and endocytosis—close encounters of many kinds. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:600. [PMID: 12154371]
- Yoshihara HA, Scanlan TS: Selective thyroid hormone receptor modulators. *Curr Top Med Chem* 2003;3:1601. [PMID: 14683517]
- Yu FH, Catterall WA: Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* 2003;4:207. [PMID: 12620097]

მოგადად, მკურნალობის მიზანია სასურველი სასარგებლო ეფექტის მიღწევა, მინიმალური არასასურველი ეფექტებით. პაციენტისათვის წამლის შერჩევის შემდეგ კლინიკისგმა უნდა განსაზღვროს დოზა, რომელიც მას ამ მიზნის განხორციელებაში დაეხმარება. ამ ამოცანისადმი რაციონალური მიდგომა ფარმაკოკინეტიკისა და ფარმაკოდინამიკის პრინციპებში ასახული დოზა-ეფექტის დამოკიდებულების გათვალისწინებით ხდება (სურათი 3-1). ფარმაკოდინამიკა კონცენტრაცია-ეფექტის ურთიერთდამოკიდებულებას ასახავს, ფარმაკოკინეტიკა კი – დოზა-კონცენტრაციისას. ფარმაკოკინეტიკურ პროცესებზე – აბსორბციაზე, განაწილებაზე და ელიმინაციაზე დამოკიდებული, თუ რამდენად სწრაფად მოხდება წამალი სამიზნე ორგანოში და რა ხანგრძლივობით დაყოვნდება იგი მასში. ფარმაკოდინამიკური მცნებები – მაქსიმალური პასუხი და მგრძნობელობა კი ამა თუ იმ კონცენტრაციაზე ეფექტის ინტენსივობის დამოკიდებულებას ასახავენ (იხ. E_{max} და EC_{50} -ის განმარტებები, თავი 2).

სურათი 3-1 ასახავს ფარმაკოლოგიის ფუნდამენტურ პიპოთემას, კერძოდ წამლის კონცენტრაციასა და მის სასარგებლო თუ გოქსიკურ ეფექტებს შორის კავშირს. პიპოთემა დოკუმენტირებულია მრავალი წამლისათვის, რაც ასახულია ცხრილი 3-1-ის სვეტებში – სამიზნე და გოქსიკური კონცენტრაციები. ზოგიერთი წამლისათვის ამგვარი დამოკიდებულების არარსებობა არ ეწინააღმდეგება ამ ბაზისურ პიპოთემას, არაპელ მიუთითებს დროის გარკვეულ პერიოდში ფარმაკოლოგიური მოქმედების ადგილისა კონცენტრაციის განსაზღვრის აუცილებლობაზე (იხ. ქვემოთ).

წამლის დოზის, კონცენტრაციისა და ეფექტის ურთიერთდამოკიდებულების ცოდნა ეხმარება კლინიკისგს კონკრეტული პაციენტის იმ პათოლოგიური და ფიზიოლოგიური თავისებურებების გათვალისწინებაში, რომლებიც მას „საშუალო პაციენტისაგან“ განასხვავებენ. ამრიგად, პაციენტის მოვლაში ფარმაკოკინეტიკისა და ფარმაკოდინამიკის მნიშვნელობა თერეპიული სარგებელის გაუმჯობესებასა და გოქსიკურობის შემცირებაში მდგომარეობს, რაც შეიძლება მიღწეულ იქნას მათი პრინციპების დაცვით.

ფარმაკოკინეტიკა

წამლის „სტანდარტული“ დოზა ეფუძნება იმ ჯანმრთელ მოხალისეებსა და პაციენტებზე ჩატარებულ კვლევებს, რომლებსაც წამლის შეწოვის, განაწილებისა და ელიმინაციის „საშუალო უნარი“ აქვთ (იხ. კლინიკური კვლევები: IND და NDA, თავი 5). სტანდარტული დოზა ეყვლა პაციენტს არ მიეხადება. გარკვეული ფიზიოლოგიური (მაგ, წვილებში ორგანოთა მო-

წილება) და პათოლოგიური (მაგ, გულის უკმარისობა, თირკმელების უკმარისობა) ცვლილებები ინდივიდუალურ პაციენტზე დოზის მორგებას საჭიროებენ, რადგან მათ ჟონზე სპეციფიკური ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების ცვლილებებს აქვს ადგილი. ფარმაკოკინეტიკური ორი ძირითადი პარამეტრია კლირენსი – ორგანიზმის მიერ წამლის ელიმინაციის უნარის მაჩვენებელი; და განაწილების მოცულობა – ორგანიზმში წამლის შეგროვებული წარმოსახვითი სივრცის მაჩვენებელი. ეს პარამეტრები სქემატურადაა გამოსახული სურათზე 3-2; 3-2B – საკნების მოცულობა, რომელთა შორისაც ხდება წამლის დიფუზია, აღწერს განაწილების მოცულობასა და „დრენაჟს“; 3-2D აღწერს კლირენსს.

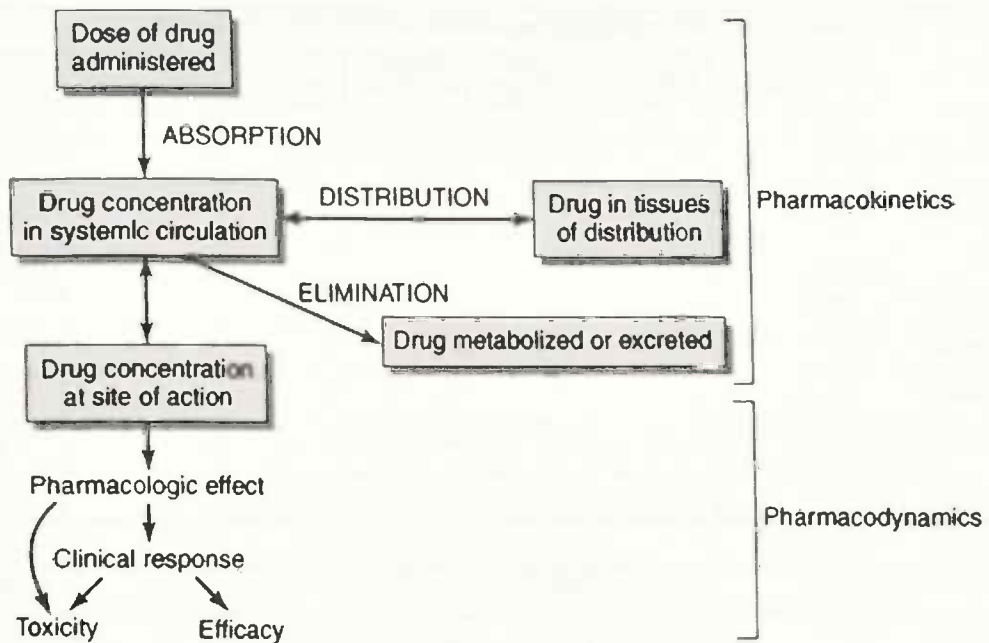
განაწილების მოცულობა

განაწილების მოცულობა (V_d) აკავშირებს ორგანიზმში არსებულ წამლის რაოდენობასა და წამლის კონცენტრაციას (C) სისხლში ან პლაზმაში:

$$V_d = \frac{\text{წამლის რაოდენობა ორგანიზმში}}{C} \quad (1)$$

განაწილების მოცულობა შესაძლოა განისაზღვროს სისხლიდან, პლაზმასთან ან წყალთან (შეუკავშირებელი წამალი) მიმართებაში, განტოლება (1)-ში გამოყენებული კონცენტრაციის ($C = C_p, C_r$, ან C_u) მიხედვით.

განტოლებით (1) გამოთვლილი V_d საფარაულო (წარმოსახვითი) მოცულობაა, რისი დადასტურებაც შესაძლებელია დიგოქსინის ან ქლოროქსინის განაწილების მოცულობების მონაცემების (ცხრილი 3-1) შედარებით ორგანიზმის ზოგიერთ ფიზიკურ მოცულობებთან (ცხრილი 3-2). წამლის განაწილების მოცულობის მაჩვენებელმა შესაძლოა ძლიერ გადააჭარბოს ორგანიზმის ნებისმიერ ფიზიკურ მოცულობას, რადგან მის ქვეშ იგულისხმება ის საფარაულო მოცულობა, რომელიც საჭიროა წამლის სისხლში, პლაზმაში ან წყალში არსებული ჰომოგენური კონცენტრაციის დასაგეგად. განაწილების მოცულობის ძალიან მაღალი მაჩვენებლების მქონე წამლები ელსტრავასკულურ ქსოვილებში გაცილებით მაღალი კონცენტრაციით არიან წარმოდგენილი (ვასკულურ სივრცესთან შედარებით), ანუ, ისინი ჰომოგენურად არ არიან განაწილებული. მეორე მხრივ, მხოლოდ ვასკულურ სივრცეში გახსნილ წამლებს განაწილების მოცულო-



სურათი 3-1

დოზისა და ეფექტის შორის დამოკიდებულება შესაძლოა დაიყოს ფარმაკოკინეტიკურ (დოზა-კონცენტრაცია) და ფარმაკოდინამიკურ (კონცენტრაცია-ეფექტი) კომპონენტებად. ფარმაკოკინეტიკისა და ფარმაკოდინამიკის დამაკავშირებელი რგოლი წამლის კონცენტრაციაა, ამიტომ რაციონალურ დოზირებაში საშიშვლე კონცენტრაცია ფოკუსირების ძირითად წერტილს წარმოადგენს. ფარმაკოკინეტიკის სამი ძირითადი პროცესია აბსორბცია, განაწილება და ელიმინაცია.

ბის მინიმალური მაჩვენებლები ახასიათებთ და ის სისხლის იმ კომპონენტის გოლია, რომელშიც ისინი არიან განაწილებული, მაგ., წამლისთვის, რომელიც მხოლოდ პლაზმაშია განაწილებული. ეს მაჩვენებელი გოლია 0.04 ლ/კგ წონაზე, ან 2.8 ლ/ 70 კგ (ცხრილი 3-2)

კლირენსი

წამლის კლირენსის პრინციპები თირკმლის ფიზიოლოგიური კლირენსის კონცეპციის მსგავსია. წამლის კლირენსი ის ფაქტორია, რომელიც განსაზღვრავს წამლის ელიმინაციის სიჩქარეს კონცენტრაციასთან მიმართებაში:

$$CL = \frac{\text{ელიმინაციის სიჩქარე}}{C} \quad (2)$$

განაწილების მოცულობის მსგავსად, კლირენსიც შესაძლოა განისაზღვროს სისხლთან (CL_p), პლაზმასთან (CL_p), ან პლაზმის წყალთან შეუკავშირებელი სახით არსებულ ნივთიერებასთან (CL_u) მიმართებაში. თითოეულ მოცულობაში არსებული კონცენტრაციის მიხედვით.

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ კლირენსი ჯამური სახითის პარამეტრია. წამლის ელიმინაციაში შესაძლოა მონაწილეობდნენ თირკმელები, ფილტვები, ღვიძლი და აგრეთვე სხვა ორგანოებიც. თითოეული ამ ორგანოს კლირენსის გაშლისაღწეულად საჭიროა მასში მამდინარე ელიმინაციის სიჩქარის

გაყოფა წამლის კონცენტრაციაზე. ცალკეული კლირენსების ჯამი საერთო სისტემური კლირენსის გოლია:

$$CL_{\text{თირკმლის}} = \frac{\text{ელიმინაციის სიჩქარე}_{\text{თირკმლის}}}{C} \quad (3a)$$

$$CL_{\text{ღვიძლის}} = \frac{\text{ელიმინაციის სიჩქარე}_{\text{ღვიძლის}}}{C} \quad (3b)$$

$$CL_{\text{სხვა}} = \frac{\text{ელიმინაციის სიჩქარე}_{\text{სხვა}}}{C} \quad (3c)$$

$$CL_{\text{სისტემური}} = CL_{\text{თირკმლის}} + CL_{\text{ღვიძლის}} + CL_{\text{სხვა}} \quad (3d)$$

წამლის ელიმინაციაში მონაწილე „სხვა“ ქსოვილები ეკეთენის ფილტვები და მეტაბოლიზმის სხვა ადგილები, მაგ., სისხლი ან ჩონჩხის კუნთები.

წამლის ელიმინაციის ორი ძირითადი ორგანოა თირკმელი და ღვიძლი. თირკმლისმიერი კლირენსი შარდში შეუცვლელი წამლის კლირენსის გოლია. ღვიძლში წამლის ელიმინაცია რამდენიმე გზით ხორციელდება: დედა წამლის ბიოტრანსფორმაციით ერთ ან მეტ მეტაბოლიტად. შეუცვლელი წამლის გამოყოფით ნაღველთან ერთად, ან ერთდროულად ორივე გზით.

ცხრილი 3-1. ზოგიერთი წამლის ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური პარამეტრები

წამალი	ორალური ბიომეფექტუალ. (F)(%)	ექსკრეცია მარლით (%)	პლაზმის ცილებთან შეკავშირებული (%)	კლარენსი (ლ/სი/70კგ) ¹	განაწილების მოცულობა (ლ/70კგ)	ნახევარდაშლის პერიოდი (სთ)	სამიშვნე კონცენტრაცია.	ოთქსიკ. კონცენტრ
აცეტამინოფენი	88	3	0	21	67	2	15 მგ/ლ	>300 მგ/ლ
აციკლოვირი	23	75	15	19.8	48	2.4	...	...
ამიკაცინი	...	98	4	5.46	19	2.3	...	...
ამოქსიცილინი	93	86	18	10.8	15	1.7	...	...
ამფოტერისინი	...	4	90	1.92	53	18	...	...
ამპიცილინი	62	82	18	16.2	20	1.3	...	...
ასპირინი	68	1	49	39	11	0.25	...	...
ატენოლოლი	56	94	5	10.2	67	6.1	1 მგ/ლ	...
ატროპინი	50	57	18	24.6	120	4.3	...	...
კაპტორილი	65	38	30	50.4	57	2.2	50 გ/მლ	...
კარბამაზეპინი	70	1	74	5.34	98	15	6 მგ/ლ	>9 მგ/ლ
ნეფალექსინი	90	91	14	18	18	0.9	...	...
ნეფალტინი	...	52	71	28.2	18	0.57	...	...
ქლორამფენიკოლი	80	25	53	10.2	66	2.7	...	...
ქლორდაზეპიქსიდი	100	1	97	2.28	21	10	1 მგ/ლ	...
ქლოროქინი	89	61	61	45	13000	214	20 ნგ/მლ	250 ნგ/მლ
ქლორპროპამიდი	90	20	96	0.126	6.8	33	...	...
ციმეტიდინი	62	62	19	32.4	70	1.9	0.8 მგ/ლ	...
ცეპროფილქსაქინი	60	65	40	25.2	130	4.1	...	...
კლონიდინი	95	62	20	12.6	150	12	1 ნგ/მლ	...
ციკლოსპორინი	23	1	93	24.6	85	5.6	200 ნგ/მლ	>400 ნგ/მლ
დიამაქსი	100	1	99	1.62	77	43	300 ნგ/მლ	...
დიფტოქსინი	90	32	97	0.234	38	161	10 ნგ/მლ	>35 ნგ/მლ
დიფოქსინი	70	60	25	7	500	50	1 ნგ/მლ	>2 ნგ/მლ
დილტაქსი	44	4	78	50.4	220	3.7	...	...
დიზოქსირამიდი	83	55	²	5.04	41	6	3 მგ/მლ	>8 მგ/მლ
ენალარბილი	95	90	55	9	40	3	>0.5 ნგ/მლ	...
ერიტრომიცინი	35	12	84	38.4	55	1.6	...	...
ეთანბუგოლი	77	79	5	36	110	3.1	...	>10 მგ/ლ
ფლუოქსაქინი	60	3	94	40.2	2500	53	...	...
ფუროსემიდი	61	66	99	8.4	7.7	1.5	...	>25 მგ/ლ
ჯესტამიქსი	...	90	10	5.4	18	2.5	...	...

პიდრალაზინი	40	10	87	234	105	1	100 ნგ/მლ	...
იმიპრამინი	40	2	90	63	1600	18	200 ნგ/მლ	>1 მგ/ლ
ინდომეტაციინი	98	15	90	8.4	18	2.4	1 მგ/ლ	>5 მგ/ლ
ლაბეტალოლი	18	5	50	105	660	4.9	0.1 მგ/ლ	...
ლიდოკაინი	35	2	70	38.4	77	1.8	3მგ/ლ	>6 მგ/ლ
ლითიუმი	100	95	0	1.5	55	22	0.7 მკ/ლ	>2 მკ/ლ
მეპერიდინი	52	12	58	72	310	3.2	0.5 მგ/ლ	...
მეთოტრექსატი	70	48	34	9	39	7.2	750 მკ-სი ³	>950მკ-სი
მეტოპროლოლი	38	10	11	63	290	3.2	25 ნგ/მლ	...
მეტრონიდაზოლი	99	10	10	5.4	52	8.5	4 მგ/ლ	...
მიდაზოლამი	44	56	95	27.6	77	1.9	...	...
მორფინი	24	8	35	60	230	1.9	60 ნგ/მლ	...
ნიფედიპინი	50	0	96	29.4	55	1.8	50 ნგ/მლ	...
ნორტრიფტილინი	51	2	92	30	1300	31	100 ნგ/მლ	>500 ნგ/მლ
უენობარბიტალი	100	24	51	0.258	38	98	15 მგ/ლ	>30 მგ/ლ
უენიტონი	90	2	89	კონსენტრ. დამოკიდ ²	45	კონსენტრ. დამოკიდ ⁵	10 მგ/ლ	>20 მგ/ლ
პრაზოზინი	68	1	95	12.6	42	2.9	...	...
პროკინაზიდი	83	67	16	36	130	3	5 მგ/ლ	>14 მგ/ლ
პროპრაინოლოლი	26	1	87	50.4	270	3.9	20 ნგ/მლ	...
პირიდოსტიგმინი	14	85	...	36	77	1.9	75 ნგ/მლ	...
ქინიდინი	80	18	87	19.8	190	6.2	3 მგ/ლ	>8 მგ/ლ
რანიტიდინი	52	69	15	43.8	91	2.1	100 ნგ/მლ	...
რიფამპინი	?	7	89	14.4	68	3.5	...	...
სალიცილის შკაუა	100	15	85	0.84	12	13	200 მგ/ლ	>200 მგ/ლ
სულფამეთიოქსაზოლი	100	14	62	1.32	15	10	...	...
ტერბუტალინი	14	56	20	14.4	125	14	2 ნგ/მლ	...
ტეტრაციკლინი	77	58	65	7.2	105	11	...	...
თეოფილინი	96	18	56	2.8	35	8.1	10 მგ/ლ	>20 მგ/ლ
ტობრამიცინი	...	90	10	4.62	18	2.2	...	...
ტოკინიდი	89	38	10	10.8	210	14	10 მგ/ლ	...
ტოლბუტამიდი	93	0	96	1.02	7	5.9	100 მგ/ლ	...
ტრიმეტოპრიმი	100	69	44	9	130	11	...	...
ტუბოკურანინი	...	63	50	8.1	27	2	0.6 მგ/ლ	...

ცხრილი 3-1. ბიოფერტი წამლის ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური პარამეტრები –გაგრძელება

ვალპროის მკვება	100	2	93	0.462	9.1	14	75 მკ/ლ	>150 მკ/ლ
ვენკომაიკინი	...	79	30	5.88	27	5.6	...	...
ვერაპამილი	22	3	90	63	350	4	...	...
ვარფარინი	93	3	99	0.192	9.8	37	...	...
ზილოვუდინი	63	18	25	61.8	98	1.1	...	...

¹ვარფარინი მკ წმ მოცულობის რიგის 16-ზე გამრავლებით.

²ვენკომაიკინის კონცენტრაციის მიხედვით.

³ვერაპამილი დოზის კონცენტრაციის დროის მრუდის სამიზნე არე.

⁴შესაძლოა გამოითვალოს C_p განსაზღვრის შემდეგ, შემდეგი განტოლების მიხედვით: $CL = V_{max} / (K_m + C_p)$; $V_{max} = 415$ მგ/დღ, $K_m = 5$ მგ/ლ. ის გვეჩვენებს მერყეობის კონცენტრაცია-დამოკიდებული კლირენსის გამო. უფრო ახლომდებარე ჩამონათვალი იხ. Speight & Holford, 1997.

ბიოგრანსფორმაციის გზები აღწერილია თავში 4. იმ კონცენტრაციების ფარგლებში, რომლებსაც ზოგადად კლინიკურ პირობებში ეხვდებათ, უმრავლესი წამლის კლირენსი მუდმივ სიდიდეს წარმოადგენს ანუ ელიმინაციის გაჯერებადი პროცესი არ არის და წამლის ელიმინაციის სიჩქარე კონცენტრაციის პირდაპირ-პროპორციულია (განტოლება (2)-ის მიხედვით):

$$\text{ელიმინაციის სიჩქარე} = CL \times C(4)$$

ჩვეულებრივ, ამ პროცესს პირველი რიგის ელიმინაცია ეწოდება. პირველი რიგის კლირენსის დადგენა შესაძლებელია კონკრეტული დოზის შესაბამისი დრო-კონცენტრაციის მრუდის ქვემოთ არსებული ფართობის (AUC) გამოთვლის შემდეგ, რადგან კლირენსი გოლია დოზა გაყოფილი AUC-ზე.

მოცულობა-შეზღუდული ელიმინაცია

მოცულობა-შეზღუდული ელიმინაციის მქონე წამლების (მაგ., ფენიტონი, ეთანოლი) კლირენსი მერყევი სიდიდეა და წამლის კონცენტრაციის მიხედვით ცვალებადობს (ცხრილი 3-1). მოცულობა-შეზღუდული ელიმინაცია ცნობილია აგრეთვე გაჯერებადი, დოზა-დამოკიდებული (ან კონცენტრაცია-დამოკიდებული), არახაზოვანი, ან მიქაელის-მენტენის ელიმინაციის სახელით.

ძალიან მაღალი დოზების პირობებში წამალი ელიმინაციის გზების უმრავლესობა გაჯერებადი. თუ ორგანიზმის სისხლში მომარაგება არ ზღუდავს ელიმინაციას (იხ. ქვემოთ), მაშინ ელიმინაციის სიჩქარესა და კონცენტრაციას (C) შორის დამოკიდებულება მაიქაელ-მენტენის მიხედვით განტოლებით გამოისახება (5):

$$\text{ელიმინაციის სიჩქარე} = \frac{V_{max} \times C}{K_m + C} \quad (5)$$

სადაც, V_{max} – ელიმინაციის მაქსიმალური მოცულობაა და K_m კი წამლის ის კონცენტრაცია, რომელზეც ელიმინაცია V_{max} -ის 50%-ია. K_m -ზე მაღალი კონცენტრაციის პირობებში ირრყევა დამოკიდებულება ელიმინაციის სიჩქარესა და კონცენტრაციას შორის და დგება ე.წ. „ფსევდო-წრფიანი რიგის“ ელიმინაციის მდგომარეობა. თუ დოზირების სიჩქარე აჭარბებს ელიმინაციის მოცულობას, მაშინ პლაზმაში მუდმივი კონცენტრაციის შენარჩუნება შეუძლებელი ხდება, რადგან თითოეული ახალი დოზის მიღების შემდეგ კონცენტრაცია განაგრძობს ზრდას. ფართოდ გამოყენებულ სამ წამალს – ეთანოლს, ფენიტონსა

და ახპირის ახასიათებით მოცულობა-შეზღუდული ელიმინაცია. ასეთი წამლებისათვის კლირენსს არ აქვს რეალური მნიშვნელობა და მათი ელიმინაციის განსაზღვრისათვის AUC-ს გამოიყენება კარგავს ღირებულებას.

სისხლის ნაპალზე დამოკიდებული ელიმინაცია

მოცულობა-შეზღუდული ელიმინაციისაგან განსხვავებით, ზოგჯერ წამალი მაელმინირებული ორგანიზმის მეშვეობით ძალიან ადვილად გამოდის ორგანიზმიდან ისე, რომ წამლის ნებისმიერ რეალური კლინიკური კონცენტრაცია, ანუ ორგანიზმის პერფუზირებად სისხლში არსებული წამლის უდიდესი ნაწილი, ორგანიზმში მოხვედრისთანავე ელიმინირდება. ამრიგად, ამგვარი წამლების ელიმინაცია, ძირითადად, მაელმინირებული ორგანიზმის პერფუზიის სიჩქარეზეა დამოკიდებული. ასეთ წამლებს (იხ. ცხრილი 3-4) შესაძლოა ეწოდოთ „ძალაღ-ექსტრაქციის“ მედიკამენტები, რადგან სისხლიდან ისინი ორგანიზმის მიერ თითქმის მოლიანად ექსტრაგირდებიან. ორგანიზმში წამლის მიტანის ძირითადი განმსაზღვრელი ფაქტორი ორგანიზმის სისხლში მომარაგებაა, თუმცა ცილებთან ძლიერი ბმის უნარის მქონე მაღალ-ექსტრაქციული წამლებისათვის პლაზმის ცილებთან შეკავშირების უნარი და სისხლის უჯრედების მონაწილეობაც შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლს ასრულებდეს ამ პროცესში.

ნახევარდაშლის პერიოდი

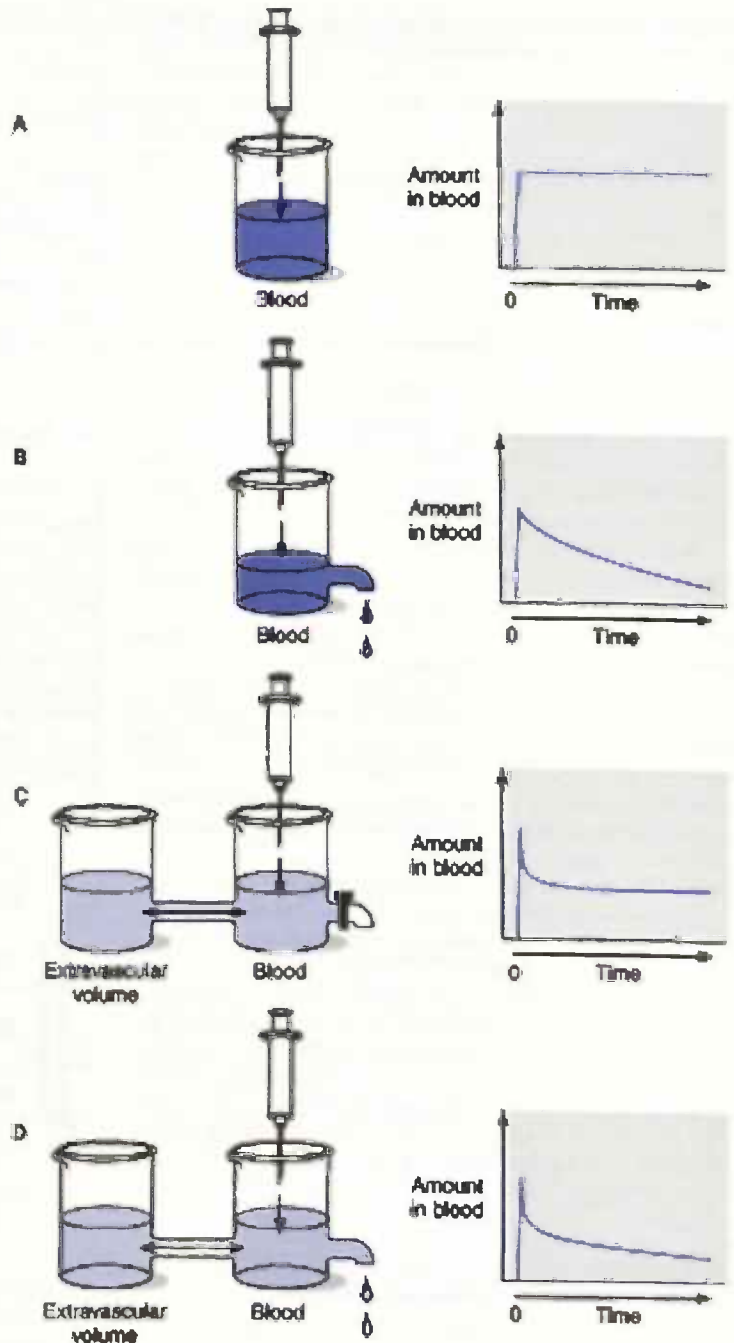
ნახევარდაშლის პერიოდი ($t_{1/2}$) ელიმინაციის პროცესის (ან უწყვეტი ინფუზიის) დროის ის მონაკვეთია, რომლის განსაზღვრებაშიც ორგანიზმში არსებული წამლის რაოდენობა ნახევრდება. ხშირად, წამლის დოზირების რეჟიმის შემუშავებისას, ორგანიზმში განიხილება, როგორც წამლის განაწილების მოცულობის (V_d) გოლი გვეალობის ერთი მთლიანი საკანი (როგორც ეს ნაჩვენებია სურათზე 3-2B). ორგანიზმში წამლის დაყოვნების დრო დამოკიდებულია განაწილების მოცულობასა და კლირენსზე:

$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V_d}{CL} \quad (6)$$

* განტოლებამ (6) მოყვანილი მუდმივად 0.7 მიახლოებულია 2-ის ნატურალურ ლოგარითმთან. წამლის ელიმინაცია შესაძლოა აღწერდეს აქნას როგორც ექსპონენციური პროცესი, ამიტომ ორჯერ შემცირებისათვის საჭირო დრო $\ln(2)$ -ის პროპორციული იქნება.

სურათი 3-2.

წამლის განაწილებისა და ელიმინაციის მოდელები. წამლის სისხლში შეყვანის ეფექტი სწრაფი ინტრავენური ინფუზიის დროს შეესაბამება სურათზე მოცემულ ჭურჭელში მოცემული აგენტის გარკვეული რაოდენობით დამატებას. წამლის ჭურჭელში არსებობის ხანგრძლივობა მოცემულია გრაფიკის სახით, მარჯვნივ. პირველ მაგალითში (A) ამ შემთხვევაში წამლის ჭურჭლიდან გამოსვლა არ ხდება, ამრიგად, გრაფიკი აჩვენებს კონცენტრაციის მხოლოდ საფუძვრებრივ მაგებას მაქსიმუმამდე, რასაც მოსდევს პლატო. მეორე მაგალითში (B) არსებობს ელიმინაციის გზა, ამიტომ, კონცენტრაციის მაქსიმუმამდე სწრაფი გაზრდის შემდეგ, გრაფიკზე მის ნელ დაქვეითებას აქვს ადგილი. ჭურჭელში ნივთიერების ღონის დაკლების გამო, ქვეითდება აგრეთვე ელიმინაციის განმეორებადი „წნევა“ და მრუდის დაქანებაც მცირდება. ეს არის ექსპონენციური დაქვეითების მრუდი. მესამე მოდელის (C) მიხედვით, პირველ საკანში („სისხლში“) შეყვანილი წამლის კონცენტრაცია სწრაფად თანაბრდება მეორე საკანთან (ექსტრავასკულური მოცულობა). ანუ წამლის რაოდენობა „სისხლში“ ექსპონენციურად ქვეითდება ახალი სტაციონარული კონცენტრაციის დამყარებამდე. მეოთხე მოდელი (D) უჩვენებს ელიმინაციის მექანიზმისა და ექსტრავასკულური წონასწორობის უფრო რეალურ კომბინაციას. მიღებულ გრაფიკზე



ნახევარდაშლის პერიოდი მნიშვნელოვანი პარამეტრია, რადგან იგი პლაზმაში სტაციონარული კონცენტრაციის 50%-ის მიღწევისათვის საჭირო დროს, ან წამლის შეყვანის ინტერვალის შეცვლის შემთხვევაში (უკვე შექმნილი სტაციონარული კონცენტრაციის პირობებში) კონცენტრაციის 50%-ით დაქვეითებისათვის საჭირო დროს მხვეჩებელია. სურათზე 3-3 ნახევრები ექვეყნები ინფუზიის პირობებში წამლის დაგროვებისათვის საჭირო დრო, აგრეთვე წამლის ელიმინაციისათვის საჭირო დრო ინფუზიის შეწყვეტის შემდეგ (სტაციონარული კონცენტრაციის პირობებში).

ამა თუ იმ დაავადებამ შესაძლოა გავლენა იქონიოს ფარმაკოკინეტიკის ორივე ძირითად პარამეტრზე – განაწილების მოცულობასა და კლირენსზე.

ნახევარდაშლის პერიოდის ცვლილება ელიმინაციის სიჩქარეზე ყოველთვის არ აისახება. მაგ., თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის დროს პაციენტებს დაქვეითებული აქვთ ლიგოქსინის თირკმლისმიერი კლირენსი. მაგრამ ასევე დაქვეითებული აქვთ მისი განაწილების მოცულობაც; ამ შემთხვევაში ლიგოქსინის ნახევარდაშლის პერიოდი თირკმელების ფუნქციის ცვლილების პირდაპირპროპორციულად არ იზრდება. ლიგოქსი-

ცხრილი 3-2. ორგანიზმის მოციურთი იმ საკნის ფიზიკური მოცულობა (გამოსახული ლ/კგ სხეულის წონაზე), რომელშიც შესაძლოა წამალი განაწილდეს	
საკანი და მოცულობა	წამლები
წყალი	
ორგანიზმში სითხის საერთო მოცულობა (0.6 ლ / კგ)	წყალში ხსნადი. მცირე ზომის მოლეკულები: მაგ., ეთანოლი.
უჯრედგარეთი სითხე (0.2 ლ / კგ)	წყალში ხსნადი. დიდი მოლეკულები: მაგ., გუნგამიცინი.
სისხლი (0.08 ლ / კგ); პლაზმა (0.04 კ / კგ)	პლაზმის ცილებთან მჭიდროდ შეკავშირებული მოლეკულები და ძალიან დიდი ზომის მოლეკულები: მაგ., პეპარინი.
ცხიმო (0.2 – 0.35 ლ / კგ)	ცხიმში ძლიერ ხსნადი მოლეკულები: მაგ., DDT
ძვალი (0.07 ლ / კგ)	მოციური იონი: მაგ., ტყეპი, ფტორი.

ნის განაწილების მოცულობის შემცირება გამოწვეულია თირკმელებისა და ჩონჩხის კუნთების მასის შემცირებით, რის გამოც ქვეითდება ქსოვილიდან Na^+/K^+ ATP-აზასთან დიგოქსინის შეკავშირების პროცესი.

წამალთა უმრავლესობას მრავალსაკნიანი ფარმაკოკინეტიკა ახასიათებს (იხ. სურათი 3-2C და 3-2D). ამგვარ პირობებში, „ნაზღვრი“, საბოლოო ნახევარდაშლის პერიოდი (როგორც ეს ნაჩვენებია ცხრილში 3-1) გაცილებით მაღალი იქნება განგოლებით (6) გამოთვლილ იგივე პარამეტრზე.

წამლის კუმულაცია

თეორიულად, წამლის კონკრეტული დოზის მთლიანი ელიმინაციისათვის განუსაზღვრელი დროა საჭირო, რადგან განმეორებითი შეყვანის პირობებში მისი მიღების შეწყვეტამდე ორგანიზმში წამლის დაგროვება მიმდინარეობს. პრაქტიკული თვალსაზრისით ეს იმას ნიშნავს, რომ თუ დოზირების ინტერვალი ოთხ ნახევარდაშლის პერიოდზე ნაკლებია, შესაძლებელია მოხდეს ორგანიზმში წამლის კუმულაცია.

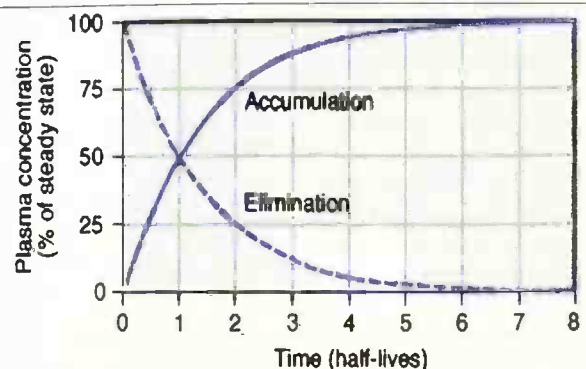
კუმულაცია დოზის იმ ფრაქციის უკუპროპორციულია, რომელიც დოზირების თითოეული ინტერვალის განმავლობაში იკარგება. დაკარგული ფრაქცია გოლია 1-ს გამოკლებული უშუალოდ შემდეგი დოზის მიღებამდე ორგანიზმში დარჩენილი ფრაქცია. დარჩენილი ფრაქცია შესაძლოა გამოთვლილ იქნას დოზირების ინტერვალისა და ნახევარდაშლის პერიოდის მეშვეობით. აკუმულირების ფაქტორი კუმულაციის ინდექსს წარმოადგენს.

$$\text{აკუმულირების ფაქტორი} = \frac{\text{დოზირების ერთი ინტერვალის დროს დაკარგული ფრაქცია}}{1 - \text{დარჩენილი ფრაქცია}} \quad (7)$$

იმ შემთხვევაში, თუ წამლის მიღებათაშორისი ინტერვალი ნახევარდაშლის პერიოდის გოლია, აკუმულირების ფაქტორი 1/0,5-ის (ანუ 2-ის) გოლია. აკუმულირების ფაქტორი განსაზღვრავს მუდმივი კონცენტრაციისა და პირველი დოზის მიღების შემდეგ შექმნილი კონცენტრაციის ფარდობას. ამრიგად, სტაციონარული კონცენტრაციის პირობებში, ხანგაშთმეებითი მიღების შემდეგ, წამლის კონცენტრაციის პიკი აკუმულირების ფაქტორისა და პირველი დოზის მიღების შემდეგ განვითარებული კონცენტრაციის პიკის ნამრავლის გოლია.

ბიომედეცინა

ნებისმიერი გზით წამლის ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ სისტემურ ცირკულაციაში მოხვედრილ მის უცვლელ ფრაქციას ბიომედეცინა ეწოდება (ცხრილი 3-3). რომელიმე კონკრეტული გზით შეყვანილი წამლის ბიომედეცინა, ხშირად კონცენტრაცია – დროის მრუდის ქვეშ არსებული ფართობის (AUC) გამოთვლით ისაზღვრება (სურათი 3-4). წამლის ინტრავენური მიღებისას ბიომედეცინა ერთის გოლია. ორალურად მიღებული წამლის ბიომედეცინა 100%-ზე ნაკლებია ორი ძირითადი მიზეზის გამო – არასრული აბსორბციისა და პრესისტემური ელიმინაციის («პიველადი ვაულის ფენომენის»).



სურათი 3-3.

წამლის აკუმულირებისა და ელიმინაციის დრო. უწყვეტი ხაზი: კონცენტრაცია პლაზმაში, რომელიც ასახავს წამლის დაგროვებას უწყვეტი ინფუზიის პირობებში. სტაციონარული კონცენტრაციის 50% მიიღწევა ხდება ერთი ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ, 75% - 2 ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ და 90%-ზე მეტი - 4 ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ. წყვეტილი ხაზი: კონცენტრაცია პლაზმაში, რომელიც ასახავს წამლის ელიმინაციას უწყვეტი ინფუზიის პირობებში სტაციონარული კონცენტრაციის დაბეჭდვის შემდეგ. წამლის 50% იკარგება ერთი ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ, 75% - 2 პერიოდის შემდეგ და ა.შ. „ცერის კანონის“ მიხედვით, წამლის სრული ეფექტი მისი რეგულარულად მიღებიდან 4 ნახევარდაშლის პერიოდის გავლის შემდეგ ვლინდება, ეფუძნება აკუმულაციის მრუდს, როდესაც წამალი აღწევს საბოლოო სტაციონარული კონცენტრაციის 90%-ზე მეტს.

ცხრილი 3-3. წამლის ორგანიზმში შექცევის გზა, ბიომეღწევალობა და შექცევის გზის ზოგადი თვისებები

შეყვანის გზა	ბიომეღწევალობა (%)	თვისება
ინტრავენური (IV)	100 (განმარტების მისიულებით)	ყველაზე სწრაფი ეფექტი
კუნთები (IM)	75-დან = ან < 100	შესაძლებელია წამლის შეღარებით ღიდი მოცულობის შეყვანა; ინექცია შესაძლოა იყოს მტკიცეული
კანქვეშ (SC)	75-დან = ან < 100	IM ინექციისაიან შეღარებით ნაკლები მოცულობის შეყვანის შესაძლებლობა; ინექცია შესაძლოა იყოს მტკიცეული
ორალური (PO)	5-დან < 100	ორგანიზმში წამლის შეყვანის ყველაზე ზოხერებული გზა; ყველაზე ხშირად ახასიათებს ღვიდში «მირეული გავლის» გამოხატული ეფექტი
რექტალური (PR)	30-დან < 100	ორალ კრ გზასთან შეღარებით ნაკლებად ახასიათებს ღვიდში «მირეული გავლის» ეფექტი
ინჰალაციური	5-დან < 100	ხშირად, წამლის მოქმედება ძალიან სწრაფი იწეება
ტრანსდერმული	80-დან = ან < 100	ჩვეულებრივ, წამალი ძალიან ნელი შეიწეება; გამოიყენება ღვიდში «მირეული გავლის» ეფექტის თავიდან აცილების მიზნით: წამალი მოქმედებს ხანგრძლივად.

აბსორბციის ხარისხი

ორალური მიღების შემდეგ წამალი შეიძლება არასრულად იქნას შეწოვილი, მაგ, ორალურად მიღებული დიგოქსინის მხოლოდ 70% ხელეება სისტემურ ცირკულაციაში. ეს ძირითადად გამოწვეულია დიგოქსინის ნაწლავური აბსორბციის სიმწირით. ზოგიერთი წამალი ან ძლიერ ჰიდროფილურია (მაგ, ატენოლოლი) ან ლიპოფილური (მაგ, აციკლოვირი), რის გამოც ადვილად ვერ შეიწეება და მათი დბალი ბიომეღწევალობა, ძირითადად, არასრული აბსორბციით არის განპირობებული. ძლიერ ჰიდროფილური წამლები ვერ კეეთენ უჯრედის ლიპიდურ მემბრანებს, ძლიერ ლიპოფილურები კი უჯრედის მიმდებარე თხევად შრეს. წამლების შეწოვას შესაძლოა ხელი შეუშალოს P-გლიკოპროტეინთან დაკავშირებულმა უკუტრანსპორტერმა, რომელიც აქტიურად გუშბავს წამალს ნაწლავის კედლის უჯრედებიდან სანაიურისკენ. P-გლიკოპროტეინისა და ნაწლავის კედელში მიმდინარე მეტაბოლიზმის ღაირეუენამ, მაგ, გრეიფურეტის წვენით, შესაძლოა მნიშვნელოვნად გაზარდოს წამლის აბსორბციის ხარისხი.

პირველი გავლის ელიმინაცია, ანუ პრესისტემური ელიმინაცია

ნაწლავის კედელში აბსორბციის შემდეგ, სისტემურ ცირკულაციაში მოხედრამდე, წამალი კარის ეენით ღვიდში ხელეება. წამალი შესაძლოა ნაწლავის კედელში განიცდიდეს მეტაბოლიზმს (მაგ, CYP3A4 ფერმენტული სისტემის მეშეობით),

ზოგჯერ პორტულ სისხლშიც კი, მაგრამ სისტემურ ცირკულაციაში მოხედრამდე მისი მეტაბოლიზმის ყველაზე ხშირ ადგილს ღვიდში წარმოადგენს. გარდა ამისა, ღვიდს შეუძლია წამლის ექსკრეცია ნალეულში. მეტაბოლიზმის ზემოთნამოთეული ნებისმიერ გზას თავისი წვლილი შეაქვს ბიომეღწევალობის შემცირებაში. მთლიანობაში ამ პროცესს პირველი გავლის ელიმინაცია ეწოდება. ბიომეღწევალობაზე ღვიდში პირველი გავლის ელიმინაციის ზეგავლენა ექსტრაქციის კოეფიციენტით (ER) გამოიხატება:

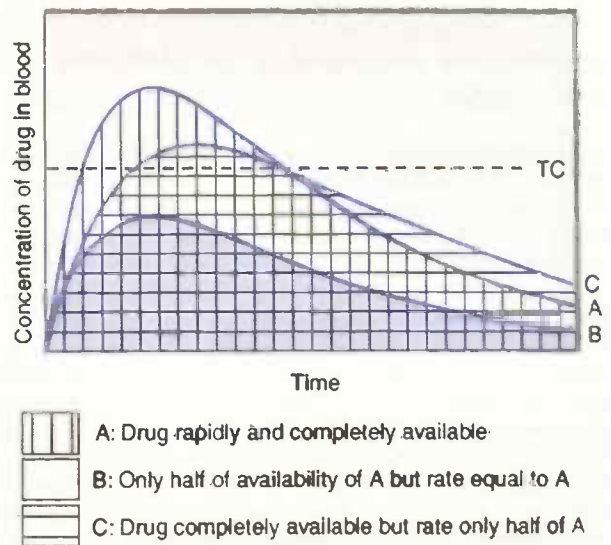
$$ER = \frac{CL_{\text{ღვიდის}}}{Q} \quad (8a)$$

სადაც Q არის სისხლის ნაკადი ღვიდში, რომელიც ზეულებრივ 70კგ წონის ადამიანისათვის 90 ლ/სთ-ის ტოლია.

წამლის სისტემური ბიომეღწევალობა (F) შესაძლოა გამოითვლოს აბსორბციის ხარისხისა (f) და ექსტრაქციის კოეფიციენტის (ER) მეშეობით:

$$F = f \times (1 - ER) \quad (8b)$$

მაგ, მორფინი, ითიქმის მთლიანად შეიწოვება (f = 1), ისე, რომ ნაწლავებში მისი დანაკარგი უმნიშვნელოა. მაგრამ, მორფინის ღვიდისმიერი ექსტრაქციის კოეფიციენტი ტოლია 0.67, ამრიგად მისი მახევენებელი F (1 - ER) 0.33-ია, ანუ მორფინის მოსალოდნელი ბიომეღწევალობა 33%-ია, რაც ახლოს დგას დაკვირვების შედეგად მიღებულ რეალურ მონაცემთან (ცხრილი 3-1).



სურათი 3-4.

კონცენტრაცია-დრო-ის მრუდები, რომლებიც ნათლად ახასიეს, თუ როგორ ზეგავლენას ახდენს აბსორბციის სიჩქარის და ბიომეღწევალობის ცვლილებები ერთნაირი ღვიდით, მაგრამ სამი სხედასება ფარმაცეკული ფორმით. ორგანიზმში შეყვანილი ერთი და იგივე წამლის მოქმედების ხანგრძლივობასა და ეფექტურობაზე წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია წამლის სამივე კონცენტრაცია სისხლში (TC).

აბსორბციის სიჩქარე

აბსორბციის ხარისხსა და სიჩქარეს შორის განსხვავებები მოყვანილია სურათზე 3-4. აბსორბციის სიჩქარე დამოკიდებულია ორგანიზმში წამლის შეყვანის გზასა და პრეპარატის ფარმაცევტულ ფორმაზე. აბსორბციის სიჩქარე, ისევე როგორც აბსორბციის ხარისხი, გავლენას ახდენს წამლის კლინიკურ ეფექტურობაზე. სურათზე 3-4 მოყვანილი ერთიდაიგივე წამლის სამი სხვადასხვა ფარმაცევტული ფორმა განსხვავებული ინტენსიუობის კლინიკურ ეფექტს აქვს: სისხლში A ფორმის ექვივალენტური კონცენტრაციის განვითარებისათვის საჭირო იქნება ღოზირების B ფორმის ორმაგი ღოზით გამოყენება. ბიოშელწვეადობის სიჩქარეებს შორის განსხვავება მნიშვნელოვანია იმ წამლებისათვის, რომლებიც ერთჯერადი ღოზით ინიშნება, მაგ., საძილე საშუალებები. ამ შემთხვევაში, წამალი ღოზირების A ფორმით უფრო ადრე მიაღწევს საშიზნე კონცენტრაციას, ვიდრე ღოზირების C ფორმით; ასევე, A-ს კონცენტრაცია უფრო მაღალი იქნება და საშიზნე კონცენტრაცია მღვარს შემთხვევით ხანგრძლივად შენარჩუნდება. ღოზირების მრავალჯერადი რეჟიმისას კი A და C ფორმები სისხლში განვითარებენ წამლის იდენტურ საშუალო კონცენტრაციას, მიუხედავად იმისა, რომ A ფორმა გარკვეულწილად აქვს კონცენტრაციის უფრო მაღალ მაქსიმალურ და უფრო დაბალ მინიმალურ მაჩვენებლებს. წამლის აბსორბციის მექანიზმი მაშინ არის ნულოვანი რიგის, როდესაც მისი შეწოვის სიჩქარე არ არის დამოკიდებული ნაწლავში დარჩენილი წამლის რაოდენობაზე, მაგ., როდესაც აბსორბცია დამოკიდებულია კუჭის დაძვლის სიჩქარეზე ან წამალი განსაკუთრებული, ე.წ., „კონგრუილირებადი გამონთავისუფლების“ ფარმაცევტული ფორმით არის წარმოდგენილი. ნულოვანი რიგისაგან განსხვავებით, პირველი რიგის აბსორბციის დროს კუჭ-ნაწლავის თხევად გარემოში წამლის სრული ღოზა გახსნილი და აბსორბციის სიჩქარე ჩვეულებრივ კუჭ-ნაწლავში წამლის კონცენტრაციის პროპორციულია.

ექსტრაქციის კოეფიციენტი და „პირველი გაველის“ ეფექტი

ბიოშელწვეადობა არ ახდენს გავლენას სისტემურ კლირენსზე, თუმცა, კლირენსმა შესაძლოა მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიოს ბიოშელწვეადობაზე. რადგან სწორედ ის განსაზღვრავს ექსტრაქციის კოეფიციენტს (განტოლება [8]). ორალური გზით წამლის მიღებისას მისი მაღალი ღოზით გამოყენება საჭირო სისხლში თერაპიული კონცენტრაციის მისაღწევად, მაგრამ ამ შემთხვევაში მნიშვნელოვნად იზრდება წამლის მეტაბოლიტების კონცენტრაცია (ინტრავენურად შეყვანილ წამალთან შედარებით). ორი ანტიარითმიული პრეპარატის, ლილოკინისა და ვერაპამილის, ბიოშელწვეადობა 40%-ზე ნაკლებია, მაგრამ ლილოკინი ორალურად არასდროს არ ინიშნება, რადგან ცნობილია, რომ მის მეტაბოლიტებს გოქსიკური ზეგავლენა აქვთ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე. ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის მაღალი კოეფიციენტის მქონე სხვა პრეპარატებს ეკუთვნის მორფინი, პროპრანოლოლი, ვერაპამილი, ზოგიერთი გრძელვადიანი ანგიოპრესანტი (ცხრილი 3-1) და იზონიაზიდო. მაღალი ექსტრაქციის კოეფიციენტის მქონე პრეპარატები აქვს ბიოშელწვეადობის ინდივიდუალური ვარიაციულობა, სხვადასხვა ორგანიზმების ღვიძლის განსხვავებული ფუნქციისა და სისხლმომარაგების გამო. ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის მაღალი კოეფიციენტის მქონე წამლის თანაბარი ღოზის სხვადასხვა ინდივიდის მიერ მიღების შემდეგ სისხლში განსხვავებული კონცენტრაციის განვითარება ბიოშელწვეადობის ინდივიდუალური ვარიაციულობით აიხ-

სნება. ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის მაღალი კოეფიციენტის მქონე წამლების შემთხვევაში, ელიმინაციის ადგილების (მაგ., ღვიძლის) გვერდის აქვს გამოიწვევს წამლის ბიოშელწვეადობის მნიშვნელოვან გაზრდას, დაბალი კოეფიციენტის მქონე წამლების (რომელთათვისაც წამლის ღვიძლში შემაჯალ და გამოშვალ კონცენტრაციებს შორის სხვაობა მცირეა) ბიოშელწვეადობაზე კი თითქმის არ მოქმედებს. ცხრილში 3-1 ჩამოთვლილი წამლებიდან ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის დაბალი კოეფიციენტის მქონე პრეპარატებს ეკუთვნის ქლორპროპამიდი, დიამპეპამი, ჟენიტოინი, იოოფილინი, გოლბუგამიდი და ეარფარინი.

ორგანიზმში წამლის შეყვანის ალგერნაგული გზები და „პირველი გაველის“ ეფექტი

კლინიკურ მედიცინაში ორგანიზმში წამლის სხვადასხვა გზით შეყვანას რამდენიმე მიზანი აქვს (ცხრილი 3-3) – მოხერხებულობა (მაგ., ორალური), მოქმედების ადგილზე მაქსიმალური კონცენტრაციის შექმნა და სისტემურ ცირკულაციაში მისი მინიმალურად გაღასკლა (მაგ., გოპიკური), წამლის აბსორბციის სიჩქარის გახანგრძლივება (მაგ., გრანსლერმული) და „პირველი გაველის“ ეფექტის თავიდან აცილება.

ღვიძლში „პირველი გაველის“ ეფექტის თავიდან აცილება შესაძლებელია ენისქვეშა გაბლევების და გრანსლერმული პრეპარატების გამოყენებით, აგრეთვე (შედარებით ნაკლებად) რექტული სუპოზიტორების დანიშვნით. ენისქვეშა აბსორბცია უზრუნველყოფს წამლის უშუალო მოხვედრას სისტემურ (და არა პორტულ) ვენებში. გრანსლერმულ გზასაც იგივე უპირატესობა აქვს. სწორი ნაწლავის ქვედა მესამედში სუპოზიტორიდან აბსორბირებული წამალი ხვდება სისხლძარღვებში. რომლებიც ქვემო ღრუ ვენას უერთდებიან, ამრიგად, ის გვერდს უვლის ღვიძლს. თუმცა, სუპოზიტორია შესაძლოა გადაადგილდეს სწორი ნაწლავის უფრო ზედა ნაწილისკენ, საიდანაც ენები უპირატესად ღვიძლისაკენ მიემართებიან, ამიგომ ითილება, რომ რექტულად მიღებული ღოზის მხოლოდ 50% არ ხვდება ღვიძლში.

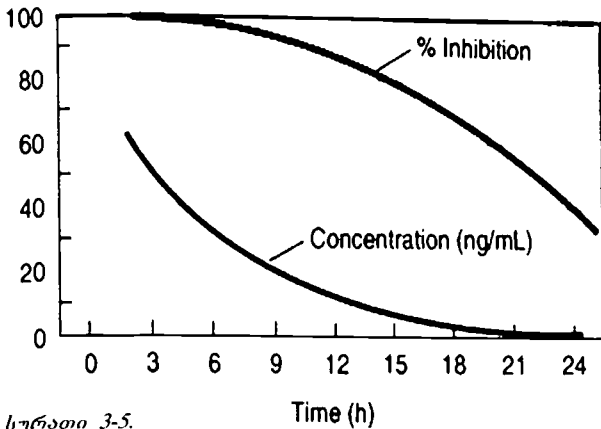
ინჰალაციური გზით ორგანიზმში შეყვანილი წამალი არ ექვემდებარება ღვიძლში „პირველი გაველის“ ეფექტს, თუმცა თვითონ ფილტვსაც შეეძლება შეასრულოს „პირველი გაველის“ ეფექტი, რადგან იგი ზრდის ორგანიზმიდან წამლის დაკარგვას ექსპირაციის, და შესაძლოა მეტაბოლიზმის გზით.

წამლის ეფექტის ხანგრძლივობა

ფარმაკოკინეტიკის (განხილული მოცემულ თავში) და ფარმაკოდინამიკის (განხილული მე-2 თავში; Holford & Sheiner, 1981) პრინციპების ცოდნა ღილ დახმარებას გვიწევს წამლის ეფექტის განვითარების სიჩქარისა და ხანგრძლივობის გაგებაში.

მეისიერი ეფექტები

უმარტივეს შემთხვევაში, წამლის ეფექტი პირდაპირკავშირშია პლაზმაში მის კონცენტრაციასთან, თუმცა ეს სრულიად არ ნიშნავს იმას, რომ წამლის ეფექტი უბრალოდ პარალელურია კონცენტრაციის ცვლილებისა დროში. წამლის კონცენტრაცია და ეფექტს შორის დამოკიდებულება არ არის საზოგადო (გაისხენიო E_{max} მოდელი, განხილული თავში 2), ამიგომ ჩვეულებრივ ეფექტი კონცენტრაციის ხაზოვანად პროპორციული ვერ იქნება. განვიხილოთ ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის (ACE) ინჰიბიტორის (მაგ., ენალაპრილის) ზეგავლენა პლაზ-



სურათი 3-5.

ანგიოტენზინ-გარდაამქმნელი ფერმენტის (ACE) ინჰიბიტორის კონცენტრაციის და ეფექტის ხანგრძლივობა. მაღი ხაზით აღნიშნულია ენალაპრილის კონცენტრაცია პლაზმაში (ნანოგრამი/ მლ) ერთჯერადი ორალური დოზის შემდეგ. ფერადი ხაზი კი უჩვენებს მისი სამიზნის, ACE-ის, ინჰიბირების ხარისხს (პროცენტებში). აღსანიშნავია კონცენტრაცია-დროის (ექსპონენციალურად დაქვეითებული) და ეფექტი-დროის (ხაზოვნად დაქვეითებული მის შუა ნაწილში) მრუდების განსხვავებული ფორმა.

მის ანგიოტენზინ-გარდაამქმნელ ფერმენტზე, ენალაპრილის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 3 სთ-ია. ენალაპრილის 10 მგ-ის ორალური მიღებიდან 3 სთ-ის შემდეგ პლაზმაში მისი კონცენტრაცია დაახლოებით 50 ნგ/მლ იქნება. პრეპარატი, ჩვეულებრივ, დღეში ერთხელ ინიშნება, ანუ მისი კონცენტრაციის პიკიდან მიღებათაშორის ინტერვალის ბოლომდე შეიძლება ნახევარდაშლის პერიოდი გადეს. ყოველი ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ ენალაპრილის კონცენტრაცია და ACE-ს დათრგუნვის ხარისხი მოცემულია სურათზე 3-5. ACE-ს დათრგუნვის ხარისხი E_{max} მოდელის მიხედვით გამოითვლება, სადაც E_{max} – ინჰიბირების მაქსიმალური ხარისხი 100%-ია, EC_{50} – დაახლოებით 1 ნგ/მლ.

აღსანიშნავია, რომ პლაზმაში ენალაპრილის კონცენტრაციული პიკის შემდეგ, პირველ 12 სთ-ში (ნახევარდაშლის 4 პერიოდი) სისხლში კონცენტრაცია 16-ჯერ მცირდება, ეფექტი (ACE-ს დათრგუნვა) კი მხოლოდ 20%-ით, რადგან ამ პერიოდის განმავლობაში ენალაპრილის კონცენტრაცია, EC_{50} -სთან შედარებით, იმდენად მაღალია, რომ მისი ეფექტი თითქმის უცვლელია. 24 საათის შემდეგ კი ACE ჯერ კიდევ 33%-ით არის ინჰიბირებული. ეს ხსნის იმ ფაქტს, თუ რაგომ შეიძლება ზოგიერთი ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე წამლის დანიშვნა დღეში ერთხელ, მისი ეფექტის შენარჩუნებით მთელი დღის განმავლობაში. ამ ფაქტის ამხსნელ ძირითად ფაქტორს მაღალი საწყისი კონცენტრაცია (EC_{50} -თან მიმართებაში) წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ 24 სთ-ის შემდეგ პლაზმაში ენალაპრილის კონცენტრაცია 1%-ზე დაბალია, იგი EC_{50} -ის ნახევარს შეადგენს. ეს მოვლენა ძალიან ხშირია ფერმენტებზე მოქმედი (მაგ., ACE ინჰიბიტორები), ან რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტების (მაგ., პროპრანოლოლი) შემთხვევაში.

როდესაც წამლის კონცენტრაციის დიაპაზონი EC_{50} -ის მეოთხედსა და ოთხჯერ EC_{50} -ს შორის მერყეობს, ეფექტის დრო ხაზოვან ფუნქციას წარმოადგენს – ყოველ ნახევარდაშლის პერიოდში ეფექტის 13% იკარგება. EC_{50} -ის მეოთხედზე დაბალი კონცენტრაციის პირობებში ეფექტი ხდება კონცენტრაციის

თითქმის პირდაპირპროპორციული და ეფექტის ხანგრძლივობა კონცენტრაციის ექსპონენციალურ დაქვეითებას შეესაბამება. ამიტომ „წამლის ეფექტის ნახევარდაშლის პერიოდი“ კონცეფციას მხოლოდ EC_{50} -ზე დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში აქვს რაიმე მნიშვნელობა.

დაყოვნებული ეფექტები

უმრავლეს შემთხვევაში, წამლის ეფექტის ინტენსივობის ცვლილება ჩამორჩება პლაზმაში მისი კონცენტრაციის მერყეობას, რაც პლაზმიდან მოქმედების ადგილამდე წამლის მატანისათვის საჭირო დროის მონაკვეთით შეიძლება განისაზღვრობოდეს. დისტრიბუციით განპირობებული წამლის ეფექტის დაყოვნება ფარმაკოკინეტიკურ ფენომენს წარმოადგენს და რამდენიმე წუთით შემოიფარგლება. წამლის ეფექტის ამ სახის დავიანებას შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე (CNS) მოქმედი ისეთი პრეპარატის სწრაფი ინტრავენური ინექციისას, როგორც არის თიოპენტალი.

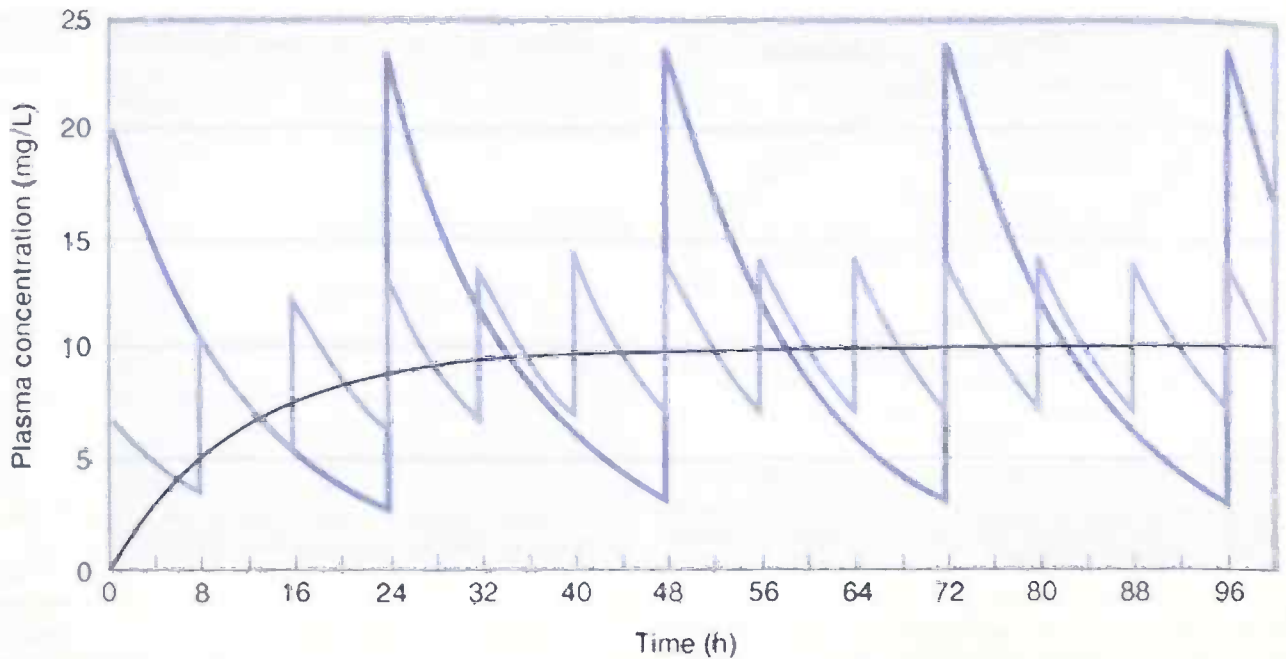
წამლის მოქმედების მექანიზმში მონაწილე ფიზიოლოგიური ნივთიერებების განახლების ნელი ტემპი ხშირად გვევლინება ეფექტების რამდენიმე საათით (ან დღით) დაყოვნების მიზეზად. მაგ., ანტიკოაგულანტი ვარფარინი აინჰიბირებს ვიტამინ K ეპოქსიდაზას ლეიქში. ვარფარინის ეს მოქმედება სწრაფია, ფერმენტის ინჰიბირება კი დამოკიდებულია ვარფარინის კონცენტრაციაზე პლაზმაში. ვარფარინის კლასიკური ეფექტი, პროთრომბინის დროის შემცირება, შედეგად ფაქტორების პროთრომბინული კომპლექსის კონცენტრაციის შემცირებით არის განპირობებული. ვიტამინ K ეპოქსიდაზას ინჰიბირება ამცირებს შედეგების ამ ფაქტორების სინთეზს, მაგრამ თვით კომპლექსის ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი აქვს (დაახლოებით 14 სთ), ამიტომ სწორედ ამ ფაქტორზეა დამოკიდებული, თუ რა დრო დასჭირდება შედეგების ფაქტორების ახალი სტაციონარული კონცენტრაციის შექმნასა და წამლის ეფექტის გაძლიერებას.

კუმულაციური ეფექტები

წამლის ზოგიერთი ეფექტი მის კუმულაციურ მოქმედებაზე დამოკიდებულია. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების (მაგ., გენტამიცინი) გოქსიკური ზეგავლენა თირკმლებზე უფრო მეტად უწყვეტი ინფუზიისათვის არის დამახასიათებელი (დოზირების ხანგრძლივებით რეკომენდირებული). თირკმლების ქერქოვან შრეში ამინოგლიკოზიდის დაგროვება ამ ორგანოს დაზიანებას იწვევს. მაშინაც კი, როდესაც დოზირების ორივე სქემა პლაზმაში ერთი და იგივე სტაციონარული კონცენტრაციის იძლევა, კონცენტრაციის პიკი გაცილებით მაღალია ამინოგლიკოზიდების ხანგრძლივებით გამოყენებისას, ამიტომ თირკმლების ქერქოვან წამლის მიტაცების მექანიზმების გავრცელებას აქვს ადგილი, რაც ამცირებს ამინოგლიკოზიდების დაგროვებას. ამინოგლიკოზიდის გოქსიკურობის წინასწარ განსაზღვრა მისი კონცენტრაციის ცვლილებებისა და უკუმიტაცების გაჯერებადი მექანიზმების ხასიათის მიხედვით არის შესაძლებელი.

სიმსივნის სამკურნალო მრავალი საშუალების ეფექტი კუმულაციური მოქმედების შედეგია – მაგ., ღნმ-თან წამლის შეკავშირების ხარისხი წამლის კონცენტრაციის პროპორციულია და ჩვეულებრივ, შეუქცევადია. ამიტომ, სიმსივნის ზრდამდე ზეგავლენა წამლის კუმულაციური მოქმედების შედეგია.

კუმულაციური ეფექტის გამოვლა, კერძოდ, კონცენტრაცია-დროის მრუდის ქვეშ არსებული ფართობის (AUC) მიხედვით, მკურნალობის ინდივიდუალიზაციის საშუალებას იძლევა.



სურათი 3-6.

ლოზირების სისხირესა და მაქსიმალურ და მინიმალურ პლაზმურ კონცენტრაციებს შორის ურთიერთ-დამოკიდებულება. როდესაც თეოფილინის სასურველი სტაციონარული კონცენტრაცია პლაზმაში არის 10 მგ/ლ. მუქი ხაზით (მუქი შავი) მოცემულია პლაზმაში კონცენტრაციის გლუვი ზრდა ინტრავენური ინფუზიის დროს (ინფუზიის სიჩქარე 28 მგ/სთ); ღია ფერით აღნიშნულია კონცენტრაციის ზრდა ლოზირების რეკომენდირებული 224 მგ-ის 8 სთ-ში ერთხელ; მუქი ფერი კი უჩვენებს 672 მგ-ის 24 სთ-ში ერთხელ მიღებისას განვითარებულ კონცენტრაციას. საშივე შემთხვევაში პლაზმაში საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის 10 მგ/ლ-ის გოლია.

სამიზნე კონსენტრაციასთან მისაახლოვებელი რაციონალური ლოზირების რეჟიმის გეგმვა

ლოზირების რაციონალური რეჟიმი ეფუძნება მოსაზრებას, რომ არსებობს სამიზნე კონცენტრაცია, რომელმაც უნდა გამოიწვიოს სასურველი თერაპიული ეფექტები. ლოზირების რეჟიმის ინდივიდუალიზაციის მიზნით, სამიზნე კონცენტრაციის ძიება შესაძლებელია ღოზა-კონცენტრაციის დამოკიდებულების განსაზღვრული ფარმაკოკინეტიკური ფაქტორების გათვალისწინებით. ცხრილში 3-1 წარმოდგენილია პაციენტთა ეფექტური მკურნალობისათვის საჭირო ეფექტური კონცენტრაციების დიაპაზონი. ზოგადად, საწყისი სამიზნე კონცენტრაციის შერჩევა ამ დიაპაზონის ქვედა ზღვარიდან იწყება. ზოგ შემთხვევაში სამიზნე კონცენტრაციის შერჩევაზე შესაძლოა სპეციფიკურმა თერაპიულმა მიზანმა იქონიოს გავლენა, მაგ., წინაგულთან ფიბრილაციის კონტროლისათვის დიგოქსინის სამიზნე კონცენტრაცია ხშირად გოლია 2 ნგ/მლ, იმავე პრეპარატით გულის უკმარისობის ალექვატური მართვა კი 1 ნგ/მლ-ითაც არის შესაძლებელი.

შემანარჩუნებელი ღოზა

უმრავლეს კლინიკურ სიტუაციაში წამლის ლოზირების რეჟიმის შერჩევის მიზანია ორგანიზმში სტაციონარული კონცენტრაციის შენარჩუნება, ანუ, ყოველი ახალი მიღებით უნდა მოხდეს წინა მიღებიდან ელიმინირებული რაოდენობის ჩანაცვლება. ამრიგად, შესატყვისი შემანარჩუნებელი ღოზის გამოთვლა მკურნალობის ძირითად ამოცანას წარმოადგენს. მკურ-

ნალობის რაციონალური რეჟიმის აგებისას, სტაციონარული კონცენტრაციის გამოსათვლელი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრი კლირენსია. სტაციონარული კონცენტრაციის პირობებში, ლოზირების სიჩქარე („მეცეანის სიჩქარე“) ელიმინაციის სიჩქარის („გამოყოფის სიჩქარე“) გოლი უნდა იყოს. განგოლებაში (4) კონცენტრაციის (C) ჩანაცვლება სამიზნე კონცენტრაციით (TC) შემანარჩუნებელი ღოზის სიჩქარის განსაზღვრის საშუალებას მოგვცემს:

$$\text{ლოზირების სიჩქარე}_{ss} = \text{ელიმინაციის სიჩქარე}_{ss} = CL \times TC \quad (9)$$

ამრიგად, თუ ცნობილია სამიზნე კონცენტრაცია, პაციენტისათვის ლოზირების სიჩქარის ძირითადი განსაზღვრელი კლირენსია. თუკი წამლის ორგანიზმში მეცეანა ხდება იმ გზით, რომლითაც მისი ბიოშეღწევადობა 100%-ზე ნაკლებია, მაშინ საჭიროა განგოლებით (9) გამოთვლილი ლოზირების სიჩქარის მოდიფიცირება. წამლის ორალურად მიღებისას:

$$\text{ლოზირების სიჩქარე}_{po} = \frac{\text{ლოზირების სიჩქარე}}{F_{\text{დო}}} \quad (10)$$

ხანგამოშვებითი ლოზირების რეჟიმისათვის შემანარჩუნებელი ღოზა შეძლეგნაირად გამოითვლება:

$$\text{შემანარჩუნებელი ღოზა} = \text{ლოზირების სიჩქარე} \times \text{ლოზირების ინტერვალი} \quad (11)$$

(იხ. მაგალითი: შემანარჩუნებელი ღოზის გამოთვლა)

საყურადღებოა, რომ უწყვეტი ინფუზიის დროს განვითარებული სტაციონარული კონცენტრაცია, ან ღებირების ხანგამოწეებითი რეჟიმით მიღწეული *საშუალო* კონცენტრაცია მხოლოდ კლირენსზეა დამოკიდებული. განაწილების მოცულობისა და ნახევარდაშლის პერიოდის ცოდნა საჭირო არ არის მისაღწეული პლაზმური საშუალო კონცენტრაციის განსაზღვრავად ღებირების მოცემულ სიქარეზე ან ღებირების სიქარის გამოსათვლელად სასურველი სამიზნე კონცენტრაციის მისაღწევად. სურათი 3-6 უჩვენებს, რომ ღებირების სხვადასხვა ინტერვალებით კონცენტრაციის დროის მრუდებს ექნებათ განსხვავებული მაქსიმალური და მინიმალური მნიშვნელობები, მიუხედავად იმისა, რომ საშუალო დონე ყოველთვის იქნება 10 მგ/ლ.

ღებირების სიქარისა და საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის განსაზღვრა, რომელთა გამოთვლაც კლირენსის მეშვეობით ხდება, სპეციფიკურ ფარმაცოქინეტიკურ მოდელებზე არ არის დამოკიდებული. ამისაგან განსხვავებით, მაქსიმალური და მინიმალური სტაციონარული კონცენტრაციების განსაზღვრა ფარმაცოქინეტიკური მოდელების სპეციფიკის გათვალისწინებით ხორციელდება. კუმულაციის ფაქტორი (განგოლება [7]) გულისხმობს წამლის განაწილებისა და ელემინაციის ერთსაკმნიან მოდელს (სურათი 3-2B). ამ შემთხვევაში კონცენტრაციის პიკის გამსაზღვრისა და შეგებულება, რომ აბსორბციის სიქარე, ელემინაციის სიქარეზე, გაცილებით უფრო მაღალია. კლასიკურ სიტუაციაში საყურადღებო მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციების გამოსათვლელად ეს დამებები ჩვეულებრივ მისაღებია.

დამგებირთავი ღებ

ზოგიერთ კლასიკურ სიტუაციაში სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების დროს გადამწევი მნიშვნელობა აქვს, მაგ., ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე წამლების შემთხვევაში. ამ შემთხვევაში წამალი შესაძლოა დამგებირთავი ღებით დაინიშნოს, რაც პლაზმაში სამიზნე კონცენტრაციის

სწრაფად განვითარების საშუალებას იძლევა. თეორიულად, საჭიროა გამოითვლოს მხოლოდ დამგებირთავი ღების რაოდენობა და არა შეყვანის სიქარე, რაც პირველი აპროქსიმაციისათვის საკმარისია. განაწილების მოცულობა პროპორციულია ფაქტორის წარმოადგენს, რომელიც აკუმირებს ორგანიზმში არსებული წამლის საერთო რაოდენობასა და პლაზმაში მის კონცენტრაციას (C_p); თუ დამგებირთავი ღებ სამიზნე კონცენტრაციის შექმნის საშუალებას იძლევა, მაშინ, განგოლებიდან (1) გამომდინარე:

დამგებირთავი ღებ = ორგანიზმში წამლის ის რაოდენობა, რომელიც დამგებირთავი ღების გამოყენებისთანავე შედის ორგანიზმში =

$$= V_d \times TC \quad (12)$$

ხადაც V_d – განაწილების მოცულობაა, TC – სამიზნე კონცენტრაცია თეოფილის მოყვანილ მაგალითის მიხედვით დამგებირთავი ღებ გოლია 350 მგ (35 ლ X 10 მგ/ლ) 70 კგ-იანი ადამიანისთვის. წამალია უმრავლესობის დამგებირთავი ღებ მხოლოდ ერთჯერადად გამოიყენება, ორგანიზმში წამლის შეყვანის ამა თუ იმ არჩეული გზით.

ამ მომენტამდე ჩვენ არ ვითვალისწინებდით იმ ფაქტს, რომ ზოგიერთ წამალს გაცილებით უფრო რთული, მრავალსაკმნიანი ფარმაცოქინეტიკა ახასიათებს. მაგ., სურათზე 3-2 გამოსახული განაწილების ორსაკმნიანი მოდელები. უმრავლეს შემთხვევაში ეს გამარტივება გამართლებულია. თუმცა, ზოგიერთ შემთხვევაში დაუმუშავებელია განაწილების ფაზის იგნორირება, განსაკუთრებით დამგებირთავი ღების გათვალისწინება. თუ აბსორბციის სიქარე აჭარბებს განაწილების სიქარეს (მაგ., ინტრავენური ბოლუს-ინექციის შემთხვევაში), მაშინ დამგებირთავი ღების შესაბამისი პლაზმისმიერი კონცენტრაცია (გამოთვლილი განაწი-

მაგალითი: მემანარქენიკალი ღების გამოთვლა

ბრონქული ასთმის მწვავე ეპიზოდის მოსახსნელად სასურველია, რომ პლაზმაში თეოფილის სამიზნე კონცენტრაცია იყოს 10 მგ/ლ-ის გოლი. თუ პაციენტი არ არის მწვეელი და სხვაფრთხი ჯანმრთელია, შეგვიძლია გამოვიყენოთ კლარენსის საშუალო არითმეტიკული, რაც მოცემულია ცხრილში 3-1, ანუ, 2.8 ლ/სთ/70 კგ. რამდენადაც წამლის შეყვანა ინტრავენური ინფუზიის გზით ხორციელდება, $F = 1$, ამიტომ

ღებირების სიქარე = $CL \times TC$ (სამიზნე კონცენტრაცია)

$$= 2.8 \text{ ლ/სთ/70 კგ} \times 10 \text{ მგ/ლ}$$

$$= 28 \text{ მგ/სთ/70 კგ}$$

ამრიგად, ამ პაციენტში ინფუზიის მართებული სიქარე იქნება 28 მგ/სთ/70 კგ.

ასთმის შეტევის მოხსნის შემდეგ შესაძლოა კლარენსის უნდოვს პლაზმაში კონცენტრაციის ამ დონის შენარჩუნება ორალური თეოფილისით, რომელიც შეიძლება დაინიშნოს ყოველ 12 საათში სუბგანგიის ნელა გამომართვის უფლებები გაბლებების გამოყენებით, რაც ღებირების თვალსაზრისით, მიახლოებული იქნება უწყვეტ ინტრა-

ვენურ ინფუზიასთან. ცხრილის 3-1 მიხედვით, თეოფილის ორალური ბიოშელწევადობა – $F_{\text{ორალური}}$ არის 0.96. 12 საათიანი ღებირების ინტერვალის შემთხვევაში, შემანარჩენი ბელი ღებ გოლი იქნება:

$$\begin{aligned} \text{შემანარჩ. ღებ} &= \frac{\text{ღებირების სიქარე}}{F} \times \text{ღებ. ინტერვ.} \\ &= \frac{28 \text{ მგ/სთ}}{0.96} \times 12 \text{ სთ} \\ &= 350 \text{ მგ} \end{aligned}$$

ამ გამოთვლების შემდეგ დაინიშნება იდეალურ დოზასთან, 350 მგ-თან, მიახლოებული ღებ გაბლებების ან კაფსულის სახით 12 საათიანი ინტერვალებით. 8 საათში ერთხელ დაინიშნის შემთხვევაში იდეალური ღებ 233 მგ-ის გოლი იქნება; წამლის დღეში ერთხელ დაინიშნისას ღებ იქნება 700 მგ. პრაქტიკულად, F იხე ახლოა 1-თან, რომ შესაძლოა მისი უგულებელყოფა.

ილების საეარულო მოცულობის მიხედვით) თავდაპირველად შესაძლოა სასურველ კონცენტრაციაზე გაცილებით მაღალი აღმოჩნდეს და ძლიერი გოქიკურობაც კი გამოიწვიოს, თუმცა მხოლოდ მცირეხანაურად, ეს ძალზე მნიშვნელოვანია, მაგ., ლილო-კანის მსგავსი ანგიარიითული პრეპარატების გამოყენებისას, რადგან ამ შემთხვევაში მაღალია დაუყოვნებელი გოქიკური რეაქციის რისკი. ამრიგად, ზოგჯერ, დამგვირთავე ღოზის რაოდენობის სწორად გამოთვლის შემთხვევაშიც კი, ორგანიზმში წამლის შეყვანის სიჩქარეს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება. პრაქტიკული თეალსაზრისით, ინგრავენური გზით წამლის შეყვანის დროს, ჭარბი კონცენტრაციის განვითარების თავიდან აცილების მიზნით, თითქმის ყოველთვის უპირანია ნელი ინექციის (წუთების განმავლობაში და არა წამების) განსორციელება. განაწილების ფაზის დროს, პლაზმაში მაღალი კონცენტრაციის განვითარების თავიდან აცილების მიზნით, თეოფილინის ინგრავენური ინექციის დრო არ უნდა იყოს 20 წუთზე ნაკლები.

წამლის ხანგამოშეებითი ღოზირების რეჟიმის შემთხვევაში, განტოლების (12) მიხედვით გამოთვლილი დამგვირთავე ღოზა პლაზმაში იმ საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების საშუალებას იძლევა, რომელიც სტაციონარული კონცენტრაციის პიკურ მნიშვნელობას არ შეესაბამება (სურათი 3-6). სტაციონარული კონცენტრაციის პიკის მისაღწევად, დამგვირთავე ღოზა უნდა გამოითვლოს შემდეგი განტოლებით (13):

$$\text{დამგვირთავე ღოზა} = \text{შემანარჩუნებელი ღოზა} \times \text{კუმულაციის ფაქტორი} \quad (13)$$

წამლების თერაპიული მონიტორირება:

ფარმაკოკინეტიკისა და

ფარმაკოდინამიკის შედარება

შემოთ განხილული ძირითადი პრინციპების ცოდნა კლინიკურ პრაქტიკაში წამლის კონცენტრაციის ცვალებადობით განპირობებული შედეგების ინტერპრეტირებაში გვეხმარება, რაც სამ ფარმაკოკინეტიკურ (აბსორბცია, კლირენსი და განაწილების მოცულობა და მათგან წარმოებული – ნახევარდაშლის პერიოდი) და ორ ფარმაკოდინამიკურ (მაქსიმალური ეფექტი, რომელიც შესაძლებელია მიღწეულ იქნას სამხრე ქსოვილში და წამლის მიმართ ქსოვილის მგრძნობელობა) მაჩვენებლებზე დაყრდნობით ხორციელდება. ხშირად, სხვადასხვა დაავადების ფონზე ამ პარამეტრების ცვლილებებს აქვს ადგილი. ამ

შემთხვევაში, ინდივიდუალური პაციენტისათვის ღოზის სწორად შერჩევის მიზნით, ძალზე მნიშვნელოვანია დაავადების გეგავლების წინასწარ განსაზღვრა ამა თუ იმ ფარმაკოკინეტიკურ პარამეტრზე (იხ. სამხრე კონცენტრაციის სტრაგეგია).

ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლები

აბსორბცია

წამლის ორგანიზმში შესული რაოდენობა დამოკიდებულია პაციენტის მიერ ღოზირების რეჟიმის სწორად შესრულებაზე, აგრეთვე შეყვანის ადგილიდან წამლის სისხლში გადანის სიჩქარესა და ხარისხზე.

ღოზის ჭარბად ან ნაკლებად მიღება პაციენტის მიერ ღოზირების რეჟიმის შესრულებლობაზე მითითებს, რისი გადამოწმებაც შესაძლებელია პლაზმაში წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრით. ღოზირების რეჟიმის დარღვევის შემთხვევაში პლაზმაში წამლის კონცენტრაციის მოსალოდნელისაგან შეკვეთრად განსხვავებული მონაცემი შეიმჩნევა. პაციენტის მიერ ექიმის დანიშნულების აღექვავურად შესრულების შემთხვევაში პლაზმაში დაბალი კონცენტრაციის მიზეზი შესაძლოა იყოს წერმელ ნაწილაკებში წამლის აბსორბციის დარღვევა. ბიომედიკალური განსხვავებული მაჩვენებლები აქვთ კონკრეტული წამლის სხვადასხვა ფარმაკეტიკულ ფორმის, ხშირად, განსხვავებული ბიომედიკალური მიზეზად აბსორბციის პროცესში წამლის მეტაბოლიზმი გვევლინება.

კლირენსი

წამლის კლირენსზე დიდ გავლენას ახდენს თირკმელების, ლეიძლის ან გულის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევები. კრეატინინის კლირენსი თირკმელების ფუნქციის რაოდენობრივი მაჩვენებელია. მეორე მხრივ, ხშირად, გულის, თირკმელებისა თუ ლეიძლის ფუნქციური უკმარისობის დადგენაში, კლინიკურ ნიშნებსა და ლაბორატორიულ ანალიზებთან შედარებით, უფრო მეტად წამლის კლირენსის გამოთვლა გვეხმარება. მაგ., თირკმელების ფუნქციის სწრაფად ცვლილების პირობებში, გლომერულური ფილტრაციის მაჩვენებლად შესაძლოა ამინოგლიკომიდური ანგიბიოტიკების კლირენსი უფრო ინფორმატიული იყოს, ვიდრე შრატში კრეატინინის დონე.

ლეიძლის დაავადებების დროს ადგილი აქვს მრავალი წამლის კლირენსის შემცირებას და მათი ნახევარდაშლის პერიოდის გახანგრძლივებას, თუმცა, შესაძლოა ლეიძლის იგივე

სტრაგეგია: სამიზნე კონცენტრაცია

ფარმაკოკინეტიკისა და ფარმაკოდინამიკის ერთმანეთთან დაკავშირებაში წამლის კონცენტრაციის გადამწყვეტი როლის აღიარებას თავისთავად მიყვავობს სამიზნე კონცენტრაციის სტრაგეგიაზე. გარკვეული ხარისხის თერაპიული ეფექტის მისაღწევად საჭირო კონცენტრაციის წინასწარ განსაზღვრისათვის ფარმაკოკინეტიკური პრინციპები გამოიყენება. სამიზნე კონცენტრაციის ამ გზით გამოანგარიშება პაციენტისათვის შესაბამისი ღოზირების რეჟიმის შერჩევას ემსახურება. სამიზნე კონცენტრაციის სტრაგეგია ინდივიდუალური ღოზის ოპტიმიზაციის პროცესია, რომელიც ისეთ შეფასებად სურთავს პასუხს ყრდნობა, როგორცაა წამლის კონცენტრაცია:

1. შერჩევის სამიზნე კონცენტრაცია – TC.

2. განისაზღვროს განაწილების მოცულობა (V_d) და კლირენსი (CL) სტანდარტული პოპულაციის მონაცემების (მაგ. ცხრილი 3-1) მიხედვით და იმ ფაქტორთა გათვალისწინებით, როგორცაა სხეულის წონა და თირკმელების ფუნქცია.

3. გამოითვალოს დამგვირთავე ან შემანარჩუნებელი ღოზა, რაც გამოითვლება TC, V_d , და CL მიხედვით.

4. განისაზღვროს წამლის კონცენტრაცია და შეფასდეს პაციენტის საპასუხო რეაქცია.

5. განისაზღვრული კონცენტრაციის მიხედვით გადაიხედოს V_d –სა და/ან CL –ის მაჩვენებლები.

6. გაიმეორეთ მე-3 – 5 საფეხურები, რათა მოხდეს წინასწარ განსაზღვრული ღოზისა და TC-ის შესაბამისობაში მოყვანა.

დაავადების დროს ლეიქემიის ელიმინირებადი სხვა წამლის კლირენსის და ნახევარდაშლის პერიოდი არ შეიცვალის. ეს აქტუალურია იმ შემთხვევაში, როდესაც პაციენტს დაავადებები ერთდროულად არ მოქმედებენ ლეიქემიის მინერალური კლირენსზე. ჯერჯერობით არ არსებობს ლეიქემიის მინერალური კლირენსის ფუნქციური მდგომარეობის ისეთი სარწმუნო მარკერი, რომელიც წამლის ლეიქემიისმიერი კლირენსის მონიტორინგის ეფექტურობის წინასწარ განსაზღვრებაში მოგვეხმარებოდეს. განსხვავებით კრეატინინის კლირენსისაგან, რომელიც წამლის თირკმლისმიერი კლირენსის სარწმუნო მარკერია.

განაწილების მოცულობა

განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა გამოხატავს ქსოვილებთან წამლის შეკავშირების წონასწორობას, რის გამოც იგი პლაზმაში წამლის კონცენტრაცია მცირდება. მაშინ წარმოსახვითი მოცულობა იზრდება, ან პირიქით პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალი უნარის შემთხვევაში, წამლის კონცენტრაცია პლაზმაში მაღალია, წარმოსახვითი მოცულობა კი დაბალი. ქსოვილებთან ან პლაზმის ცილებთან შეკავშირების უნარის ცვლილებები გავლენას ახდენს წამლის განაწილების წარმოსახვითი მოცულობაზე, რომელიც პლაზმაში წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრის შედეგების მიხედვით გამოითვლება. ხანდაზმულებს, რომლებსაც კენიების მასის განსაზღვრა ადვილად შეუძლიათ, შეეძინება აქტიური დიფუზიონის (რომელიც კენიების ცილებს უკავშირდება) განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა. ჰარბი წონის მქონე პაციენტებში განაწილების მოცულობის შეფასების გადაჭარბებას აქვს ადგილი, თუ ამ პარამეტრის გამოთვლა სხეულის წონის მიხედვით ხდება, წამალი კი ცხიმოვან ქსოვილში იქნება შეგროვებული, მაგ., ლიგანდის საერთო სიძლიერის განაწილების მოცულობა ორგანიზმის საერთო სიძლიერის მოცულობის გოლფასია. ცხიმოვანი ქსოვილი სხვა ქსოვილების ექვივალენტურ რაოდენობა წყალს შეიცავს, ამიტომ ჰარბი წონის მქონე პაციენტებშიც კი, ლიგანდის საერთო წარმოსახვითი მოცულობა სხეულის წონის პროპორციულია.

ორგანიზმში სიძლიერის დაგროვება (შეშუპება, ასციტი, პლევრული გამონადენი) მნიშვნელოვნად ზრდის ისეთი ძალიან დაბალი განაწილების მოცულობის მქონე პარამეტრის წამლის განაწილების წარმოსახვითი მოცულობას, როგორიცაა ვენტილაციონი.

ნახევარდაშლის პერიოდი

კლირენსი და ნახევარდაშლის პერიოდი განსხვავებული მაჩვენებლებია და ამ განსხვავების ცოდნა დიდი მნიშვნელობა აქვს წამლის დოზირების დაგეგმვის შედეგების შესაფასებლად. ლეიქემიის დაავადების დროს, ლეიქემიის ნახევარდაშლის პერიოდი ასაკთან ერთად იზრდება. აღმოჩნდა, რომ ასაკთან ერთად ლეიქემიის კლირენსი კი არ იცვლება, არამედ იცვლება მისი განაწილების მოცულობა, რაც პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდის გაზრდას განაპირობებს. წამლის ელიმინაციაში მონაწილე მეტაბოლური პროცესები კი დროში თითქმის მუდმივია.

ფარმაკოდინამიკური მაჩვენებლები

მაქსიმალური ეფექტი

ნებისმიერ ფარმაკოლოგიურ საპასუხო რეაქციას ახასიათებს მაქსიმალური მნიშვნელობა – მაქსიმალური ეფექტი (E_{max}). წამლის კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად ხდება იმ

წერტილის მიღწევა, რომლის შემთხვევაში კონცენტრაციის მომატებას ფარმაკოლოგიური პასუხის გაზრდა აღარ მოჰყვება.

თუ წამლის დოზის გაზრდა იწვევს პაციენტის კლინიკური ეფექტის გაუმჯობესებას, საფარაულოა, რომ მაქსიმალური ეფექტი უკვე მიღწეულია. მაქსიმალური ეფექტის მცირების ცოდნა მნიშვნელოვანია დოზის უეფექტო მომატებისა და თანამხლები ტოქსიკურობის განვითარების რისკის თავიდან ასაცილებლად.

მგრძნობელობა

წამლის კონცენტრაციის მიმართ სამიზნე ორგანოს მგრძნობელობა იმ კონცენტრაციით გამოიხატება, რომელიც საჭიროა მაქსიმალური ეფექტის 50%-ის გოლი საპასუხო რეაქციის განვითარებისათვის (EC_{50}). წამლის მიმართ მგრძნობელობის დაქვეითებით განპირობებულ საპასუხო რეაქციის შესახებ მსჯელობა შესაძლებელია იმ პაციენტის სისხლში წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრით, რომლის მდგომარეობაც არ უმჯობესდება. წამლის მიმართ მგრძნობელობის დაქვეითების მიზეზი შესაძლოა იყოს ფიზიოლოგიური დარღვევა (მაგ., პირველი კალდის აბსორბირება დიფუზიონის რეაქციისა) ან წამლის მოხერხებულის ანგარიშში (მაგ., კალციუმის არსების ბლოკატორები იწვევენ დიფუზიონის ინტერპოლური ეფექტის შესუსტებას).

წამლის მიმართ მგრძნობელობის მომატება ჩვეულებრივ, მცირე ან საშუალო დოზაზე გადაჭარბებული საპასუხო რეაქციით ვლინდება. მგრძნობელობის მომატების ფარმაკოდინამიკური ბუნება წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრით დასტურდება, რომელიც ეფექტურობის გაცილებით უფრო დაბალია ვიდრე მის მიერ განპირობებული ეფექტი.

წამლის კონცენტრაციის მაჩვენებლების ინტერპრეტაცია

კლირენსი

კლირენსი წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრული ეფექტზე მნიშვნელოვანი ფაქტორია. კლირენსზე სამი ფაქტორი ახდენს გავლენას: წამლის დოზა, ორგანიზმის სისხლში მონარაგება და მაქსიმალური ორგანიზმის (ლეიქემია და თირკმელების) ფუნქციური მდგომარეობა. ამიტომ წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრის შედეგად მიღებული მონაცემების მიხედვით კლირენსის გამოთვლისას აუცილებელია თითოეულ იმ ფაქტორის გათვალისწინება. უნდა გვეხსოვდეს აგრეთვე, რომ ცილებთან შეკავშირების ხარისხის ცვლილებამ შესაძლოა მცდარი აზრი შეგვიქმნას, თითქოსდა კლირენსის ცვლილებებიან გავლენას იქონიებს. მაშინ, როდესაც ფაქტორად წამლის ელიმინაცია არც კი დარღვეულა (იხ. პლაზმის ცილებთან შეკავშირება: მნიშვნელოვანია თუ არა ეს?). წამლის ცილებთან შეკავშირებაზე გავლენას ახდენენ შემდეგი ფაქტორები:

(1) ალბუმინების კონცენტრაცია: ისეთი წამლები, როგორიცაა ფენიტოინი, სალიცილის მკურნალობის საწარმოები და დიფენჰიდრამინი, მჭიდროდ შეკავშირდებიან პლაზმის ცილებს. მრავალი დაავადების დროს ადგილი აქვს ალბუმინის დონის დაქვეითებას, რაც იწვევს წამლის საერთო კონცენტრაციის შემცირებას.

(2) ალბუმინ-მკურნალობის გლიკოპროტეინის კონცენტრაცია: ალბუმინ-მკურნალობის გლიკოპროტეინი პლაზმის მნიშვნელოვანი ცილაა, რომელიც იკავშირებს ისეთ წამლებს, როგორიცაა ქინოლონი, ლიდოკაინი და პროპრანოლოლი. მკურნალობის ანთებითი დაავადებების დროს ალბუმინ-მკურნალობის გლიკოპროტეინის შემცველობა იზრდება, რაც პლაზმაში შემთავსებული პრეპარატების საერთო კონცენტრაციის მცირე ცვლილებებს იწვევს. იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც მათი ელიმინაცია შეუცვლელი რჩება.

პლაგმის ცილებთან შეკავშირება: მნიშვნელოვანია თუ არა ეს?

პლაგმის ცილებთან წამლის შეკავშირების უნარი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს წამლის ფარმაკოკინეტიკაში. ფარმაკოკინეტიკა და წამალმომზადების ურთიერთქმედებაში. თუმცა, კლინიკურად სარწმუნო მონაცემები წამლების პლაგმის ცილებთან შეკავშირების ზეგავლენის შესახებ მათი დისპოზიციაზე, ან მათი მიერ გამოვლენილ ეფექტებზე არ მოიპოვება (Benet & Hoener 2002). თეორიულად, პლაგმის ცილასთან კავშირიდან წამლის დისოცირების შედეგად აღდგომი უნდა ჰქონდეს წამლის შეკავშირებული ფრაქციის კონცენტრაციის გაზრდას, რაც გამოიწვევს წამლის ეფექტის გაძლიერებას და შესაძლოა, გოქსიკურობასაც. სამწუხაროდ, ეს მარტივი თეორია მართებულია მხოლოდ *in vitro* შემთხვევაში და არ ვრცელდება მთლიან ორგანიზმზე, რომელიც შეკავშირებული წამლის ელიმინაციის უნარის მქონე ღია სისტემას წარმოადგენს.

ერთი მხრივ, ერთი შეხედვით ითითვლება შეკავშირებული ფრაქციის მკვეთრი ცვლილებისას – 1%-დან 10%-მდე, ორგანიზმში წამლის შეკავშირებული საერთო მარაგის მხოლოდ 5%-ზე ნაკლები თავისუფლდება, რადგან ისეთი პრეპარატის შემთხვევაშიც კი როგორც არის ვარფარინის, ორგანიზმში

პლაგმის ცილებთან წამლის საერთო რაოდენობის მხოლოდ ერთი მესამედზე ნაკლებია შეკავშირებული. ცილებისაგან გამონთავისუფლებული წამალი ორგანიზმში განაწილების მოცულობის მიხედვით ვრცელდება, ამიტომ წამლის შეკავშირებული ფრაქციის 5%-ით გაზრდა ფარმაკოლოგიურად აქტიური წამლის ეფექტური კონცენტრაციის 5%-ით მომატებას გამოიწვევს.

მეორე მხრივ, პლაგმაში შეკავშირებული წამლის კონცენტრაციის მომატებისას იზრდება ელიმინაციის სიჩქარე (თუ არ იცვლება წამლის შეკავშირებული ფრაქციის კლირენსი) და ნახევარდაშლის ოთხი პერიოდის შემდეგ წამლის შეკავშირებული ფრაქცია საწყის სტაციონარულ კონცენტრაციას დაუბრუნდება. ცილებთან კავშირით განპირობებული წამალმომზადების ურთიერთქმედებისა და მათთან ასოცირებული კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტების შესწავლისას აღმოჩენილ იქნა, რომ გამონთავისუფლებული წამალი კლირენსის ინჰიბიტორადაც გვევლინება და ამ წამალმომზადების ურთიერთქმედების შექანიზმი შეკავშირებული წამლის კლირენსის ცვლილებით აიხსნება.

(3) ცილებთან მოცულობა-შეზღუდული შეკავშირება: პლაგმის ცილებთან წამლების შეკავშირება მოცულობა-შეზღუდული პროცესია. თერაპიული კონცენტრაციის ფარგლებში სალიცილის მქონე ნაწარმებისა და პრედნიზოლონის ცილებთან შეკავშირება კონცენტრაცია-დამოკიდებულ ხასიათს ატარებს, ანუ პლაგმაში წამლის კონცენტრაციის ზრდა პროპორციულად მიმდინარეობს. წამლის ცილებთან შეკავშირებული ფრაქციის კონცენტრაცია ღობირების სიჩქარესა და კლირენსზეა დამოკიდებული, რომელიც შეცვლილი არ არის, ღაბალი ექსტრაქციული ფარდობის მქონე წამლების შემთხვევაში, ცილებთან ბმის გამო, ღობირების სიჩქარის გაზრდა გამოიწვევს მათი ფარმაკოკინეტიკურად მნიშვნელოვანი შეკავშირებული კონცენტრაციის ცვლილებებს. უფრო მაღალი კონცენტრაციის პირობებში ცილებთან შეკავშირების პროცესი გაჯერდება, ამიტომ წამლის საერთო კონცენტრაციის ზრდა, ღობირების სიჩქარესთან შედარებით, უფრო ნაკლები იქნება.

ღობირების ისტორია

წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრიდან მაქსიმალური ინფორმაციის მისაღებად აუცილებელია ღობირების ზუსტი ისტორია. ფაქტურად, თუ ღობირების ისტორია უცნობია ან არასრულია, წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრა კარგავს ყოველგვარ პრედიქციულ ღირებულებას.

კონცენტრაციის განსაზღვრისათვის ნიმუშის აღების დრო

კონკრეტული პაციენტში წამლის აბსორბციის სიჩქარისა და ხარისხის განსაზღვრის იშვიათად აქვს კლინიკური მნიშვნელობა. ჩვეულებისამებრ, წამლის აბსორბცია მისი მიღებიდან პირველი 2 საათის განმავლობაში მიმდინარეობს და საკვების მიღების, სხეულის მდებარეობისა და აქტივობის მიხედვით ვარირებს. ამიტომ, სისხლის ნიმუშის აღება აბსორბციის დასრულების (დაახლოებით 2 სთ. ორალური ღობის მიღებიდან) შემდეგ უნდა განხორციელდეს. პრეპარატის ორალური ღობის მიღებიდან ხანმოკლე პერიოდში პლაგმაში მისი მიკურო კონცენტრაციის გაზომვა ჩვეულებრივ წარუმატებელია და ეჭვის

ქვეშ აყენებს მიღებული მონაცემების მართებულობას, ვინაიდან ამ დროისთვის აბსორბცია საკარადოდ არ არის დასრულებული.

ზოგიერთი პრეპარატის ქსოვილებში განაწილებისათვის რამდენიმე საათია საჭირო, მაგ., დიგოქსინი და ლითიუმი. დიგოქსინის შემთხვევაში ნიმუში უნდა იქნას აღებული უკანასკნელი ღობის მიღებიდან მინიმუმ 6 საათის გასვლის შემდეგ, ხოლო ლითიუმის შემთხვევაში კი – უშუალოდ შემდეგი ღობის მიღების წინ (ჩვეულებრივ, 24 სთ-ის შემდეგ უკანასკნელი ღობის მიღებიდან). ამინოგლიკოზიდები საკმაოდ სწრაფად ნაწილდებიან ორგანიზმში, მაგრამ უმჯობესია სისხლის ნიმუში აღებულ იქნას ღობის მიღებიდან 1 საათის შემდეგ.

კლირენსის გაზომვას წარმოებს ღობირების სიჩქარისა და საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის მიხედვით. სტაციონარული კონცენტრაციის გამოსათვლელად სისხლის ნიმუშების აღების დრო ზუსტად უნდა იქნას დაცული. სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევის შემდეგ (წამლის რეგულარული მიღების შემთხვევაში სულ ცოტა სამი ნახევარდაშლის პერიოდის გასვლის შემდეგ), ღობირების ინტეგრალის შეაში აღებული ნიმუში, ჩვეულებრივ ახლოს იქნება საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის მაჩვენებელთან.

განაწილების მოცულობისა და კლირენსის თავდაპირველი გამოთვლა

ბანანოილუმის მოცულობა

ჩვეულებრივ, კონკრეტული პაციენტისათვის წამლის განაწილების მოცულობა სხეულის წონის მიხედვით გამოითვლება (ცხრილში 3-1 მოყვანილი მაჩვენებლები გამოითვლილია 70 კგ სხეულის წონის მქონე ადამიანისათვის). ჭარბი წონის შემთხვევაში ცხიმში ძნელად შეღწევალი პრეპარატების (მაგ., გენგამიცილი და დიგოქსინი) განაწილების მოცულობის გამოთვლა სხეულის იდეალური წონის მიხედვით ხორციელდება (რაც ნაჩვენებია ქვემოთ):

სხეულის იდეალური წონა (კგ) = $52 + 1.9 \text{ კგ/5 ფუტზე}$
 მეტი სიმაღლე (მამაკიკში) = $49 + 1.7 \text{ კგ/5}$
 ფუტზე მეტი სიმაღლე (ქალებში) (14)

შეშუქების, ასციტის ან პლევრული გამონაჟონის შემთხვევაში ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების (მაგ., გენტამიცინის) განაწილების მოცულობა გაიზარდოს სხეულის წონის მიხედვით გამოთვლილ განაწილების მოცულობას. ასეთ პაციენტებში წონის მანქანების «კორექცია» შემდეგნაირად ხდება: არსებულ წონას აკლდება ღაგრავილი ჭარბი სითხის საფარავლო წონა. მიღებული „ნორმალური“ წონის მანქანებზელი განაწილების ნორმალური მოცულობის გამოსათვლელად გამოიყენება. და ბოლოს, გამონაჟონებით მიღებული ნორმალური მოცულობის მანქანებზელი 1ლ-ით უნდა გაიზარდოს ღაგრავილი ჭარბი სითხის ყოველ კილოგრამზე. ეს კორექცია მნიშვნელოვანია წყალში ხსნადი ამ წამლების შედარებით მცირე განაწილების მოცულობის გამო.

კლირენსი

ხშირად, საჭირო ხდება იმ წამლების კლირენსის თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობის მიხედვით პროპორციული კორექცია, რომლებიც ორგანიზმიდან ძირითადად თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფიან. თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობასთან შესაბამისობაში მოყვანა კრეატინინის კლირენსის მიხედვით ხორციელდება. კრეატინინის კლირენსი შრატში კრეატინინის ერთჯერადი განსაზღვრისა და კრეატინინის წარმოქმნის საფარავლო სიჩქარის მიხედვით გამოითვლება.

კრეატინინის წარმოქმნის საფარავლო სიჩქარე ქალებში შეადგენს გამოთვლილი მანქანების 85%-ს, რადგან მათ ყოველ კილოგრამ წონაზე უფრო ნაკლები კუნთების მასა აქვთ. კრეატინინის წარმოქმნა კი კუნთების მასაზე დამოკიდებული. ორგანიზმის წონის ფრაქცია – კუნთების მასა, ასაკთან ერთად კლებულობს, სწორედ ამიტომ კოკროფტ-გაულტის (Cockcroft-Gault) განტოლებაში* ასაკი ფიგურირებს.

ასაკთან ერთად თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება არ უკავშირდება კრეატინინის წარმოქმნის შემცირებასთან. შარდის აუცილებელი სინჯების აღების ხირთულის გამო, ამ გზით გამოთვლილი კრეატინინის კლირენსის სარწმუნოება კორექტირებს შარდის შეგროვებაზე დაფუძნებულ გამოთვლებთან. ჭარბი წონის შემთხვევაში კლირენსის გამოსათვლელად იყენებენ სხეულის იდეალური წონის მონაცემებს, ხოლო უკიდურესად დაუძლურებულ პაციენტებში კი კორექცია უნდა იქნას შეგანილი კუნთების მასის დანაკარგის მიხედვით.

განაწილების მოცულობისა და კლირენსის ინდივიდუალურად განსაზღვრის გადასინჯვა

წამლის კონცენტრაციების მონაცემების სწორი ინტერპრეტაცია მოიცავს საფარავლო ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების შედარებას კონცენტრაციის მიღებულ შედეგებთან. მიღებული შედეგების საფარავლო საგან 20%-ზე მეტად განსხვავების შემთხვევაში, უნდა მოხდეს კონკრეტული პაციენტის V_d -სა და CL-ის ხელმეორედ გამოთვლა, (1) ან (2) განტოლების მიხედვით. V_d -ს ან CL-ის გამოთვლილი ცვლილების 100% მომატების ან 50% დაკლების შემთხვევაში ეჭვის ქვეშ დგება სისხლის ნიმუშის აღების დროის სისწორე, რის გამოც დეტალურად ინდა იქნას შესწავლილი ღონიერების ისტორია.

მაგ., თუ პაციენტი დღიურად იღებს 0.25 მგ დიფოქსინს, მაშინ დიფოქსინის საფარავლო კონცენტრაცია პლაზმაში დაახლოებით 1 ნგ/მლ-ის გოლი იქნება. ეს ემყარება პრეპარატის ბიოშეწვეადობისა (70%-იან) და საერთო კლირენსის (დაახ-

ლოებით 7 ლ/სი) სტანდარტულ მანქანებებს (CL_{თირკმლის} 4 ლ/სი, CL_{არათირკმლის} 3 ლ/სი). გულის უკმარისობის შემთხვევაში, ღვიძლში შეგუბების ან პიპოქსის გამო, არათირკმლისმიერი (ღვიძლისმიერი) კლირენსი ნახევრდება, ამრიგად, კლირენსის საფარავლო მანქანებელი 5.5 ლ/სი-ის გოლი იქნება. საფარავლო კონცენტრაცია კი 1.3 ნგ/მლ. წარმოვიდგინოთ, რომ რეალურად განსაზღვრული კონცენტრაცია 2 ნგ/მლ-ის გოლია. 1 ნგ/მლ-ის გოლი სამხმნე კონცენტრაციის განვითარებისათვის დღიური დოზის განახევრება სწორი მიდგომა იქნება. ეს მიდგომა გვიჩვენებს, რომ კლირენსის 3.5 ლ/სი-ის გოლი მანქანებელი გადასინჯვის საჭიროებს. კლირენსის საფარავლო მანქანებელზე (5.5 ლ/სი) უფრო დაბალი კლირენსი თირკმელების ფუნქციის, გულის უკმარისობით განპირობებულ, დარღვევებზე მოუთხოვს.

თუ სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევა არ ხერხდება, მაშინ ამ მეთოდმა შესაძლოა შეცდომაშიც შეგვიყვანოს. ამ მეთოდის სარწმუნოებისათვის საჭიროა ღონიერების რეგულარული რეჟიმის დაწყებდან გასული იყოს მინიმუმ ერთი კვირა (ნახევარდღის საბა ან ოთხი პერიოდი).

REFERENCES

- Benet LZ, Hoener B: Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2002;71:115. [PMID: 11907485]
- Holford NHG: Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. 2003; <http://www.health.auckland.ac.nz/courses/Humanbio251/>.
- Holford NHG, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet 1981;6:429. [PMID: 7032803]
- Holford NHG: Target concentration intervention: Beyond Y2K. Br J Clin Pharmacol 1999;48:9. [PMID: 10383553]
- Speight T, Holford NHG: *Avery's Drug Treatment*, 4th ed. Adis International, 1997.

*კოკროფტ-გაულტის (Cockcroft-Gault) განტოლება მოცემულია თავში 61.

ყოველდღიურად ადამიანები ექვემდებარებიან სხვადასხვა უცხო ნაერთების, ე.წ. ქსენობიოტიკების, ზეგავლენას, რომლებიც ორგანიზმში ხვდება ფიტოტოქსინების ან კანინების გზით. უფრო ხშირად კი საკვებთან, სასმელთან ერთად ან წამლის სახით. გარემოში არსებულ ქსენობიოტიკებთან ურთიერთობა შესაძლოა იყოს გარდაუვალი (როდესაც ისინი წარმოადგენენ ჰაერის, წყლისა და საკვების კომპონენტებს), ან შემთხვევითი. ზოგიერთი ქსენობიოტიკი უვნებელია, მაგრამ ბევრი მათგანი იწვევს ბიოლოგიურ რეაქციას, რომელიც ხშირად აბსორბირებული ნივთიერების აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაქმნით არის განპირობებული. ქვემოთ განხილულია ზოგადად ქსენობიოტიკები (მათ შორის წამლებიც) და ზოგიერთი ენდოგენური ნაერთი.

რისთვის არის საჭირო წამლების ბიოტრანსფორმაცია?

თირკმლისმიერი ექსკრეცია საკენძო როლს ასრულებს წამალთა მცირერიცხოვანი ნაწილის. კერძოდ, მცირე მოლექულური წონის ან პოლარული ნაერთების (ფიზიოლოგიურ pH-ის პირობებში სრულად იონიზებული ფუნქციური ჯგუფების მქონე) ბიოლოგიური მოქმედების დასრულებაში. მრავალ წამალს არ გააჩნია ამგვარი ფიზიოქიმიური თვისებები. ფარმაკოლოგიურად აქტიური ორგანული მოლექულები ლიპოფილურნი არიან, ამიტომ ფიზიოლოგიურ pH-ის პირობებში ისინი არაიონიზირებულ ან ნაწილობრივ იონიზირებულ მდგომარეობაში იმყოფებიან; ისინი ნეფრონის გლობულური ფილტრაციიდან ადვილად რეაბსორბირდებიან. ზოგიერთი ლიპოფილური ნაერთი პლაზმის ცილებთან მჭიდროდ არის დაკავშირებული, რის გამოც გლობულულების დონეზე იოლად ვერ იფილტრება. შესაბამისად, თუ ასეთი წამლების მოქმედების დასრულება დამოკიდებული იქნება მხოლოდ თირკმლისმიერ ექსკრეციაზე, მაშინ მათი საკმაოდ ხანგრძლივი მოქმედება უნდა ახსიათებდეთ.

წამლების ბიოლოგიური აქტივობის დაქვეითება ან გაქრობა მცირე ალტერნატიულ პროცესებზე, მეტაბოლიზმზე დამოკიდებულია. ზოგადად, მეტაბოლიზმის შედეგად ლიპოფილური ქსენობიოტიკები გარდაიქმნიებიან უფრო პოლარულ და შესაბამისად, უფრო ადვილად ექსკრეტირებად ნაერთებად. ცხიმში-ხსნადი წამლების ინაქტივაციაში დიდ როლს ასრულებს მეტაბოლიზმი, მაგ., ბარბიტურის მეტაბოლიზმის ლიპოფილურ ნაწარმებს, თიოპენტალსა და ფენიტოინს, გაცილებით ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ექსკრეციის, რომ მეტაბოლიზმის შედეგად ისინი წყალში მეტად ხსნად ნაერთებად არ გარდაიქმნებოდნენ.

ხშირად, მეტაბოლიზმის პროდუქტები, საწყის წამალთან (ე.წ. „დედა წამალთან“) შედარებით, ფარმაკოდინამიკურად ნაკლებად აქტიური არიან, ზოგჯერ კი მათი ბიოლოგიური აქტივობა საერთოდ არ გააჩნიათ. თუმცა, ბიოტრანსფორმაციის ზოგიერთი პროდუქტი გაძლიერებული აქტივობითა და გოქსიკური თვისებებითაც შეიძლება ხასიათდებოდეს. უნდა აღინიშნოს, რომ ენდოგენური ნივთიერებების – სეკრეტილი პორმონების, ქოლესტეროლის, ვიტამინ D-ს აქტიური ფორმებისა და ნაღვლის

მეკავების სინთეზის გზებში ჩართულნი არიან ის ფერმენტები, რომლებიც ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმში იღებენ მონაწილეობას. და ბოლოს, წამლების მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების გათვალისწინებით ხდება ფარმაკოლოგიურად არააქტიური წამლის წინამორბედების (პრო-წამლების) შექმნა, რომელთა აქტიურ მოლექულებად გარდაქმნაც ორგანიზმში (*in vivo*) მიმდინარეობს.

ბიოტრანსფორმაციის როლი წამლების განაწილებაში

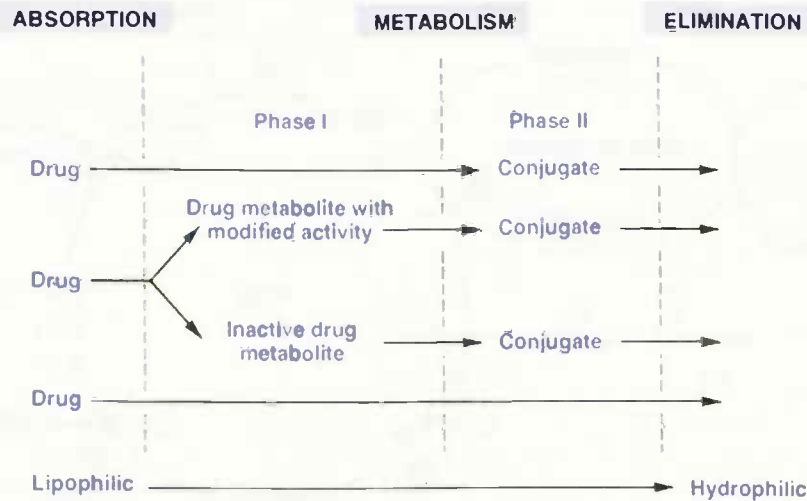
მეტაბოლურ ბიოტრანსფორმაციითა უმრავლესობა წამლის საერთო სისხლშიმოქცევაში აბსორბიციასა და თირკმლისმიერ ელემინაციას შორის პერიოდში მიმდინარეობს. უმნიშვნელო ტრანსფორმაციას ადგილი აქვს ნაწლავის სანათურში ან ნაწლავის კედელში. ზოგადად, ყველა ეს რეაქცია შესაძლოა ორ ძირითად კატეგორიად დაიყოს, ე.წ. ფაზა I და ფაზა II რეაქტიუბად (სურათი 4-1).

ფაზა I რეაქტივების დროს, ჩვეულებრივ „დედა წამალი“ უფრო პოლარულ მეტაბოლიტად გარდაიქმნება, ფუნქციური ჯგუფის (-OH, -NH₂, -SH) მიერთების ან გაცემის გზით. უფრო ხშირად ეს მეტაბოლიტები არააქტიურნი არიან, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში აქტივობა შესაძლოა მოდიფიცირდეს ან გაძლიერდეს კიდევ.

თუ ფაზა I მეტაბოლიტები საკმარისად პოლარულნი არიან, მაშინ ისინი ორგანიზმიდან სწრაფად ექსკრეტირდებიან. თუმცა, ფაზა I-ის მრავალი პროდუქტი სწრაფად არ ელემინირდება და შემდგომ გარდაქმნებს ექვემდებარება, რომელთა დროსაც უფრო დიდად ენდოგენური ნივთიერებებს – გლუკურონის მეტაბოლიტებს, გლუტამინს, გლუტარატს, მარმეკას ან ამინომეკას და წარმოქმნიან მაღალ-პოლარულ კონიუგატებს. ასეთი კონიუგაცია, ანუ სინთეზური რეაქტიები, დამახასიათებელია ფაზა II მეტაბოლიზმისათვის. მრავალი წამალი ექვემდებარება ბიოტრანსფორმაციის ამ ეტაპობრივ რეაქტიებს, თუმცა ზოგ შემთხვევაში „დედა წამალს“ შესაძლოა უკვე ჰქონდეს ფუნქციური ჯგუფი, რომელიც უშუალოდ შედის კონიუგაციის რეაქციაში, მაგ., ცნობილია, რომ იმონიაზიდის ჰიდრაზიდის ნაშთი ფაზა II რეაქტიისას ქმნის *N*-აცეტიდ კონიუგატს, რომელიც შემდგომ ხდება ფაზა I ტიპის რეაქტიის, კერძოდ, იმონიკოგისინის მეტაბოლიტის, სუბსტრატის (სურათი 4-2). ამრიგად, ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა ფაზა II-ის რეაქტიები წინ უსწრებენ ფაზა I-ის რეაქტიებს.

სად ხდება წამალთა ბიოტრანსფორმაცია?

ყველა ქსოვილს გააჩნია მეტაბოლიზმის გარკვეული უნარი, თუმცა წამალთა მეტაბოლიზმის ძირითად ორგანოს დიდი წარმოადგენს. სხვა, შედარებით მნიშვნელოვანი აქტივობის მქონე ქსოვილებს მიეკუთვნება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი, ფილტვები,



სურათი 4-1.

წამალთა ბიოტრანსფორმაციის ფაზა I და ფაზა II რეაქციები და პირდაპირი ელიმინაცია. ფაზა II – ის რეაქციები შესაძლოა წინ უსწრებდეს ფაზა I-ის რეაქციებს.

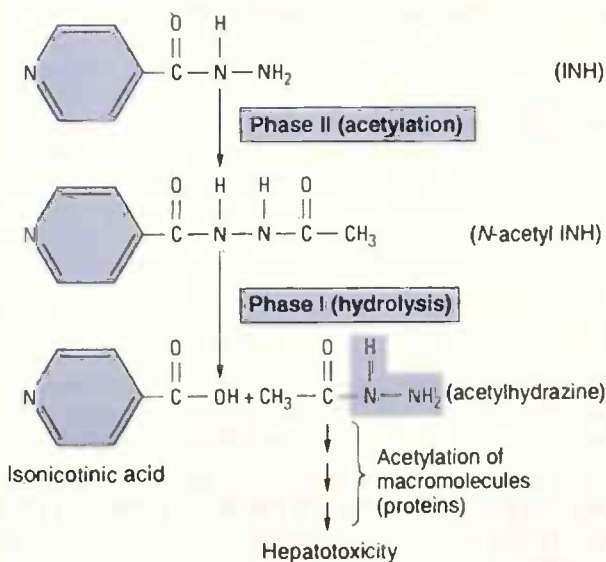
კანი და თირკმლები. ორალურად მიღების შემდეგ მრავალი წამალი (მაგ., იმპროპროკურენოლი, მეპერიდინი, პენეტაგოლინი, მორფინი) უცვლელი სახით აბსორბირდება წერილ ნაწლავში და პორტული სისტემით, თავდაპირველად, გრანსპორტირდება ღვიძლში, სადაც ექვემდებარება მეტაბოლიზმს. ამ პროცესს „პირველი გაელის ეფექტი“ ეწოდება (იხ. თავი 3). ორალურად მიღებული ზოგიერთი წამალი (მაგ., კლონიდინი, ქლორპროპოზინი, ციკლოსპორინი), ღვიძლთან შედარებით, ნაწლავებში უფრო მეტად მეტაბოლიზდება, ზოგი (მაგ., მიდაზოლამი) კი მხოლოდ ნაწლავებში განიცდის მნიშვნელოვან (50%) მეტაბოლიზმს. ამრიგად, ნაწლავურმა მეტაბოლიზმმა შესაძლოა თავი-

სი წვლილი შეიტანოს „პირველი გაელის ეფექტში“ და ინდივიდები, რომლებსაც დარღვეული აქვთ ღვიძლის ფუნქცია, მეტწილად დამოკიდებული არიან წამალთა ელიმინაციის ამგვარ ნაწლავურ მეტაბოლიზმზე. „პირველი გაელის ეფექტმა“ შესაძლოა იმდენად დააქვეითოს ორალურად მიღებული წამლის (მაგ., ლიდოკაინის) ბიოშელწევადობა, რომ სისხლში თერაპიულად ეფექტური დონის მისაღწევად აუცილებელი ხდება ორგანიზმში შეყვანის ალტერნატიული გზების გამოყენება. უფრო მეტიც, კუჭ-ნაწლავის გრატის ქვედა ნაწილების რემილენტულ მიკროორგანიზმებს შესწევთ მრავალი ბიოტრანსფორმაციული რეაქციის განხორციელების უნარი. გარდა ამისა, წამლები შესაძლოა მეტაბოლიზმდნენ კუჭის წვენის (მაგ., პენიცილინი), ნაწლავის კედლის ფერმენტების (მაგ., პოლიპეპტიდეზიროგორიგაა ინსულინი) ან საჭმლის მომწელებელი ფერმენტების (მაგ., სიმპატიომიმეტიკური კატეკოლამინები) მიერ.

მიუხედავად იმისა, რომ წამალთა ბიოტრანსფორმაცია *in vivo* შესაძლოა სპონტანურად (არაკატალიზებული ქიმიური რეაქციებით) განხორციელდეს, გრანსფორმაციათა დიდი უმრავლესობა კატალიზდება სპეციფიკური უჯრედული ფერმენტებით, რომლებიც სუბჯრედულ დონეზე შესაძლოა ლოკალიზებული იყვნენ ენდოპლაზმურ ბადეში (ER), მიტოქონდრიაში, ციტოზოლში, ლიზოსომებში, ან ბირთვის გარსსა და პლაზმურ მემბრანაში.

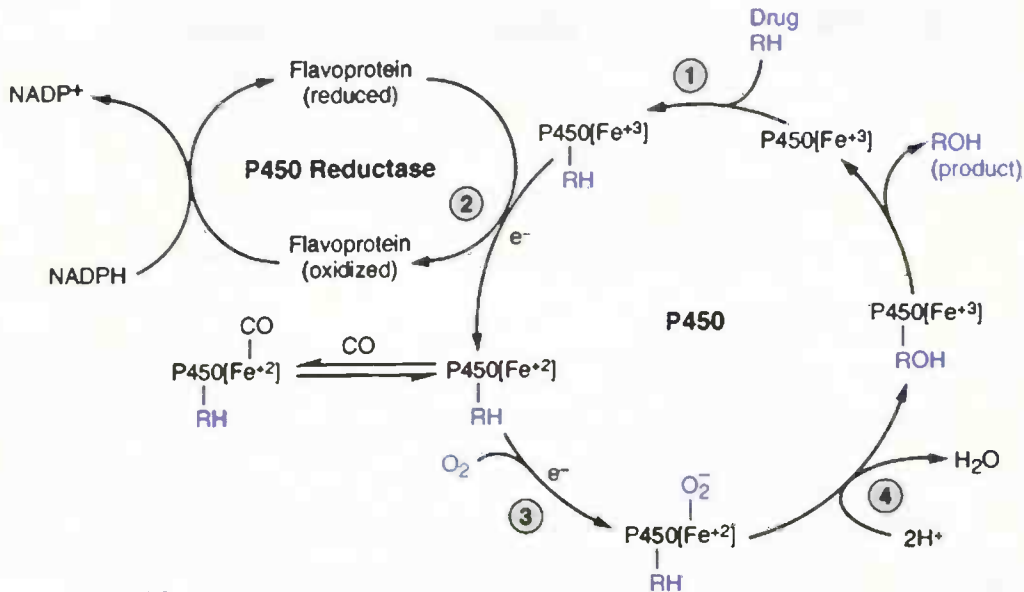
მიკროსოფული ფერეული ფუნქციის ოქსილაზური სისტემა და ფაზა I რეაქციები

წამალთა მეტაბოლიზმში მონაწილე მრავალი ფერმენტი ლოკალიზებულია ღვიძლისა და სხვა ქსოვილების ენდოპლაზმური ბადის ლიპოფილურ მემბრანებზე. უჯრედის პოპოგენიზაციითა და ფრაქციონირების გზით შეშბრანების იმოლირებისას ისინი ბუმტეკებად, ე.წ. მიკროსომებად, გარდაიქმნებიან. მიკროსომები ინარსუნებენ ინტაქტური მემბრანების მრავალ მორფოლოგიურ და ფუნქციურ თვისებებს, ხორკლიან (რიბოსომებით მდიდარი) და გლუვ (რიბოსომების გარეშე)



სურათი 4-2.

იზონიკოტიდის (INH) ფაზა II აქტივაცია ჰეპატოტოქსიკურ მეტაბოლიტად.



სურათი 4-3.

წამლების დაქანგვის ციგოქრომ P450 ციკლი. (RH, საწყისი წამალი; ROH, დაქანგული მეტაბოლიტი; e^- , ელექტრონი).

ზედაპირსაც კი, ხორკლიანი და გლუვი ენდოპლაზმური ბადის შესაბამისად.

მაშინ, როდესაც სორკლიანი მიკროსომები ძირითადად ცილების სინთეზთან არიან დაკავშირებული, გლუვი მიკროსომები მდიდარია წამლების ქანგვით მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტებით. კერძოდ, ისინი შეიცავენ ფერმენტთა მნიშვნელოვან ჯგუფს, რომელიც ცნობილია, როგორც შერეული ფუნქციის ოქსიდაზები (MFOები), ანუ მონოოქსიგენაზები. ამ ფერმენტთა გააქტივება საჭიროებს როგორც აღმდგენელ აგენტს (ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატს [NADPH]), ისე მოლეკულურ ქანგბადს; გიპიური რეაქციისას სუბსტრატის ყოველ მოლეკულაზე ქანგბადის ერთი მოლეკულა მოიხმარება (აღდგება), რომლის ერთი ატომი პროდუქტში ჩნდება, ხოლო მეორე კი წყალში.

ამ ქანგვა-აღდგენით პროცესში ძირითად როლს ასრულებს ორი მიკროსომული ფერმენტი, რომელთაგან პირველი ფლავოპროტეინია, NADPH-ციგოქრომ P450 რედუქტაზა. ამ ფერმენტის ერთი მთლი შეიცავს თითო მთელ ფლავინ მონონუკლეოტიდსა (FMN) და ფლავინ ადენინ დინუკლეოტიდს (FAD). მეორე მიკროსომული ფერმენტი პეპთოპროტეინი ციგოქრომ P450, რომელიც გერმინალური ოქსიდაზას როლს ასრულებს. ფაქტიურად, მიკროსომულ მემბრანაში ამ პეპთოპროტეინის მრავალი ფორმა არსებობს, რომელთა მრავალფეროვნებაც ეგზოგენური ქიმიური ნაერთების განმეორებითი შეყვანისას იზრდება (იხ. ქვემოთ). სახელი ციგოქრომ P450 (შემოკლებულად CYP ან P450) დაკავშირებულია ამ პეპთოპროტეინის სპეკტრულ თვისებებთან. აღდგენილი (ფერმონდი) ფორმით, იგი უკავშირდება ნახშირბადის მონოქსიდს და წარმოქმნის კომპლექსს, რომელიც მაქსიმალურად შთანთქმავს სინათლეს 450 ნმ-ზე. ლეიძლში წამლების დაქანგვის მალსიმეგირებული საფეხურია P450-ის მიერ ჰქმის აღდგენა, რაც იმით არის განპირობებული, რომ ლეიძლში, რედუქტაზებთან შედარებით, ციგოქრომ P450-ის სიჭარბეს აქვს ადგილი.

წამლების მიკროსომული დაქანგვა საჭიროებს P450-ს, P450 რედუქტაზას, NADPH-სა და მოლეკულურ ქანგბადს. და-

ქანგვის ციკლის გამარტივებული სქემა მოცემულია სურათზე 4-3. მოკლედ, დაქანგული (Fe^{3+}) P450 უერთდება წამლის სუბსტრატს და ქმნის ორმაგ კომპლექსს (საფეხური 1). ფლავოპროტეინ P450 რედუქტაზასთვის ელექტრონის დონორი NADPH-ია, რომელიც, თავის მხრივ, აღადგენს P450 – წამალი დაქანგულ კომპლექსს (საფეხური 2). მეორე ელექტრონიც NADPH-იდან მომდინარეობს, იმავე P450 რედუქტაზას მეშვეობით, რომელიც ახორციელებს მოლეკულური ქანგბადის აღდგენას და წარმოქმნის კომპლექსს „გააქტივებული ქანგბადი“ – P450 – სუბსტრატი (საფეხური 3). თავის მხრივ, ამ კომპლექსს გადააქვს გააქტივებული ქანგბადი წამლის სუბსტრატზე, რის შედეგადაც დაქანგული პროდუქტი წარმოიქმნება (საფეხური 4).

გააქტივებული ქანგბადი ძლიერი დამქანგავი თვისებით ხასიათდება და მრავალი სუბსტრატის დაქანგვის საშუალებას იძლევა. ფერმენტული კომპლექსის სუბსტრატ-სპეციფიკურობა ძალიან დაბალია. ამ სისტემის სუბსტრატი მრავალი, სტრუქტურულად განსხვავებული წამალი და ქიმიური ნაერთია, რომელთა ერთადერთი საერთო თვისებას ცხიმში მალადი ხსნადობა წარმოადგენს (ცხრილი 4-1).

აღამიანის ღვიძლის 450 ფერმენტები

შედარებით სელექციური ფუნქციური მარკერების, P450-ის სელექციური ინჰიბიტორებისა და იმუნობლოგინგის ანალიზების კომბინირებულმა გამოყენებამ აღამიანის ღვიძლის მიკროსომულ პრეპარატებში P450-ის მრავალი იზოფორმა (CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11 და 7) გამოავლინა. მათგან ყველაზე მნიშვნელოვანია CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 და CYP3A4. ისინი შესაბამისად შეადგენენ აღამიანის ღვიძლის P450-ის საერთო რაოდენობის დაახლოებით 15%, 4%, 20%, 5%, 10% და 30%-ს. ისინი ერთად წამალთა და ქსენობიოტიკთა ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის ძირითადი კატალიზატორები არიან (ცხრილი 4-2).

რეაქციის ჯგუფი

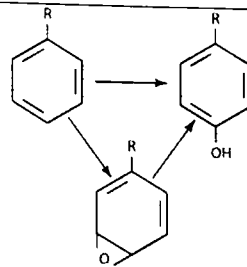
სტრუქტურული ცვლილება

წამალი – სუბსტრატი

დაქანება

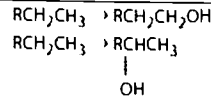
ციტოქრომ P450-დამოკიდებული დაქანება:

არომატული ჰიდროქსილირება



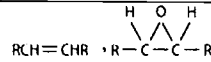
ბენგანილი, პროპანოლი, ფენობარბიტალი, ფენიგონი, ფენილბუტაზონი, ამფეტამინი, ეარფარინი, 17ალფა-ეთინილ ესტრადილი, ნაფთალენი, ბენზპირენი

ალიფატური ჰიდროქსილირება



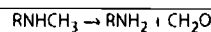
ამობარბიტალი, პენტობარბიტალი, სეკობარბიტალი, ქლოროპროპამიდი, იბუპროფენი, მეპრობამატი, გლეგეთიმიდი, ფენილბუტაზონი, დიგიტოქსინი

ეპოქსიდაცია



ალდრინი

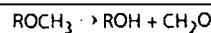
ქანვეითი დეალკილირება



მორფინი, ეთილმორფინი, ბენზფეტამინი, ამინოპირინი, კოფეინი, იეოფილინი

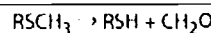
N-დეალკილირება

O-დეალკილირება



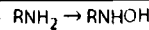
კოდეინი, p-ნიტროანიზოლი

S-დეალკილირება



6-მეთილილიოპურინი, მეთილგურალი

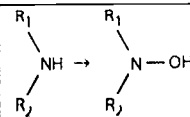
N-დაქანება



პირელადა ამინები

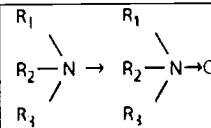
ანილინი, ქლორფენტერმინი

მეორეული ამინები



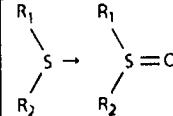
2-აცეტილამინოფენოლი, აცეტილპროფენი

მესამეული ამინები



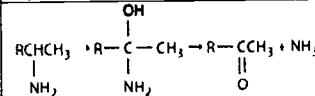
ნიკოტინი, მეთაქეალონი

S-დაქანება



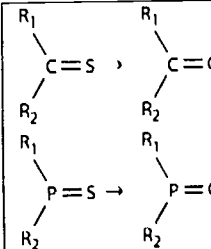
თიორიდამინი, ციმეტიდინი, ქლოროპროპამინი

დეამინირება



ამფეტამინი, დიამფეტამინი

დესულფურირება



თიოპენტალი

პარათიონი

ცხრილი 4-1. უაზო I-ის რეაქციები (გავრცელება)

დექლორინირება	$\text{CCl}_4 \rightarrow [\text{CCl}_3] \rightarrow \text{CHCl}_3$	ნახშირბადის ტეტრაქლორიდი
ციტოქრომ P450-დამოუკიდებელი დაქანება:		
ულავინ მონოქსიგენაზა (ზიგლერის ფერმენტი)	$\text{R}_3\text{N} \rightarrow \text{R}_3\text{N}^+ \rightarrow \text{O}^- \xrightarrow{\text{H}^+} \text{R}_3\text{N}^-\text{OH}$	ქლოროპრომაზინი, ამიგრეპილინი, ბენზუეგამინი
	$\begin{array}{c} \text{RCH}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{R} \rightarrow \text{RCH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{R} \rightarrow \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{OH} \end{array}$ $\text{RCH}=\text{N}-\text{CH}_2\text{R} \rightarrow \text{O}^-$	ლევიპრაზინი, ნორგრეპილინი
	$\begin{array}{ccc} \text{--N} & \text{--N} & \text{--N} \\ \diagup & \diagup & \diagup \\ \text{--C} & \text{--C} & \text{--C} \\ \diagdown & \diagdown & \diagdown \\ \text{--S} & \text{--SOH} & \text{--SO}_3\text{H} \end{array}$	მეიმიზამოლი, პროპილთიოურაცილი
ამინ ოქსიდაზები	$\text{RCH}_2\text{NH}_2 \rightarrow \text{RCHO} + \text{NH}_3$	ფენილეთილამინი, ეპინეფრინი
დეჰიდროგენაციები	$\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCHO}$	ეთანოლი
ალდგენა		
აზო ალდგენა	$\text{RN}=\text{NR}_1 \rightarrow \text{RNH}-\text{NHR}_1 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{R}_1\text{NH}_2$	პრონგოზილი, ტარტრამინი
ნიტრო ალდგენა	$\text{RNO}_2 \rightarrow \text{RNO} \rightarrow \text{RNHOH} \rightarrow \text{RNH}_2$	ნიტრობენზენი, ქლორამფენიკოლი, კლონაზეპამი, დანტროლენი
კარბონილ ალდგენა	$\begin{array}{c} \text{RCR}' \rightarrow \text{RCHR}' \\ \qquad \\ \text{O} \qquad \text{OH} \end{array}$	მეტირაპონი, მეთილდონი, ნალექსონი
ჰიდროლიზი		
ეთერები	$\text{R}_1\text{COOR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH}$	პროკაინი, სუქცინილქოლინი, აპირინი, კლოფიდრატი, მეტილფენსიდატი
ამიდები	$\text{RCONHR}_1 \rightarrow \text{RCOOH} + \text{R}_1\text{NH}_2$	პროკაინამიდი, ლიდოკაინი, ინდოქაგენი

აღსანიშნავია, რომ კლინიკურად მნიშვნელოვანი წამლები 50%-ზე მეტს ლეილისმიერ მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელია CYP3A4. ამა თუ იმ წამლის მეტაბოლიზმში ცალკეული P450-ის მონაწილეობის დადგენა *in vitro* ფუნქციური მარკერების, P450-ების სელექციური ქიმიური ინჰიბიტორებისა და P450-ის ანტისხეულების მეშვეობით ხორციელდება. *in vivo* ამგვარი სკრინინგი შედარებით სელექციური, არაინვაზიური მარკერებით ხდება, რომელთა რიცხვს ეკუთვნის საეციფიკური მეტაბოლიტების აღმოჩენა ამონასუნთქ ჰაერში, ან შარდში P450-სელექციური სუბსტრატით სინჯის შემდეგ.

ფერმენტთა ინდუცირება

ზოგიერთი P450-ის სუბსტრატების, ქიმიურად არამსგავსი წამლების, განმეორებითი მიღებისას P450-ის ინდუცირებას აქვს ადგილი, რომლის მიზეზადაც მისი სინთეზის დაჩქარება ან

დეგრადაციის სიჩქარის შემცირება გველინება (ცხრილი 4-2). ჩვეულებრივ, ინდუცირების გამო ადგილი აქვს სუბსტრატის მეტაბოლიზმის აქსელერაციას და ინდუქტორისა და მასთან ერთად მიღებული წამლების ფარმაკოლოგიური მოქმედების შემცირებას. თუმცა, რეაქტიული მეტაბოლიტების წარმოქმნეული წამლების შემთხვევაში ფერმენტების ინდუქცია ზრდის მეტაბოლიტით განპირობებული ტოქსიკურობის რისკს.

P450-ის იზოფორმების მაინდუცირებელ სხვადასხვა სუბსტრატს განსხვავებული მოლეკულური წონა, სუბსტრატ-საეციფიკურობა, იმუნოქიმიური და საექტრული თვისებები გააჩნიათ.

P450 ფერმენტების ინდუქციის უნარი გარემოს დამაბინძურებელ ნივთიერებებსაც ახასიათებთ. როგორც უკვე იყო აღნიშნული, თამბაქოს კვამლში, ნახშირზე შემწვარ ხორცსა და სხვა ორგანული პირობებზე პროდუქტებში არსებული ბენზო[ა]პირენი და სხვა პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები იწვევენ CYP1A ფერმენტების ინდუქციას და

ცხრილი 4-2. ადამიანის ღვიძლის P450ები (CYP-ები) და ზოგიერთი მეტაბოლიზირებადი წამალი (სუბსტრატი), ინდუქტორები და სელექციური ინჰიბიტორები.			
CYP	სუბსტრატი	ინდუქტორი	ინჰიბიტორი
1A2	აცეტამინოფენი, ანგიპრინი, კოფეინი, კლომიპრაზინი, ფენაქეტინი, ტაკრინი, ტამოქსიფენი, თეოფილინი, ვარფარინი	თამბაქოს მოხმარება, ნახშირზე შეშვარი საკვები, ჯეკროსანთა ოჯახის ბოსტნეული, ომეპრაზოლი	ვალანგინი, ფურაფილინი, ფლუოქსამინი
2A6	კუმარინი, თამბაქოს ნიგროზმინები, ნიკოტინი (კოტინინი და 2'-ჰიდროქსინიკოტინი)	რიფამპინი, ფენობარბიტალი	გრანილციმაროპინი, მენიოფურანი, მეთილქსალენი
2B6	არტემისინი, ბუპროპიონი, S-მეფობარბიტალი, ციკლოფოსფამიდი, S-მეფენიგონი (N-დემეტილირება ნირეალადალ), პროპოფოლი, სელეგელინი, სერგრალინი	ფენობარბიტალი, ციკლოფოსფამიდი	ტიკლოპიდინი, კლომიდოგრელი
2C8	ტაქსოლი, ეფელა-გრანს-რეტენოლის შკაეა	რიფამპინი, ბარბიტურატები	ტრიმეოპრიმი
2C9	ცელეკოქსიბი, ფლუბიპროფენი, პექსობარბიტალი, იბუპროფენი, ლობარგანი, ფენიგონი, გოლბუგამიდი, ტრამედიოლინი, სულფაფენაზოლი, S-ვარფარინი, ტაკრინაფენი	ბარბიტურატები, რიფამპინი	ტიენილის შკაეა, სულფაფენაზოლი
2C18	ტოლბუტამიდი	ფენობარბიტალი	
2C19	დიამოქსამი, S-მეფენიგონი, ნაპროქსენი, ნირვანოლი, ომეპრაზოლი, პროპრანოლოლი	ბარბიტურატები, რიფამპინი	N3-ბენზილნივანოლი, N3-ბენზილფენობარბიტალი, ფლუკონაზოლი
2D6	ბუფურალოლი, ბუპრანოლოლი, კლომიპრაზინი, კლომაზინი, კოლეინი, დებრომოქინი, დექსტრომეთორფანი, ენკაინიდი, ფლუკაინიდი, ფლუოქსეტინი, გუანაქსანი, პალოპერიდოლი, პიდროკოლონი, 4-მეთილქსი-ამფეტამინი, მეტოპროლოლი, მექსილეტინი, ოქსიკოლონი, პაროქსეტინი, ფენიფორმინი, პროპაფენონი, პროპოქსიფენი, რისპერიდონი, სელეგელინი (დემერსილი), სპარტეინი, თიოტიდაზინი, თიმოლოლი, ტრიცეკლური ანტიდეპრესანტები	კრამანა, რიფამპინი	ქინილინი, პაროქსეტინი
2E1	აცეტამინოფენი, ქლორბოქსაზონი, ენფლურანი, პალთიანი, ეთანოლი (მცირე გზა)	ეთანოლი, იმონიზმიდი	4-მეთილპირაზოლი, დისულფირამი
3A4 ¹	აცეტამინოფენი, ალფუგანბილი, ამოდარონი, ასტემიზოლი, ცისაპრინი, კოკაინი, კორტიკოლი, ციკლოსპორინი, დამსონი, დიამოქსამი, დიმიდროერგოტამინი, დიმიდროპირიდინი, დილგამიზმი, ერითრომიცინი, ეთინილ ესტრადიოლი, გესტოლენი, ინდინავირი, ლიდოკაინი, ლოვასტატინი, მაკროლიდები, მეთადონი, მიკონაზოლი, მიდოკალმი, მიფეპრისტონი (RU 486), ნიფედინი, პაკლიტაქსელი, პროგესტერონი, ქინილინი, რაპამიცილი, რიტონავირი, საქენაფენი, სპირონოლაქტონი, სულფამეთოქსაზოლი, სულფაქსიმიდი, ტაკროლიმუსი, ტამოქსიფენი, ტერფენადინი, ტესტოსტერონი, ტეტრაპიდოკანაბინოლი, ტრიამზოლამი, ტროლენდომიცილი, ვერაპამილი	ბარბიტურატები, კარბამაზეპინი, გლეკოკორტიკოიდები, მაკროლიდური ანტიბიოტიკები, პიოგლიტაზონი, ფენიგონი, რიფამპინი	აზამუდინი, დილგამიზმი, ერითრომიცინი, ფლუკონაზოლი, გრიფურუტის წვენი (ფურანოკუმარინები), იგრაკონაზოლი, კეტოკონაზოლი, რიტონავირი, ტროლენდომიცილი

¹CYP3A5-ს აქვს სუბსტრატისა და ინჰიბიტორის მსგავსი პროფილი, გარდა ზოგიერთი წამლისა, რომელიც მიმართი, CYP3A4-თან შედარებით, ის ნაკლებ აქტიულობს აქვს.

წამლების მეტაბოლიზმის დანქარებას გარემოში არსებულ მაინდუცირებელ სხვა ქიმიური ნივთიერებების ექსპოზიციის ადრე წარმოებაში საიმოღაციო მასალად და პლასტიკიკატორებად ფართოდ გამოყენებული პოლიქლორირებული ბიფენილები (PCB-ები), აგრეთვე დეფოლიანტ 2,4,5-T-ის ქიმიური სინთეზის

შედეგად პროდუქტი 2,3,7,8-ტეტრაქლოროდიბენზო-*p*-დიოქსინი (დიოქსინი, TCDD)(იხ. თავი 57).

P450-ის სინთეზის გაზრდა საჭიროებს გრანსკრიფციისა და გრანსლაციის პროცესების გაძლიერებას. აღმოჩენილია პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების (მაგ.,

ბენზო[ა]პირენის, დიოქსინის) ციგოპლაზმური რეცეპტორები (იგივე AhR), დადგენილია აგრეთვე ინდექტორ-რეცეპტორის კომპლექსის გრანსლოკაცია ბირთვში. გენთა მარეგულირებელი ელემენტების შემდგომი გააქტივებით, უკანასკნელ წლებში დადგენილ იქნა, რომ სტეროიდ-რეგისოიდ-თიროიდული ჰორმონის რეცეპტორების ოჯახის წარმომადგენელი პრეგნან X რეცეპტორი (PXR) ხელს უწყობს CYP3A-ის სხვადასხვა ქიმიური ნაერთებით განპირობებულ (დექსამეთაზონით, რიფამპინით) ინდექციას ლეიდსა და ნაწლავების ლორწოვანში. აღმოჩენილ იქნა აგრეთვე მსგავსი რეცეპტორი ფენობარბიტალის ჯგუფის ინდექტორებისათვისაც – ანდროსტანის კონსტიტუციური რეცეპტორი (CAR).

P450 ფერმენტების ინდექცია სუბსტრატის სტაბილიზაციითაც, ანუ მათი დეგრადაციის შემცირებითაც, არის შესაძლებელი, როგორც ამას ადგილი აქვს გროლეანდომიცინით ან კლოგრიმბოლით განპირობებული CYP3A -ის და ეთანოლით განპირობებული CYP2E1-ის ინდექსის დროს.

ფერმენტთა ინჰიბირება

მოგვიერთი წამალი-სუბსტრატი აინჰიბირებს ციგოქრომ P450-ის ფერმენტულ აქტივობას (ცხრილი 4-2). იმიდაზოლის რგოლის შემცველი წამლები (მაგ., იმიტიდილი და კეტოკონაზოლი) მჭიდროდ უკავშირდებიან P450-ის ჰემის რკინას და იწვევენ ენდოგენური სუბსტრატების (მაგ., ტესტოსტერონის), აგრეთვე მათთან ერთად მიღებული სხვა წამლის მეტაბოლიზმის კონკურენტული ინჰიბირებას. მაკროლიდური ანტიბიოტიკები (გროლეანდომიცინი, ერითრომიცინი და მისი ნაწარმები) CYP3A-სთან ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნიან მეტაბოლიტებს, რომლებიც ციგოქრომ P450-ის ჰემის რკინასთან ქმნიან კომპლექსს, რის გამოც უკარგავენ მას კატალიზურ აქტივობას. ინჰიბიტორი პროადიფენი (SKF-525-A, გამოიყენება სამეცნიერო კვლევებში) ამ მექანიზმით მოქმედი კიდევ ერთი ნივთიერებაა, რომელიც მჭიდროდ უკავშირდება რა ჰემის რკინას. იწვევს ფერმენტის თითქმის შეუქცევად ინაქტივირებას და შესაბამისად, მისი პოტენციური სუბსტრატის მეტაბოლიზმის ინჰიბირებას.

მოგვიერთი სუბსტრატის რეაქტიული შუალედური პროდუქტები, კოვალენტური ურთიერთქმედების გზით, შეუქცევადად აინჰიბირებენ P450-ს. ისინი ურთიერთქმედებენ P450-ის აპოპროტეინთან, ან ჰემის ნაშთთან და იწვევენ ჰემის ფრაგმენტაციას და აპოპროტეინის შეუქცევად მოდიფიკაციას. ანტიბიოტიკური ქლორამფენიკლი CYP2B1-ის მიერ მეტაბოლიზდება ნივთიერებად, რომლებიც იწვევენ ცილის მოდიფიკაციას, რის შედეგადაც ფერმენტის აქტივობა ქვეითდება. ამგვარი სუბილური ინჰიბიტორების (ინჰიბიტორები, რომლებიც ჰემის ან ცილის ნაშთის დამიანების გზით იწვევენ ფერმენტის აქტივობის დაქვეითებას) მზარდ სიას ეკუთვნის ზოგიერთი სტეროიდი (ეთინილ ესტრადიოლი, ნორეთინდრონი და სპირინოლაქტონი), ფლუოქსეტინი, ალბარბიტალი, ანალგეზიური სედაციური საშუალებები (ალილიმპროპილაკეტილმარლოვანი, დიეთილპენტენამიდი და ეთილორფინილი), ნახშირბადის დისულფიდი, გრიფურემი შემავალი ფურანოკუმარინები, დერინილი, ფენიკლიდინი, რიგონაირი, გიკლოპიდინი, კლოპიდოგრელი და პროპილთიოურაცილი. ბარბიტურის მექანიზმი ნაწარმი სეკობარბიტალი კი იწვევს CYP2B1-ის აქტივობის დაქვეითებას როგორც ჰემის, ასევე ცილის ნაშთების მოდიფიკაციების გზით. მეტაბოლური თვალსაზრისით აქტიური სხვა წამლების P450-ის ინაქტივაციის მექანიზმები ბოლომდე არ არის შესწავლილი. მათ რიცხვს ეკუთვნის შუქურისტონი (RU-486), ტროლეიგამონი, რალოქსიფენი და ტამოქსიფენი.

ფაზა II რეაქციები

ხშირად, «დედა წამლების», ან მათი ფაზა I-ის მეტაბოლიტების შემადგენლობაში შემავალი ქიმიური ჯგუფები ექვემდებარებიან ენდოგენურ ნივთიერებებთან შეწყვილების ან კონიუგირების რეაქციებს და წარმოქმნიან წამლისმიერ კონიუგატებს (ცხრილი 4-3). ზოგადად, კონიუგატები პოლარული მოლეკულებია, რომლებიც ორგანიზმიდან ადვილად ექსკრეტირდებიან და ხშირად მათ ფარმაკოლოგიური აქტივობა არ ახასიათებთ. კონიუგატების წარმოქმნის პროცესი მაღალ-ენერგიულ შუალედურ პროდუქტებთან და სპეციფიკურ ფერმენტებთან არის დაკავშირებული. ამგვარი ფერმენტები (გრანს-ფერაზები) ლოკალიზებული არიან მიკროსომებში ან ციტოზოლში. ისინი აკატალიზებენ გააქტივებული ენდოგენური ნივთიერებისა (როგორცაა გლუკურონის მექანის ურიდის 5'-დიფოსფატი [UDP] ნაწარმი) და წამლის (ან ენდოგენური ნაერთის), ან გააქტივებული წამლისა (როგორცაა ბენზოის მექანის S-CoA ნაწარმი) და ენდოგენური სუბსტრატის შეწყვილების პროცესებს. ენდოგენური სუბსტრატის ძირითადი წყარო საკვები პროდუქტებია, ამიტომ კვება უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს წამალთა კონიუგაციის რეგულირების პროცესში.

ითვლებოდა, რომ კონიუგაცია წამლების ინაქტივაციის საბოლოო საფეხურია და იგი განიხილებოდა, როგორც „ქვემარტივი დეტოქსიკაციის“ რეაქცია. ამ კონცეფციას მოდიფიცირება სჭირდება, რადგან ამჟამად დადგენილია, რომ კონიუგაციის ზოგიერთი რეაქციის შედეგად (ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების აცილ გლუკურონიდირება, N-ჰიდროქსიაცეტილამინოლურენის O-სულფატირება, იზონიაზიდის N-აცეტილირება) წარმოქმნილი რეაქტიული ნივთიერებები შესაძლოა მოგვევლინონ წამლისმიერი გოქსიკურობის მთავარ მიზეზად. უფრო მეტიც, ცნობილია, რომ ორალურად მიღების შემდეგ პროწამალი მინიქსიდილი სულფატირებას ექვემდებარება, რის შედეგადაც ძალზე ეფექტურ ვაზოდilatატორად გარდაიქმნება. მეტაბოლიტი მორფინ-6-გლუკურონიდი კი თვით მორფინზე გაცილებით უფრო ძლიერია.

წამლების მეტაბოლიზმი გოქსიკურ პროდუქტებად

წამლებისათვის თუ სხვა უცხო ქიმიური ნივთიერებების მეტაბოლიზმი ყოველთვის არ არის დეტოქსიკაციისა და ელემინაციის ხელშემწყობი უნებელი ბიოქიმიური მოვლენა. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, სინამდვილეში, ზოგიერთი ნაერთი მეტაბოლიზმის შედეგად ამა თუ იმ ორგანოსათვის გოქსიკურ, რეაქტიულ შუალედურ პროდუქტებად გარდაიქმნება. «დედა წამლების» დაბალი ღირებულება გამოყენებისას გოქსიკურობა შესაძლოა არ გამოვლინდეს, რადგან ამ შემთხვევაში დეტოქსიკაციისათვის საჭირო ენდოგენური სუბსტრატების (გლუკათიონი [GSH], გლუკურონის მექან, სულფატი) გარკვეული მარაგი ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია და დეტოქსიკაციის ალტერნატიული მექანიზმების გადარჩევისას ან დათრგუნვას არ აქვს ადგილი. თუმცა, ამ რესურსის ამოწურვის შემდეგ, შესაძლოა მეტაბოლიზმის გოქსიკურმა ეფექტმა იზიაროს თავი, რაც ამა თუ იმ ორგანოზე გოქსიკური ზეგავლენის ან კანცეროგენუზის მიზეზად გვევლინება.

წამლისმიერი ამგვარი გოქსიკურობის მაგალითების რიცხვი სწრაფად იზრდება. მაგ., აცეტამინოფენი (პარაცეტამოლი) განპირობებული ჰეპატოტოქსიკურობა (სურათი 4-4). ეს გოქსიკური დამაფრთხილებელი და სიცხის დაწყების საშუალება საკმაოდ უსაფრთხოა თერაპიული დოზებით გამოყენებისას (მოზრდილებში სადღეღამისო დოზა 1.2 გ). ჩვეულებრივ, ის ექვემდებარება გლუკურონიდირებას და სულფატირებას, შესაბამისი კონიუგატები

ცხრილი 4-3. უაზა II რეაქციები.

კონიუგირების ტიპი	მორეაგირე ენდოგენური ნივთიერება	ტრანსფერაზა (ლოკალიზაცია)	სუბსტრატთა ტიპები	მაგალითები
გლუკურონიდირება	UDP-გლუკურონის მჟავა	UDP-გლუკურონოზ-ტრანსფერაზა (მიკროსომები)	ფენოლები, ალკოჰოლები, კარბოქსილის მჟავები, პიდროქსილამინები, სულფონამიდები	ნიტროფენოლი, მორფინი, აცეტამინოფენი, დიამფენაზი, N-პიდროქსილამინი, სულფათიაზოლი, მეპრობამატი, დიეტეილჰინი, დიეტეილჰინი
აქეტილირება	აქეტილ-CoA	N-აქეტილტრანსფერაზა (ციტოზოლი)	ამინები	სულფონამიდები, იზონიაზიდო, კლონაზეპაზი, დამსონი, მესკალინი
გლუტათიონთან კონიუგირება	გლუტათიონი (GSH)	GSH-S-ტრანსფერაზა (ციტოზოლი, მიკროსომები)	ეპოქსიდები, არენული ოქსიდები, ნიტრო ჯგუფები, პიდროქსილამინები	აცეტამინოფენი, ეთაქრისი მჟავა, ბრომობენზენი
გლიცილის კონიუგირება	გლიცინი	აქეტილ-CoA გლიცილტრანსფერაზა (ციტოზოლი)	კარბოქსილის მჟავების აქეტილ-CoA ნაწარმები	ხალიცილის მჟავა, ბენზოის მჟავა, ნიკოტინის მჟავა, ცინამის მჟავა, ქოლის მჟავა, დიჟოქსილის მჟავა
სულფატრება	ფოსფორილიზებული ფოსფორილიზებული	სულფატრანსფერაზა (ციტოზოლი)	ფენოლები, ალკოჰოლები, არომატული ამინები	ფსტორი, ასილანი, ფენოლი, პ-პიდროქსი-კუმარინი, აცეტამინოფენი, მეთილდოპა
მეთილრება	N-მეთილ-მეთილმინი	ტრანსმეთილრება (ციტოზოლი)	კატეკოლამინები, ფენოლები, ამინები	დოპამინი, ეპინეფრინი, პირიდინი, პისტამინი, თიოურაქილი
წყალთან კონიუგირება	წყალი	ეპოქსიდ პიდროლაზა (მიკროსომები)	არენ ოქსიდები, cis-დინაიკლებული და მონოქანაიკლებული ოქსირანები	ბენზოპირენ 7,8-ეპოქსიდი, სტირენ 1,2-ოქსიდი, კარბამაზეპინი ეპოქსიდი
		(ციტოზოლი)	ალკენ ოქსიდები, ცხიმოვანი მჟავის ეპოქსიდები	ლეიკოტრინი A ₄

ბის წარმოქმნით, რომლებიც ჯამში შეადგენენ ექსკრეტირებადი მეტაბოლიტების საერთო რაოდენობის 95%-ს. დარჩენილ 5%-ში აღვნიშნავთ აქვს ალტერნატიული, P450-დამოკიდებულ GSH კონიუგირების გზას. როდესაც აცეტამინოფენის დოზა თერაპიულზე გაცილებით მაღალია, გლუკურონიდირებისა და სულფატრების გზები ჯერდება, რის გამოც P450-დამოკიდებული გზა მეტ მნიშვნელობას იძენს. მანამდე, სანამ კონიუგირებისათვის ორგანიზმის გლუტათიონის (GSH) მარაგი საკმარისია, აცეტამინოფენით განპირობებული ჰეპატოტოქსიკურობა არ ვითარდება, ან მისი ინტენსიუობა ძალზე დაბალია.

თუმცა, გარკვეული დროის შემდეგ გლუტათიონის (GSH) დეიდლისმიერი მარაგის გამოთივების პროცესი აჭარბებს აღდგენის პროცესს, ამიტომ ორგანიზმში გროვდება აცეტამინოფენის რეაქტიული, ტოქსიკური მეტაბოლიტი (N-აქეტილბენზოიმიდოქსინი), რომელიც უკრულშია ნეკროლიზების, მაგ., GSH, არარსებობის პირობებში მოქმედებს უკრულული ცილების ნეკროლიზურ ჯგუფებზე და ჰეპატოტოქსიკურობას იწვევს.

აცეტამინოფენის რეაქტიული მეტაბოლიტის ელექტროფილური ბუნების შემსწავლელი ქიმიური და გოქსიკოლოგიური კვლევის საფუძველზე შექმნილია მისი ეფექტური ანტიდოტები – ცისტეამინი და N-აქეტილცისტეინი. აცეტამინოფენის მაღალი დოზის მიღებიდან 8-16 სთ-ის განმავლობაში N-აქეტილცისტეინის (ორი ანტიდოტიდან უფრო მეტად უსაფრთხო) გამოყენება იცავს მსხვერპლს ფულმინანტური (დაუყოვნებლივ დასაწყისით, მძიმედ მძიმდნარე) ჰეპატოტოქსიკურობისა და სიკვდილისაგან (ახ. თაიი 59). თვითონ GSH-ის გამოყენება ეფექტური არ არის, რადგან იგი თავისუფლად ვერ გადალახავს უკრულების შემზრანულ ბარიერებს.

წამალთა მეტაბოლიზმის კლინიკური მნიშვნელობა

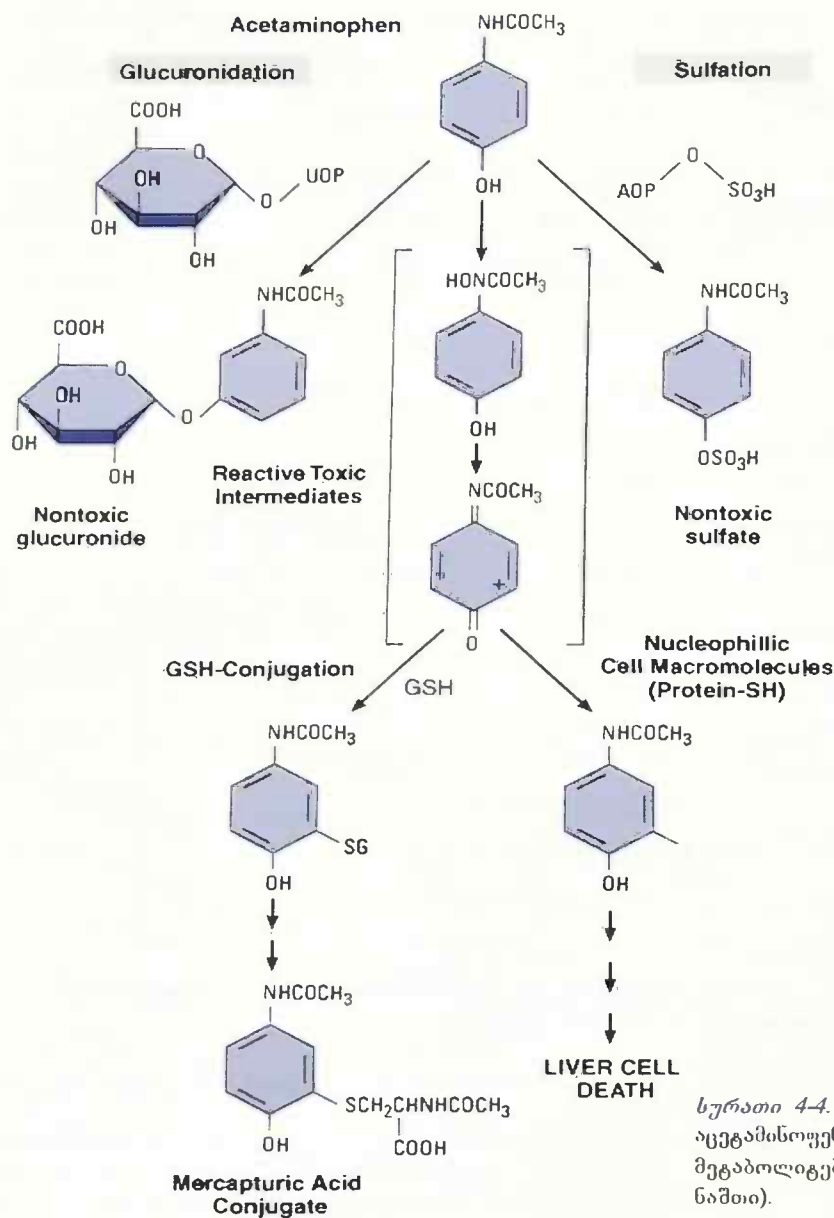
სხვადასხვა პაციენტის სისხლსა და ქსოვილებში ეფექტური თერაპიული კონცენტრაციის მისაღწევად საჭირო ხდება ერთი-აიგივე წამლის განსხვავებული დოზისა და მიღებათა სიხშირის გამოყენება, რადგან წამლის განაწილების, მეტაბოლიზმის და ელემინაციის სიჩქარის მხვეწებულებს ინდივიდუალური თავისებურებები ახასიათებთ. ეს თავისებურებები განპირობებულია გენეტიკური და არაგენეტიკური ფაქტორებით, როგორიცაა ასაკი, სქესი, ლეიძის ზომა, ლეიძის ფუნქცია, დღე-ღამური რითმი, ორგანიზმის ტემპერატურა და კვებითი თუ გარეული ფაქტორები – წამლის მეტაბოლიზმის ინდივიდუალური და ინჰიბიტორების ზეგავლენა. მომდევნო დისკუსია მოკლედ აჯამებს ამ ეარი-აივითაგან ექვლაზე მნიშვნელოვანს.

ინდივიდუალური თავისებურებანი

მეტაბოლიზმის სიჩქარის ინდივიდუალური თავისებურებანი თვით წამლის ბუნებაზე დამოკიდებულია. ამრიგად, ერთი და იმავე პოპულაციაში პლაზმაში ერთიდაიგივე სტაციონარული (მუდმივი) კონცენტრაციის პირობებში შესაძლოა ადილი პქონდეს ერთი წამლის მეტაბოლიზმის 30 სახეცულებას, მეორე წამლისას კი მხოლოდ 2-ს.

გენეტიკური ფაქტორები

ამ თავისებურებათა ნაწილის მზგზად ის გენეტიკური ფაქტორები გვევლინება, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან



სურათი 4-4.

აცეტამინოფენის მეტაბოლიზმი (ზემოთ შუაში) პეპატოტოქსიკურ მეტაბოლიტებად. (GSH - გლუტათიონი; SG - გლუტათიონის ნაშთი).

ფერმენტების აქტიურობაზე. მაგ., სუქსინილქოლინის მეტაბოლიზმი ფსევდოქოლინესტერაზას გენეტიკური დეფექტის დროს, ნორმალური ფუნქციის ფსევდოქოლინესტერაზას მქონე პირებთან შედარებით, ნახევარი სიჩქარით მიმდინარეობს.

ანალოგიურ ფარმაკოკინეტიკურ განსხვავებებს ეხედებით იზონიაზიდის აცეტილირებისა და ეარფარინის პიდროქსილირების დროს. მეტაბოლიზმის დეფექტი ნელ აცეტილატორებში (იზონიაზიდისა და მსგავსი ამინების) უფრო მეტად განპირობებულია ფერმენტის სინთეზის დაქვეითებით, და არა მისი ანომალიური ფორმით. აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობითი ტიპის ნელი აცეტილატორის ფენოტიპი აშშ-ში შავკანიან და თეთრკანიან პოპულაციის 50%-ში ელინდება, უფრო ხშირად გვხვდება ჩრდილო-ვეროპელებში და გაცილებით იშვიათია აზიელებსა და ინუიტებში (ესკიმოსებში). მსგავსად, გამოვლენილია დებრიმოქინის, გუანოქსანის, სპარტეინის, ფენილთიონის, ვარფარინისა და სხვათა ენკვიტითი მეტაბოლიზმის გენეტიკურად განსაზღვრული დეფექტები (ცხრილი 4-4). დეფექტების მემკვიდრეობითი ხასიათი აუტოსომურ-რეცესიული ტიპისაა

და შეიძლება გამოვლინდეს ქიმიური ნაერთების მეტაბოლური მრავლობითი გრანსფორმაციითაგან ნებისმიერი სახით. განსაკუთრებით კარგად არის შესწავლილი წამალთა მეტაბოლიზმის პოლიმორფიზმის სამი გენეტიკური ვარიანტი, რაც გარკვეულწილად ნათელს ფენს შესაძლო გამოშვებულ მექანიზმებს. ამ ვარიანტებთან პირველი არის პოლიმორფიზმის დებრიმოქინ-სპარტეინის დაჟანგვის ტიპი. რომელსაც თეთრკანიანთა 3-10%-ში ეხედებით და რომელიც აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნით გადაეცემა. ამგვარი მემკვიდრეობის მქონე პირებს ღარღვეული აქვთ დებრიმოქინისა და სხვა წამლების (იხ. ცხრილი 4-2; სურათი 4-5) CYP2D6-დამოკიდებული დაჟანგვა. საკარგოდ, წამალთა ენკვიტითი მეტაბოლიზმის ეს დეფექტები თანდაყოლილია. დეფექტის ზუსტი მოლეკულური საფუძველი P450 ფერმენტების არასრული ექსპრესიაა, რაც იზოფორმებით კატალიზებული მეტაბოლიზმის დაქვეითებას, ან გაქრობას განაპირობებს. თუმცა, მოგვიანებით აღმოჩენილ იქნა სხვა პოლიმორფული გენოტიპი, რომელიც იწვევს კლინიკურად მნიშვნელოვანი წამლების ძალზე სწრაფ მეტაბოლიზმს, გენის 13

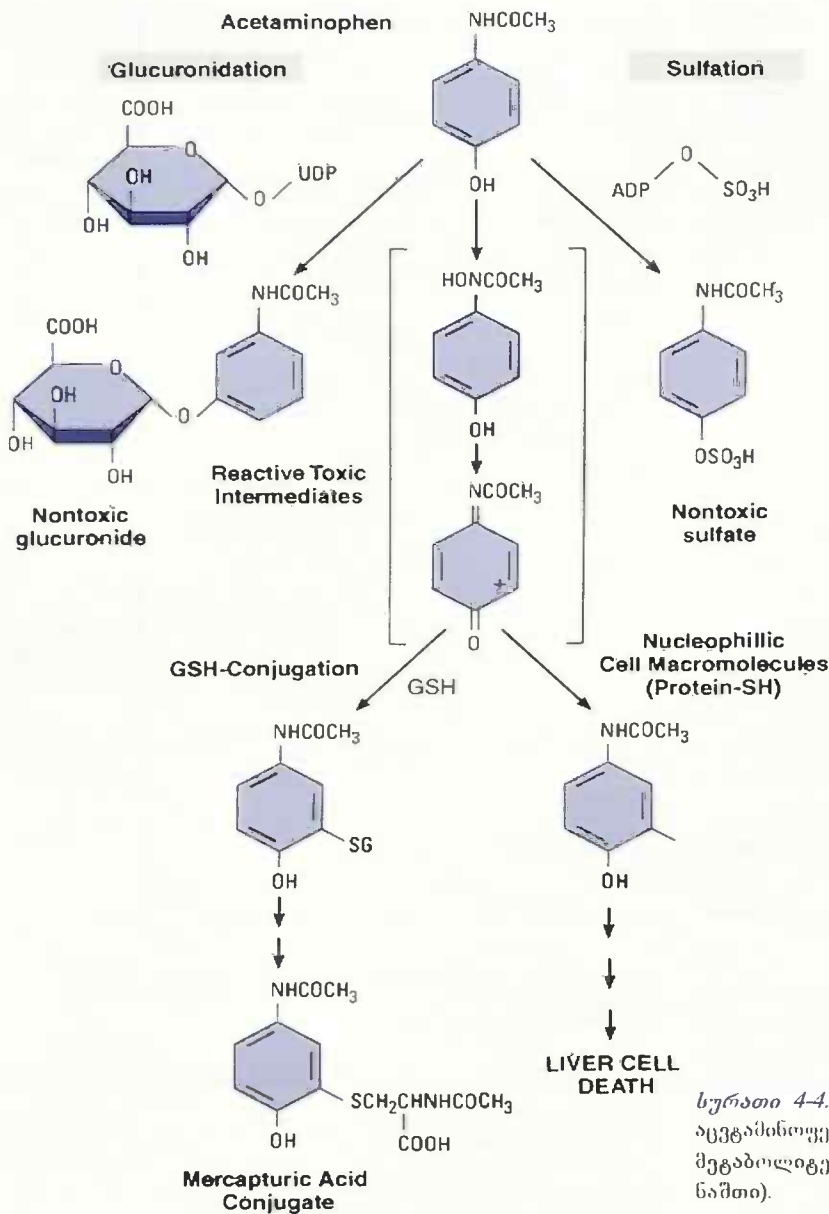
ცხრილი 4-4. წამალთა მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის ზოგიერთი მაგალითი.			
დუჟექტი	მონაწილე ფერმენტი	წამალი და მისი თერაპიული გამოყენება	კლინიკური შედეგები
დაჟანგვა	CYP2D6	ბუფურალოლი (ბუგა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორი)	ბუგა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორის გაძლიერება, გულისრევა
დაჟანგვა	CYP2D6	კოდეინი (ოპიოიდური ტკივილგამაყუებელი საშუალება)	ანალგეზიური ეფექტის შემცირება
დაჟანგვა	CYP2D6	დებრიმოქინი (ანტიჰიპერტენზიული)	ორთოსტატული პიოტენზია
დაჟანგვა	ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა	ეთანოლი (რეკრიაციული წამალი)	სახის წამოწითლება, პიოტენზია, ტაქიკარდია, გულისრევა, ღებინება
N-აცეტილირება	N-აცეტილ ტრანსფერაზა	ჰიდრალაზინი (ანტიჰიპერტენზიული საშუალება)	წითელი მგლურას-მსგავსი სინდრომი
N-აცეტილირება	N-აცეტილ ტრანსფერაზა	იმონიამიდი (ტუბერკულოზის სამკურნალო საშუალება)	პერიფერული ნეიროპათია
დაჟანგვა	CYP2C19	მეფენიტონი (ანტიეპილეფსიური საშუალება)	ღმის გადაჭარბებით გამოწვეული ტოქსიკურობა
N-მეტილირება	თიოპურინ მეთილ-ტრანსფერაზა	მერკაპტოპურინები (სიმსივნის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული საშუალება)	მიელოტოქსიკურობა
დაჟანგვა	CYP2A6	ნიკოტინი (სტიმულატორი)	ტოქსიკურობის შემცირება
დაჟანგვა	CYP2D6	ნორტრიპტინი (ანტიდეპრესანტი)	ტოქსიკურობა
O-დემეტილირება	CYP2C19	ომეპრაზოლი (პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორი)	თერაპიული ეფექტურობის გაზრდა
დაჟანგვა	CYP2D6	სპარტეინი	ოქსიტოციური სიმპტომები
ესტერული ჰიდროლიზი	პლაზმური ქოლინესტერაზა	სუქინილქოლინი (მიორელაქსანტი)	გახანგამილებული აპნოე
დაჟანგვა	CYP2C9	S-ვარფარინი (ანტიკოაგულანტი)	სისხლდენა
დაჟანგვა	CYP2C9	გოლბეგამიდი (ორალური პიპოლიკეტიკური საშუალება)	კარდიოტოქსიკურობა

¹გამოყენილი ან მოსალოდნელი.

ასლის ტანდემში 2D6 ალელური ვარიანტების არსებობის გამო. ეს გენოტიპი ყველაზე ხშირია ეთიოპიისა და საუდის არაბეთის პოპულაციებში და მოსახლეობის ერთი მეხამედში ულანდება. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის მისაღწევად, ასეთი პაციენტებს ნორტრიპტინი (CYP 2D6 სუბსტრატის) ორმაგი ან სამმაგი სადღეღამისო დოზით ენიშნებათ. და პირიქით, ძალზე სწრაფი მეტაბოლიზმის პოპულაციებში, პროწამალი კოდეინი (2D6-ის კიდე ერთი სუბსტრატი) სწრაფად მეტაბოლიზდება მორფინად, რაც ხშირად იწვევს მორფინის ისეთ არასახურველ გერდით ეფექტს, როგორიცაა მუცლის ტკივილი.

წამალთა გენეტიკური პოლიმორფიზმის მეორე კარგად შესწავლილი მაგალითია კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალების, მეფენიტონის, სტერეოსელექტიური არომატული (4)-ჰიდროქსილირების რეაქცია, რომლის კატალიზატორია CYP2C19. ამ აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნით გადაცემულ პოლიმორფიზმს ეხედებით კავკასიელთა 3-5%-ში და აფრიკელთა 18-23%-ში, იგი დებრიმოქინ-სპარტეინის პოლიმორფიზმისაგან გენეტიკურად დამოუკიდებელია. ნორმალურ, „მედიურ მეტაბოლიზატორებში“,

გლუკურონიდირებაზე და შარდთან ერთად სწრაფ ექსკრეციამდე, მეფენიტონის ერთ-ერთი ენანტიომერი (S)-მეფენიტონი ინტენსიურად ჰიდროქსილირდება CYP2C19-ის მიერ ფენილის რგოლის მე-4 პოზიციამ, ხოლო მეორე ენანტიომერი (R)-მეფენიტონი კი ნელა N-მეტილირდება აქტიური მეტაბოლიტის, ნირვანოლის წარმოქმნით. „სუსტ მეტაბოლიზატორებს“ საერთოდ არ გააჩნიათ (S)-მეფენიტონის სტერეოსელექტიური ჰიდროქსილირება აქტიუობა, ამიტომ ორივე ენანტიომერი, როგორც (S)-, ისე (R)-მეფენიტონი, N-მეტილირდება ან ნირვანოლად, რასაც ამ უკანასკნელის მაღალი კონცენტრაციით დატოვება მოჰყვება. ამრიგად, სუსტ მეტაბოლიზატორებში მეფენიტონი აწვევს დრმა სედაციასა და აგაქსიას, იმ დოზით მიღების შემდეგაც კი, რომელიც ნორმალური მეტაბოლიზატორების მიერ ადვილი ამგანობით ხასიათდება. ამ დუჟექტის მოლეკულური ხაფუქელია CYP2C19 გენის ექსონ 5-ში ძირითადი ერთი წყვილის შეცვლა, რაც ქმნის აბერანტულ შეერთების ადგილს, რომელიც შეხამამისად არღვევს მ-რნმ-ს



სურათი 4-4.

აცეტამინოფენის მეტაბოლიზმი (ზემოთ შუაში) პეპტიდოგლიკოლიკურ მეტაბოლიზმად. (GSH - გლუტათიონი; SG - გლუტათიონის ნაშთი).

ფერმენტების აქტივობაზე. მაგ, სუქცინილქოლინის მეტაბოლიზმი ფსედოქოლინესტერაზას გენეტიკური დეფექტის დროს, ნორმალური ფუნქციის ფსედოქოლინესტერაზას მქონე პირებთან შედარებით, ნახევარი სიჩქარით მიმდინარეობს.

ანალოგიურ ფარმაკოგენეტიკურ განსხვავებებს ეხვდება იზონიაზიდის აცეტილირებისა და ვარფარინის ჰიდროქსილირების დროს. მეტაბოლიზმის დეფექტი ნელ აცეტილატორებში (იზონიაზიდისა და მსგავსი ამისების) უფრო მეტად განპირობებულია ფერმენტის სინთეზის დაქვეითებით, და არა მისი ანომალური ფორმით. აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობითი გიპის ნელი აცეტილატორის ფენოტიპი აშშ-ს შაქანთან და თეთრკანიანი პოპულაციის 50%-ში ელინდება, უფრო ხშირად გვხვდება ჩრდილო-აფრიკელებში და გაცილებით იშვიათია აზიელებსა და ინუიტებში (ესკიმოსებში). მსგავსად, გამოვლენილია ლებრიზოქსინის, გუანოქსანის, სპარტეინის, ფენოფორმინის, ვარფარინისა და სხვათა ენკეიტი მეტაბოლიზმის გენეტიკურად განსაზღვრული დეფექტები (ცხრილი 4-4). დეფექტების მემკვიდრეობითი ხასიათი აუტოსომურ-რეცესიული გიპისაა

და შეიძლება გამოვლინდეს ქიმიური ნაერთების მეტაბოლური მრავლობითი გრანსფორმაციითაც ნებისმიერი სახით. განსაკუთრებით კარგად არის შესწავლილი წამალთა მეტაბოლიზმის პოლიმორფიზმის სამი გენეტიკური ვარიანტი, რაც გარკვეულწილად ნათესა ფენს შესაძლო გამომწვევ მემკვიდრეობებს. ამ ვარიანტებიდან პირველი არის პოლიმორფიზმის დებრიზოქსინ-სპარტეინის დაქანგვის გიპი, რომელსაც თეთრკანიანთა 3-10%-ში ეხვდება და რომელიც აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნით გადაეცემა. ამგვარი მემკვიდრეობის მქონე პირებს ღარღვეული აქვთ დებრიზოქსინისა და სხვა წამლების (იხ. ცხრილი 4-2; სურათი 4-5) CYP2D6-დამოკიდებული დაქანგვა. საფარაულოდ, წამალთა ენკეიტი მეტაბოლიზმის ეს დეფექტები თანდაყოლილია. დეფექტის ზუსტი მოლეკულური საფუძველი P450 ფერმენტების არასრული ექსპრესიაა, რაც იზოფორმებით კატალიზებული მეტაბოლიზმის დაქვეითებას, ან გაქრობას განაპირობებს. თუმცა, მოგვიანებით აღმოჩენილ იქნა სხვა პოლიმორფული გენოტიპი, რომელიც იწვევს კლასიკურად მნიშვნელოვანი წამლების ძალზე სწრაფ მეტაბოლიზმს, გენის 13

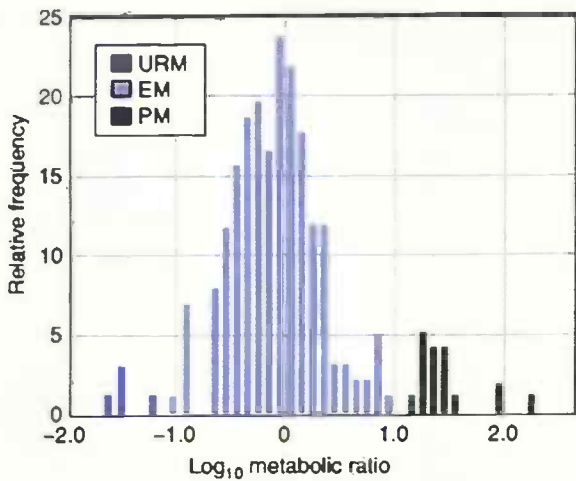
ცხრილი 4-4. წამალთა მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის ზოგიერთი მაგალითი.			
ლეუქემია	მონაწილე ფერმენტი	წამალი და მისი თერაპიული გამოყენება	კლინიკური შედეგები
ლაიზინგია	CYP2D6	ბუფურალოლი (ბეგა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორი)	ბეგა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორის გაძლიერება, გულისრევა
ლაიზინგია	CYP2D6	კოლეინი (თაბოიდური ტკივილგამაყუჩებელი საშუალება)	ანალგეზიური ეფექტის შემცირება
ლაიზინგია	CYP2D6	დებრიმოქსინი (ანგიოპერტენსული)	ორთოსტატული პიპოტენზია
ლაიზინგია	ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა	ეთანოლი (რეკრიაციული წამალი)	სახის წამოწითლება, პიპოტენზია, გაჭიკარდია, გულისრევა, ღებინება
N-აცეტილირება	N-აცეტილ გრანსუფერაზა	ჰიდრალაზინი (ანგიოპერტენსული საშუალება)	წითელი მგლურას-მსგავსი სინდრომი
N-აცეტილირება	N-აცეტილ გრანსუფერაზა	იმონიამიდი (ტუბერკულოზის სამკურნალო საშუალება)	პერიფერული ნეიროპათია
ლაიზინგია	CYP2C19	მეფენიგონი (ანტიეპილეფსიური საშუალება)	ღმობის ვადაჭარბებით გამოწვეული გოქსიკურობა
S-მეთილირება	თიოპურინ მეთილ-გრანსუფერაზა	მერკაპტოპურინები (სიმსივნის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული საშუალება)	მიელოტოქსიკურობა
ლაიზინგია	CYP2A6	ნიკოტინი (სტიმულატორი)	გოქსიკურობის შემცირება
ლაიზინგია	CYP2D6	ნორტრიპტინი (ანტიდეპრესანტი)	გოქსიკურობა
O-დემეთილირება	CYP2C19	ომეპრაზოლი (პროტონული გუშბოს ინჰიბიტორი)	თერაპიული ეფექტურობის გამრღა
ლაიზინგია	CYP2D6	სპარტეინი	ოქსიგოციური სიმპტომები
ესტერული ჰიდროლიზი	პლაზმური ქოლისტერაზა	სუქციინილქოლინი (მიორელაქსანტი)	გახანგძლიებული აპნოე
ლაიზინგია	CYP2C9	S-ვარფარინი (ანტიკოაგულანტი)	სისხლდენა
ლაიზინგია	CYP2C9	გოლბეტამიდი (ორალური პიპოგლიკემიური საშუალება)	კარდიოტოქსიკურობა

¹გამოვლენილი ან მოსალოდნელი.

ასლის განდევნი 2D6 ალელური ვარიანტების არსებობის გამო. ეს გენოტიპი ყველაზე ხშირია ეთიოპიისა და საუდის არაბეთის პოპულაციებში და მოსახლეობის ერთ მესამედში ვლინდება. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის მისაღწევად, ასეთ პაციენტებს ნორტრიპტინი (CYP 2D6 სუბსტრატის) ორმაგი ან სამმაგი სადღეღამისო დოზით ენიშნებათ. და პირიქით, ძალზე სწრაფი მეტაბოლიზმის პოპულაციებში, პროწამალი კოლეინი (2D6-ის კიდევ ერთი სუბსტრატის) სწრაფად მეტაბოლიზდება მორფინად, რაც ხშირად იწვევს მორფინის ისეთ არასასურველ გვერდით ეფექტს, როგორიცაა შეუცდის ტკივილი.

წამალთა გენეტიკური პოლიმორფიზმის მეორე კარგად შესწავლილი მაგალითია კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებების, მეფენიგონის, სტერეოსელექციური არომატული (4)-ჰიდროქსილირების რეაქცია, რომლის კატალიზატორია CYP2C19. ამ აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნით გადაცემულ პოლიმორფიზმს უხედეობი კავკასიელთა 3-5%-ში და იაპონელთა 18-23%-ში. იგი დებრიმოქსინ-სპარტეინის პოლიმორფიზმისაგან გენეტიკურად დამოუკიდებელია. ნორმალურ, „ძლიერ მეტაბოლიზატორებში“,

გლუკურონიდირებაზე და შარდთან ერთად სწრაფ ექსკრეციამდე, მეფენიგონის ერთ-ერთი ენანტიომერი (S)-მეფენიგონი ინტენსიურად ჰიდროქსილირდება CYP2C19-ის მიერ ფენილის რგოლის მე-4 პოზიციაში, ხოლო მეორე ენანტიომერი (R)-მეფენიგონი კი ნელა N-მეთილირდება აქტიური მეტაბოლიტის, ნირვანოლის წარმოქმნით. „სუსტ მეტაბოლიზატორებს“ საერთოდ არ გააჩნიათ (S)-მეფენიგონის სტერეოსელექციური ჰიდროქსილაზური აქტივობა, ამიტომ ორივე ენანტიომერი, როგორც (S)-, ისე (R)-მეფენიგონი, N-მეთილირდება ან ნირვანოლად, რასაც ამ უკანასკნელის მაღალი კონცენტრაციით დაგროვება მოჰყვება. ამრიგად, სუსტ მეტაბოლიზატორებში მეფენიგონი იწვევს ღრმა სედაციასა და აგაქსიას, იმ დოზით მიღების შემდეგაც კი, რომელიც ნორმალური მეტაბოლიზატორების მიერ ადვილად ამგანობით ხასიათდება. ამ დეფექტის მოლეკულური საფუძველია CYP2C19 გენის ექსონ 5-ში ძირითადი ერთი წყვილის მუტაცია, რაც ქმნის აბერანტულ შეერთების ადგილს, რომელიც შესაბამისად არღვევს მრნაპ-



სურათი 4-ა.

CYP2D6-ის მიერ დებრიმოქინი 4-ჰიდროქსილირების გენეტიკური პოლიმორფიზმი კავისიურ პოპულაციაში. მეტაბოლური ფარდობის ჰისტოგრამის (MR- უცვლელი სახით ექსპრესირებული დებრიმოქინის პროცენტული თანაფარდობა მისი მეტაბოლიტის – 4-ჰიდროქსიდებრიმოქინის ექსპრესირებულ რაოდენობასთან) განაწილების სემიოლოგიით მუშაობის სისწორე, დებრიმოქინი სულფატის ორალური 12.8 მგ დოზის (ექვედოლენგურია 10 მგ თავისუფალი დებრიმოქინის ფუძის) მიღების შემდეგ 8-საათის განმავლობაში შეგროვილ შარდში. ინდივიდებში. რომლებსაც $MR > 12.6$ – როგორც სუსტი მეტაბოლიზატორები (PM, *მუქი ნაცრისფერი სვეტები*). $MR < 12.6$, მაგრამ > 0.2 , – ძლიერი მეტაბოლიზატორები (EM, *ღია ფერის სვეტები*). $MR < 0.2$ – ულტრა-სწრაფი მეტაბოლიზატორი (URM, *მუქი ფერის სვეტები*). იმ ადამიანთა MR მაჩვენებლის (0.01 – 0.1) მიხედვით, რომელთაც დადგენილი ჰქონდათ CYP2D6-ის ალელური ვარიანტების მრავლობითი ასლების არსებობა, რაც ამ გენის მემკვიდრეობითი გაძლიერების შედეგი იყო.

წაკითხვის ჩარჩოს და საბოლოოდ, იძლევა დამოკლებულ, უფუნქციო ცილას. კლინიკურად მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ სუსტი მეტაბოლიზმის მქონე პირებში მცირდება წამლის უსაფრთხოების პროფილი.

ბოლო პერიოდში აღწერილია გენეტიკური პოლიმორფიზმის მესამე ვარიანტი CYP2C9-ის მაგალითზე. არსებობს ამ ფერმენტის ორი კარგად შესწავლილი ფორმა. თითოეულ მათგანს ახასიათებს ამინომჟავური მუტაცია, რაც იწვევს მეტაბოლიზმის დარღვევას. CYP2C9*2 ალელი ახდენს Arg144Cys მუტაციის კოდირებას, რაც P450 რელექტაზასთან დარღვეულ ფუნქციურ ურთიერთქმედებას განაპირობებს. მეორე ალელური ვარიანტი, CYP2C9*3, ახდენს Ile359Leu-ს შემცვლას ფერმენტის მუტაციის კოდირებას, რომელსაც მრავალი სუბსტრატის მიმართ უფრო დაბალი აფინურობა ახასიათებს. მაგ., CYP2C9*3 ფერმენტის ინდივიდუალური ანტიკოაგულანტი ვარფარინის მიმართ ალელურ დაბალ გოლერანტობას. CYP2C9*3 ჰომოზიგოტურ ადამიანებში ვარფარინის კლირენსი ნორმალური მაჩვენებლის დაახლოებით 10%-ს შეადგენს, ამიტომ მათი გოლერანტობა წამლის მიმართ გაცილებით დაბალია, ამ ჰომოზიგოტურ პირებთან შედარებით, რომლებსაც ნორმალური ველური-ტიპის ალელი ახასიათებთ. CYP2C9*3 ფერმენტის ინდივიდებს ასევე მაღალი აქვთ არასასურველი რეაქციების რისკი, როგორც ვარფარინის (მაგ., სისხლდენის), ასევე CYP2C9-ს სხვა სუბსტრატებისა, როგორცაა ფენიგონინი, ლოზარტანი, გოლბუგა-

მიდი და ზოგიერთი არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალება.

დადგენილია CYP3A4-ის ალელური ვარიანტებიც, მაგრამ, როგორც ჩანს, იგი ნაკლებად მონაწილეობს წამალთა მეტაბოლიზმის კარგად ცნობილ ინდივიდუალურ ვარიანტურობაში. მეორე მხრივ, ადამიანის ღვიძლის კიდევ ერთი იზოფორმის, CYP3A5-ის, ექსპრესია შესაძლებელია პოლიმორფულია და მერყეობს ღვიძლში CYP3A5-ის საერთო მემკვიდრეობის 0-დან 100%-ს შორის. ცნობილია, რომ CYP3A5 ცილის ეს პოლიმორფიზმი გამოწვეულია ინტრონი 3-ში ერთი ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმით (SNP), რაც შესაძლებელს ხდის ნორმალური შევრთების მქონე CYP3A5-ის გრასკრიპტების არსებობას კავისიელთა 5%-ში, იაპონელთა 29%-ში, ჩინელთა 27%-ში, კორეელთა 30%-ში და აფრიკო-ამერიკელთა 73%-ში. ამრიგად, მას მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს უპირატესად CYP3A5 სუბსტრატების, მაგ., მიდამოლამის, მეტაბოლიზმის ინდივიდუალურ თავისებურებაში.

აღმოჩენილია წამალთა მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის სხვა ვარიანტებიც (მაგ., CYP2B6), რომელთა მემკვიდრეობითი გადაცემა უკვე განხილული შექანიზმებისაგან დამოუკიდებლად ხორციელდება. სხვადასხვა ოჯახების შთამომავლობის მონომიგოტურ და ლიმიტოტურ გენეტიკურ თეთრობის მეტაბოლიზმის შესწავლამ გამოავლინა განსხვავებული რეცესიული გენეტიკური ნიშნით გადაცემული პოლიმორფიზმის არსებობა. მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმით ხასიათდება აგრეთვე ამინო.პირინისა და კარბოქსიცისტინის დაქანცვა. ადამიანის P450-პოლიმორფიზმთან დაკავშირებული რეგულარულად განახლებადი ინფორმაციის მოპოვება შესაძლებელია ვებ-გვერდზე www.imm.ki.se/CYPalleles/.

მიუხედავად იმისა, რომ წამლების დაქანცვის გენეტიკური პოლიმორფიზმი ხშირად უკავშირდება საკუთრივ P450 ფერმენტებს. ამგვარი ვარიანტები შესაძლოა სხვა ფერმენტებზეც ვრცელდებოდეს. უკანასკნელ წლებში დადგენილი გრიმეთილამინის ფლავინ მონოოქსიგენაზური (ზიგლერის ფერმენტის) დაქანცვის პოლიმორფიზმი მაგალითია იმისა, რომ ამგვარი პოლიმორფიზმი განვითარდა პროცესებში მონაწილე სხვა არა-P450-დამოკიდებული ფერმენტების გენეტიკურ ვარიანტებსაც ახასიათებთ.

კვებითი და გარემო ფაქტორები

წამალთა მეტაბოლიზმის ინდივიდუალური თავისებურებანი დიეტურ და გარემო ფაქტორებზეც არის დამოკიდებული. ნახშირზე შემწვარი საკვები პროდუქტები და ჯვაროსანთა რიგის ბოსტნეული იწვევენ CYP1A ფერმენტების ინდუცირებას, გრეიფრუტის წვენი კი აინჰიბირებს წამლების CYP3A-ით განპირობებულ მეტაბოლიზმს (ცხრილი 4-2). ფერმენტების ინდუცირების გამო, თაიმპაქის მომხმარებლებში, არამწვევლებთან შედარებით, ზოგიერთი წამლის მეტაბოლიზმი უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, (იხ. წინა ქვეთავეები). ზოგიერთ პესტიციდთან შეხებაში მყოფ მრეწველობაში მომუშავე პირებში ამა თუ იმ წამლის მეტაბოლიზმი უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, ვიდრე ამ პესტიციდებისგან თავისუფალ გარემოში მყოფ ადამიანებში. ამგვარი განსხვავებები ართულებს ვიწრო თერაპიული ინდექსების მქონე წამლების ეფექტური და უსაფრთხო დოზის შერჩევას.

ასაკი და სქესი

წამლების ფარმაკოლოგიური და გოქსიკური აქტიუობის მიმართ მგრძნობელობის მომატება შესწავლილი იქნა ძალიან

ახალგაზრდა და ძლიერ ხანდაზმულ პაციენტებში. მიღებული მონაცემების შედარება ხდებოდა ახალგაზრდა ზრდასრული ადამიანების მონაცემებთან (იხ. თავი 60 და 61).

მანუქებლებზე გავლენას ახდენს აბსორბციის, განაწილებისა და ელიმინაციის თავისებურებანი, თუმცა არანაკლებ მნიშვნელოვანია წამლის მეტაბოლიზმის ვარიაციებიც. მეტაბოლიზმის შენელების მიზეზი შეიძლება იყოს მასში მონაწილე ფერმენტების აქტივობის დაქვეითება ან მეტაბოლიზმისათვის აუცილებელი ენდოგენური ფაქტორების რაოდენობის შემცირება.

წამალთა მეტაბოლიზმის სქესზე დამოკიდებული ვარიაციები კარგად არის შესწავლილი ვირთაგებში (მაგრამ არა სხვა მღრღნელებში). ახალგაზრდა, ზრდასრულ მამრ ვირთაგებში, მოზარდ მამრთან ან ზრდასრულ მდედრთან შედარებით, გაცილებით სწრაფად მიმდინარეობს წამლის მეტაბოლიზმი. ეს ვარიაციურობა ანდროგენურ ჰორმონებთან არის დაკავშირებული. კლინიკური დაკვირვებები გვიჩვენებს, რომ ადამიანებშიც შეიმჩნევა წამლების მეტაბოლიზმის სქესზე დამოკიდებული მსგავსი ვარიაციები. კერძოდ ეთანოლის, პროპანოლის, ზოგიერთი ბენზოლიდამპინის, ესტროგენების და სალიცილატების მეტაბოლიზმში.

წამალთშორისი ურთიერთქმედებები მეტაბოლიზმის დროს

მაღალი ლიპოფილურობის გამო, მრავალი ნივთიერება, ფერმენტის აქტიურ უბანთან ერთად, არასპეციფიკურად უკავშირდება ენდოპლაზმური ბაღის ლიპიდურ მემბრანასაც. ამ მდგომარეობაში, მათი შეუძლიათ გამოიწვიონ მიკროსომული ფერმენტების ინდუქირება, განსაკუთრებით განმეორებითი გამოყენებისას. ზოგ წამალს კი, სხვა წამლის მეტაბოლიზმის კონკურენტული ინჰიბირების უნარიც გააჩნია. რაც დამოკიდებულია აქტიურ უბანში მის ნარჩენ ღონეზე.

ფერმენტის ინდუქტორი წამლების რიცხვს ეკუთვნის სელადიური-საძილე, ანტიფსიქოტური საშუალებები. ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკი რიფამპინი და ინჰიბიტორები (ცხრილი 4-5). პაციენტები, რომლებიც რეგულარულად იღებენ ბარბიტურის მკურნალობას, აგრეთვე სხვა სელადიური-საძილე, ან ზოგიერთი ანტიფსიქოტურ საშუალებას, ვარფარინის თერაპიული ეფექტის შესანარჩუნებლად შესაძლოა საჭიროდნენ პრეპარატის გადღებვით მაღალი დოზით გამოყენებას. მეორე მხრივ, სელადიური ინდუქტორის მიღების შეწყვეტა გამოიწვევს ანტიკოაგულანტ ვარფარინის მეტაბოლიზმის დაქვეითებას, შესაბამისად პლაგმაში მისი კონცენტრაციის გაზრდას და გოქსიკურ ეფექტს (სისხლდენას). მსგავსი წამალთშორისი ურთიერთქმედებები აქვს ადგილი შემდეგი წამლების კომბინირებულად გამოყენებისას: რიფამპინი და ანტიფსიქოტური საშუალებები; სელადიური საშუალებები და ჩახახის საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები; სელადიური და კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებები; ალკოჰოლი და ორალური პიპოფლიკემიური საშუალებები (გოლბუგამიდი).

ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ინდუქტორები აღიქმებიან არა მარტო სხვა წამლების მეტაბოლიზმში, არამედ საკუთარსაც. ამრიგად, ზოგიერთი წამლის მრავალჯერადად გამოყენებამ, საკუთარი მეტაბოლიზმის გაძლიერებით, შესაძლოა გამოიწვიოს გოლერანტობის ფარმაკოკინეტიკური გიმი - თერაპიული ეფექტურობის პროგრესირებადი დაქვეითება.

პირიქით, ორი ან მეტი წამლის ერთდროულად გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს უფრო ნელა მეტაბოლიზირებადი წამლის ელიმინაციის შეფერხება და მისი ფარმაკოლოგიური ეფექტების გახანგრძლივება, ან გაძლიერება (ცხრილი 4-6). დაბალი თერაპიული ინდექსის მქონე წამლების შემთხვევაში სუბსტრატის კონკურენტული ინჰიბირება, აგრეთვე ფერმენტის,

ცხრილი 4-5. ადამიანებში მეტაბოლიზმის ინდუქტორი წამლების არასრული ჩამონათვალი

ინდუქტორი	წამალი, რომლის მეტაბოლიზმზე ძლიერდება
ბენზო[ა] პირენი	თიოფენი
კარბამაზეპინი	კარბამაზეპინი, კლონაზეპამი, იგრაკონაზოლი
ქლორციკლიმინი	სტეროიდული ჰორმონები
ეოქლორინოლი	ვარფარინი
გლუკოკორტიკოლი	ანტიბიოტიკი, გლუკოკორტიკოლი, ვარფარინი
გრანდოქსილი	ვარფარინი
ფენილბარბიტალი და ბარბიტურის მკურნალობის საშუალებები	ბარბიტურაგები, ქლორამფენიკოლი, ქლორპრომასინი, კორტალოლი, კუმარინული ანტიკოაგულანტები, ლესმითილიმიპრასინი, დიფენჰილინი, დოქსიკინი, ესტრადიოლი, იგრაკონაზოლი, ფენილბუტაზონი, ფენიტილინი, ქსინაქსი, გუგლინიკონი
ფენილბუტაზონი	ამინოპირინი, კორტალოლი, დიფენჰილინი
ფენიტილინი	კორტალოლი, დიფენჰილინი, იგრაკონაზოლი, თიოფენი
რიფამპინი	კუმარინული ანტიკოაგულანტები, დიფენჰილინი, გლუკოკორტიკოლი, იგრაკონაზოლი, მეთილდონი, მეტოპროლოლი, ჩახახის საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები, პრედნიზონი, პროპანოლი, ქსინაქსი, სპექსინაქსი
რიტონავირი	სიდაზოლი
მენინარე "კრამინა"	ალბერტოლი, ქსინაქსი, დიფენჰილინი, ჩახახის საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები, რიტონავირი, სიმეტიკატი, ტაკროლიმუსი, ვარფარინი

გამონაკლისს წარმოადგენს სეკონარბიტალი. იხ. ცხრილი 4-6 და გვერდი.

ქრონიკური (განმეორებითი) გამოყენებისას: რიტონავირი CYP3A4-ის ძლიერი ინჰიბიტორი ინჰიბირებელია.

სუბსტრატ-განპირობებული, შეუქცევადი ინჰიბირება იწვევს პლაგმაში წამლის ღონის გაზრდას და გოქსიკურ ეფექტებს. მართლაც, გერმანელის (მეორე თაობის ანტიპსიქოტური წამალი) CYP3A4 სუბსტრატ-ინჰიბიტორთან (კეტოკონაზოლთან, ერთდრომდინთან ან გრეიფურგის წვენი) მწვავე ურთიერთქმედება იწვევს გულის ფატალურ არითმიას (*torsade de pointes*), რაც მოითხოვს ფარმაცევტული ბაზრიდან მის ამოღებას. CYP3A4 სუბსტრატ-ინჰიბიტორებთან (რიტონავირთან ანტიბიოტიკი ერთდრომდინთან და კლარიტრომიცინთან, ანტიდერმალური ნეფაზოლონი, სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები იგრაკონაზოლი და კეტოკონაზოლი და ბიპროგენი ინჰიბიტორები ინდინავირი და რიტონავირი) მსგავსი წამალთშორისი ურთიერთქმედებებისა და შემდგომი კარდიოტოქსიკურობის გამო 5-HT₄-ის რეცეპტორის აგონისტი - ცისაპრადილ ამოღებულია ფარმაცევტული ბაზრიდან. ზოგ ქვეყანაში კი მისი გამოყენება შეზღუდულია. ანალოგიურად, ალოპურინოლი, ქსინაქსი ოქსიკონი კონკურენტული ინჰიბირების გამო, ახანგრძლივებს და აძლიერებს მერკაპტოპურინის ქიმიოთერაპიულ და გოქსიკურ ეფექტებს. აქედან გამომდინარე, ძვლის გვიხზე გოქსიკური ზეგავლენის თავიდან აცილების მიზნით ალოპურინოლიან ერთად გამოყენებისას მერკაპტოპურინის დოზა უნდა შემცირდეს. ციმეტიდინი, პეპტიკური წყლულის სამკურნალო საშუალება, აძლიერებს ანტიკოაგულანტებისა და სელადი-

ცხრილი 47. სწრაფად მეტაბოლიზირებადი წამლები, რომელთა ლეიდისმიერი კლარენსი სისხლმამოქცევითი ლიმიტირდება

ალპრეცინოლოლი	ლიდოკაინი
ამიგრიპეტინი	მეპერიდინი
კლომეტიამოლი	მორფინი
ლეზიპრამინი	პენტგაზოცინი
იმპრაამინი	პროპოქსიფენი
იზონიავიდი	პროპრანოლოლი
ლაბეტალოლი	ვერაპამილი

თა მეტაბოლიზმზე, მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიმართებით გარკვეული მონაცემები დაფიქსირებულია ვირთაგვებში. პიპოფიზისტირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი მრის და სასქესო ჯირკვლების ფუნქციის დაქვეითება მკვეთრად ამცირებს წამალთა ლეიდისმიერ მეტაბოლიზმს ვირთაგვებში. ამ მონაცემების საფუძველზე შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ ეს დაავადებები მნიშვნელოვან გეგაელენას ახდენენ წამალთა მეტაბოლიზმზე ადამიანებშიც. იუმტა, პაციენტებში კლინიკური კვლევების მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მონაცემების სიმწირის გამო, ასეთი ექსტრაპოლაციები მხოლოდ სავარაუდოა.

REFERENCES

- Correia MA: Human and rat liver cytochromes P450: Functional markers, diagnostic inhibitor probes and parameters frequently used in P450 studies. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.
- Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibitors of cytochrome P-450 and possibilities for their therapeutic application. In: Ruckpaul K (editor): *Frontiers in Biotransformation*, vol 8. Taylor & Francis, 1993.
- Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibition of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.
- Gonzalez F: The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol Rev* 1989;40:243.
- Guengerich FP: Human cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.
- Guengerich FP: Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol* 1997;43:7. [PMID: 9342171]
- Hustert E et al: The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773. [PMID: 11740341]
- Ingelman-Sundberg M: Pharmacogenetics: An opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186. [PMID: 11555122]
- Kroemer HK, Klotz U: Glucuronidation of drugs: A reevaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:292. [PMID: 1395362]
- Meyer UA: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667. [PMID: 11089838]
- Nelson DR et al: The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1. [PMID: 8845856]
- Nelson DR et al: Updated human P450 sequences available at <http://drnelson.utmem.edu/human.P450.seqs.html>.
- Sueyoshi T, Negishi M: Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:123. [PMID: 11264453]
- Thummel KE, Wilkinson GR: In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389. [PMID: 9597161]
- Willson TM, Kliewer SA: PXR, CAR and drug metabolism. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:259. [PMID: 12120277]
- Xu C et al: CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Delivery Rev* 2002;54:1245. [PMID: 12406643]

ცხრილი 47. სწრაფად მეტაბოლიზირებადი წამლები, რომელთა ლეიდისმიერი კლასრენის სისხლში მოქცევათ ლისტირდება

ალპრეწილოლი	ლილოკაინი
ამიგრეტილინი	მეპერედიანი
კლომეტიამოლი	მორფინი
ლეპირამინი	პენგაზოცინი
იმარამინი	პროპოქსიფენი
იმონაბიდი	პროპრანოლოლი
ლაბეტალოლი	ვერაპამილი

თა მეტაბოლიზმზე, მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიმართებით გარკვეული მონაცემები დაფიქსირებულია ვირთაგებში. ჰიპოთეზისათორკელგელა ჯირკელის ქერქოვანი შრის და სასქესო ჯირკელის უუნქიის დაქვეითება მევეთორად ამცირებს წამალითა ლეიდისმიერ მეტაბოლიზმს ვირთაგებში. ამ მონაცემების საფუძველზე შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ ეს დაავადებები მნიშვნელოვან გეგაელენას ახდენენ წამალითა მეტაბოლიზმზე ადამიანებშიც. თუმცა, პაციენტებში კლინიკური კვლევების მტკიცებულებაზე დაფუძნებული მონაცემების სიმწირის გამო, ასეთი ექსტრაპოლაციები მხოლოდ სავარაუდოა.

REFERENCES

- Correia MA: Human and rat liver cytochromes P450: Functional markers, diagnostic inhibitor probes and parameters frequently used in P450 studies. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.
- Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibitors of cytochrome P-450 and possibilities for their therapeutic application. In: Ruckpaul K (editor): *Frontiers in Biotransformation*, vol 8. Taylor & Francis, 1993.

- Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibition of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.
- Gonzalez F: The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol Rev* 1989;40:243.
- Guengerich FP: Human cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.
- Guengerich FP: Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol* 1997;43:7. [PMID: 9342171]
- Hustert E et al: The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773. [PMID: 11740341]
- Ingelman-Sundberg M: Pharmacogenetics: An opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186. [PMID: 11555122]
- Kroemer HK, Klotz U: Glucuronidation of drugs: A reevaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:292. [PMID: 1395362]
- Meyer UA: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667. [PMID: 11089838]
- Nelson DR et al: The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1. [PMID: 8845856]
- Nelson DR et al: Updated human P450 sequences available at <http://drnelson.utmem.edu/human.P450.seqs.html>.
- Sueyoshi T, Negishi M: Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:123. [PMID: 11264453]
- Thummel KE, Wilkinson GR: In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389. [PMID: 9597161]
- Willson TM, Kliever SA: PXR, CAR and drug metabolism. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:259. [PMID: 12120277]
- Xu C et al: CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Delivery Rev* 2002;54:1245. [PMID: 12406643]

წამალთა განვითარება და რეგულირება

ახალმა წამლებმა რევოლუცია მოახდინეს სამედიცინო პრაქტიკაში, გადააქციეს რა ერთი დროს ფატალური ან დამაუ-ძლურებელი დაავადებები მართიად თერაპიულ შემოსევენებად. მაგ., აშშ-ში უკანასკნელი 30 წლის განმავლობაში გულსისხ-ლძარღვითა დაავადებებითა (აშშ-ში სიკვდილიანობის ყველაზე ხშირი მიზეზი) და ინსულტით განპირობებული სიკვდილიანობა 50%-ზე მეტად შემცირდა, რაც ნაწილობრივ გამოწვეულია ანგი-პიპერტენზიული საშუალებების, ქოლესტეროლის სინთეზის ინ-ჰიბიტორების, ანგიოტენზინგების, ფიბრინოლიზური საშუალე-ბების და წამლის გამომყოფი სტენტების გამოგონებითა და გაზრდილი მოხმარებით.

წამლის ახალი, პოტენციური მოლეკულის აღმოჩენა ან სინ-თეზი, ასევე შესაბამის ბიოლოგიურ სამიზნესთან მისი ურთი-ეროქმედების (მექანიზმების) შესწავლა ახალი წამლების განვითარების პირველ საფეხურებს წარმოადგენს. ამ მიდგო-მის განხორციელება გამოყენება უფრო ძლიერი და სელექციურ ნაერთების მოძიების საშუალებას იძლევა (სურათი 5-1).

მოქმედი კანონმდებლობით, წამლის უსაფრთხოება და ეფექ-ტურობა ფარმაცევტულ ბაზარზე მის გამოჩენამდე უნდა იქნას დადგენილი. თავდაპირველად წამალი გადის *in vitro* და ცხ-ოველებზე ექსპერიმენტულ კვლევებს, მისი მოხალოდნელი ბი-ოლოგიური ეფექტების, მეტაბოლიზმისა და ფარმაკოკინეტიკური პროფილის შესწავლის, აგრეთვე წამლის შედარებითი უსაფრთხო-ების დადგენის მიზნით, ხოლო შემდეგ კი იწყება წამლის კლინი-კური კვლევა ადამიანებზე, რაც მარეგულირებელი ორგანოს ნებართვას საჭიროებს. ადამიანებზე კლინიკური კვლევის სამი ფაზის ჩატარების შემდეგ ნებადართული ხდება წამლის ზოგა-დი მოხმარება. წამლის ბაზარზე გამოგანის შემდეგ კი იწყება კლინიკური კვლევის მეოთხე ფაზა, რომელიც მოიცავს წამლის შესახებ მონაცემთა შეგროვებასა და უსაფრთხოების მონიგორ-ინგს.

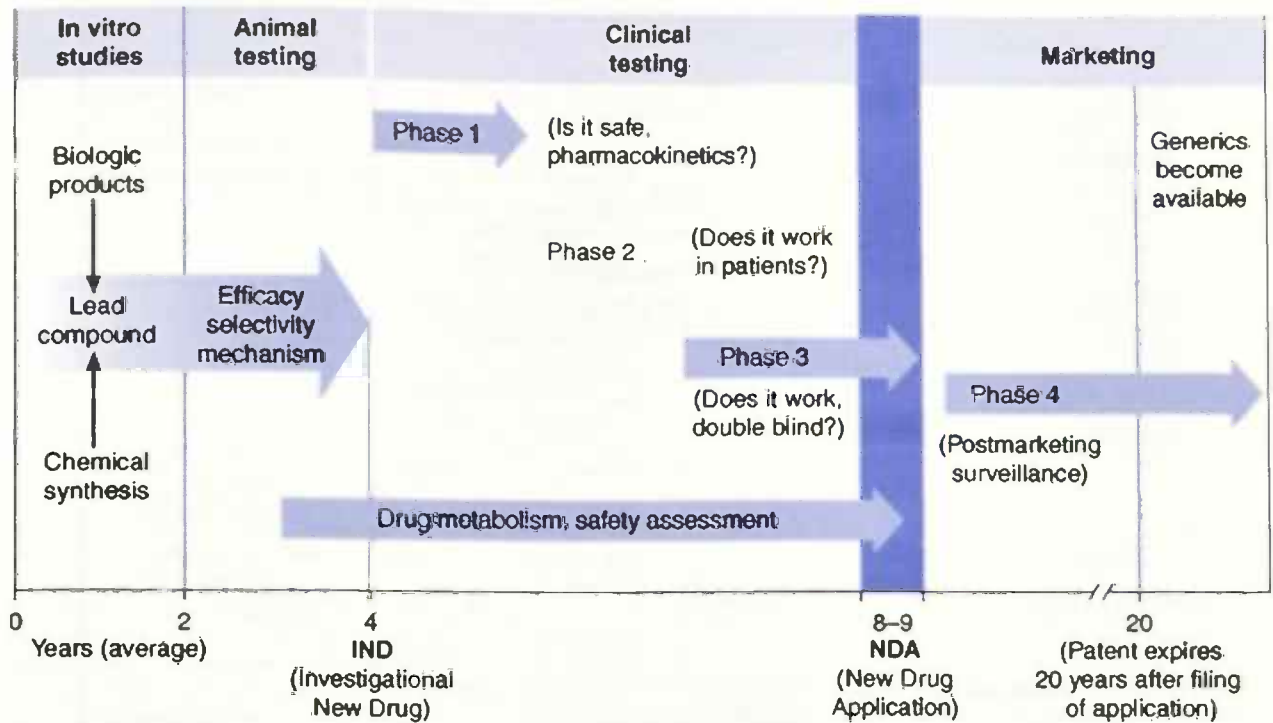
ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩენამდე ცალკეული წამლის კვლევა და განვითარება დაკავშირებულია დიდ და მშარდ თანხ-ებთან – დაახლოებით 150 მილიონიდან 900 მილიონ დოლარამ-დე. 10 წამლიდან მხოლოდ 3 ანაბეზურებს კვლევისა და განვი-თარებებზე (R&D) დახარჯულ ინვესტიციებს, რაც „ბლოკბისტერე-ბის“ განვითარების მოტივაციად გვევლინება. ყოველი ახალი წარმატებული წამლის შექმნა ათასობით ნაერთის სინთეზსა და ასობით ათასის ტესტირებას მოითხოვს. ფარმაცევტულ ბაზ-არზე გამოსვლამდე, წამალი საჭიროებს ოპტიმიზაციას მოქმედე-ბის სიძლიერის, სელექტიურობის, წამლის მეტაბოლიზმისა და დოზირების მოხერხებულობის თვალსაზრისით. ექსონმიკური ინჟინტერიებისა და მრავალი გენკლოლოგიის ეფექტურად გამოყუ-ნების საჭიროების გამო, ახალი წამლების დიდი ნაწილის შექმნა და გენეტიკური ფარმაცევტულ კომპანიებში მძიმდინარეობს.

წამლის შექმნასა და განვითარებაში წარმატებების მიღწე-ვა დიდ ფინანსურ დანახარჯს მოითხოვს. 2006 წლის გლო-ბალურმა ფარმაცევტულმა ბაზარმა 640 მილიარდი დოლარი შეადგინა. 2004 წელს ყველაზე გაყიდვადი წამლებისაგან მიღე-ბულმა შემოსავალმა 10 მილიარდ დოლარს გადააჭარბა. გამოთვლებმა აჩვენა, რომ მე-20 საუკუნის მეორე ნახევარში ფარმაცევტული ინდუსტრიის მიერ წარმოებულმა მედიკამენტ-ებმა 1.5 მილიონზე მეტი სიცოცხლე გადაარჩინა და მხოლოდ გუბერკულოზის პოლიომიელიტის, გულის იშემიური დაავადე-ბის და ცერებროვასკულური დაავადებების მკურნალობის დან-ახარჯებზე 140 მილიარდი დოლარი დაიზოგა. აიშ-ის სამკურ-ნალო ახალი პრეპარატებით განპირობებული სოციალური შედეგები უზომოდ დიდია და 1995 წლის შემდგომ პერიოდში მათ გადამწყვეტი როლი შეასრულეს აიშ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირებაში. ამჟამად აშშ-ში, ჯანდაცვაში გამოყენებული ყოველი დოლარის დაახლოებით 10% წამალზე იხარჯება.

წამალთა აღმოჩენა

ახალი წამლის შექმნა და განვითარება ქვევით ჩამოთვლილი ეტეხის პოზიციიდან ერთის ან მეტის მისხლვით ხორციელდება:

1. ახალი წამლის სამიზნის იდენტიფიკაცია.
2. ახალი წამლის რაციონალური დიზაინის შექმნა ბიოლოგიური მექანიზმების, წამლის რეცეპტორისა და წამლის სტრუქტურის გათვალისწინებით.
3. ცნობილი მოლეკულის ქიმიური მოდიფიკაცია.
4. მრავალი ბუნებრივი პროდუქტის, ცნობილი ქი-მიური ნაერთების მარაგის და ურთხვი პეპტიდის, ნუკლეინ-ის შეავასა თუ სხვა ორგანული მოლეკულების „ბანკის“ ბიოლოგიური აქტიუობის სკრინინგი.
5. პეპტიდებისა და ცილების შექმნის ბიოტექნოლ-ოგიები და კლონირება გენების გამოყენებით. მოლეკუ-ლური ფარმაკოლოგიის შესწავლა ფოკუსირებულია წამლების ახალი სამიზნეებისა და მიდგომების აღმოჩენაზე, ხოლო გენომიკის, პროტეომიკის, ნუკლეინის მეტაბოლიზმისა და დაავადებათა სამიზნეების რაოდენობის მნიშვნელოვანი გაზრდა ახალი, გაუმჯობესებული წამლების შექმნის მამოძრავებელი ძალაა.
6. დამატებითი ან სინერგისტული ეფექტის მისაღე-ბად (უკვე ცნობილი წვენებებით) მედიკამენტების კომბო-ნაციები, ან ცნობილი წამლების ახალი თერაპიული გამოყ-ენებისათვის რეპოზიციი.



სურათი 5-1.

წამლის განვითარებისა და ტესტირების პროცესები მის აშშ-ს ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოსვლამდე. იმ წამლებისათვის, რომლებიც სიცოცხლისათვის საშიში დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება შესაძლოა ზოგიერთი მოთხოვნა განსხვავებული იყოს.

წამალთა სკრინინგი

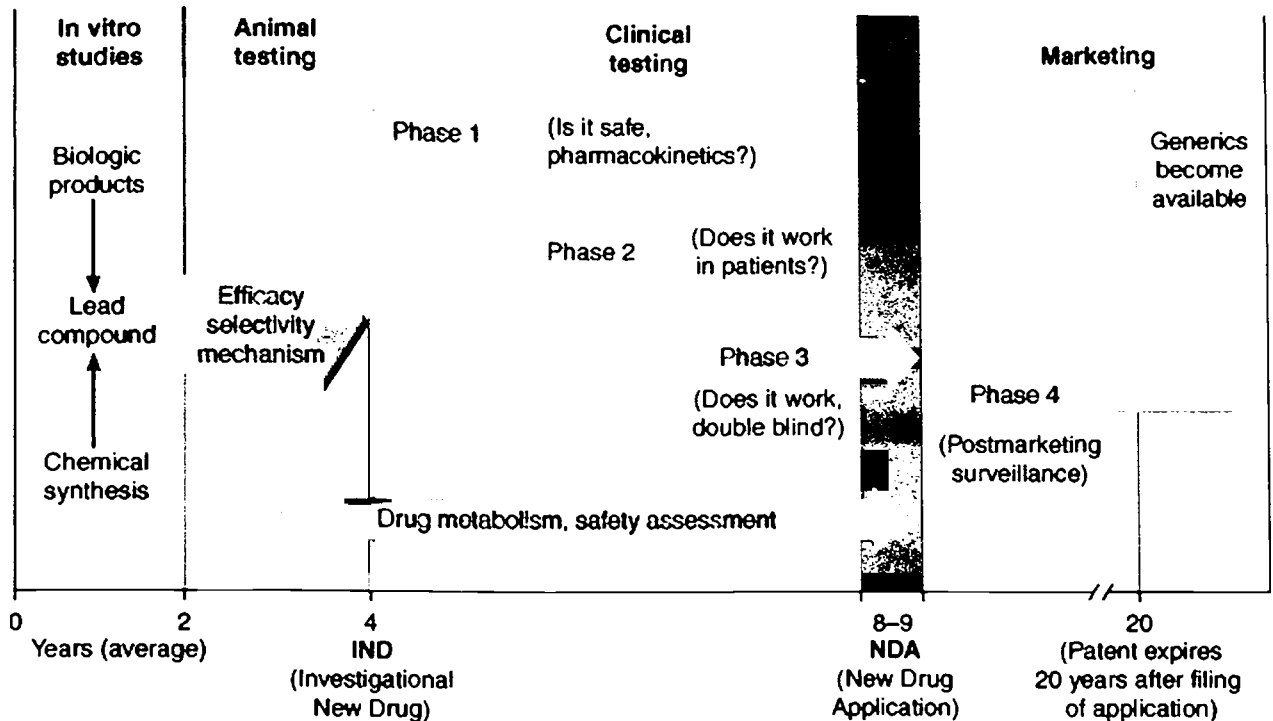
მიღების წყაროსა და შექმნის იდეის მიუხედავად, წამლის კანდიდატი-მოლეკულის ტესტირება განხორციელებული ექსპერიმენტებისა და კვლევის სერიების გადის. რასაც წამალთა სკრინინგი ეწოდება. წამლის აქტიურობისა და სელექციურობის დასადგენად მიმართავენ მრავალ ბიოლოგიურ კვლევას ორგანიზმის სხვადასხვა დონეზე – მოლეკულურ, უჯრედულ, ორგანოთა სისტემებისა და მთლიანი ცოცხალი ორგანიზმის დონეზე (ცხრილი 5-1). სკრინინგის საწყისი ტესტების გიპი და რაოდენობა ფარმაკოლოგიურ და თერაპიულ მიზნებზეა დამოკიდებული. ინჟექციების სამკურნალო საშუალებები უნდა შემოწმდეს სხვადასხვა მიკროორგანიზმების საწინააღმდეგო აქტიურობასა და მიკრობების რემისტენცობაზე. ჰიპოგლიკემიური საშუალებები – სისხლში შაქრის დონის დაქვეითების უნარზე, და ა.შ. გარდა ამისა, მოქმედების მექანიზმისა და სელექციურობის დადგენისა და მოსალოდნელი თუ მოულოდნელი გოქსიკური ეფექტების გამოვლენის მიზნით, შესწავლილ უნდა იქნას მოლეკულის სხვა ეფექტებიც. ზოგჯერ, დაკვირვებული და ყურადღებიანი მკვლევარების მიერ სხვა წამლის მოულოდნელი თერაპიული მოქმედების აღმოჩენა.

შემდგომი გამოცდისათვის მოლეკულების სელექცია ყველაზე ეფექტურად ხორციელდება ადამიანთა დაავადებების, ცხოველებში შექმნილი, მოდელზე. ზოგადად, კარგი პრეკლინიკური მოდელი არსებობს შემთხვევაში (მაგ., ინჟექციები, ჰიპერტონია ან თრომბოზი) ადექვატური წამლებიც ხელმისაწვდომია (მაგ., ანტიმიკრობული ანტიბიოტიკები, თრომბოზების საწინააღმდეგო საშუალებები), ხოლო თუ დაავადების პრეკლინიკური მოდელი სუსტია, ან ჯერ-ჯერობით საერ-

თოდ არ არის შექმნილი. ამ მიმართულებით წამლების განვითარება შენელებულია (მაგ., ალკაიმიერის დაავადება).

წამალთა სკრინინგის დროს კვლევების ჩატარება წამლის ფარმაკოლოგიური პროფილის დადგენას ემსახურება მოლეკულურ, უჯრედულ, სისტემურ, ორგანოთა და ორგანიზმის დონეებზე. მაგ., სისხლძარღვების ალფა ადრენორეცეპტორების მაინჰიბირებლად შექმნილი წამლის არგერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ კლინიკაში დახერხებამდე, ფართო სპექტრის კვლევები უნდა იქნას ჩატარებული.

თავდაპირველად, მოლეკულურ დონეზე მიმდინარეობს ნაერთის სკრინინგი უჯრედულ ალფა ადრენორეცეპტორებთან თუ სხვა რეცეპტორებთან შეკავშირების აფინურობაზე (თუ შესაძლებელია, ადამიანის რეცეპტორებზე), აგრეთვე ფერმენტებთან შეკავშირების ადგილებზე. წამლისა და რეცეპტორების ურთიერთქმედების უკეთ შესწავლის მიზნით, მოლეკულის და მისი სამიზნის კრისტალური სტრუქტურის ცოდნის შემთხვევაში, სტრუქტურულ ბიოლოგიურ ანალიზს ან კომპიუტერულ ვირტუალურ სკრინინგს მიმართავენ. წამლის არასასურველი მეტაბოლიზმის, ან გოქსიკური გართულებების წინასწარ განსაზღვრისათვის ადრეული კვლევები მოწოდებული, მაგ., იმისათვის, რომ დადგინდეს არის თუ არა წამალი ღვიძლის ციტოქრომ P450 ფერმენტების სუბსტრატი ან ინჰიბიტორი, ან ასლენს თუ არა იგი ზეგავლენას სხვა წამლების მეტაბოლიზმზე. აუცილებელია თვითონ ამ ფერმენტების შესწავლა. მხედველობაში მისაღები აგრეთვე შესწავლის ფაზაში მყოფი წამლის ზეგავლენა გულის ბიონურ არხებზე (მაგ., hERG კალუმის არხის რაღვან მისი ასეთი მოქმედება სიცოცხლისათვის საშიში არითმიით შეიძლება გართულებს).



სურათი 5-1.

წამლის განვითარებისა და ტესტირების პროცესები მის აშშ-ს ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოსვლაზე. იმ წამლებისათვის, რომლებიც სიცოცხლისათვის საშიში დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება შესაძლოა ზოგიერთი მოთხოვნა განსხვავებული იყოს.

წამალთა სკრინინგი

მიღების წყაროსა და შექმნის იდეის მიუხედავად, წამლის კანდიდატი-მოლეკულის ტესტირება განხორციელებული ექპერიმენტებისა და კვლევის სერიებს გადის, რასაც წამალთა სკრინინგი ეწოდება. წამლის აქტიურობისა და სელექციურობის დასადაგენად მიმართავენ მრავალ ბიოლოგიურ კვლევას ორგანიზმის სხვადასხვა დონეზე – მოლეკულურ, უჯრედულ, ორგანოთა სისტემებისა და მთლიანი ცოცხალი ორგანიზმის დონეზე (ცხრილი 5-1). სკრინინგის საწყისი ტესტების ტიპი და რაოდენობა ფარმაკოლოგიურ და თერაპიულ მიზნებზეა დამოკიდებული. ინჟექციების სამკურნალო საშუალებები უნდა შემოწმდეს სხვადასხვა მიკროორგანიზმების საწინააღმდეგო აქტიურობასა და მიკრობების რემისტენცობაზე, ჰიპოგლიკემიური საშუალებები – სისხლში შაქრის დონის დაქვეითების უნარზე, და ა.შ. გარდა ამისა, მოქმედების მექანიზმისა და სელექციურობის დადგენისა და მოსალოდნელი თუ მოულოდნელი გოქსიკური ეფექტების გამომავლის მიზნით, შესწავლილ უნდა იქნას მოლეკულის სხვა ეფექტებიც. ზოგჯერ, დაკვირვებული და ყურადღებიანი მეკლეკარების მიერ ხდება წამლის მოულოდნელი თერაპიული მოქმედების აღმოჩენა.

შემდგომი გამოცდისათვის მოლეკულების სელექცია ყველაზე ეფექტურად სორციელდება ადამიანთა დაავადებების, ცხოველებში შექმნილ, მოდელზე. ზოგადად, კარგი პრეკლინიკური მოდელი არსებობს შემთხვევაში (მაგ., ინჟექციები, ჰიპერტონია ან თრომბოზი) ადეკვატური წამლებიც ხელმისაწვდომია (მაგ., ანტიმიკრობული ანტიბიოტიკები, თრომბოზების საწინააღმდეგო საშუალებები), ხოლო თუ დაავადების პრეკლინიკური მოდელი სუსტია, ან ჯერ-ჯერობით საერ-

თოდ არ არის შექმნილი, ამ მიმართულებით წამლების განვითარება შენელებულია (მაგ., ალკოჰოლის დაავადება).

წამალთა სკრინინგის დროს კვლევების ჩატარება წამლის ფარმაკოლოგიური პროფილის დადგენას ემსახურება მოლეკულურ, უჯრედულ, სისტემურ, ორგანოთა და ორგანიზმის დონეებზე. მაგ., სისხლძარღვების ალფა ადრენორეცეპტორების მაინჰიბიტორულად შექმნილი წამლის არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ კლინიკაში დახერხებამდე, ფართო სპექტრის კვლევები უნდა იქნას ჩატარებული.

თავდაპირველად, მოლეკულურ დონეზე მიმდინარეობს ნაერთის სკრინინგი უჯრედულ ალფა ადრენორეცეპტორებთან თუ სხვა რეცეპტორებთან შეკავშირების აფინურობაზე (თუ შესაძლებელია, ადამიანის რეცეპტორებზე). აგრეთვე ფერმენტებთან შეკავშირების ადგილებზე. წამლისა და რეცეპტორების ურთიერთქმედების უკეთ შესწავლის მიზნით, მოლეკულის და მისი სამიზნის კრისტალური სტრუქტურის ცოდნის შემთხვევაში, სტრუქტურულ ბიოლოგიურ ანალიზს ან კომპიუტერულ ვირტუალურ სკრინინგს მიმართავენ. წამლის არასასურველი მეტაბოლიზმის, ან გოქსიკური გართულებების წინასწარ განსაზღვრისათვის ადრეული კვლევები მოწოდებული, მაგ., იმისათვის, რომ დადგინდეს არის თუ არა წამალი ღვიძლის ციტოქრომ P450 ფერმენტების სუბსტრატი ან ინჰიბიტორი, ან ასევე თუ არა იგი გეგავლენას სხვა წამლების მეტაბოლიზმზე. აუცილებელია თვითონ ამ ფერმენტების შესწავლა. მხედველობაში მისაღები აგრეთვე შესწავლის ფაზაში მყოფი წამლის გეგავლენა გულის იონურ არხებზე (მაგ., hERG კალიუმის არხი), რადგან მისი ასეთი მოქმედება სიცოცხლისათვის საშიში არითმიით შეიძლება გართულდეს.

ცხრილი 5-1. ფარმაკოლოგიური პროფილის გეგმები.

ექსპერიმენტული მეთოდი ან სამიზნე ორგანო	სახეობა ან ქსოვილი	მაჩვენებელი
მოლეკულური		
რეცეპტორთან შეკავშირება (მაგ., ბეტა-ადრენორეცეპტორები)	ორგანოებიდან ან კულტივირებული უჯრებიდან მიღებული უჯრედის მემბრანის ფრაქციები; კლონირებული რეცეპტორები	რეცეპტორის აფისურობა და სელექციურობა
ფერმენტული აქტივობა (მაგ., იიროზინი პიდროქსილაზა, ლოპამინ-3-პიდროქსილაზა, მონოამინ ოქსილაზა)	სიმპათიკური ნერვები; თირკმელზედა ჯირკვლი; ფერმენტები	ფერმენტთა ინჰიბირება და სელექციურობა
ციტოქრომ P450	ღვიძლი	ფერმენტთა ინჰიბირება; წამალთა მეტაბოლიზმზე გეგაულება
უჯრედული		
უჯრედის ფუნქცია	კულტივირებული უჯრედები	რეცეპტორის აქტივობის მტკიცებულება – აგონიზმი ან ანტაგონიზმი (მაგ., ეფექტი ციკლურ ნუკლეოტიდებზე)
იზოლირებული ქსოვილი	სისხლძარღვები, გული, ფილგვები, თირკმის ნაწლავი (ვირთაგვა ან ზღვის ვოჭის)	გაულება სისხლძარღვით გონჯზე (გლუვი კუნთის შეკუმშვა და მოღუნება); სისხლძარღვით რეცეპტორების მიმართ სელექციურობა; სხვა გლუვი კუნთზე გეგაულება
ნისტემედი/დააქაფებათა მოდელები		
არტერიული წნევა	ძალი, კატა (ანესთეზირებული)	სისტოლურ-დიასტოლური ცვლილებები
	ვირთაგვა, პიპერტენზირებული (შენარჩუნებული ცნობიერებით)	ანტიპიპერტენზიული ეფექტები
გულის მხრივ ეფექტები	ძალი (შენარჩუნებული ცნობიერებით)	ელექტროკარდიოგრაფია
ცხრილი 5-1. ფარმაკოლოგიური პროფილის გეგმები	ძალი (ანესთეზირებული)	ინოტროპული და ქრონოტროპული ეფექტები; გულის წყნოცულობა; საერთო პერიფერიული რეზისტენტობა
პერიფერიული ავტონომური ნერვული სისტემა	ძალი (ანესთეზირებული)	ცნობილი წამლების გეგაულება საპასუხო რეაქციებზე; ცენტრალური და პერიფერიული ავტონომური ნერვების ელექტრულ სტიმულაციებზე გეგაულება
რესპირატორული ეფექტები	ძალი, ზღვის ვოჭი	გაულება სუნთქვის სიხშირეზე, ამპლიტუდასა და ბრონქულ ხმაისობაზე
ღირებულ აქტივობა	ძალი	ნაგრიურები, კალიურები, წყლის დიურები, თირკმელის სისხლის მიმოქცევა, გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე
ეფექტები კუჭ-ნაწლავის გრაქტზე	ვირთაგვა	კუჭ-ნაწლავის გრაქტის პერისტალტიკა და სეკრეცია
მოცირკულირე პორმონები, ქოლესტეროლი, მაქარი სისხლში	ვირთაგვა, ძალი	შრატისმერი კონცენტრაცია
სისხლის კოაგულაცია	ბოცვერი	კოაგულაციის დრო, კოლგის რეგრაქცია, პროთრომბინის დრო
ცენტრალური ნერვული სისტემა	თაგვი, ვირთაგვა	ხედავის ხარისხი, კუნთების მოღუნება, ლოკომოტორული აქტივობა, სტიმულაცია

წამლის გეგაულების შესწავლა უჯრედის ფუნქციაზე ალფა ადრენორეცეპტორებისა და მის აგონისტური, ნაწილობრივ აგონისტური, ან ანტაგონისტური დამოკიდებულების დადგენას ემსახურება. ფარმაკოლოგიურ არსენალში არსებულ წამლებთან ახალი წამლის ფარმაკოლოგიური აქტივობის და სელექციურობის შესადარებლად იზოლირებული ქსოვილი გამოიყენება, განსაკუთრებით სისხლძარღვების გლუვი კუნთი, აგრეთვე კუჭ-ნაწლავისა და ბრონქების გლუვი კუნთის *in vitro* პრეპარატები.

ნაერთის კვლევის გასაგრძელებლად იგი უნდა აქმაყ

ოფილებდეს ამ პროცესის ყოველი საფეხურის სპეციფიკურ ხარისხობრივ კრიტერიუმებს.

ორგანოთა სისტემებისა და დაავადებათა მოდელებზე წამლის ეფექტების დახადგენად აუცილებელია მათი ექსპერიმენტული კვლევა ცხოველებზე. ახალი წამლების გულ-სისხლძარღვითა სისტემებისა და თირკმელების ფუნქციაზე გეგაულების შესწავლა, როგორც წესი, თავდაპირველად ჯანმრთელ ცხოველებში მიმდინარეობს, დადებითი შედეგების მიღების შემთხვევაში კი კვლევა დაავადების შექმნილ მოდელებზე გრძელდება.

ანტიპერგრენული საკვლევი ნივთიერებით პიპერგრენზირებული ცხოველების მკურნალობა სისხლის არტერიული წნევის ღრმა-დამოკიდებული მექანიზმით დაქვეითებისა და მისი სხვა ეფექტების დადგენას ემსახურება. უნდა მოხდეს მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მონაცემების შეგროვება ორალურად და პარენტერულად მიღებული წამლის მოქმედების ხანგრძლივობისა და ეფექტურობის შესახებ. დადებითი შედეგების მიღების შემთხვევაში გრძელდება შემდგომი კვლევა ძირითად ორგანოთა-სისტემებზე – სისხნით, კუჭ-ნაწლავის, ენდოკრინულ და ცნს-ზე, მისი შესაძლო არასასურველი გემოქმედების დასადაგენად.

კვლევების შედეგებმა შესაძლოა გამოავლინოს ნაერთის შემდგომი ქიმიური მოდიფიკაციის საჭიროება, მისი ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური თვისებების გაუმჯობესების თვალსაზრისით. მაგ., ორალურად მიღებული წამლის კვლევისას შესაძლოა აღმოჩნდეს, რომ იგი ცუდად შეიწოვება ან ღეიშში სწრაფად მეტაბოლიზდება; ასეთ შემთხვევაში სასურველია მისი მოლეკულის მოდიფიცირება ბიოშეღწევადობის გაუმჯობესების თვალსაზრისით. ხანგრძლივად გამოსაყენებელი წამლის შემთხვევაში აუცილებელია უნდა შეფასდეს მისი მიმართ გოლერანგობის განვითარების შესაძლებლობა. ფიზიკური და ფსიქიკური დამოკიდებულების მაღალი რისკის წაშლების მსგავსი მოქმედების მექანიზმის მქონე ნაერთების შემთხვევაში კი აუცილებელია წამლისადმი დამოკიდებულის პოტენციალის შესწავლა. წამლის ყოველი აღმოჩენილი ძირითადი მოქმედებისთვის დადგენილ უნდა იქნას მისი ფარმაკოლოგიური მექანიზმი.

სკრინინგული პროცედურების (რომლებიც საწყისი მოლეკულების ანალიზების ან მათი ნაწარმებისათვის შესაძლოა რამდენჯერმე განმეორდეს) სასურველი შედეგის მიღწევის შემდეგ საცდელ ნივთიერებას წამყვანი ნაერთი ეწოდება და იგი ახალი წამლის შექმნის წარმატებული კანდიდატი ხდება. ამის შემდეგ წარმოებს მისი, როგორც ახალი ეფექტური წამლის, (ნივთიერების შემადგენლობის პატენტაჟი), ან მისი, როგორც ცნობილი ქიმიური ნაერთის ახალი თერაპიული ჩვენებით (გამოყენების პატენტაჟი) პატენტის დარეგისტრირება.

უსაზრთხოებისა და ტოქსიკურობის პრაქტიკური კვლევა

გარკვეული დოზით ყველა წამალი გოქსიკური. გოქსიკურობის მდარისა და მისი სარგებელ/რისკის თერაპიული ინდექსის სწორად განსაზღვრა ახალი წამლის განვითარების პროცესის ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაწილია. მედიკამენტოზის კანდიდატი ნაერთების უმრავლესობა ფარმაკოკინეტიკულ ბაზრამდე ვერ აღწევს. თუმცა წამლების აღმოჩენისა და განვითარების პროცესი წამლის განპირობებული რისკის ეფექტური შეფასებისა და მართვის ხელოვნებაა, და არა რისკისგან სრულად განთავისუფლება.

თავდაპირველი სკრინინგისა და პროფილირების პროცედურების შედეგად გამოვლენილი წამლად აღიარების კანდიდატი ნაერთები შესწავლილ უნდა იქნას პოტენციურ რისკზე (კლინიკურ კვლევაზე, აგრეთვე კლინიკური კვლევის პროცესში). წამლის გამოყენების ჩვენებაზე დაყრდნობით, გოქსიკურობის პრეკლინიკური გამოცდა მოიცავს ცხრილში 5-2 ჩამოთვლილ პროცედურათა უმრავლესობას. ქიმიური ნაერთებიდან არც ერთი არ არის სრულიად „უსაფრთხო“ (რისკისგან თავისუფალი), ამიტომ კვლევის მიზანია კანდიდატი-წამლის თერაპიული მიზნებისათვის საგარეულო ხანგრძლივობით გამოყენებისთან დაკავშირებული რისკის შეფასება.

პრეკლინიკური გოქსიკურობის კვლევის მიზნებია: ადამიანებში მაქსიმალური პოტენციური გოქსიკურობის დადგენა;

ცხრილი 5-2. უსაფრთხოების კვლევა	
კვლევის ტიპი	მიზნობა
მწვავე გოქსიკურობა	მწვავე დოზა, რისკილე ლეგალური ცხოველთა 50%-ში და მაქსიმალურად ასაკანი დოზა. ჩვეულებრივ ცხოველთა ორი სახეობა, წამლის მიღების ორი გზა, ერთჯერადი დოზირება
ქვემწვავე გოქსიკურობა	სამი დოზა, ცხოველთა ორი სახეობა. გარდება კლინიკურ კვლევაზე. შესაძლოა საჭირო იყოს 4 კვირიდან 3 თვემდე, რაც უფრო ხანგრძლივია მოსალოდნელი კლინიკური გამოყენება. უფრო ხანგრძლივია ქვემწვავე ტესტი.
ქრონიკული გოქსიკურობა	მრდნელები და ცხოველთა არა-მრდნელები სახეობები. გეტვირების ხანგრძლივობა 6 თვე, ან მეტი. ქრონიკული გოქსიკურობის შესწავლა ხდება იმ შემთხვევაში, თუ ადამიანებში წამალი ხანგრძლივად პერიოდებით უნდა იქნას გამოყენებული. ჩვეულებრივ, მიმდინარეობს კლინიკურ კვლევისთან ერთად.
გავლენა რეპროდუქციულ უსაფრთხოებაზე	წამლის გეტვირება ცხოველთა შეკავრების ქვეყაზე, რეპროდუქციომა, მშობიარობაზე, მთაბმთალობაზე, თანდაყოლილ ლეფექტებზე, პოსტნატალურ განვითარებაზე.
კანცეროგენული პოტენციალი	ორი წელი, ცხოველთა ორი სახეობა. საჭიროა, როდესაც წამალი გამოყენებულ უნდა იქნას ადამიანებში ხანგრძლივად პერიოდით.
მუტაგენური პოტენციალი	გავლენა გეტვირეკურ სტაბილურობაზე და მუტაციები ბაქტერიებში (Ames test) ან მუტაგენიკური კულტურიკულ უჯრედებში; დომინანტური ლეგალობის ტესტი და კლასიკოგენურობა თიკვებში.
გამოკვლევალი გოქსიკოლოგია	განსაზღვრავს გოქსიკური მოქმედებისა და მექანიზმის თანამდევრობას. აღმოაჩენს გეტებს, ცილებს, მონაწილე გეტებს, აკვლევს გოქსიკურობის შეფასების ახალ მეთოდებს.

გოქსიკურობის მექანიზმების შემდგომი განსაზღვრისთვის გეტების შექმნა; იმ სპეციფიკური და ყველაზე მნიშვნელოვანი გოქსიკურობის წინასწარ ამოცნობა, რომლის მონიგორირება უნდა ჩატარდეს კლინიკური კვლევისას. ცხრილებში 5-1 და 5-2 მოცემული კვლევების გარდა სასურველია რამდენიმე რაოდენობრივი გამოთვლის წარმოება. ესენია „უფექტო“ დოზა – მაქსიმალური დოზა, რომელზეც სპეციფიკური გოქსიკური ეფექტი არ ვლინდება; მინიმალური ლეტალი დოზა – ყველაზე მცირე დოზა, რომელიც გამოიწვევს ექსპერიმენტული ცხოველის სიკვდილს; და, საჭიროების შემთხვევაში, საშუალო ლეტალური დოზა (LD_{50}) – დოზა, რომელიც იწვევს ცხოველთა დაახლოებით 50%-ის სიკვდილს. ამგვარად, LD_{50} -ის გამოსათვლელად ცხოველთა მაქსიმალურად მცირე ჯგუფი გამოიყენება. ადამიანებში საწყისი საცდელი დოზის გამოთვლა ამ დოზებზე დაყრდნობით ხორციელდება, ჩვეულებრივ, ცხოველებისათვის უეფექტო დოზის მეასედისგან მეთაივადმდე.

მნიშვნელოვანია პრეკლინიკური კვლევის სუსტი მზარდების ცოდნა. მათი შეკუთვნება:

1. გოქსიკურობის კვლევა ბევრ დროს მოითხოვს და მკირია. ადამიანებში, კლინიკურ კვლევაზე, გოქსიკურობისა და თერაპიული ინდექსის (სასურველი თერაპიული ეფექტისათვის საკმარისი რაოდენობის შეღარება გოქსიკური ეფექტის გამოწვევ რაოდენობასთან, იხ. თავი 2) გამოთვლების შესახებ ექსპერიმენტული მონაცემების შეგროვებასა და ანალიზს შესაძლოა ორიდან ექვს წლამდე დასჭირდეს.

2. პრეკლინიკური ექსპერიმენტული კვლევის ვარჯისიანი მონივრების მისაღებად შესაძლოა საჭირო იყოს ცხოველთა

დიდი რაოდენობა. ამ მდგომარეობის გამო მეცნიერები სპარტილიანად ღელავენ. ამჟამად, ამ მიმართულებით წინსვლა აღინიშნება, რადგან უჯრედებისა და ქსოვილების კულტივირების *in vitro* მეთოდების დანერგვამ შესაძლებელი გახდა საცდელი ცხოველების რაოდენობის შემცირება, თუმცა პროგნოზირების თვალსაზრისით ამ მეთოდების ღირებულება ჯერ კიდევ ძლიერ შეზღუდულია. მიუხედავად ამისა, საზოგადოების ნაწილს ცხოველებზე ექსპერიმენტები უსაფუძვლოდ მიაჩნია და მათ შეჩერებას მოითხოვს.

3. ცხოველებიდან აღამიანებზე თერაპიული ინტექსისა და გოქსიკურობის შესახებ მონაცემების ექსტრაპოლაცია საკმაოდ საიმედოა მრავალი, მაგრამ არა ყველა გოქსიკურობისათვის. პროცესის გაუმჯობესების მიზნით, კარგად განვითარებული ლაბორატორიული მეთოდების გამოყენებისა და წამლების უსაფრთხოების პროგნოზირებისათვის (აღამიანებში გამოყენებად). აშშ-ს სუთი უდიდესი ფარმაცევტული კომპანიის მიერ ჩამოყალიბებულ იქნა პროგნოზირებადი უსაფრთხოების კვლევის კონსორციუმი (Predictive Safety Testing Consortium). სადაც მრჩეველის როლი Food and Drug Administration-ს (FDA) ეკისრება.

4. სტატისტიკის თვალსაზრისით, იშვიათი არასასურველი ეფექტების აღმოჩენა ვერ ხერხდება.

შეფასება აღამიანებში

კლინიკურ კვლევის შემდეგ, გესტირებულ წამალთა ერთი შესამდეგ ნაკლები აღწევს ფარმაცევტულ ბაზრამდე. აშშ-ს ფედერალური კანონმდებლობიდან და ეთიკური მოსაზრებებიდან გამომდინარე, აღამიანებზე ახალი წამლების შესწავლა მკაცრი გაილაინების მიხედვით უნდა ჩატარდეს. თუმცა, მეცნიერულად ვარგისი შედეგების მიღების გარანტი მხოლოდ სახელმწიფო მარეგულირებლების დახმარებით არ გვევლინება. კარგი კლინიკური კვლევის აგება და შესრულება საჭიროებს სხვადასხვა სახის სპეციალისტების თანამშრომლობას: ზოგადი მეცნიერების, კლინიკური ფარმაცოლოგიების, კლინიკური სპეციალისტების, სტატისტიკოსების და სხვათა ჩათვლით. აღამიანზე წამლის გამოცდის დროს კვლევის აკურატულად აგებისა და შესრულების აუცილებლობა სამ ძირითად თანაარსებულ ფაქტორს ემყარება.

კლინიკური კვლევის თანაარსებული ფაქტორები

დაავადებათა უმრავლესობის მიმდინარეობის სხვადასხვაგვარი გუნება

მრავალი დაავადების სიმძიმე იკლებს ან იმაგებს; ზოგი თავისთავად ქრება, იშვიათად, ავთვისებიანი სიმსივნეებიც კი. კარგი ექსპერიმენტის აგება გულისხმობს საკმაოდ დიდი ზომის პოპულაციაში დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობის შემოწმებას დროის საკმარის პერიოდში. დაავადების ფლუქტუაციით განპირობებული ინტერპრეტაციის შეცდომებისაგან თავის დაღწევა მხოლოდ ჯერადინი დიზაინი გამოიყენება, რომელიც გულისხმობს ცდაში მონაწილე თითოეული პირისათვის გამოცდილი წამლის და პლაცებო პრეპარატის (კონტროლი) მიღებას და, თუკი ასეთი არსებობს, სტანდარტული მკურნალობის (პარამეტრიკური კონტროლი) პერიოდების მონაცვლეობას. ეს თანამდებლობა სისტემატურად იცვლება ისე, რომ პაციენტთა სხვადასხვა ჯგუფი იღებს მკურნალობის შესაძლო თანამდებლობიდან თითოეულს.

სხვა დაავადებებისა და რისკ-ფაქტორების არსებობა

კლინიკური კვლევის შედეგზე შესაძლოა გავლენა მოახდინოს ცნობილმა და უცნობმა დაავადებებმა, ავრთივე რისკ-ფაქტორებმა (სუბიექტის ცხოვრების სტაბილურობა, ჩათვლით). მაგ., ზოგიერთი დაავადების დროს ირდევს წამლის ჩვეული ფარმაცოკინეტიკა (იხ. თავი 3 და 4). სისხლსა და ქსოვილებში წამლის კონცენტრაციის მონიტორინგაზე ახალი აგენტის ეფექტის განსასაზღვრავად შესაძლოა გავლენა იქონიოს სხვა დაავადებებმა და სხვა მედიკამენტებმა. ამ სამშრობის თავიდან ასაცილებლად მძიებული ზომები ჩვეულებრივ მოიცავს ჯერადინი რონისძიებებს (შესაძლებლობის ფარგლებში) და პაციენტთა სწორად მერნევის შესწავლის თითოეული ჯგუფისათვის. ამისათვის საჭიროა ყურადღებით მოხდეს სამედიცინო და ფარმაცოლოგიური ანამნეზის შეგროვება (რეკრიაციული მედიკამენტების გამოყენების ჩათვლით) და რანდომიზირების სტატისტიკურად ვარგისი მეთოდების გამოყენება სუბიექტების გარკვეულ შესასწავლ ჯგუფთან მიკუთვნების დროს.

სუბიექტისა და დამკვირვებლის ცდომილება

პაციენტთა უმრავლესობა დადებითად რეაგირებს ნებისმიერ თერაპიულ ჩარევაზე, რომელიც ხორციელდება დაინტერესებული, მზრუნველი და ენთუზიაზმით აღსავსე სამედიცინო პერსონალის მიერ. სუბიექტში ამ ფენომენის გამოვლინება ეწოდება პლაცებო რეაქცია (ლათინურიდან „უნდა ვასიამოვნო“) და იგი მოიცავს ობიექტურ ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ ცვლილებებს, ისევე, როგორც დაავადებასთან დაკავშირებული სუბიექტური ჩივილების ცვლილებებს. პლაცებო რეაქცია ჩვეულებრივ განისაზღვრება რაოდენობრივად ინერტული ნივთიერების შეყვანით, რომელსაც ზუსტად ისეთივე შესახედაობა, სუნი, კონსისტენცია და ა.შ. აქვს, როგორც აქტიურ ფორმას. რეაგირების სიმძლავრე საკმაოდ განსხვავებულია სხვადასხვა პაციენტში და მასზე შესაძლოა ასევე მოახდინოს გავლენა კვლევის ხანგრძლივობამ. შესაძლოა ასევე განვითარდეს არასასურველი პლაცებო რეაქციები და გოქსიკურობა, თუმცა ეს გამოიხატება მხოლოდ სუბიექტურ ეფექტებში: კუჭის აშლა, უძილობა, სედაცია და ა.შ.

სუბიექტის ცდომილების ეფექტი გამოითვლება – და დაივანება მისიმუშამდე, აქტიური მკურნალობის დროს მიღებულ რეაქციასთან შედარებით – ერთმაგი ბრმა მეთოდით. ეს მოიცავს ზემოთ აღწერილი პლაცებოს გამოყენებას ერთსადაიმაც სუბიექტში ჯერადინი დიზაინით, შესაძლებლობის ფარგლებში, ან სუბიექტთა ცალკეულ საკონტროლო ჯგუფებში. დამკვირვებლის ცდომილება მხედველობაში მიიღება გამოყენებული წამლის იდენტიფიკაციის განსაზღვრით – პლაცებო, თუ აქტიური ფორმა – როგორც სუბიექტში, ასევე სუბიექტებზე დამკვირვებელ პერსონალში (ორმხრივი ბრმა მეთოდი). ამ გიპის დროს, მესამე მხარეს გააჩნია წამლის ითიოეული შეფუთვის კოდი და კოდის გამოყენება არ ხდება მანამდე, ვიდრე არ შეგროვდება ყველა კლინიკური მონაცემი.

საკვები პროდუქტებისა და წამლების კონტროლის კომისია

ფარმაცევტული ბაზრის მაძიებელი წამლების მწარმოებელი კომპანიები პასუხისმგებელნი არიან მედიკამენტების გესტირებასა და მათი შედარებით უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შესახებ მტკიცებულებების შეგროვებაზე.

FDA (საკვები პროდუქტებისა და წამლების კონგრესის კომისია) აშშ-ს აღმოსავლეთით ორგანოა, რომელიც გეგმავს ჯანსაღი უწყვეტ მედიკამენტოზურ შეფასების პროცესს და ახალი წამლების სამედიცინო გამოყენებისა და გაყიდვის ნებართვას იძლევა.

მარკეტინგული პროცესის რეგულირება და მედიკამენტზე ნებართვის გაცემის პროცესი სხვა ქვეყნებშიც აშშ-ს მსგავსია. მაგ., სამედიცინო პროდუქტების შეფასების ევროპული სააგენტო (EMA) პასუხისმგებელია ბიოლოგიურ და სინთეზურ მედიკამენტებზე ევროპაში. იაპონიაში მედიკამენტების წარმოება და მარკეტინგი შრომის, სოციალური და ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს მიერ რეგულირდება (MHLW), რომლის მრჩეველიც არის სამედიცინო მონაცემების შემფასებელი ფარმაცევტული საქმიანობის ცენტრალური საბჭო (CPAC).

FDA-ს წამალთა რეგულირების უფლების საპედიკატო კანონმდებლობა ანიჭებს (ცხრილი 5-3). თუ წამალს გავლად არა აქვს საპედიკატო გამოყენებისათვის „უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის“ აღქმადი საკონტროლო გესტირება. მაშინ შტატთაშორის კომერციაში მისი მარკეტინგი ამ გამოყენების ჩვენებით ნებადართული არ არის.*

სამწუხაროდ, გერმანია „უსაფრთხო“ სხვადასხვა მნიშვნელობის მაგარებული პაციენტისთვის, ექიმისთვის და საზოგადოებისთვის, როგორც გემოთ იყო აღნიშნული, წამლის გამოყენებისას შეუძლებელია რისკის სრული უარყოფა, მაგრამ ამ უაქტს საზოგადოების გარკვეული ნაწილი ბოლომდე არ აღიქვამს. მაიო უნდა აღიქვას FDA-ს მიერ ნებადართული ნებისმიერი წამალი არ უნდა იქცეოდეს სერიოზულ „გვერდით მოვლენებს“. ეს მდარია აზრი უდევს საფუძვლად მედიკამენტებისა და სამედიცინო ზრუნვის ასპექტის სანიერებსა და უკმაყოფილებას.

წამალთა რეგულირების ისტორია რამდენიმე სამედიცინო და საზოგადოებრივი ჩანაღვივების მოვლენას ასახავს, რომლებიც საზოგადოებრივი აზრის ცვლილებებს უძღვოდა წინ. ხორცის-შეუთუთის ინდუსტრიაში არსებული ანგისანიგარისა და არაეთიკური პრაქტიკის გამოვლენის შემდეგ შექმნილ იქნა კანონი გავლადი საკვები პროდუქტებისა და წამლების შესახებ (*The Pure Food and Drug Act of 1906*; იხ. ცხრილი 5-3). სულფანილამიდური პრეპარატით განპირობებულმა სიკვდილიანობამ და უსაფრთხოების აღქმადი გესტირების გარეშე ბაზარზე მისმა დანერგვამ საკანონმდებლო აქტის – საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტების შესახებ (*The Federal Food, Drug and Cosmetic Act of 1938*) შემოღება განაპირობა. გალიდომიდი იმ მედიკამენტოზური კიდე ერთი მაგალითის წარმოადგენს, რომლებმაც შეცვალეს წამლების შემოწმების მეთოდები და ხელი შეუწვეს წამლების მარკეტულირებადი კანონმდებლობის განვითარებას. ეს ნიუთიერება ევროპაში 1957-1958 წლებში დანერგა და ცხოველებზე ჩარაგებულ ჩვეულ კვლევებზე დაყრდნობით მას „არაგოქსიკური“ საძილე და ორსულთა დიდის ავადმყოფობის სამკურნალო საშუალების კვალიფიკაცია მიენიჭა. 1961 წელს, გამოქვეყნებულ იქნა რამდენიმე შეგუბინება გალიდომიდის გამოყენების შემდგომი იშვიათი თანდაყოლილი დეფექტის, ე.წ. ფოკომელიის (მცდომარეობა, რომელსაც კიდურების დამოკლება ან სრული არარსებობა ახასიათებს) სისმირის მკვეთრი ზრდის შესახებ. ეპიდემიოლოგიური კვლევებით დადგინდა იქნა განვითარების ამ დეფექტისა და ორსულობის პირველ ტრიმესტრში თალიდომიდის გამოყენებას შორის კავშირის მნიშვნელოვანი მტკიცებულება, რის გამოც მთელ მსოფლიოში წამალი

აბოლებულ იქნა სმარებიდან. მომავალი დღეების მიერ მხოლოდ ამ ერთი წამლის გამოყენების გამო დაახლოებით 10000 ბავშვი დაიბადა თანდაყოლილი ანომალიით. ამ გრაგვლიან წამლების გერატოგენობაზე გესტირების აუცილებლობა გამოავლინა და მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტების შესახებ კეფაუერ-ჰარისის (*Kefauver-Harris*) აქტში შესწორების (1962) შეგანაში, მიუხედავად ამისა, აშშ-ში გამოყენებისათვის წამალი მაინც არ იქნა დამკვიდრებული. ნაყოფზე უდიდესი გოქსიკური ზეგავლენის გარდა, გალიდომიდი შედარებით უსაფრთხოა სხვა კატეგორიის, არაორსული პაციენტებისათვის. წამალთა სრულფასოვნად შესწავლის პირობებში გოქსიკურობის ეფექტზე სერიოზული რისკიც კი შეიძლება იქნას თავიდან აცილებული, ან შესაძლებელი გახდეს მისი გამოყენება. ამჟამად, მისი გოქსიკურობის მიუხედავად, FDA-ს მიერ ნებადართულია გალიდომიდის გამოყენება, როგორც ძლიერი იმუნომოდულატორისა და კეთრის ზოგიერთი ფორმის სამკურნალო საშუალება.

შეუძლებელია იმის მტკიცება, რომ წამალი აბსოლუტურად უვნებელია, ანუ მისი გამოყენება რისკთან არ არის დაკავშირებული. თუმცა, შესაძლებელია ახალი წამლის გამოყენებასთან დაკავშირებული სავარაუდო საშიშრო ეფექტების აღმოჩენა და პოპულაციაში მათი გავრცელების სტატისტიკური შემდგომების დაწესება. ამრიგად, წამლის „უსაფრთხოებაში“ იგულისხმება მის გამოყენებასთან დაკავშირებული საშიშრო ეფექტების ბუნებისა და სისმირის შედარება არანაპერნალური სამიზნე დაავადებისაგან მიღებულ ზიანთან.

კლინიკური კვლევები: IND და NDA

მას შემდეგ, რაც წამალი მიიღწეოდა მზად აღამიანებში შესასწავლად, FDA-ში წარდგენილ უნდა იქნას მოთხოვნა წამლის კვლევის უფლების მოსაპოვებლად (*Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug -IN*) (იხ. სურათი 5-1). IND მოიცავს (1) ინფორმაციას წამლის შემადგენლობისა და მისი მიღების წყაროს შესახებ, (2) ინფორმაციას მწარმოებლისა და წარმოების შესახებ, (3) ცხოველებში კვლევის ყველა მონაცემს, (4) კლინიკური ჯგუფებისა და პროტოკოლების შემოთავაზებას, (5) კლინიკურ კვლევაში ჩართული ექიმების შესახებ მონაცემებს და მონაწილეობის უფლების მინიჭებულ დოკუმენტებს და (6) ახალი წამლის აღამიანებში შესასწავლი ძირითადი, მნიშვნელოვანი მონაცემების ჩამონათვალი, რომელიც ხელმისაწვდომი იქნება მკვლევარებისთვის და მათი სამკითხველურ დაწესებულებებისთვის.

სმირად, აუცილებელია მონაცემების დაგროვება და ანალიზი, კლინიკური გესტირების 4-6 წელი ესაჭიროება. აღამიანებზე წამლის გამოცდა ცხოველებში მწვავე და ქვემწვავე გოქსიკურობის სრულფასოვანი შესწავლის შემდეგ იწყება. ჩვეულებრივ, ცხოველებში ქრონიკული უსაფრთხოების კვლევა, მათ შორის კანცეროგენობაზე, კლინიკური კვლევის პარალელურად მიმდინარეობს. კლინიკური კვლევა 4 ფაზად მიმდინარეობს: სამი – პრეპარატის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე, ერთი კი პრაქტიკაში დანერგვის შემდეგ. კვლევაში მონაწილე პირები – მოხალისეები, ან პაციენტები, წამლის კვლევის სტატუსისა და შესაძლო რისკის შესახებ უნდა იყვნენ ინფორმირებულნი და გაფრთხილებულნი. მათ უფლება აქვთ უარი თქვან მონაწილეობაზე, კვლევაში მონაწილეობის მიღებაზე. ეს რეგულირება ეთიკის პრინციპებზე დაფუძნებული მოქმედი პედიკის დეკლარაციაშია ფორმულირებული. კვლევის ნაგარებისათვის FDA-ის ნებართვისა და სპონსორ-ორგანიზაციის მხარდაჭერის გარდა საჭიროა აგრეთვე იმ დაწესებულების დისციპლინათმორის ეთიკური კომისიის (IRB) მიერ აღამიანებზე კვლევის ეთიკური ნორმების გადასინჯვა და დამკ-

* მიუხედავად ამისა, რომ FDA უშუალოდ არ აკონტროლებს შტატების შიგნით წამლებთან დაკავშირებულ კომერციულ საქმიანობას, მრავალი შტატისა თუ ფედერალური კანონები აკონტროლებენ წამლების შტატთაშორის წარმოებასა და მარკეტინგს.

ცხრილი 5-3. აშშ-ის ძირითადი საკანონმდებლო დოკუმენტები მედიკამენტების შესახებ.

კანონი	მიზანი და ეფექტი
აქტი გაწმენდილი საკვები პროდუქტების და წამლების შესახებ 1906	არასწორი ეტიკეტირების და წამლების ფალსიფიცირების აკრძალვა
აქტი ობიექტის აკრძალვის შესახებ 1909	ობიექტის იმპორტის აკრძალვა
შესწორება (1912) აქტისა გაწმენდილი საკვები პროდუქტების და წამლების შესახებ	მცდარი და თაღლითური სარეკლამო განცხადებების აკრძალვა
1914 წლის პარისონის (Harrison) აქტი ნარკოტიკების შესახებ	ობიექტის, ობიექტებისა და კოკაინის გამოყენების წესების დადგენა და მათი გამოყენების რეგულირება (1937 წ. დაემატა მარისუანა)
1938 წლის აქტი საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტების შესახებ	ითხოვს ახალი მედიკამენტების უსაფრთხოებასა და სისუფთავეს (მაგრამ არ ითხოვს ეფექტურობის დამტკიცებას). მიღებულია FDA-ს ძალადაგანებით
1952 წლის ღურჰამ-ჰამფრის (Durham-Humphrey) აქტი	FDA-ს ანიჭებს რეცეპტის გარეშე გასაყიდი მედიკამენტების შერჩევის უფლებას
კეფაუერ-პარისონის (Kefauver-Harris) შესწორება (1962) აქტისა საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტების შესახებ შესწორება "თბილისი" წამლების შესახებ (1983)	ითხოვს ახალი წამლებისა და 1938 წლის შემდეგ წარმოებულ ექველ მედიკამენტების ეფექტურობისა და უსაფრთხოების დასაბუთებას; ადგენს წამლების არასასურველი ეფექტების, კლინიკური კვლევისა და ახალი მედიკამენტების რეკლამის შესახებ ინფორმაციის მიწოდების წესებს
აქტი ფასების კონკურენციისა და პაგენტის ადვანსის შესახებ (1984)	შეაქვს შესწორება 1938 წლის აქტში საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტების შესახებ. უწყობს აშშ-ში ისეთი წამლების განვითარებას, რომლებსაც მოხმარის სხვადასხვა დაავადებების მქონე 200 000-ზე ნაკლები პაციენტი
წამლის დამტკიცების დანქარება (1992)	აიოლებს და ამოკლებს დროში გენერაციებზე ნებართვის გაცემის პროცედურებს. ითხოვს ბიოექვივალენტობის მონაცემებს. FDA-ში განხილვის პროცედურის დაყოვნების შემთხვევაში ახანგრძლივებს პაგენტის ვადას. ვადა არ უნდა აღარბებს 5 წელს ან NDA-ს დამტკიცებიდან 14 წელს.
აქტი რეგისტრაციის მოხაერბლის შესახებ (1992) შესწორებები 1997 და 2002	გამრდილი სამედიცინო საჭიროებებიდან გამომდინარე ხელს უწყობს FDA-ს მიერ მედიკამენტების დამტკიცების დანქარებას. საჭიროებს პაციენტზე ლეგალურ პოსტმარკეტინგული დაკვირვებას
აქტი ჯანმრთელი საკვები დანამატებისა და განათლების შესახებ (1994)	ახალი წამლის განხილვაზე წარდგენისათვის მწარმოებელი იხდის მოხაერბელს. 1992 წელს დადგენილ იქნა FDA-ში განხილვის დრო, რომელიც 30 თვეს შეადგენდა. 1994 წელს ეს ვადა 20 თვედ შემცირდა
აქტი ჯანმრთელი საკვები დანამატებისა და განათლების შესახებ (1994)	შესწორება 1938 წლის აქტში საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკის შესახებ. ადგენს საკვები დანამატების სტანდარტებს. ითხოვს სპეციფიკური ინგრედიენტებისა და საკვები დანამატების შესახებ იმ ინფორმაციის მითითებას, რომელიც საკვებად მათი განსაზღვრის საშუალებას იძლევა
აქტი ბიოტერორიზმის შესახებ (2002)	აძლერებს კონგრულს ბიოლოგიურად სამიმ ავანტებსა და გოქსინებზე. ეძებს საკვების, წყლისა და მედიკამენტების უსაფრთხოების დაცვის გზებს.

კიცება, რომელშიც წამლის კლინიკური კვლევა უნდა იქნას ჩატარებული.

ფაზა 1-ის დროს ჯანმრთელ მოხალისეთა მცირერიცხოვან ჯგუფში (20-25) დგინდება წამლის ეფექტი, როგორც დოზის ფუნქციით. მიუხედავად იმისა, რომ კვლევის მიზანი მაქსიმალურად ასაგანი დოზის დადგენაა, კვლევა დაგეგმილია იმგვარად, რომ ძლიერი გოქსიკურობა თავიდან იქნას აცილებული. სიმსივნეებისა და შიშის-სა-სამკურნალო საშუალებების გამოყენებისას *მოხალისელია* წამლის გამოხატული გოქსიკურობა, ამიტომ ფაზა 1-ში მონაწილეობენ არა ჩვეულებრივი მოხალისე ჯანმრთელი პირები, არამედ მოხალისე პაციენტები. ფაზა-1-ის კვლევების მიზანია აღამაინება და ცხოველებში წამალზე გან-

სხევებული რეაქციების დადგენა და დოზის უსაფრთხო დიაპაზონის შერჩევა. ეს კვლევები „ლია“ და არა ბრმა, რაც იმას ნიშნავს, რომ როგორც მკვლევარი, ასევე კვლევის ობიექტი ინფორმირებული არიან კვლევის მიმდინარეობის შესახებ. წამლების მრავალი მოხალისელი გოქსიკურობის გამოვლენა ამ ფაზაში ხდება. ფაზა 1-ში ხორციელდება აგრეთვე აბსორბციის, ნახევარდაშლის პერიოდისა და მეტაბოლიზმის ფარმაკოკინეტიკური შეფასება. ჩვეულებრივ, ფაზა 1-ის კვლევები სამედიცინო დაწესებულებებში ტარდება, სპეციალურად გრენიერებული კლინიკური ფარმაკოლოგიის მიერ.

ფაზა 2-ის მიზანია წამლის ეფექტურობის შეფასება სამიზნე დაავადების მქონე პაციენტებში. ხორციელდება პაციენტ-

თა მცირე რაოდენობის (100-200) ძალზე ლეგალური შესწავლა. ხშირად გამოიყენება კვლევის ცალმხრივი ბრმა მეთოდი, რომელიც გულისხმობს გამოსაცდელი ნივთიერების გარდა ისერგული პლაცებო წამლისა და ცნობილი აქტიური წამლის (დადებითი კონტროლი) გამოყენებას. ჩვეულებრივ, ფაზა 2-ის კვლევები სპეციალურ კლინიკურ ცენტრებში (მაგ. საუნივერსიტეტო საავადმყოფოებში) მიმდინარეობს. ამ ფაზაში შესაძლოა საკვლევი ნივთიერების ტოქსიკურობის უფრო ფართო საექსპერიმენტო იქნას აღმოჩენილი.

ფაზა 3-ის დროს წამლის შესწავლა ხდება სამიზნე დაავადების მქონე პაციენტთა გაცილებით დიდ ჯგუფში – ზოგჯერ ათასებში. კვლევის მიზანია უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შემდგომი, უფრო ლეგალური დადგენა. კვლევის წინა ფაზებში მოპოვებული ინფორმაციის საფუძველზე, ფაზა 3-ის კვლევა ისე იგეგმება, რომ პლაცებო-ეფექტებითა და დაავადების მიმდინარეობის მრავალფეროვნებით და ამ განპირობებული შეცდომები მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი. ამიტომ, ხშირად კვლევის ორმხრივ “ბრმა” და ჯეარედის მეთოდებს მიმართავენ. ჩვეულებრივ, ფაზა 3-ის კვლევები წამლის რეალური გამოყენების სიტუაციის მისაგავსებელ პირობებში ხორციელდება. ლაგვუმებისა და განხორციელების თვალსაზრისით, ფაზა 3-ის კვლევები რთულია და ძვირად ღირებული, რადგან საჭიროებს პაციენტთა საკმაოდ დიდ რიცხვს და ძალიან ბევრი მონაცემის შეგროვებასა თუ ანალიზს. ჩვეულებრივ, მკვლევარებმა სამიზნე დაავადების სპეციალისტები გვევლინებიან. ზოგიერთი ტოქსიკური ეფექტი, განსაკუთრებით იშვიათი პროცესებით განპირობებული, სწორედ ფაზა-3-ის დროს იქნის პირველად იპოვებული.

ფაზა 3-ის დადებითი შედეგების მიღების შემთხვევაში, კვლევა განაცხადი ახალი წამლის მარკეტინგის ნებართვის შესახებ. ამ ნებართვის მიღების პროცედურა საჭიროებს FDA-ში ახალი წამლის შესახებ *New Drug Application-ის (NDA)* განაცხადის შეგებას. ზოგჯერ განაცხადი ასეულობით გომით არის წარმოდგენილი, რომლებიც შეიცავენ განსახილველი წამლის პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევების მონაცემების სრულ აღწერას. *NDA*-ს მოსაპოვებლად აუცილებელ გამოსაკვლევ ობიექტთა რაოდენობა სულ უფრო და უფრო იზრდება და ამჟამად, ახალი სტრუქტურის მქონე (ახალი მოლეკულური ერთეული) ახალი წამლისათვის ეს რაოდენობა 5000-ზე მეტ პაციენტს შეადგენს. *FDA*-ს მიერ *NDA*-ს დამტკიცებას (ან განაცხადზე უარყოფითი პასუხის მიღებას) თვეები, ზოგჯერ კი წლებიც სჭირდება. პროდუქტები, რომლებიც ფარმაცევტულ ბაზარზე არსებულ სამკურნალო საშუალებებთან შედარებით მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებულნი არიან, დამტკიცების პროცესულ პროცედურებს გადიან. 2004 წელს საშუალო პროცესული დამტკიცების ვადა 6 თვეს შეადგენდა. დამტკიცების სტანდარტულ პროცედურებს უფრო დიდი დრო სჭირდება და იმ პროდუქტებს ეხებათ, რომლებიც ფარმაცევტულ ბაზარზე არსებული პროდუქტების მსგავსნი არიან. 2004 წელს სტანდარტული დამტკიცების საშუალო ვადა იყო 12.9 თვე. ახალი წამლის სასწრაფო აუცილებლობის შემთხვევაში (მაგ. სიმსივნის საწინააღმდეგო ახალი ეფექტური საშუალება) შესაძლებელია დაქირებულ იქნას, როგორც საერთო პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევები, ასევე *NDA*-ს მიღებისათვის აუცილებელი პროცედურები. სერიოზული დაავადებების საწინააღმდეგო წამლების შემთხვევაში *FDA*-მ შესაძლოა გამოიგანოს ვალდებულებები ახალი წამლის გაფართოებული, მაგრამ კონტროლირებული მარკეტინგის შესახებ ფაზა 3-ის კვლევის დასრულებამდე; ხოლო სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობების სამკურნალოდ განკუთვნილი წამლებისათვის კი, ფაზა 2-ის კვლევების დასრულებამდე.

წამლის გაყიდვებზე ნებართვის გაცემის შემდეგ იწვეება მისი კლინიკური კვლევის მე-4 ფაზა, რომლის მიზანია რეალურ

პირობებში, მრავალრიცხოვან პაციენტებში გამოყენების დროს, ახალი წამლის უსაფრთხოების მონიტორინგი. წამლით განპირობებული მრავალი უარყოფითი ეფექტის გამოვლენის სახშირე გარდა 1 : 10000 (ან უფრო დაბალი), ხოლო ზოგიერთი გვერდითი ეფექტი კი წამლის ქრონიკული გამოყენების შემდეგ ვლინდება, ამიტომ ძალზე მნიშვნელოვანია პრეპარატის სამედიცინო პრაქტიკაში ფართოდ დანერგვის შემდეგ ექიმების მიერ წამლის ტოქსიკურობის სრულყოფილ, ლეგალური აღრიცხვა. კარგად აგებული ლეგალური კლინიკური კვლევის მიუხედავად, ამგვარი იშვიათი გვერდითი ეფექტებისა თუ ტოქსიკურობის გამოვლენა პირველ სამ ფაზაში ვერ ხერხდება, რადგან ტოქსიკურობის 1 : 10000 სახშირის შემთხვევაში, პირველი ფაზის აღმოჩენას რამდენიმე ასეული პაციენტის შესწავლა (იხ. შემთხვევის შესწავლა: ასპირინიდან COX ინჰიბიტორებამდე – აღმოჩენილიან გამომავლობაზე) ესაჭიროება. ფაზა 4-ის მიმდინარეობის ხანგრძლივობა ფიქსირებულ, სტანდარტულ ხასიათს არ ატარებს.

პატენტზე განაცხადის წარდგენიდან ახალი წამლის გაყიდვის ნებართვამდე შესაძლოა საჭირო იყოს 5 წელი, ან გაცილებით მეტი. აშშ-ში წამლის პატენტი ძალაშია 20 წელი, ამიტომ (ჩვეულებრივ, ფარმაცევტულ კომპანიას), *NDA*-ს მოღობვლის მხოლოდ განსაზღვრული დროით აქვს მისაწვდომი პროდუქტის მარკეტინგის ექსკლუზიური უფლება. ზოგჯერ, ლოკუმენტების *FDA*-ში განხილვის პროცესი ხანგრძლივია, ამიტომ დროის ეს მონაკვეთიც, ჩვეულებრივ, პატენტის ვადას ემატება. თუმცა, ვადის გახანგრძლივების შემდეგაც (5 წლამდე) კი, პატენტის ძალა *NDA* მისაწვდომი 14 წელზე მეტი დროით გახანგრძლივება არ ექვემდებარება. პატენტის ვადის გახანგრძლივების შემდეგ ნებისმიერ ფარმაცევტულ კომპანია უფლებამოსილია *ANDA* (შემოკლებული *NDA*) მოთხოვნის წარდგენის *FDA*-ს ნებართვის მოპოვების შემდეგ აწარმოოს წამალი, პატენტის მოღობვისათვის ლიცენზიის მოსაპოვებელი გადასახადის გარეშე. ამ წამლებს, გენერული პროდუქტები ეწოდებათ. თუმცა, პატენტის მიუხედავად, საეჭვო ნიშნის (წამლის საეჭვო სახელწოდება) განუსაზღვრელი დროით შეიძლება იყოს დიდი კონტინი. ამიტომ, ფარმაცევტული კომპანიები მოტივირებულნი არიან მაინცდამაინც ახალ მედიკამენტებს მარტო, ადვილად დახმარებულ საეჭვო სახელები. (ცენური კის გამოწერა აღწერილია თავში 66).

პრაქტიკულად, ახალი პრეპარატების ფარმაცევტულ ბაზარზე მოხვედრა და პაციენტებამდე მიღწევა ხანგრძლივი პერიოდია და *FDA*-ს მიერ წამლის რეგისტრირების პროცედურებზე საჭირო დროით შემოიფარგლება. 1992 წლის აქტი რეგისტრაციის მოსაკრებლის შესახებ, 1997 და 2002 წლების შესწორებებით ცდილობს შექმნას უფრო მეტი რესურსები *FDA*-ს მიერ წამლის დამტკიცების პროცესისათვის და გაზარდოს ეფექტურობა გადასახადების შეგროვებით, მედიკამენტებისა თუ ბიოლოგიური პროდუქტების მწარმოებელი ფარმაცევტული კომპანიებიდან. ამჟამად, ყოველი ახალი ქიმიური ერთეულისთვის *PDUFA*-ს გადასახადი დაახლოებით 1 მილიარდ აშშ დოლარს შეადგენს.

უბოლო წამლები და იშვიათი დაავადებების მკურნალობა

იშვიათი დაავადებების სამკურნალო საშუალებებს “უბოლო წამლები” ეწოდებათ. მათი კვლევა, პრაქტიკაში დანერგვა და მარკეტინგი საკმაოდ რთული პროცესია.

მცირე პოპულაციაში “უბოლო წამლების” უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის მტკიცებულების მოპოვება სიმძნელოებით არის დაკავშირებული. მაგ. ეთიკური და ლეგალური მიზეზ-

ბის გამო მკაცრად შეზღუდულია წამლის კლინიკური კვლევა ბავშვთა ასაკში (საკმაოდ გავრცელებული დაავადებების შემთხვევაშიც კი). არადა რამდენიმე იშვიათი დაავადება სწორედ ამ ასაკის პოპულაციაშია გავრცელებული. უფრო მეტიც, იმის გამო, რომ იშვიათი დაავადებების პათოფიზიოლოგიურ კვლევაში და მათი განვითარების მექანიზმების შესწავლას შედარებით ნაკლები ყურადღება ეთმობა და ნაკლებად ფინანსდება როგორც აკადემიურ დაწესებულებებში, ასევე ინდუსტრიულ ერთეულებში, წამლის მოქმედების რაციონალური სამიზნეების შესახებ საკმაოდ მწირი ინფორმაციის მოპოვებაა შესაძლებელი. გარდა ამისა, სამიზნე პოპულაციის სიმცირის გამო, წამლის განვითარებისა და დანერგვის მაღალმა ფასებმა შესაძლოა გავლენა იქონიოს მათი პრიორიტეტიზაციაზე. საკვების, წამლისა

და კოსმეტიკური საშუალებების ფედერალური აქტის 1983 წლის დამატებამ, შესწორება შეიტანა "ობოლი წამლების" შესახებ, რამაც სტიმული მისცა წამლების განვითარებას ისეთი იშვიათი დაავადებებისა ან მდგომარეობებისათვის რომლებიც განისაზღვრება, როგორც „ნებისმიერი დაავადება, რომელიც აშშ-ში, (ა) მხოლოდ 200 000-ზე ნაკლებ ადამიანს ემართება ან (ბ) აშშ-ში ემართება 200 000-ზე მეტ ადამიანს, მაგრამ ამგვარი დაავადებისა თუ მდგომარეობის მკურნალობაში დახარჯული თანხები ამ წამლის გაყიდვით აშშ-ში ვერ ანაზღაურდება“. 1983 წლიდან FDA-მ მარკეტინგისათვის დაამტკიცა 268 "ობოლი წამალი", რომლებიც 82-ზე მეტი იშვიათი დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება.

შემთხვევის შესწავლა: ასპირინიდან COX ინჰიბიტორებამდე – აღმოჩენიდან გამოსხემაზე*

არსი. ათასწლეულების მანძილზე ცნობილი იყო გირთის ქერქისა და მისი ექტრაქტების ტკივილგამაყუჩებელი და სიცხის დამწვეი თვისებები: 1828 წელს აღმოჩენილ იქნა მისი აქტიური კომპონენტი, სალიცინი. 1897 წელს სალიცინის ნაწარმის, ასპირინის (აცეცხლსალიცილის მჟავის) სინთეზი და მისი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტების აღმოჩენა საორიენტაციო მოვლენად იქცა. ასპირინი მოქმედების მექანიზმების შესწავლასა და მისი მოლეკულის გაუმჯობესებას კიდევ 70 წელი დასჭირდა.

კლინიკური საჭიროება. ასპირინის ფართო თერაპიული მოქმედება აქვს, თუმცა, მას მნიშვნელოვანი არასასურველი ეფექტებიც ახასიათებს, მათ შორის კუჭის არეში ტკივილი და კუჭ-ნაწლავის გრაქიდან სისხლდენა. ხანგრძლივი გამოყენებისას კორგიოსტეროიდები ძლიერ გოქსიკურნი არიან. ანთების საწინააღმდეგო გაუმჯობესებული არასტეროიდული საშუალებების (NSAID's) საჭიროება და პერსპექტულობა შერწყმულ იქნა ანთების მედიკაციების, განსაკუთრებით კი პროსტაგლანდინების (PGs), როგორც წამლის სამიზნეების ცოდნასთან. 1950 წლიდან 1980-იან წლებამდე ასპირინზე ეფექტური, მაგრამ მისივე მსგავსი გოქსიკურობის მქონე მრავალი NSAID-ი იქნა შექმნილი და განვითარებული.

ბიოლოგიური ჰიპოთეზა. ეეინისა და მისი კოლეგების მიერ დადგენილ იქნა, რომ ასპირინის ძირითადი მოქმედება პროსტაგლანდინების სინთეზის ინჰიბირებასთან არის დაკავშირებული. ნიდელმანმა და სხვებმა აღმოაჩინეს, რომ ანთებად ქსოვილში პროსტაგლანდინების სინთეზში მონაწილე სპეციფიკური ფერმენტის, ციკლოქსიგენაზის (COX) აქტივობა იყო მომატებული, რაც ციკლოქსიგენის მიერ სტიმულირდებოდა. ნიდელმანმა წარმოადგინა მტკიცებულება ინდუცირებადი COX (COX-2) ის შესახებ, რომლის რეგულაცია ანთების დროს ძლიერდებოდა რეგულირდება, რაც განასხვავებდა მას კონსტიტუციური იზოფორმისაგან (COX-1), რომელიც კუჭის შემომაგრებელი შრის მთლიანობის შენარჩუნებაში იღებს მონაწილეობას. COX-1-ზე დამოკიდებული აგრეთვე თრომბოციტებისა და თირკმელების ნორმალური ფუნქცია. შესაძლოა თუ არა, რომ COX-2 გახდეს ახალი წამლის სამიზნე?

ქიმიური ჰიპოთეზა. 1991 წელს მეცნიერებმა მოახდინეს COX-2-ის კლონირება და ექსპრესირება. როგორც სკრინინგული, ისე რაციონალური დიზაინის მეთოდების გამოყენებით, აღმოჩენილ იქნა COX-2-ის უფრო სელექციური ინჰიბიტორი. მას ეწოდა ცელეკოქსიბი (ცელე-ბრექსი). მაღლესი, აღმოჩენილ იქნა COX-2 მეორე სელექცი-

ური ინჰიბიტორი როფეკოქსიბი (ეაიოქსი). რასაც მოჰყვა მესამე, ვალდეკოქსიბი (ბექსტრა).

განვითარება. 1998 წლის დეკემბერში ცელეკოქსიბი დამტკიცებულ იქნა ოსტეოართრიტის და რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო საშუალებად.

1998 წელს როფეკოქსიბისათვის NDA იქნა წარდგენილი. თითქმის იმედაროულად, მისმა მწარმოებელმა დაიწყო ორი დიდი კლინიკური კვლევა, პრეპარატის ეფექტურობის დასადასტურებლად მსხვილი ნაწლავის პოლიპოზისა და ალკაჰოლიზის დაავადების დროს. 1999 წელს FDA-ს მიერ დამტკიცებულ იქნა როფეკოქსიბის NDA ოსტეოართრიტის სიმპტომური მკურნალობისათვის, მწვეფ ტკივილის მართვისა და მტკივნეული მენსტრუაციისათვის. დაახლოებით 1 წლის შემდეგ ხელმისაწვდომი გახდა პირველი დიდი შესაღარებული კვლევის შედეგები, რომლებმაც აჩვენა, რომ როფეკოქსიბის დადებითი მხარე კუჭის ლორწოვანის დაცემაში მდგომარეობს, თუმცა კვლევებმა ისიც აჩვენა, რომ როფეკოქსიბის შემთხვევაში, აფასელებულ როფეკოქსიბთან შედარებით, ოთხჯერ იყო გაზრდილი გულის შეტევის რისკი. 2002 წელს FDA-მ დაამტკიცა როფეკოქსიბი, როგორც კუჭ-ნაწლავის გრაქზე ნაკლები გვერდითი ეფექტის მქონე რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო საშუალება, მაგრამ მისი გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე სერიოზული გვერდითი ეფექტის მოხსენიებით. 2004 წელს ჩაგარებულმა მეორე დიდი კვლევამ დაადგინა, რომ როფეკოქსიბით 18 თვის მანძილზე ნამკურნალებ პაციენტებში, პლაკეტოსთან შედარებით, ორჯერ გაიზარდა გულის შეტევის რისკი. ამის შემდეგ მწარმოებელმა ფარმაცევტულმა კომპანიამ თავად გადაწყვიტა ამოელო წარმოებიდან როფეკოქსიბი, აგრეთვე შეეცდომებინა მისი მარკეტინგი და გაეყიდვა.

პოსტსკრიპტი. ცელეკოქსიბის აღმოჩენა, განვითარება და მარკეტინგი, აგრეთვე როფეკოქსიბზე გამოხმაურება (და შესაბამისად ვალდეკოქსიბისაც) ოპორტუნიზმის, შეცდომისა და ჯანდაცვის კომპანიების და მუშაკების გადასაწყვეტი საკითხების მაგალითს წარმოადგენს. თუმცა ნათელია, რომ ამჟამად წამლის განვითარებისა და რეგულირების პროცესებში სულ უფრო მნიშვნელოვანი ხდება უფრო და პოსტმარკეტინგული კვლევა.

* შემთხვევითი შესწავლის მაგალითები განსმარგებითა და ძლიერ შემოკლებული. ისინი ახაზევენ ძირითად მოვლენებს. მათში არ მოთხსენიება ყველა მოვლენა, წელიწადი და წელიწადის შემტანი პირები.

წამლების არასასურველი რეაქციები (ADRs)

კლინიკურ პრაქტიკაში გამოსაყენებლად დამტკიცებული წამლების სერიოზული არასასურველი ეფექტები ძალზე იშვიათად აღინიშნება. თუმცა, საკმაოდ ხშირია ზოგადი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ნაკლებად შესწავლილი და აღწერილი ტოქსიკური ეფექტები. წამლებით განპირობებული არასასურველი რეაქციები ხშირია და გაუთვალისწინებელი. ამგვარი რეაქციები უეცარი სიკვდილიანობის რისკით მუდმივად წარმოადგენენ, ისეთი დაავადებებისა თუ მდგომარეობის შემდეგ, როგორცაა ფილგეების დაავადებები, შიდსი, საგრანსპორტო უბელური შემთხვევები. FDA-ის სტატისტიკის მიხედვით, ყოველწლიურად სტაციონარებში წამლის პროტოკოლირებული არასასურველი ეფექტის 300 000-მდე შემთხვევა ფიქსირდება, რომელიც აგან ბევრის მიზეზი არასწორი სამედიცინო ისტორიამაა. ზოგიერთი არასასურველი რეაქცია, როგორცაა ღრმის გაღებვა, წამლის ეფექტის სიჭარბე ან წამალთშორისი ურთიერებებია, შესაძლოა ყველა პაციენტში გამოვლინდეს, არსებობს წამლის არასასურველი ეფექტები, რომლებიც მხოლოდ მათი დამატებითი პაციენტებში აღინიშნება, მაგ., აუტანლობა, იდიოსინკრაზია (ხშირად გენეტიკური წარმოშობის) და ალერ-

გია (ჩვეულებრივ, იმუნოლოგიურად განპირობებული). IND-სა და კლინიკური კვლევების 1-3 ფაზების პერიოდში და FDA-ს მიერ პრეპარატის დამტკიცებამდე აღრიცხულ უნდა იქნას ყველა არასასურველი ეფექტი (სერიოზული, სიცოცხლისათვის საშიში, დამახსოვებელი, დოზადასოკიდებული ან მოულოდნელი). FDA-ს მიერ მარკეტინგისათვის დამტკიცების შემდეგ უნდა გაგრძელდეს წამლის არასასურველი ეფექტების კვლევა, შეფასება და აღრიცხვა: ღრმის გაღებვების, უბელური შემთხვევების, მოხალღნელი ეფექტის არარსებობის, წამლის მიღების შეწყვეტისთან დაკავშირებული მოვლენების შესახებ, აგრეთვე შეუსწავლელი სხვა მოულოდნელი ეფექტების ჩათვლით. მოულოდნელი სერიოზული არასასურველი რეაქციების შესახებ FDA-ს უნდა ეცნობოს 15 დღის განმავლობაში, მათი აღრიცხვის მიზნით. FDA-მ 2006 წლის იანვარში, პაციენტთა უსაფრთხოებისა და ისტორიების გაუმჯობესების მიზნით, შემოიღო წამალთა გამოწერის ახალი საინფორმაციო ფორმატა, რაც ითვალისწინებს წამლის გამოწერისა და ანოტაციების შემოკლებას, პაციენტთათვის გასაცემ ენაზე შედგენას, რაც გააღვიწყებს წამლის დანიშნულის პროცედურას როგორც ექიმთათვის, ისე პაციენტის მუშაკებისთვის.

REFERENCES

- Angell M: *The Truth about the Drug Companies*. Random House, 2004.
- Avorn J: *Powerful Medicines: The Benefits and Risks and Costs of Prescription Drugs*, Alfred A. Knopf, 2004.
- Berkowitz BA, Sachs G: Life cycle of a blockbuster: Discovery and development of omeprazole (Prilosec™). *Mol Interv* 2002;2:6. [PMID: 14993356]
- Brown WA: The placebo effect, *Sci Am* 1998;1:91.
- Cutler DM: *Your Money or Your Life*. Oxford University Press, 2004.
- DiMasi JA: Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:297. [PMID: 11371997]
- DiMasi JA: Rising research and development costs for new drugs in a cost containment environment. *J Health Econ*. 2003;22:151. [PMID: 12606142]
- FDA web site: <http://www.fda.gov>
- Gingrich N: *Saving Lives and Saving Money: Transforming Health and Healthcare*. The Alexis de Tocqueville Institution, 2003.
- Grabowski H, Vernon J, DiMasi J: Returns on research and development for 1990's. *Pharmacoconomics* 2002;suppl 3:11.
- Guarino RA: New drug approval process. In: *Drugs and The Pharmaceutical Sciences*, vol. 100. Marcel Dekker, 2000.
- Hoffman GA, Harrington A, Fields, HK: Pain and the placebo response: What have we learned. *Perspect Biol Med* 2005; 48:248. [PMID: 15834197]
- Lee C-J et al: *Clinical Trials of Drugs and Biopharmaceuticals*. CRC Publishing, 2005.
- Lichtenberg FR: Availability of new drugs and Americans' ability to work. *J Occup Envir Med* 2005;47:373. [PMID: 15824628]
- Lichtenberg FR: The effect of new drug approvals on HIV mortality in the US, 1987-1998. *Econ Hum Biol* 2003;1:259. [PMID: 15463977]
- Miller RD, Frech HE: *Health Care Matters*. The AEI Press, 2004.
- McKinnell H: *A Call to Action: Taking Back the Healthcare for Future Generations*. McGraw Hill, 2005.
- Needleman P, Isakson PC: The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997;49;Suppl:4.
- News feature: Painful lessons: *Nature Reviews Drug Discovery—News Analysis* 2005;4:800 (1 Oct).
- Ng R: *Drugs from Discovery to Approval*. Wiley-Liss, 2004.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America web site: www.phrma.org.
- Vane JR: The fight against rheumatism from willow bark to COX1-sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000;51(pt 1):573.
- Vane JR, Botting RM: The mechanism of action of aspirin: *Thromb Res* 2003;110:255. [PMID: 14592543]

ბის გამო მკაცრად შეზღუდულია წამლის კლინიკური კვლევა ბავშვთა ასაკში (საკმაოდ გავრცელებული დაავადებების შემთხვევაშიც კი). არადა რამდენიმე იშვიათი დაავადება სწორედ ამ ასაკის პოპულაციაშია გავრცელებული. უფრო მეტიც, ამის გამო, რომ იშვიათი დაავადებების პათოფიზიოლოგიურ კვლევასა და მათი განვითარების მექანიზმების შესწავლას შედარებით ნაკლები ყურადღება ეთმობა და ნაკლებად ფინანსდება როგორც აკადემიურ დაწესებულებებში, ასევე ინდუსტრიულ ერთეულებში. წამლის მოქმედების რაციონალური სამომხმეო შესახებ საკმაოდ მჭირი ინფორმაციის მოპოვება შესაძლებელია გარდა ამისა, სამომხმეო პოპულაციის სიმცირის გამო. წამლის განვითარებისა და ღირებულების მაღალმა ფასებმა შესაძლოა გავლენა იქონიოს მათი პრიორიტეტიზაციაზე. საკვების, წამლისა

და კოსმეტიკური საშუალებების ფედერალური აქტის 1983 წლის დამატებამ, შესწორება შეიტანა "ობოლი წამლების" შესახებ, რამაც სტიმული მისცა წამლების განვითარებას ისეთი იშვიათი დაავადებებისა ან მდგომარეობებისათვის რომლებიც განისაზღვრება, როგორც „ნებისმიერი დაავადება, რომელიც აშშ-ში, (ა) მხოლოდ 200 000-ზე ნაკლებ ადამიანს ემართება ან (ბ) აშშ-ში ემართება 200 000-ზე მეტ ადამიანს, მაგრამ ამგვარი დაავადებისა იუ მდგომარეობის მკურნალობაში დახარჯული თანხები ამ წამლის გაყიდვით აშშ-ში უერ ანაზღაურდება". 1983 წლიდან FDA-მ მარკეტინგისათვის დაამტკიცა 268 "ობოლი წამალი", რომლებიც 82-ზე მეტი იშვიათი დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება.

შემთხვევის შესწავლა: ასპირინთან COX ინჰიბიტორებზე – ალმოჩენიდან გამომდინარე

არსი. ათასწლეულების მანძილზე ცნობილი იყო გირიფის ქერქისა და მისი ექტრაქტების ტკივილგამაყუჩებელი და სიცხის დამწვევი თვისებები; 1828 წელს აღმოჩენილ იქნა მისი აქტიური კომპონენტი, სალიცინი. 1897 წელს სალიცინის ნაწარმის, ასპირინის (აცეცხლსალიცილის მჟავის) სინთეზი და მისი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტების აღმოჩენა საორიენტაციო მოუღწია იქნა. ასპირინი მოქმედების მექანიზმების შესწავლასა და მისი მოლეკულის გაუმჯობესებას კიდევ 70 წელი დასჭირდა.

კლინიკური საჭიროება. ასპირინის ფართო თერაპიული მოქმედება აქვს. თუმცა, მას მნიშვნელოვანი არასასურველი ეფექტებიც ახასიათებს. მათ შორის კუჭის არეში ტკივილი და კუჭ-ნაწლავის გრატიდან სისხლდენა. ხანგრძლივი გამოყენებისას კორტიკოსტეროიდები ძლიერ გოქსიკურნი არიან. ანთების საწინააღმდეგო გაუმჯობესებული არასტეროიდული საშუალებების (NSAID's) საჭიროება და პერსპექტივა შეჩვენდა იქნა ანთების მედიკამენტების, განსაკუთრებით კი პროსტაგლანდინების (PGs), როგორც წამლის სამომხმეო ცოდნისათვის. 1950 წლიდან 1980-იან წლებამდე ასპირინზე ეფექტური, მაგრამ მისივე მსგავსი გოქსიკურობის მქონე მრავალი NSAID-ი იქნა შექმნილი და განვითარებული.

ბიოლოგიური ჰიპოთეზა. ევინისა და მისი კოლეგების მიერ დადგენილი იქნა, რომ ასპირინის ძირითადი მოქმედება პროსტაგლანდინების სინთეზის ინჰიბირებასთან არის დაკავშირებული. ნიღლმანმა და სხვებმა აღმოაჩინეს, რომ ანთებად ქსოვილში პროსტაგლანდინების სინთეზში მონაწილე სპეციფიკური ფერმენტის, ციკლოქსიგენაზის (COX) აქტივობა იყო მომატებული, რაც ციკლოქსიგენაზის მიერ სტიმულირებულია. ნიღლმანმა წარმოადგინა მტკიცებულება ინდუცირებადი COX (COX-2)ის შესახებ, რომლის რეგულაცია ანთების დროს ძლიერდებოდა რეგულირდება, რაც განასხვავებდა მას კონსტიტუციური იზოფორმისაგან (COX-1), რომელიც კუჭის შემოვარდნის შრის მთლიანობის შენარჩუნებაში იღებს მონაწილეობას. COX-1-ზე დამოკიდებული აგრეთვე თრომბოციტებისა და თირკმელების ნორმალური ფუნქცია. შესაძლოა იუ არა, რომ COX-2 გახდეს ახალი წამლის სამომხმეო?

ქიმიური ჰიპოთეზა. 1991 წელს მეცნიერებმა მთაბდისის COX-2-ის კლონირება და ექსპრესირება, როგორც სკრინინგული, ისე რაციონალური დიზაინის მეთოდების გამოყენებით, აღმოაჩინეს იქნა COX-2-ის უფრო ხელეკიური ინჰიბიტორი. მას ეწოდა ცელეკოქსიბი (ცელე-ბრეკი). მაღევე, აღმოაჩინეს იქნა COX-2 მეორე სელექცი-

ური ინჰიბიტორი როფეკოქსიბი (ეაიოქსი), რასაც მოჰყვა მესამე, ვალდეკოქსიბი (ბექსტრა).

განვითარება. 1998 წლის დეკემბერში ცელეკოქსიბი დამტკიცებულ იქნა ოსტეოართროზის და რევმატიული ართროზის სამკურნალო საშუალებად.

1998 წელს როფეკოქსიბისათვის NDA იქნა წარდგენილი. ითქმის იმედგეროვანად, მისმა მწარმოებელმა დაიწყო ორი დიდი კლინიკური კვლევა, პრეპარატის ეფექტურობის დასადაგენად მსხვილი ნაწლავის პოლიპომისა და ალკაიძერის დაავადების დროს. 1999 წელს FDA-ს მიერ დამტკიცებულ იქნა როფეკოქსიბის NDA ოსტეოართროზის სამკურნალო საშუალებად. მწვევე ტკივილის მართვისა და მტკიცებულებების მენსტრუაციისათვის. დაახლოებით 1 წლის შემდეგ ხელმისაწვდომი გახდა პირველი დიდი შესაღრუბელი კვლევის შედეგები, რომლებმაც აჩვენა, რომ როფეკოქსიბის დაღებითი მხარე კუჭის ლორწოვანის დაეკაში მდგომარეობს. თუმცა კვლევებმა ისიც აჩვენა, რომ როფეკოქსიბის შემთხვევაში, არასელექციური COX ინჰიბიტორებთან შედარებით, ოთხჯერ იყო გაზრდილი გულის შეტევის რისკი. 2002 წელს FDA-მ დაამტკიცა როფეკოქსიბი, როგორც კუჭ-ნაწლავის გრატიზე ნაკლები გვერდითი ეფექტის მქონე რევმატიული ართროზის სამკურნალო საშუალება, მაგრამ მისი გულ-სისხლძარღვითი სისტემაზე სერიოზული გვერდითი ეფექტის მოხსენიებით. 2004 წელს ჩატარებულმა მეორე დიდი კვლევამ დაადაგინა, რომ როფეკოქსიბი 18 თვის მანძილზე ნამკურნალებ პაციენტებში, პლაკეტოსთან შედარებით, ორჯერ გაიზარდა გულის შეტევის რისკი. ამის შემდეგ მწარმოებელმა ფარმაცევტულმა კომპანიამ თავად გადაწყვიტა ამოეღო წარმოებიდან როფეკოქსიბი, აგრეთვე შეეძინებინა მისი მარკეტინგი და გაყიდვა.

პოსტმარკეტინგი. ცელეკოქსიბის აღმოჩენა, განვითარება და მარკეტინგი, აგრეთვე როფეკოქსიბზე გამოხმარება (და შესაბამისად ვალდეკოქსიბისა) ოპორტუნიზმის, შეცდომისა და ჯანდაცვის კომპანიების და მუშაკების გადასაწყვეტი საკითხების მაგალითის წარმოადგენს. თუმცა ნათელია, რომ ამჟამად წამლის განვითარებისა და რეგულირების პროცესებში სულ უფრო მნიშვნელოვანი ხდება ფაზა 4 და პოსტმარკეტინგული კვლევა.

* შემთხვევითი შესწავლის მაგალითები განმარტებითა და ძლიერ შემოკლებული. ისინი ახასიათებს ძირითად მოვლენებს. მათში არ მოხსენიება ექვლა მოვლენა, წელიწადი და წელიწადის შეტყობი პირები.

წამლების არასასურველი რეაქციები (ADRs)

კლასიკურ პრაქტიკაში გამოსაყენებლად დამტკიცებული წამლების სერიოზული არასასურველი ეფექტები ძალზე იშვიათად ვლინდება. თუმცა, საკმაოდ ხშირია ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ნაკლებად შესწავლილი და აღწერილი ტოქსიკური ეფექტები. წამლებით განპირობებული არასასურველი რეაქციები საზიანოა და გაუთვალისწინებელი. ამგვარი რეაქციები უეტარი სიკვდილიანობის რისკით შეიძლება წარმოადგენდეს, ისეთი დაავადებებისა, როგორც მდგომარეობის შემდეგ, როგორც ფილტვების დაავადებები, შიდა-ი, საგრანსპორტო უბედური შემთხვევები. FDA-ის სტატისტიკის მიხედვით, ყოველწლიურად სტატისტიკურად წამლის პროგნოზირებადი არასასურველი ეფექტის 300 000-მდე შემთხვევა ფიქსირდება, რომელთაგან ბევრის მიზეზი არასწორი სამედიცინო ინფორმაციაა. ზოგიერთი არასასურველი რეაქცია, როგორცაა დოზის გადაჭარბება, წამლის ეფექტის სიჭარბე ან წამალთშორისი ურთიერთქმედება, შესაძლოა ყველა პაციენტში გამოვლინდეს. არსებობს წამლის არასასურველი ეფექტები, რომლებიც მხოლოდ მათთვის მძიმე, პაციენტებში ვლინდება, მაგ., აუტანლობა, იდიოსინკრაზია (ხშირად გენეტიკური წარმოშობის) და ალერ-

გია (მეწელებრივ, იმუნოლოგიურად განპირობებული). IND-სა და კლასიკური კვლევების 1-3 ფაზების პერიოდსა და FDA-ს მიერ პრეპარატის დამტკიცებამდე აღრიცხულ უნდა იქნას ყველა არასასურველი ეფექტი (სერიოზული, სიცოცხლისათვის საშიში, დამასუსებელი, დოზადაშორებული ან მოულოდნელი). FDA-ს მიერ მარკეტინგისათვის დამტკიცების შემდეგ უნდა გაგრძელდეს წამლის არასასურველი ეფექტების კვლევა, შეფასება და აღრიცხვა: დოზის გადაჭარბების, უბედური შემთხვევის, მოსალოდნელი ეფექტის არარსებობის, წამლის მძლეობის შეწყვეტისთან დაკავშირებული მოვლენების შესახებ. აგრეთვე შეესწავლე სხვა მოულოდნელი ეფექტების ჩათვლით. მოულოდნელი სერიოზული არასასურველი რეაქციების შესახებ FDA-ს უნდა ეცნობოს 15 დღის განმავლობაში, მათი აღრიცხვის მიზნით. FDA-მ 2006 წლის იანვარში, პაციენტთა უსაფრთხოებისა და ინფორმირების გაუმჯობესების მიზნით, შემოიღო წამალთა გამოწერის ახალი საინფორმაციო ფორმატი, რაც ითვალისწინებს წამლის გამოწერისა და ანოტაციების შემოკლებას, პაციენტთათვის გასაცემ ენაზე შედგენას, რაც გააღვიწყებს წამლის დანიშნულების პროცედურას როგორც ექიმთათვის, ისე ჯანდაცვის მუშაკებისთვის.

REFERENCES

- Angell M: *The Truth about the Drug Companies*. Random House, 2004.
- Avorn J: *Powerful Medicines: The Benefits and Risks and Costs of Prescription Drugs*, Alfred A. Knopf, 2004.
- Berkowitz BA, Sachs G: Life cycle of a blockbuster: Discovery and development of omeprazole (Prilosec™). *Mol Interv* 2002;2:6. [PMID: 14993356]
- Brown WA: The placebo effect, *Sci Am* 1998;1:91.
- Cutler DM: *Your Money or Your Life*. Oxford University Press, 2004.
- DiMasi JA: Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:297. [PMID: 11371997]
- DiMasi JA: Rising research and development costs for new drugs in a cost containment environment. *J Health Econ* 2003;22:151. [PMID: 12606142]
- FDA web site: <http://www.fda.gov>
- Gingrich N: *Saving Lives and Saving Money: Transforming Health and Healthcare*. The Alexis de Tocqueville Institution, 2003.
- Grabowski H, Vernon J, DiMasi J: Returns on research and development for 1990's. *Pharmacoconomics* 2002;suppl 3:11.
- Guarino RA: New drug approval process. In: *Drugs and The Pharmaceutical Sciences*, vol. 100. Marcel Dekker, 2000.
- Hoffman GA, Harrington A, Fields, HK: Pain and the placebo response: What have we learned. *Perspect Biol Med* 2005; 48:248. [PMID: 15834197]
- Lee C-J et al: *Clinical Trials of Drugs and Biopharmaceuticals*. CRC Publishing, 2005.
- Lichtenberg FR: Availability of new drugs and Americans' ability to work. *J Occup Envir Med* 2005;47:373. [PMID: 15824628]
- Lichtenberg FR: The effect of new drug approvals on HIV mortality in the US, 1987-1998. *Econ Hum Biol* 2003;1:259. [PMID: 15463977]
- Miller RD, Frech HE: *Health Care Matters*. The AEI Press, 2004.
- McKinnell H: *A Call to Action: Taking Back the Healthcare for Future Generations*. McGraw Hill, 2005.
- Needleman P, Isakson PC: The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997;49;Suppl:4.
- News feature: Painful lessons: Nature Reviews Drug Discovery—News Analysis 2005;4:800 (1 Oct).
- Ng R: *Drugs from Discovery to Approval*. Wiley-Liss, 2004.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America web site: www.phrma.org.
- Vane JR: The fight against rheumatism from willow bark to COX1-sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000;51(pt 1):573.
- Vane JR, Botting RM: The mechanism of action of aspirin: *Thromb Res* 2003;110:255. [PMID: 14592543]

ავტონომურ ნარკულ სისტემაზე მოქმედი საზუალაზები

ავტონომურ ნარკულ სისტემაზე მოქმედი საზუალაზების ფარგალკოლოგია: ზესაზალი

6

მოგორული (ეფერენგული) ნერეული სისტემა ორ ძირითად ნაწილად იყოფა: ავტონომურად და სომაგურად. ავტონომური ნერეული სისტემა (ანს) მეგწილად დამოუკიდებელია, რაც იმას ნიშნავს, რომ მისი აქტივობა ცნობიერების კონტროლს არ ექვემდებარება. ის უშუალოდ ახორციელებს ისეთი ეისცერალური სასიცოცხლო ფუნქციების კონტროლს, როგორიცაა გულის წუთმოცულობა, სხედასხვა ორგანოების პერფუზია, საჭმლის მოსილება და სხვ. სომაგური ნაწილი მეგწილად ცნობიერების მიერ კონტროლირებად ფუნქციებს მართავს, როგორცაა მოძრაობა, სუნთქვა და სხეულის მდებარეობა (პოზიცია). ორივე სისტემას გააჩნია მნიშვნელოვანი აფერენგული (სენსორული, მგრძნობიარე) შესაველი. რომელიც უზრუნველყოფს შინაგანი და გარეგანი გარემოდან ინფორმაციის შემოსელებს და ხელს უწყობს მოგორული გამოსავლის მოდიფიცირებას სხედასხვა მომისა და სირთულის რეფლექსური რკალების მეშვეობით.

ნერეულ სისტემასა და ორგანიზმის სხედასხვა ფუნქციის კიდე ერთი ძირითად მაკონტროლებელ სისტემას. ენდოკრინულს, გარკვეული საერთო თვისებები გააჩნიათ. რაც მოიცავს: თავის გეინში ინტეგრაციის მაღალ დონეს, ორგანიზმის მათგან დამორეზულ უბნებში მიმდინარე პროცესების მართვის უნარსა და მკვეთრად გამოსატყუი უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულაციას. ორივე სისტემა ინფორმაციის გადაცემისათვის ქიმიურ ნაერთებს იყენებს. ნერეულ სისტემაში ინფორმაციის ქიმიური გადაცემა ნერეულ და მის ეფექტორულ უჯრედებს შორის მიმდინარეობს. ქიმიური გადაცემა ნერეული დაბოლოებულიდან სინაფსურ ნაპრალში გრანსმიტერული ნივთიერებების მცირე რაოდენობების გამოთავისუფლებით ხორციელდება. გრანსმიტერები დიფუზიის გზით კვეთენ ნაპრალს, უკავშირდებიან რეცეპტორის სპეციფიკურ მოლეკულებს და იწვევენ პოსტ-სინაფსური უჯრედის გააქტივებას ან ინჰიბირებას.

მრავალი ავტონომური ფუნქციის სელექციური მოდიფიცირებაა შესაძლებელი ამ წაშლების გამოყენებით, რომლებიც ბადავენ ქიმიურ გრანსმიტერებს, ან აბლოკირებენ მათ მოქმედებას. ამ ფუნქციებში მრავალი ეფექტორული ქსოვილია ჩართული, მათ შორის გულის კუნთი, ვლუვი კუნთი, სისხლძარღვის ენ-

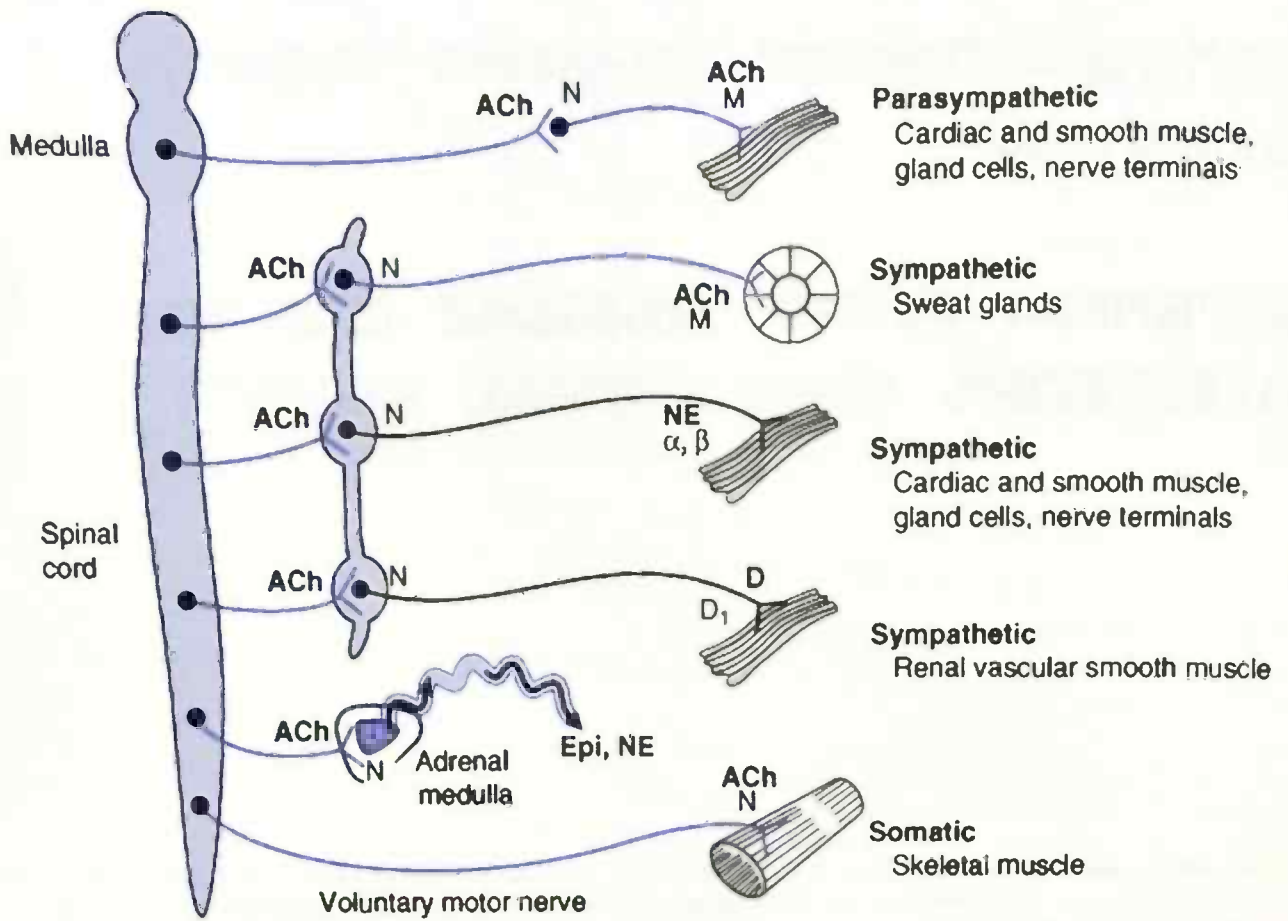
დოთილეკი, ეგზოკრინული ჯირკვლები და პრესინაფსური ნერეული დაბოლოებები. ავტონომურ ნერეულ სისტემაზე მოქმედი საზუალაზები მრავალი კლინიკური მდგომარეობის დროს გამოიყენება და პირიქით, სხედასხვა მიზეზით დანიშნული ესა თუ ის წაშალი ხშირად ახდენს არასასურველ გეგაელენას ავტონომურ ფუნქციაზე.

ავტონომური ნარკული სისტემის ანატომია

ავტონომური ნერეული სისტემა ორ ძირითად ნაწილად, სიმპათიკურ (თორაკოლუმბალური) და პარასიმპათიკურ (კრანიაოსაკრული) ნაწილებად იყოფა (სურათი 6-1). ორივე ნაწილი ნაწილის იღებს ცენტრალურ ნერეულ სისტემაში არსებულ ბირთვებში და წარმოქმნის პრეგანგლიურ ბოჭკოებს, რომლებიც გეინის ღეროდან ან ზურგის გეინიდან გამოდიან და მოგორულ განგლებში (კვანძებში) ბოლოვებიან. სიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოები ცენტრალური ნერეული სისტემაშიდან გულმკერდისა და წელის სპინალური ნერვებით გამოდიან, პარასიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოები კი კრანიალური ნერვებითა (განსაკუთრებით მესამე, მეექვსე, მეცხრე და მეთექვსე) და გავის მესამე და მეოთხე სპინალური ფესვებით.

სიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოების უმრავლესობა ხერხემლის ორივე მხარეს განლაგებული პარავერტებრული ჯაჭვების განგლებში ბოლოვდება, ზოგიერთი კი მალეებს წინ, ჩვეულებრივ, აორტის ზედაპირზე მოთავსებულ პრევერტებრულ განგლებში. პოსტგანგლიური სიმპათიკური ბოჭკოები განგლებიდან ხაინერვაციო ქსოვილებისაკენ მიემართებიან.

პარასიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოების უმრავლესობა ბოლოვდება ინერვირებადი ორგანოს კედელზე დიფუზურად ან ქსელისმაგვარად განაწილებულ განგლიურ უჯრედებში. ზოგიერთი კი ორგანოს გარეთ მოთავსებულ პარასიმპათიკურ განგლებში: წამწამოვან, ფრთა-სისის, ქვედა ყბისქვეშა, ყურის და მენჯის ზოგიერთ განგლებში. აღსანიშნავია, რომ



სურათი 6-1.

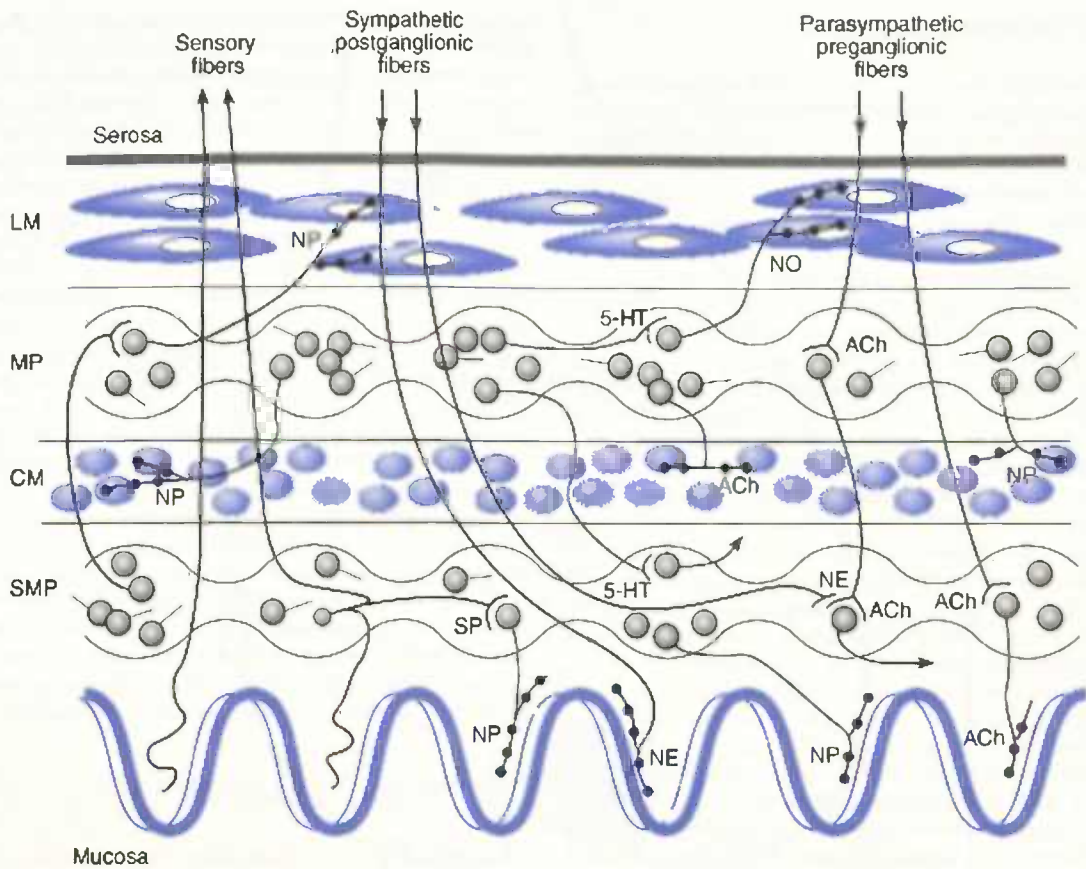
ავტონომური და სომატური მოტორული ნერვების ზოგიერთი ანაგომიური და ნეიროგრანსმიტერული თავისებურებების შედარებითი სქემატური დიაგრამა. ნაჩვენებია მხოლოდ პირველადი გრანსმიტერული ნივთიერებები. პარასიმპათიკური განვლიები ნაჩვენებია არ არის, რადგან მათი უმრავლესობა ინერვირებადი ორგანოს კელულში, ან მასთან ახლოს არის ლოკალიზებული. ქოლინერგული ნერვები ფერადად არის გამოხატული. მიაქციეთ ყურადღება, რომ ზოგიერთი სიმპათიკური პოსტგანგლიური ბოჭკო ნორადრენალინის ნაცელად გამოყოფს აცეტილქოლინს ან ლოფამინს. თირკმელზედა ჯირკელის გვინოვანი შრე – მოდიფიცირებული სიმპათიკური განვლია – პრეგანგლიური სიმპათიკური ბოჭკოებით ინერვირდება, ხოლო სიმპათიკური იმპულსის საპასუხოდ განთავისუფლებული ეპინეფრინი (ადრენალინი) და ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი) კი პირდაპირ სისხლში გადადის. (ACh – აცეტილქოლინი; D – ლოფამინი; Epi – ეპინეფრინი; NE – ნორეპინეფრინი; N – ნიკოტინური რეცეპტორები; M – მუსკარინული რეცეპტორები.)

გერმინები „სიმპათიკური“ და „პარასიმპათიკური“ ანაგომიური დანიშნულებისაა და არ არის დაკავშირებული არც ნერვული დაბოლოებიდან გათავისუფლებულ ქიმიურ გრანსმიტერთან, და არც ნერვული აქტივობით განპირობებული ეფექტის გითან (ამგზნები თუ მაინპიბირებელი).

ანს -ის ამ კარგად შესწავლილი პერიფერული ნაწილის გარდა, პერიფერიიდან საინტეგრაციო ცენტრებამდე სხვა აუერენტული ბოჭკოების დიდი რაოდენობაც მიემართება, რომელიც მოიცავს ნაწლავების ენტერულ წნულებს, ავტონომურ განვლიებს და ცენტრალურ ნერვულ სისტემას. სენსორული ნეირონების დიდი ნაწილი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაშია კერძოდ პიპოთალამუსისა და მოგვო გვინის საინტეგრაციო ცენტრებში ბოლოვდება და იწვევს რეფლექსურ მოტორულ აქტივობას, რომელიც აღწევს ეფექტორულ უჯრედებამდე გემოთ აღწერილი ეფერენტული ბოჭკოებით. სულ უფრო მეტი მტკიცებულება ჩნდება იმის შესახებ, რომ ამ სენსორულ ბოჭკოთაგან ზოგიერთს პერიფერული მოტორული ფუნქციაც გააჩნიათ (იხ. ქვემოთ არა-ადრენერგული, არა-ქოლინერგული ნეირონები).

ენტერული ნერვული სისტემა (ენს) კუჭ-ნაწლავის სისტემის კედლებში ლოკალიზებული ნეირონების დიდი და მალალორგანიზებული გროვაა (სურათი 6-2). ის ზოგჯერ ანს -ის მესამე ნაწილად განიხილება. ენს -ის შემადგენლობაში შედის

მიეგტერული (აუერბაბის წნული) და სუბმუკოზური (მიეისნერის წნული) წნულები. ამ ნეირონულ ბალებში იმპულსები შემოდინ პარასიმპათიკური სისტემის პრეგანგლიური ბოჭკოებითა და პოსტგანგლიური სიმპათიკური აქსონებით. ისინი ნაწლავის კედლის შიგნითა ნაწილიდანაც იღებენ სენსორულ იმპულსებს. ამ წნულების უჯრედების სხეულებიდან ზოგი ბოჭკოვალუვი კუნთისაკენ (აკონტროლებს პერისტალტიკას), ზოგი კი ნაწლავის ლორწოვან გარსში მოთავსებული სეკრეტორული უჯრედებისკენ მიემართება. სენსორულ ბოჭკოებს ლორწოვანიდან და «დაჭიმვის» რეცეპტორებიდან ინფორმაცია გადააქვთ წნულში არსებული მოტორული და სიმპათიკური განვლიების პოსტგანგლიური ნეირონებისაკენ. პარასიმპათიკური და სიმპათიკური ბოჭკოები, რომლებიც ენტერული წნულის ნეირონებთან სინაფსებს წარმოქმნიან, ზავარაულოდ მხოლოდ მოდულატორის როლს ასრულებენ, რაც იმ დაკვირვებით დასტურდება, რომლის მიხედვითაც ანს ორივე ნაწილიდან იმპულსების მიღების შეუერხება არ იწვევს არც წნულების და არც მათ მიერ ინერვირებული გლუვი კუნთებისა და ჯირკელის აქტივობის შეწყვეტას.



სურათი 6-2.

ნაწლავის კედლისა და ენტერული ნერვული სისტემის (ენს) ზოგიერთი რეალის ძლიერ გამარტივებული დიაგრამა. ენს იმპულსებს იღებს როგორც სიმპათიკური, ასევე პარასიმპათიკური სისტემებიდან და აგზავნის აფერენტულ იმპულსებს სიმპათიკურ განვლიებსა და ენტერალურ ნერვულ სისტემაში. ენს -ში მრავალი გრანსმიტერი ან ნეირომოდულატორული ნივთიერება იქნა აღმოჩენილი; იხ. ცხრილი 6.1. (LM- კუნთის განივი შრე; MP- მიეგერული წელი; CM- კუნთის სრული შრე; SMP- სუბმუკოზური წელი; ACh- აცეტილქოლინის; NE- ნორეპინეფრინი; NO- აზოტის ოქსიდი; NP- ნეიროპეპტიდები; SP- სუბსტანცია P; 5-HT- სეროტონინი).

ავტონომური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერული ქიმია

ავტონომური ნერვების გრადიული კლასიფიცირება მათი გერმინალური შემსხვილებიდან და ვარიაციებიდან გამომდინარეობს. პირველადი გრანსმიტერული მოლეკულის (აცეტილქოლინის ან ნორეპინეფრინის) მსხვილი ხორციელება. პერიფერული ანს ბოჭკოების დიდი ნაწილი ასინთეზდება და გამოყოფს აცეტილქოლინს; მათ ქოლინერგული ბოჭკოები ეწოდებათ და ისინი აცეტილქოლინის გამოყოფით მოქმედებენ. როგორც ნაჩვენებია სურათზე 6-1. მათ მიეკუთვნება ყველა ეფერენტული პრეგანგლიონური ავტონომური ბოჭკო, ასევე ჩონჩხის კუნთებისა, კენსიკული სიმპათიკური (არაავტონომური) მოტორული ბოჭკოები. ამრიგად, ენტერალური ნერვული სისტემიდან გამოსული თითქმის ყველა ეფერენტული ბოჭკო ქოლინერგულია. გარდა ამისა, ქოლინერგულია აგრეთვე პარასიმპათიკური პოსტგანგლიონური ბოჭკოების უმრავლესობა და სიმპათიკური პოსტგანგლიონური ბოჭკოების მცირე ნაწილი. პარასიმპათიკური პოსტგანგლიონური ნეირონების საკმაოდ დიდი ნაწილი ინფორმაციის გადაცემისათვის აზოტის ოქსიდსა და პეპტიდებს იყენებენ.

პოსტგანგლიონური სიმპათიკური ბოჭკოები გამოყოფენ ნორეპინეფრინს (იგივე ნორადრენალინს); მათ ნორადრენერგული (სიმრავ. მარტივად „ადრენერგული“) ბოჭკოები ეწოდებათ, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ისინი მოქმედებენ ნორეპინეფრინის გამოყოფით. ეს გრანსმიტერული დახასიათება სქემატურად სურათზე 6-1 არის წარმოდგენილი. როგორც უკვე აღინიშნა, ზოგიერთი სიმპათიკური ბოჭკო გამოყოფს აცეტილქოლინს. დოჟამინი ენტერალური ნერვული სისტემის ძალიან მნიშვნელოვან გრანსმიტერია, თუმცა არსებობს მტკიცებულება, რომ მას ზოგიერთი პერიფერული სიმპათიკური ბოჭკო გამოყოფს. თირკმელზედა ჯირკელის გენიოფიანი შრის უჯრედები, რომლებიც ემბრიოლოგიურად პოსტგანგლიონური სიმპათიკური ნეირონების ანალოგურნი არიან, გამოყოფენ ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის ნარევეს. და ბოლოს, ავტონომური ნერვების უმრავლესობა ზემოთ აღწერილი პირველადი გრანსმიტერებისა გარდა გამოყოფს აგრეთვე რამდენიმე სხვა ნეირომოდულატორულ ნივთიერებას. ე.წ. კოტრანსმიტერებს.

ფარმაკოთერაპიის პოტენციურ სამიზნედ ნეიროტრანსმიტერული ფუნქციის ხუთი საკვანძო პროცესი გველინება: როგორიცაა: გრანსმიტერის სინთეზი, შენახვა, გამოყოფა, მოქმედების დასრულება და რეცეპტორის ფუნქციები. ეს პროცესები ლეგალურად ქვემოთ არის განხილული.

ქოლინერგული გადაცემა

ქოლინერგული ნეირონების დაბოლოებებში დიდი რაოდენობით ლოკალიზებულია მემბრანასთან შეკავშირებულ მცირე ზომის ბუშტუკები, რომლებიც უჯრულის მემბრანის სინაფსური ნაწილის მახლობლად არიან კონცენტრირებული (სურათი 6-3). სინაფსური მემბრანისგან მოშორებით კი ვხვდებით მცირე გარსის მქონე ბუშტუკების მცირე რაოდენობას. დიდი ზომის ბუშტუკები შეიცავენ პეპტიდური ნეიროგრანსმიტერების დიდ კონცენტრაციას (ცხრილი 6-1). უფრო მცირე ზომის ნაიული ბუშტუკები კი შეიცავენ აცეტილქოლინის დიდ ნაწილს. ბუშტუკები თავდაპირველად ნეირონის სხეულში სინთეზდებიან, შემდეგ კი ნერვული დაბოლოებისკენ გრანსპორტირდებიან. ნერვული დაბოლოების მეგნით შესაძლოა მოხდეს მათი მრავალჯერადი აღდგენა. ბუშტუკები აღჭურვილია ბუშტუკებთან დაკავშირებული მემბრანული ცილებით (VAMPs), რომლებიც ხელს უწყობენ ვეზიკულების განლაგებას ნეირონული უჯრულის მემბრანის შიდა მხარეს (გამოყოფის ადგილებში) და მონაწილეობენ გრანსმიტერის გამოყოფის ინიცირებაში. ნერვული გერმინალის მემბრანის შიგნითა გელაბირის ის ადგილი, რომელიც ნეირომედიატორის გამონთავისუფლებას ემსახურება, შეიცავს სინაფტოსომურ ნერვით ასოცირებულ ცილებს (SNAPs).

აცეტილქოლინის სინთეზა ციტოპლაზმაში აცეტილ-CoA-სა და ქოლინისგან, ფერმენტ ქოლის აცეტილგრანსფერაზის (ChAT) კატალიზური მოქმედების შედეგად. აცეტილ-CoA სინთეზდება მიტოქონდრიაში, რომელიც დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი ნერვულ დაბოლოებებში. უჯრედგარე სითხიდან ნეირონის გერმინალში ქოლინი ნაგრიუმ-დამოკიდებული მემბრანული ქოლინის გრანსპორტერის მეშვეობით (სურათი 6-3, CHT) აღწევს. ამ სიმპორტერის ბლოკირება შესაძლებელია ექსპერიმენტული ნივთიერებების ჯგუფის, ე.წ. ჰემიქოლინოზების გამოყენებით.

სინთეზის შემდეგ, აცეტილქოლინი ციტოპლაზმიდან შეაღწევს ვეზიკულებში (ბუშტუკებში) ვეზიკულებთან ასოცირებული გრანსპორტერის მეშვეობით, რომელიც მოქმედებაში მოდის პროტონების ნაკადით (სურათი 6-3, VAT). ამ ანტიპორტერის ბლოკირება შესაძლებელია ექსპერიმენტული ნივთიერებით, ვეზამიკოლით. აცეტილქოლინის სინთეზი სწრაფი პროცესია, რაც ხელს უწყობს გრანსმიტერების გამონთავისუფლების ძალიან მაღალ სიჩქარეს. აცეტილქოლინის დეპონირება ხორციელდება აცეტილქოლინის მოლეკულების „კვანტის“ შეფუთვით (ჩვეულებრივ, თითო ვეზიკულაში აცეტილქოლინის 1000-50000 მოლეკულა).

ვეზიკულები ნერვულ გერმინალის შიგნითა გელაბირზე არიან კონცენტრირებული. ვეზიკულებისა და მემბრანის ეწ. SNARE ცილების ურთიერთქმედება ხელს უწყობს მათი მიმართულების შენარჩუნებას სინაფსისაკენ (VAMPების, რომლებსაც v-SNARE-ები ეწოდებათ, განსაკუთრებით *ხინაპოტრეფინი*) და ნეირონის მემბრანის შიგნითა გელაბირისკენ (სინაპტოსომთან ასოცირებული ცილების – SNAP-ების, რომლებსაც t-SNARE-ები ეწოდებათ, განსაკუთრებით *ხინგაქსინი* და *SNAP-25*). გრანსმიტერის გამონთავისუფლება ბუშტუკებიდან (ვეზიკულებიდან) უჯრედგარე კალციუმზე დამოკიდებული და მას იწვევს, როდესაც მოქმედებს პოტენციალი ნერვულ გერმინალად მიაღწევს, რადგან ეს კალციუმის იონების უჯრედში შესვლას განაპირობებს. კალციუმ ურთიერთქმედებს ვეზიკულის მემბრანის VAMP სინაპტოგამგნთან და ხელს უწყობს ვეზიკულისა და ნერვული გერმინალის მემბრანების შერწყმას და სინაფსო ფორმის (ხერხლის) გახსნას, რაც იწვევს აცეტილქოლინის რამდენიმე კვანტის ეგზოციტოზურ გამოყოფას, მაგ., ერთი დეპოლარიზაციის შედეგად სიმბაგურ მოცუროვალ ნერვული დაბოლოებიდან სინაფსურ ნაპრალში აცეტილქოლინის რამდენიმე ახეული კვანტი გალაიგეორცნება, ავტონო-

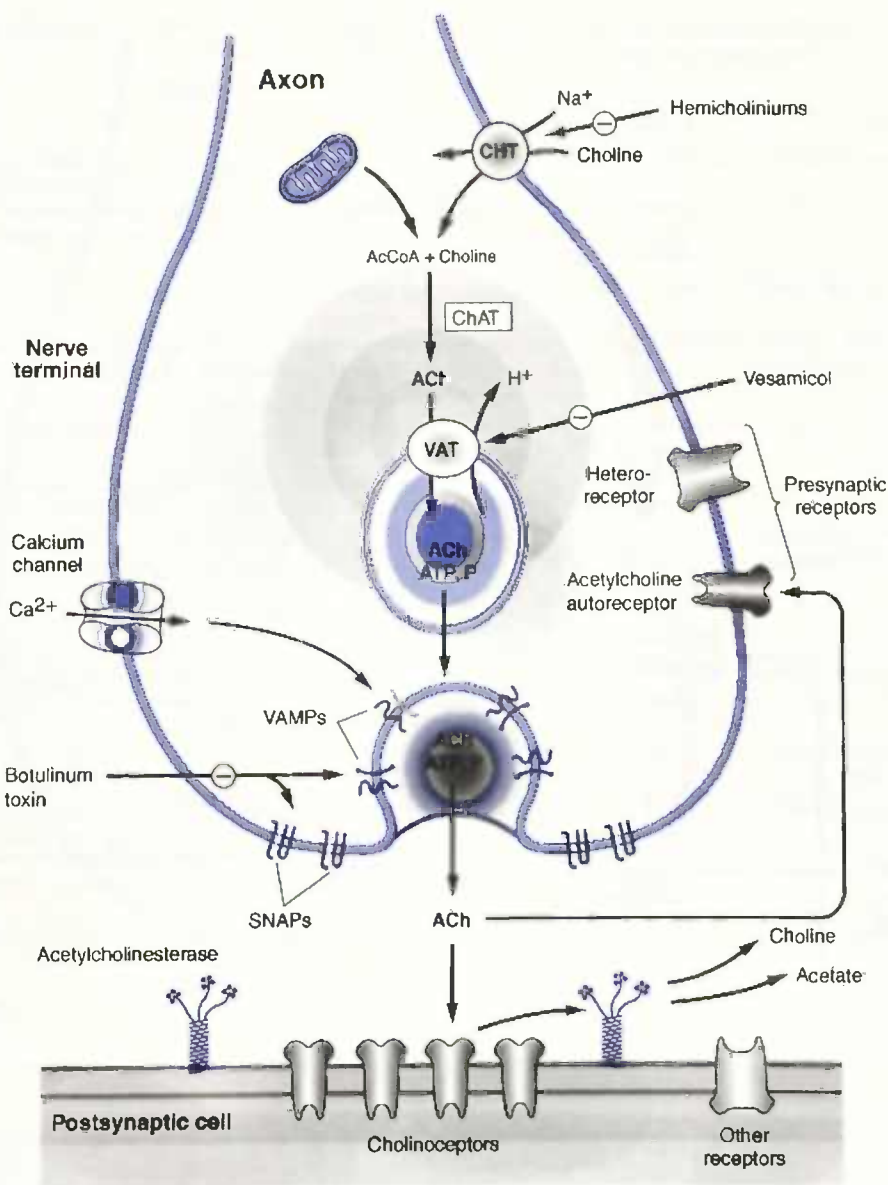
მური პოსტგანგლიური ნერვული დაბოლოებიდან გამოყოფილი გრანსმიტერის რაოდენობა კი, საკარაულოდ, ნაკლებია. იმაყდროულად, აცეტილქოლინთან ერთად რამდენიმე კოგრანსმიტერის გამოყოფაც ხდება (ცხრილი 6-1). აცეტილქოლინის ბუშტუკის გამონთავისუფლების პროცესს აბლოკირებს ბოტულინის ტოქსინი, ვინაიდან იგი იწვევს ვეზიკულისა და ნერვული გერმინალის მემბრანების შერწყმას მონაწილე ერთი ან მეტი ცილიდან ორი ამინომჟავის ფერმენტულ «ამოღებას».

პრესინაფსური გერმინალიდან გამოყოფის შემდეგ, აცეტილქოლინის მოლეკულები შესაძლოა დაკავშირდნენ აცეტილქოლინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორს (ქოლინორეცეპტორს) და გააქტიურონ იგი. საბოლოოდ (და ჩვეულებრივ, ძალიან სწრაფად), გამონთავისუფლებული აცეტილქოლინი მოლიანად განიცდის დიფუზიას აცეტილქოლინსთერაზას (AChE) მოლეკულების სპექტრში. AChE ძალიან ეფექტურად შლის აცეტილქოლინს ქოლინად და აცეტიკაგად, რომელიაგან არცერთის არ გააჩნია გრანსმიტერული აქტივობა, ამიგომ გრანსმიტერის მოქმედება მთავრდება (სურათი 6-3). ქოლინერგული სინაფსების უმრავლესობა უხეადაა მომარაგებული აცეტილქოლინითერაზაში, ამიგომ სინაფსში აცეტილქოლინის ნახევარდაშლის პერიოდი ძალიან ხანმოკლეა (წამები). აცეტილქოლინსთერაზა სხვა ქსოვილებშიც გვხვდება, მაგ., ერთიროციტებში (სისხლის პლაზმაში, ლეიძლში, გლიასა და მრავალ სხვა ქსოვილში ვხვდებით სხვა ქოლინსთერაზას – *ბუტირილქოლინსთერაზას*, ანუ *ფსკელქოლინსთერაზას*, რომელიც აცეტილქოლინის მიმართ დაბალი სპეციფიკურობით ხასიათდება).

ადრენერგული გადაცემა

ადრენერგულ ნეირონებსაც (სურათი 6-4) გადააქვთ პრეკურსორი, წინამორბედი, მოლეკულა ნერვულ დაბოლოებში, რომლისგანაც კატეკოლამინური გრანსმიტერი სინთეზდება, შემდეგ კი მემბრანასთან შეკავშირებულ ვეზიკულებში ინახება. აღსანიშნავია, რომ, აცეტილქოლინთან შედარებით, კატეკოლამინური გრანსმიტერების სინთეზი გაცილებით რთული პროცესია (იხ. სურათი 6-5) : სიმპათიკური პოსტგანგლიური ნეირონების უმრავლესობაში კატეკოლამინების სინთეზის საბოლოო პროდუქტი ნორეპინეფრინია; თირკმელზედა ჯირკვლის გვინოვან შრესა და თავის გვიანის ზოგიერთ უბანში ნორეპინეფრინი ეპინეფრინად გარდაქმნება, ლოფამინერგულ ნეირონებში კი სინთეზი ლოფამინის წარმოქმნით სრულდება. ნერვულ დაბოლოებებში მიმდინარე ზოგიერთი პროცესი წამლების მოქმედების პოტენციურ სამიზნეს წარმოადგენს. სინთეზის ერთ-ერთი საფეხური, თიროზინის გარდაქმნა ლოფად, კატეკოლამინური გრანსმიტერების სინთეზის სიჩქარის მალიმიტირებული, შემზღუდავი საფეხურია. მისი ინჰიბირება შესაძლებელია თიროზინის ანალოგის, მეთიროზინის მეშვეობით (სურათი 6-4). შემნახველი ვეზიკულების კედელში ვხვდებით კატეკოლამინების მიმართ მაღალი აფისურობის მქონე გალაგანს (ვეზიკულური მონოამინ გრანსპორტერი, VMAT), რომლის ინჰიბირება რეგერმინის, ან მისი მსგავსი რაუეოლუფიას ალკალიიდებით არის შესაძლებელი. რადგან რეგერმინი იწვევს გრანსმიტერის მარაგის გამოფიგებას (სურ. 6-4, გალაგანი VMAT), სხვა გალაგანს (ნორეპინეფრინის გალაგანს, NET) ნორეპინეფრინი და მისი მსგავსი მოლეკულები სინაფსური ნაპრალიდან უკან, ციტოპლაზმისკენ გალაგანს (სურათი 6-4, NET).

NET-ის ხშირად უწოდებენ აგრეთვე მიგაცემა 1-ს, ან უკუმიგაცემა 1-ს. NET-ის ინჰიბირება შესაძლებელია კოკინითა და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებით, რომლებიც იწვევენ გრანსმიტერის აქტივობის გაზრდას სინაფსურ ნაპრალში. მსგაბამის ნეირონებში მსგავსი გალაგანები (DAT, SERT) პასუხისმგებელი არიან ლოფამინისა და 5-HT-ის (სეროტონინის) უკუმიგაცემაზე.



სურათი 6-3.

ქოლინერგული შეერთების ადგილის (სინაფსის) სქემატური გამოსახულება (მასშტაბის გათვალისწინების გარეშე). პრესინაფსურ ნერვულ დაბოლოებაში ქოლინის გადატანას ნაგრიუმ-დამოკიდებული ქოლინის ტრანსპორტერი (CHT) უზრუნველყოფს. პეტიქოლინუმი იწვევს ტრანსპორტერის ინჰიბირებას. აცეტილქოლინის სინთეზი ციტოპლაზმაში მიმდინარეობს, ქოლინისა და აცეტილკოენზიმA-საგან (AcCoA) ფერმენტის – ქოლინ აცეტილტრანსფერაზის (ChAT) მეშვეობით. ACh-ის გადატანა შემნახველ ბუშტუკში ევბიკულასთან დაკავშირებული ტრანსპორტერის (VAT) მიერ ხორციელდება, რომელზედაც ვეზამიკოლი დამთრეუნებლად მოქმედებს. აცეტილქოლინთან ერთად ბუშტუკებში ინახება აგრეთვე პეპტიდები (P), აღენოზინ ტრიფოსფატი (ATP) და პროტეოგლიკანი. გერმინალური მემბრანის ელვტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხების გახსნა იწვევს უჯრედში კალციუმის შემოსვლას, რაც ტრანსმიტერების გამოყოფას უწყობს ხელს: კალციუმის დონის გაზრდა იწვევს ბუშტუკების შერწყმას მემბრანის ზედაპირთან და სინაფსურ ნაპრალში ACh-ისა და კოტრანსმიტერების ეგზოციტურ გამოტოვრენას (იხ. ტექსტი). ამ საფეხურის ბლოკირება შესაძლებელია ბოტულინის ტოქსინით. აცეტილქოლინის მოქმედება სრულდება მისი მეტაბოლიზმით, რომელშიც ფერმენტი აცეტილქოლინესტერაზა იღებს მონაწილეობას. პრესინაფსური ნერვული დაბოლოების რეგულაციური არეგულირებენ ტრანსმიტერის გამოყოფას. (SNAPs, სინაფტოსომ-დაკავშირებული ცილები; VAMPs, ბუშტუკებთან დაკავშირებული მემბრანული ცილები.)

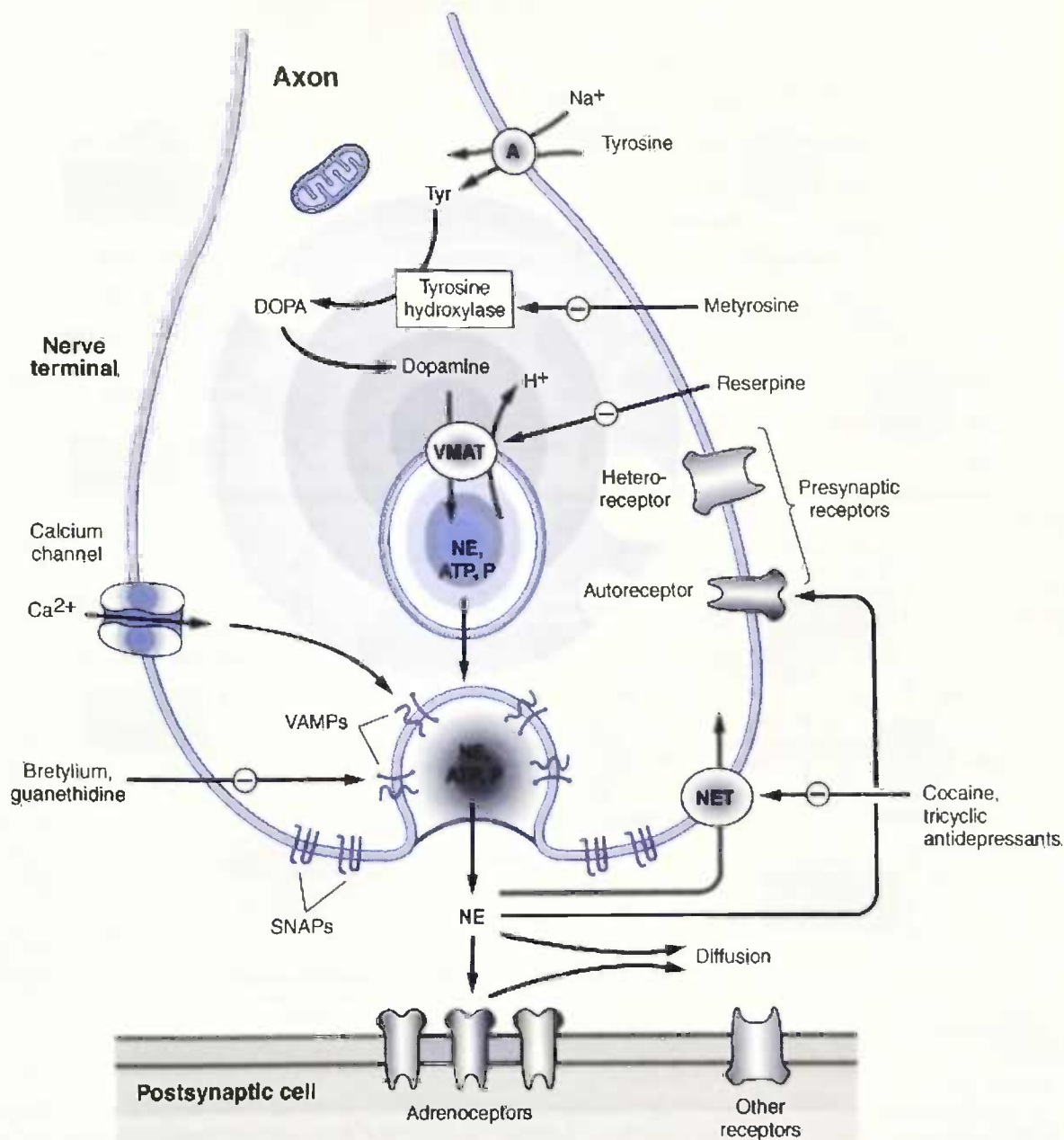
ცხრილი 6-1. ავტონომურ ნერვულ სისტემაში (ANS), ენკერულ ნერვულ სისტემაში (ENS) და არა-ადრენერგულ და არაქოლინერგულ ნეირონებში არსებული ზოგიერთი გრანსმიტერი¹

ნეიროტრეზა	სავარაუდო როლი
აცეტილქოლისინი (ACh)	ANS განვლიების, სიმპათიკური ნერვული სისტემის შეერთების ადგილებისა და პარასიმპათიკური პოსტგანგლიური ნერვული დაბოლოებების პირველადი გრანსმიტერი; ENS-ში გლუვი კუნთისა და სეკრეტორული უჯრედების პირველადი ამგზნები გრანსმიტერი; ENS-ში, სავარაუდოდ, ნეირონთაშორისი („განვლიური“) ძირითადი გრანსმიტერი.
ადენოზინის ტრიფოსფატი (ATP)	ANS-ის მრავალი ეფექტორული სინაფსის კოგრანსმიტერი.
კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP)	გვხვდება გულ-სისხლძარღვთა სენსორულ ნერვულ ბოჭკოებში სუბსტანცია P-სთან ერთად, აგრეთვე ENS-ის ზოგიერთი სეკრეტომოტორულ ნეირონისა და ინტერნეირონებში. გულის სტიმულატორი.
ქოლეცისტოკინინი (CCK)	ENS-ის ზოგიერთი ნერვულ სისტემას ამგზნებ ნეირონში შესაძლოა იმოქმედოს, როგორც კოგრანსმიტერმა.
დოფამინი	ENS-ისა და ზოგიერთი განვლიის მოდულატორული გრანსმიტერი. სავარაუდო პოსტგანგლიური სიმპათიკური გრანსმიტერი თირკმლის სისხლძარღვებში.
ენკეფალინი და მსგავსი ოპიოიდური პეპტიდები	გვხვდება ENS-ის ზოგიერთი სეკრეტომოტორულ ნეირონებში და ნეირონთაშორისი, აინჰიბირებენ ACh გამყოფებს, რის გამოც აქვეითებენ პერისტალტიკას. შესაძლოა ანტიმულისარეზინი სეკრეციას.
გალანინი	გვხვდება სეკრეტომოტორულ ნეირონებში; მონაწილეობს მალა-ჩარომის მექანიზმებში.
GABA (გამა-ამინოჰიდრომჟავა-გავმ)	ENS-ის ამგზნებ ნერვულ დაბოლოებებზე შესაძლოა აელენდეს პრესინაფსური ეფექტს. გაანსია გარკვეული მომადუნებელი ეფექტი ნაწლავებზე. სავარაუდოდ, ENS-ში იგი არ წარმოადგენს ძირითად ნეიროგრანსმიტერს.
გასტრინის გამომყოფი პეპტიდი (GRP)	გასტრინის უჯრედების ძლიერი ამგზნები გრანსმიტერია. ასევე ცნობილია, როგორც ძუძუმწოვართა ბომბეზინი.
ნეიროპეპტიდი Y (NPY)	აღმოჩენილია მრავალ ნორადრენერგულ ნეირონში. გვხვდება ENS-ის ზოგიერთი სეკრეტომოტორულ ნეირონში. აინჰიბირებს წყლისა და ელექტროლიტების სეკრეციას ნაწლავებში. იწვევს ხანძლივ ვაზოკონსტრიქციას. იგი კოგრანსმიტერის როლს ასრულებს აგრეთვე ზოგიერთი პარასიმპათიკურ პოსტგანგლიონურ ნეირონში.
აზოტის ოქსიდი (NO)	გვხვდება მაინჰიბირებელი ENS-ის ნერვულ სისტემის შეერთების ადგილებში და ასრულებს კოგრანსმიტერის როლს; განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სუბსტანცია P-ში.
ნორეპინეფრინი (NE)	სიმპათიკური ნერვული სისტემის უმრავლესი პოსტგანგლიური დაბოლოებების პირველადი გრანსმიტერი.
სეროტონინი (5-HT)	ENS-ის ნეირონთა შეერთების ადგილების მნიშვნელოვანი გრანსმიტერი ან კოგრანსმიტერი
სუბსტანცია P (და მსგავსი „ტაქიკინინები“)	სუბსტანცია P ყველა სენსორული ნეირონის (მათ შორის ENS-ში) მნიშვნელოვან გრანსმიტერს წარმოადგენს. ტაქიკინინები, ACh-თან ერთად, ENS-ის ნერვულ სისტემის შეერთების ადგილების ამგზნები კოგრანსმიტერებია. გულ-სისხლძარღვთა სენსორულ ნეირონებში სუბსტანცია P აღმოჩენილია CGRP-სთან ერთად. სუბსტანცია P ვაზოდilatატორია (სავარაუდოდ აზოტის ოქსიდის გამოყოფის გზით).
ვაზოაქტიური ინტესტინური პეპტიდი (VIP)	ENS-ის სეკრეტომოტორული ამგზნები გრანსმიტერი; შესაძლოა ENS-ის ნერვულ სისტემის ინჰიბიტორული კოგრანსმიტერიც; მრავალი ქოლინერგული ნეირონის სავარაუდო კოგრანსმიტერი; ვაზოდilatატორი (მრავალ პერიფერიკულურ ნეირონში) და გულის სტიმულატორი.

¹ენკერულ ნერვულ სისტემაში აღმოჩენილი გრანსმიტერები – იხ. თავი 21.

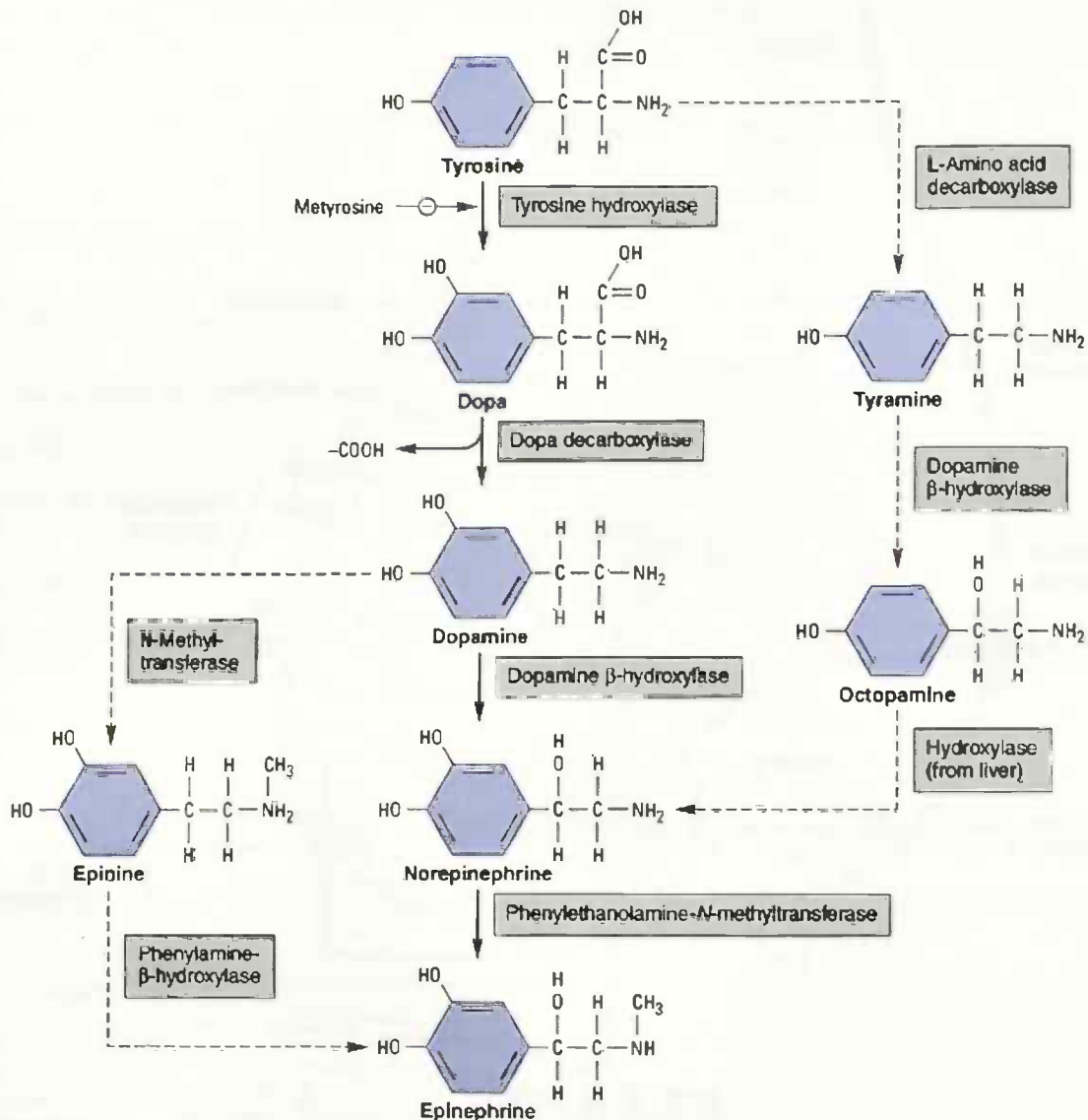
ნორადრენერგული ნერვული დაბოლოებების ეფექტური მარაგიდან გრანსმიტერის გამოთავისუფლება ქოლინერგული გერმინალაში მომდინარე გემოთი აღწერილი ანალოგიური, კალციუმ-დამოკიდებული პროცესის მსგავსია. სინაფსურ ნაპრალში პირველადი გრანსმიტერის (ნორეპინეფრინის) გარდა ადენოზინის ტრიფოსფატი (ATP), დოფამინ-ბეგა-ჰიდროქსილაზა და პეპტიდური კოგრანსმიტერებიც გამოიყოფიან. არაპირდაპირი და შერეულ მოქმედების სიმპათომიმეტიკური საშუალებები, მაგ., თირამინი, ამფეტამინები და ეფედრინი, ხელს უწყობენ დეპონირებული გრანსმიტერების კალციუმ-დამოკიდებულ

გამონთავისუფლებას ნორადრენერგული ნერვული დაბოლოებებიდან. მართალია, ეს პრეპარატები ადრენორეცეპტორების მიმართ ავონისტურ (ზოგიერთი მათგანი არააქტიურია) დამოკიდებულებას ავლენს, მაგრამ ისინი საუკეთესო სუბსტრატებს წარმოადგენენ მონოამინური გრანსმიტერებისთვის, რის გამოც NET-ის მეშვეობით ნორადრენერგული ნერვული დაბოლოებებისკენ გრანსმიტერებისა და VMAT-ის მიერ ხორციელდება მათი შემღვთი გადატანა ეფექტორებში და ნორეპინეფრინის ამ მედიკამენტებით ჩანაცვლება, ნორეპინეფრინი კი NET-ის მეშვეობით სინაფსურ სივრცეში გამოიგორცნება.



სურათი 6-4.

ნორადრენერგული შეერთების ადგილის სქემატური გამოსახულება (მასშტაბის გათვალისწინების გარეშე). ნორადრენერგული დაბოლოებისკენ ან შემსხვილებისაკენ თიროზინი ნაგრიუმ-ლამოკილეული გრანსპორტერის მიერ გადაიგანება (A). თიროზინი გარდაიქმნება დოფამინად (იხ. სურათი 6-5, ლეგალეზისიუსის). რომელიც მონოამინ გრანსპორტერით (VMAT) ვეზიკულაში გადაიგანება. VMAT-ის ბლოკირება შესაძლებელია რეზერპინით. იმავე გადამტანის ემსახურება ნორეპინეფრინისა (NE) და რამოდენიმე სხვა ამინის ვეზიკულაში გადატანას. ვეზიკულაში დოფამინ-ბეგა-ჰიდროქსილაზას მეშვეობით დოფამინი გარდაიქმნება NE-ად. გრანსმიტერის ფიზიოლოგიურ გამოყოფას ადგილი აქვს მანძი, როდესაც მოქმედების პოტენციალის შეცვლა განპირობებს ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხებს გახსნას, რასაც თან სდევს კალციუმის უჯრედშია კონცენტრაციის გაზრდა. ბუშუკების შემზრანის ზედაპირთან შერწყმა იწვევს ნორეპინეფრინის, კოგრანსმიტერებისა და დოფამინ-ბეგა-ჰიდროქსილაზას გამოყოფას. გუანეთიდინი და ბრეტლიუმის აბლოკირებენ ამ პროცესს. გამოყოფის შემდეგ ნორეპინეფრინი ნაპრალის გარეთ დიფუნდირებს ან ნორეპინეფრინის გრანსპორტერის (NET) მიერ ტერმინალის ციტოპლაზმაში გადაიგანება. NET-ის ბლოკირება შესაძლებელია კოკაინითა და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებით. ნორეპინეფრინი შესაძლოა პოსტსინაფსურ ან პერი-სინაფსურ უჯრედებშიც მოხდეს. პრესინაფსურ ტერმინალზე ეხედებით მარეგულირებელ რეცეპტორებს. (SNAP - სინაპსოსომთან ასოცირებული ცილები; VAMP - ვეზიკულაშია ასოცირებული შემზრანული ცილები.)



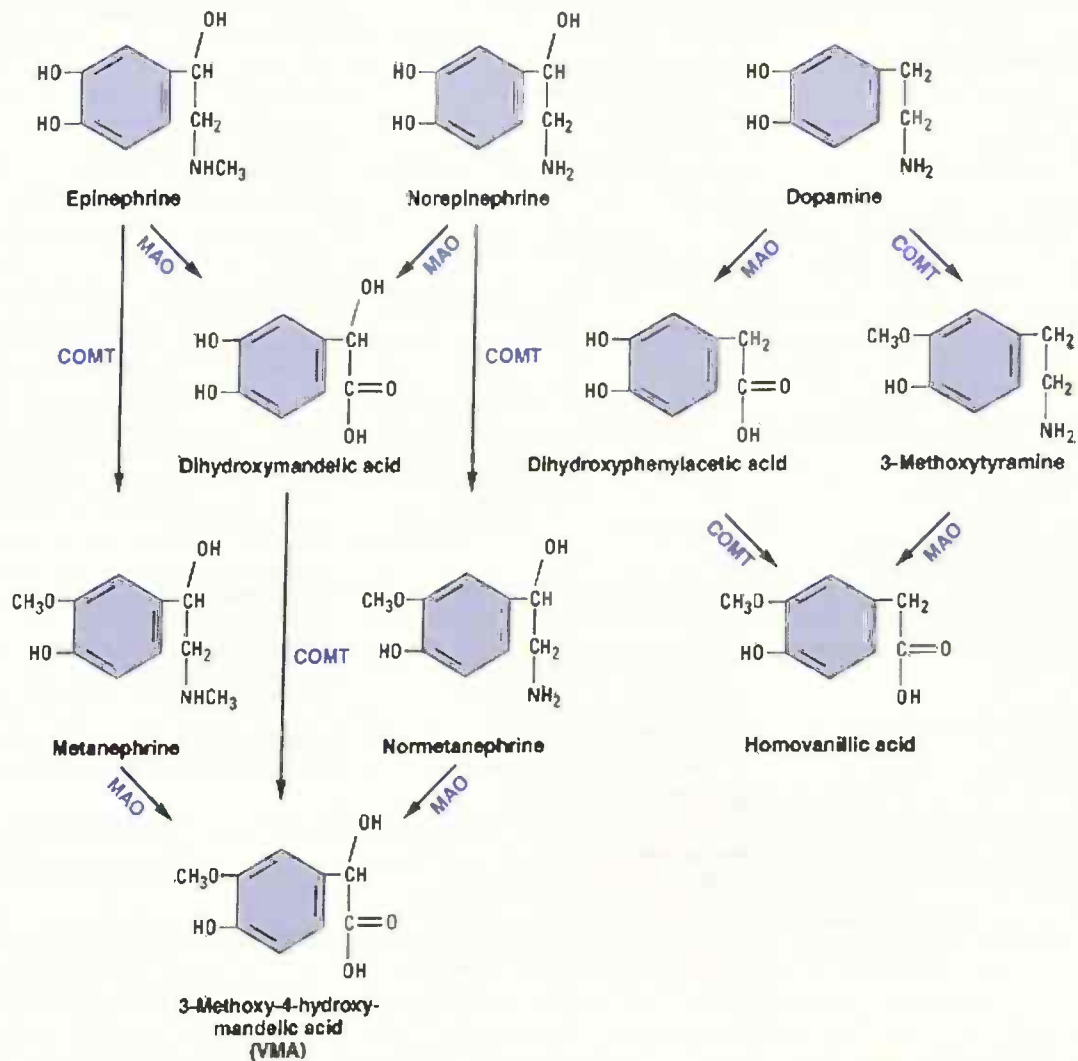
სურათი 6-5.

კატექოლამინების ბიოსინთეზი. სიჩქარის მალიმიტირებელი საფეხურის – თიროზინის ღოფად გარდაქმნის ინჰიბირება შესაძლებელია მეთიროზინით (ალფა-მეთილთიროზინი). წყვეტილი ისრებით ნაჩვენები ალტერნატიული გზების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ადამიანებისათვის ლაღენილი არ არის, თუმცა. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორებს შესაძლოა აღვილი პქონდეს თიროზინისა და ოქტოპამინის დაგროვებას (Reproduced, with permission, from Greenspan FS, Gardner DG (editors): *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003.)

ამფეგამინები იწვევენ აგრეთვე მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბირებასა და სხვა ეფექტებს, რის შედეგადაც ნორეპინეფრინის აქტიუობა სინაფსში იზრდება. მათი მოქმედება ვეზიკულების ეგზოციტოზს არ საჭიროებს.

ნორეპინეფრინისა და ეპინეფრინის მეტაბოლიზმი რა-მოლენიზე ფერმენტის მეშვეობით ხორციელდება, რაც ნაჩვენებია სურათზე 6-6. მოსვენების მდგომარეობაში მყოფ ნერულ ტერ-მინალში კი, მიტოქონდრიული მონოამინ ოქსიდაზას მაღალი აქტიუობის გამო, აღვილი აქვს ნორეპინეფრინის მნიშვნელო-ვან ბრუნვას. კატექოლამინების მეტაბოლიზმის პროდუქტები შარდით გამოიყოფიან, ამიტომ კატექოლამინების ბრუნვის გამოთვლა შესაძლებელია ლაბორატორიული ანალიზით 24-

საათიან შარდში მეტაბოლიტების (მოჯერ მათ უწოდებენ „VMA და მეტანეფრინებს“) საერთო რაოდენობის მიხედვით. ნორადრენერგული ნერვებიდან ფიზიოლოგიურად გამოყოფილი ნორეპინეფრინის მოქმედების დასრულების ძირითად მექანიზმს მხოლოდ მეტაბოლიზმი არ წარმოადგენს. ნორადრენერგული გადაცემის შეწყვეტა მოიცავს ორ პროცესს: მარტივი დიფუზი-ით ნორადრენალინის დისოციაციას რეცეპტორიდან (პლაზ-მაში ან ლვილში მისი საბოლოო მეტაბოლიზმით) და NET-ის მეშვეობით ნორადრენალინერგულ ნერვულ დაბოლოებებში. ან პრესინაფსური გლიასა თუ სხვა უჯრედებში უკუმიტაცებას (სურათი 6-4)



სურათი 6-6.

კატექოლამინების მეტაბოლიზმი კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზას (COMT) და მონოამინ ოქსიდაზას (MAO) მეშვეობით. (Modified and reproduced, with permission, from Greenspan FS, Gardner DG (editors): *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2003.)

კოტრანსმიტერები ქოლინერგულ და ადრენერგულ ნერვებში

როგორც უკვე აღინიშნა, ქოლინერგული და ადრენერგული ნერვული დაბოლოებების ვეზიკულები ძირითადი ტრანსმიტერის გარდა სხვა ნივთიერებებსაც შეიცავენ. ზოგიერთი ცნობილი ნივთიერება მოცემულია ცხრილში 6-1. ამ ნივთიერებათაგან მრავალი არაადრენერგული და არაქოლინერგული ნერვების პირველად ტრანსმიტერად გვევლინება, რაც განხილული იქნება ქვემოთ. მათი როლი აცეტილქოლინისა და ნორეპინეფრინის გამომყოფი ნერვების ფუნქციონირებაში ჯერ

კიდევ არ არის სრულად შესწავლილი. ზოგიერთ შემთხვევაში ისინი ემსახურებიან პირველადი ტრანსმიტერის ეფექტის პოლირიზაციას, დაჩქარებას ან შენელებას. ისინი აგრეთვე ზონაწილებობენ იმავე და ახლო მყოფი ნერვული ტერმინალების უკუკავშირის პრინციპით მიმდინარე მაინჰიბირებელ რეგულაციას.

ცხრილი 6-2. ავტონომურ რეცეპტორთა ძირითადი ტიპები.

რეცეპტორის დასახელება	ტიპური ძვლებარეობა	ლიგანდთან შეკავშირების შედეგი
ქოლინორეცეპტორები		
მუსკარინული M ₁	ცნს ნეირონები, სიმპათიკური მოსტგანგლიური ნეირონები, ზოგიერთი პრესინაფსი	IP ₃ -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
მუსკარინული M ₂	მიოკარდიუმი, გლუვი კუნთი, ზოგიერთი პრესინაფსი; ცნს-ის ნეირონები	კალციუმის არხების გახსნა, აღწილილ ციკლაზას ინჰიბირება
მუსკარინული M ₃	ევგოკრინული ჯირკვლები, სისხლძარღვები (გლუვი კუნთი და ენდოთელიუმი); ცნს-ის ნეირონები	IP ₃ -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
მუსკარინული M ₄	ცნს-ის ნეირონები; შესაძლოა ვაგუსური ნერვული დაბოლოებები	კალციუმის არხების გახსნა, აღწილილ ციკლაზას ინჰიბირება
მუსკარინული M ₅	სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი, განსაკუთრებით ცერებრული სისხლძარღვები; ცნს ნეირონები	IP ₃ -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
ნიკოტინური N _N	მოსტგანგლიური ნეირონები, ზოგიერთი ქოლინერგული გერმინალის პრესინაფსი	Na ⁺ -სა და K ⁺ -ის არხების გახსნა, დეპოლარიზაცია
ნიკოტინური N _M	წონხის კუნთების მუშრანები, ნერვულთვანის საბოლოო ფირფიტა	Na ⁺ -სა და K ⁺ -ის არხების გახსნა, დეპოლარიზაცია
ადრენორეცეპტორები		
ალფა ₁	მოსტგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით გლუვი კუნთი	IP ₃ -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
ალფა ₂	პრესინაფსური ადრენერგული ნერვული გერმინალური, თრომბოციტები, ლიმოციტები, გლუვი კუნთი	აღწილილ ციკლაზას ინჰიბირება, cAMP-ს შემცირება
ბეტა ₁	მოსტგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით გული, ლიმოციტები, თაფის გეინი; პრესინაფსური ადრენერგული და ქოლინერგული ნერვული გერმინალური, თირკმელის მილაკების იუქსტაგლომერული აპარატი, წამწამოვანი სხეულის ეპითელიუმი	აღწილილ ციკლაზას სტიმულირება, cAMP-ის გაზრდა
ბეტა ₂	მოსტგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით გლუვი კუნთი და გულის კუნთი	აღწილილ ციკლაზას სტიმულირება, cAMP-ის გაზრდა, ზოგიერთი პირობებში ააქტივებს გულის G _i -ს
ბეტა ₃	მოსტგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით ლიმოციტები; გული	აღწილილ ციკლაზას სტიმულირება და cAMP-ის გაზრდა
დოფამინური რეცეპტორები		
D ₁ (DA ₁), D ₅	თაფის გეინი; ეფექტორული ქსოვილები, განსაკუთრებით თირკმლის სისხლძარღვების გლუვი კუნთი	აღწილილ ციკლაზას სტიმულირება და cAMP-ის გაზრდა
D ₂ (DA ₂)	თაფის გეინი; ეფექტორული ქსოვილები, განსაკუთრებით გლუვი კუნთი; პრესინაფსური ნერვული გერმინალური	აღწილილ ციკლაზას ინჰიბირება; კალციუმის გამტარობის გაზრდა
D ₃	თაფის გეინი	აღწილილ ციკლაზას ინჰიბირება
D ₄	თაფის გეინი, გულ-სისხლძარღვთა სისხლძარღვები	აღწილილ ციკლაზას ინჰიბირება

* გულის ბეტა-რეცეპტორის უქსეით სრულად არ არის შესწავლილი, თუმცა ცნობილია, რომ მათი გააქტივება არ იწვევს გულისცემის სიხშირისა და ძალის გაზრდას.

ავტონომური რეცეპტორები

ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი ავტონომური და ანტაგონისტების სტრუქტურისა და აქტივობის დამოკიდებული მემკვიდრეობა კვლევებმა რეცეპტორების ქვეჯგუფების

ის არსებობა გამოავლინა, მაგ., მუსკარინული და ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორები, ალფა, ბეტა და დოფამინური ადრენორეცეპტორები (ცხრილი 6-2). მოგვიანებით, იზოტოპით მონიშნული ლიგანდით კვლევის მეთოდის გამოყენებით რეცეპტორის მოლეკულის გამოყოფისა და დახასიათების საშუალება მისცა.

ამჟამად, მთელეკლური ბიოლოგია შესაბამისი გექსიკური უზრუნველყოფით შესაძლებელს ხდის გენების აღმოჩენასა და ექპრესიას, რომელთა მეშვეობითაც კოდირება რეეპტორუბი ამ ჯგუფების შიგნით (ს. თაი) 2).

აეცეილქოლისის რეეპტორთა ქვეტიპების თავდაპირველად სახელები მათ აღმოჩენაში გამოყენებული ალკალიდუბის, მუქკარისისა და ნიკოტინის, მისხლვით მთენიჭათ, შემდგომში კი ეს არსებითი სახელები დამკვიდრდა – მუქკარინული და ნიკოტინური რეეპტორების განსაზღვრების მიმართ. ნორადრენერგულ ნეირონთაი ასოცირებული რეეპტორების შემთხვევაში კი აგონისტების (ნორადრენალინი, ფენილეფრინი, იმპროპრეტენოლი, ა.შ.) მისხლვით სახელის მინიჭება პრაქტიკული თვალსაზრისით მისაღები არ იყო, ამიტომ კატექოლამინებზე, კერძოდ ნორეპინეფრინზე, მორეაგირე რეეპტორების აღმნიშვნელად გერმანის ადრენორეეპტორი გამოიყენება. ანალოგურად, გერმანის ქოლინორეეპტორიე აეცეილქოლისზე მორეაგირე რეეპტორის (როგორც მუქკარინულს, ასევე ნიკოტინურს) გამოხატავს. წრდილოეთ ამერიკაში ზოგადი სახელები რეეპტორებს მათი მიანიერეებელი ნერვების მისხლვით ენიჭებათ, მაგ., ადრენერგული (ან ნორადრენერგული) და ქოლინერგული რეეპტორები. აგონისტისა და ანტაგონისტის მიმართ სელექციურობის და გენომური საფუძელის მისხლვით ადრენორეეპტორების ჯგუფი შეიძლება შემდეგ გიპეზად იქნას დაყოფილი – ალფა და ბეტა-ადრენორეეპტორებად და ღოფამინერ რეეპტორებად. ძალზე სელექციური ანტაგონისტების შექმნამ ამ ძირითადი გიპების ქვეჯგუფების აღმოჩენა და შესაბამისად მათი სახელწოდებების შექმნა გამოიწვია; მაგ., ალფა-ადრენორეეპტორულ ჯგუფში ალფა₁ და ალფა₂ რეეპტორები განსხვავებიან როგორც აგონისტის, ასევე ანტაგონისტის მიმართ სელექციურობით. ამგვარი სელექციური პრეპარატების საექიფიკური მაგალითები მოცემულია მომდევნო თავებში.

არა-ადრენერგული, არა-ქოლინერგული (NANC) ნეირონები

უკვე მრავალი წელია ცნობილია, რომ აეცონომური ეფექტორული ქსოვილები (მაგ., ნაწლავი, სახუნიქი გზები, შარდის ბუშტი) შეიცავენ ნერვულ ბოჭკოებს, რომლებსაც არ ახასიათებთ ქოლინერგული და ადრენერგული ბოჭკოების მისტაქსიური თვისებები. არსებობს როგორც მოგორული, ასევე სენსორული არაადრენერგული და არაქოლინერგული ბოჭკოები. მისხლვად იმისა, რომ ამ გიპის ნერვულ დაბოლოებებში გრანსმიტერების როლს უმირაგესად პეპტილები ასრულებენ, მრავალმათიგანში სხვა ნეოთიერებესაც ეხდებით, მაგ., აზოტის ოქსიდის სინთაზასა და პურინებს (ცხრილი 6-1). ცხარე წიწკისაგან მღებელი ნეიროტოქსინი კამასიტინი ამგვარი ნეირონებიდან გრანსმიტერის (განსაკუთრებით ნეოთიერება P-ს) გამოყოფას იწვევს, მაღალ ღოზებში კი სერიონის დესტრუქციასაც.

არაადრენერგული და არაქოლინერგული სისტემებიდან ყველაზე კარგად შესწავლილია ნაწლავის კედლის ენტერული სისტემა (სურათი 6-2). რომელიც ქოლინერგულ და ადრენერგულ ბოჭკოებთან ერთად არაადრენერგულ და არაქოლინერგულ ნეირონებსაც შეიცავს. წვრილ ნაწლავში ამ ნეირონებში ეხდებიან ქვემოთმოთოვლითაგან ერთს ან მეტს: აზოტის ოქსიდის სინთაზას, კალციტონინის გენთად დაკეპირებულ პეპტიდს, ქოლერესტოკინინს, დინორფინს, ენკეფალინებს, გასტრინის რილიმინგ პეპტიდს, 5-პიდრატოქსიგოფამინს (სეროტონინს), ნეიროპეპტიდ Y-ს, სომატოსტატინს, ნეოთიერება P-ს და ეაზოქტიურ ნაწლავურ პეპტიდს. ზოგიერთი ნეირონი ხუთ სხვადასხვა გრანსმიტერს იყენებს.

ეს მოქმედებს სახეერად აეცონომური გზით: ექვ-ნაწლავის მოქმედების მოდულირებისათვის იყენებს ანს-იდან შემო-

მავალ მოგორულ იმპულსს და აგზავნის უკან სენსორულ ინფორმაციას ცენტრალური ნერვული სისტემისკენ. ენს უზრუნველყოფს იმპულსების სინქრონიზაციას, რაც აუცილებელია მავ, ნაწლავის შიგთავის ერთი მიმართულებით პროპულსკერი გადაადგილებისათვის (და არა უკან დაბრუნება). აგრეთვე სენსიტეგრების მოდუნებისათვის, მასის როცა ნაწლავის კედელი იკუმშება.

უკეთესი იქნებოდა არა-ადრენერგული, არა-ქოლინერგული სისტემის სენსორული ბოჭკოების მოხსენება გერმანით „სენსორულ-ეფერენტული“ ან „სენსორულ-ადგილობრივი ეფექტორული“ ბოჭკოებით, რადგან შემთავალი სენსორული იმპულსით გააქტივების შემდეგ ისინი იწვევენ გრანსმიტერული პეპტილების გამოყოფას თვითონ სენსორული დაბოლოებიდან, აგრეთვე აქსონის ადგილობრივი განშტოებებიდან და აეცონომურ განგლებში დაბოლოებული კოლაგერალებიდან. ეს პეპტილები ძლიერი აგონისტებია მრავალი აეცონომური ეფექტორული ქსოვილის მიმართ.

აპტონომური აქტივობის უნქსიური ორგანიზება

აეცონომური ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების მოქმედების მექანიზმების, განსაკუთრებით კი მათი მიერ განპირობებული რეფლექსური (კომპენსატორული) ეფექტების შესაფასებლად აუცილებელია აეცონომური ნერვების ერთმანეთთან და ეფექტორულ ორგანოებთან ურთიერთქმედების ბაზისური ცოდნა.

ცენტრალური ინტეგრირება

ანს-ის ორი ნაწილი და ენდოკრინული სისტემა ერთმანეთთან უმაღლეს დონეზე (შუა გვინისა და მოვრძო გვინის) ინტეგრირდება, სენსორული შემთავალი იმპულსებისა და უფრო მაღალი ცენტრალური ნერვული სისტემის ცენტრებიდან მომავალი ინფორმაციით. ამ ურთიერთქმედებების მისხლვით ადრეული მკვლევარები პარასიმპათიკურ სისტემას, რომელიც „დასვენებასა და საკვების მოწოდებას“ ემსახურება, ტროფოტოპულს (ანუ, შრდისათვის აუცილებელს) უწოდებდნენ, სიმპათიკურს კი, რომელიც „ბრძოლისათვის ან ფრენისათვის“ აქტიურდება. ენტოტოტოპულს (ანუ, ენერგიის ხარჯისათვის აუცილებელს). მართალია, ეს გერმანები ნათლად ვერ გამოხატავენ სისტემების უნქსიონირებაში ჩართულ მექანიზმებს, თუმცა მათში ასახულია სისტემების მრავალი მოქმედების მარტივი აღწერილობა. (ცხრილი 6-3). მაგ., პარასიმპათიკური სისტემის ენერგიის შემწახველი გიპური მოქმედება გულის რითმის გაიშვითება და საჭმლის მომწოდებელი აქტივობის სტიმულაცია. საიმპათიკური, სიმპათიკური განმუხვითი განპირობებული გულის მუშაობის სტიმულირება, სისხლში შაქრის დონის გაზრდა და კანის სისხლძარღვების შევიწროება, ბრძოლის ან გადარჩენისათვის (შეგვეის მოგერებისას) აუცილებელ რეაქციებს წარმოადგენენ.

თავის გვინის ღეროში, მოვრძო გვინსა და ზურგის გვინში პარასიმპათიკურ და სიმპათიკურ სისტემები ერთმანეთის შორის უფრო ნატიფ დონეზე ურთიერთქმედებენ. პარასიმპათიკური სენსორული ბოჭკოები ზოგიერთი ორგანოს რეფლექსურ კონტროლს სიმპათიკური სისტემის მოგორული იმპულსების მეშვეობით ახორციელებენ. მაგ., ენა-ხახის ნერვში გამავალი კაროტიდული სინუსის სენსორული ბარორეეპტორების ბოჭკოები დიდი გავლენას ახდენენ სიმპათიკური იმპულსების ეაზომოგორული ცენტრიდან. ეს მავალითი ღეგალერადაა ვახაზული ქვემოთ. ამის მსგავსად, შარდის ბუშტის გლუკ კენიოზე

ცხრილი 6-3. აეგონომური ნერეების აქტიუობის პირდაპირი ეფექტები ზოგიერთ ორგანოთა სისტემაზე.
აეგონომურ ნერეულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ეფექტები მსგავსია, მაგრამ არა ილენგური (იხ. ტექსტი).¹

უწყებები				
ორგანო	სიმპათიკური აქტიუობა		პარასიმპათიკური აქტიუობა	
	მოქმედება ¹	რეცეპტორი ²	მოქმედება ³	რეცეპტორი ²
თეალი				
ფერადი გარსის რადიალური კუნთი	შეკუმშვა	ალფა ₁	---	---
ფერადი გარსის ცირკულური კუნთი	---	---	შეკუმშვა	M ₃
წამწამოვანი კუნთი	[მოღუნება]	ბეტა	შეკუმშვა	M ₃
გული				
სინოატრიული კვანძი	აგზნება	ბეტა ₁ , ბეტა ₂	აგზნებადობის შემცირება	M ₂
ექტოპური პეისმეიკერები	აგზნება	ბეტა ₁ , ბეტა ₂	---	---
კუმშვადობა	გაზრდა	ბეტა ₁ , ბეტა ₂	დაქეიფება (წინაგულები)	M ₂
სისხლარღები				
კანი, შინაგანი ორგანოების ჩონჩხის კუნთის	შევიწროება	ალფა	---	---
	გაფართოება	ბეტა ₂	---	---
	[შევიწროება]	ალფა	---	---
	გაფართოება	M ³	---	---
ენდოთელიუმი			გამოყოფს EDRF ⁴ -ს	M ₃ , M ₅ ⁵
ბრონქიოლების გლუვი კუნთი	მოღუნება	ბეტა ₂	შეკუმშვა	M ₃
კუჭ-ნაწლავის გრაქტი				
გლუვი კუნთი				
კედლები	მოღუნება	ალფა ₂ ⁶ , ბეტა ₂	შეკუმშვა	M ₃
სფინქტერები	შეკუმშვა	ალფა ₁	მოღუნება	M ₃
სეკრეცია	---	---	გაზრდა	M ₃
შარლ-სასქესო სისტემის გლუვი კუნთი				
შარლის ბუშგის კედელი	მოღუნება	ბეტა ₂	შეკუმშვა	M ₃
სფინქტერი	შეკუმშვა	ალფა ₁	მოღუნება	M ₃
საშვილონსო, ორსულში	მოღუნება	ბეტა ₂	---	---
	შეკუმშვა	ალფა	შეკუმშვა	M ₃
სასქესო ასო, სათესლე ბუშგუკები	ეაქულაცია	ალფა	ერექცია	M
კანი				
პილმომტორული გლუვი კუნთი	შეკუმშვა	ალფა	---	---
საოფლე ჯირკვლები			---	---
თერმორეგულატორული	გაზრდა	M	---	---
აპოკრინული (სგრესი)	გაზრდა	ალფა	---	---
მეგაბოლური ფუნქციები				
ღვიძლი	გლუკონეოგენეზი	ბეტა ₂ , ალფა	---	---
ღვიძლი	გლიკოგენოლიზი	ბეტა ₂ , ალფა	---	---
ცხიმოვანი უჯრედები	ლიპოლიზი	ბეტა ₃	---	---
თირკმელი	რენინის გამოყოფა	ბეტა ₁	---	---

¹ ფრჩხილებში ნაჩვენებია ნაკლებად მნიშვნელოვანი მოქმედება.

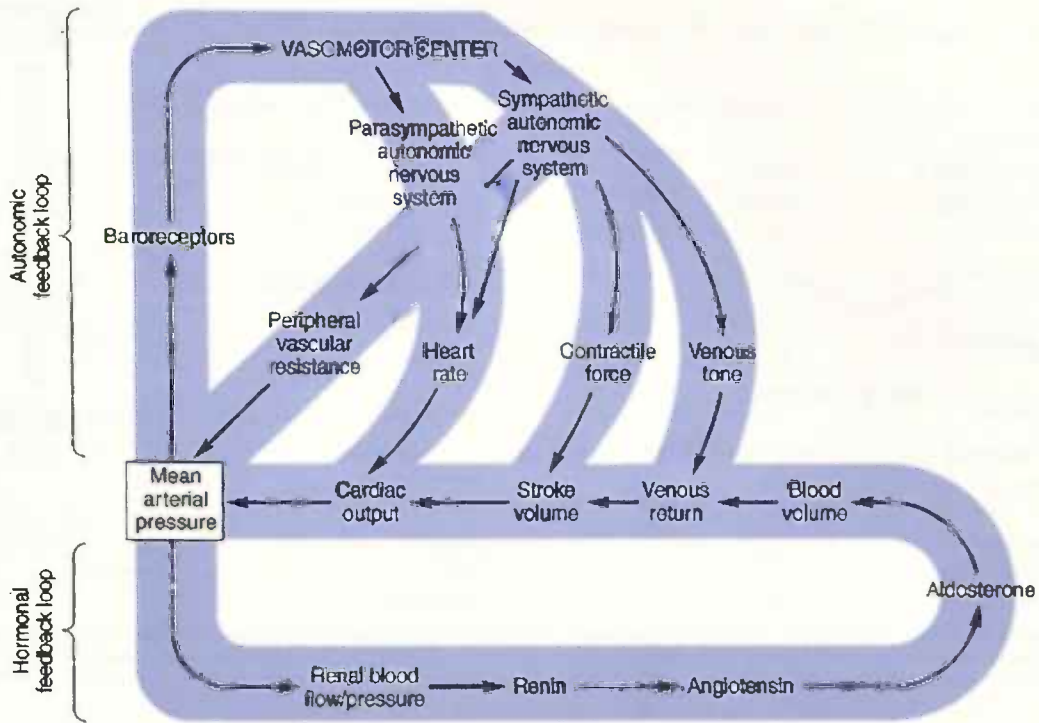
² სეკიფიური რეცეპტორის ტიპი: ალფა, ბეტა, M=მუსკარინული.

³ ჩონჩხის კუნთში სისხლარღოვანი გლუვი კუნთის აქვს სიმპათიკური ქოლინერგული დილაგატორული ბიოქოები.

⁴ სისხლარღოვანი უმრავლესობის ენდოთელიუმი გამოყოფს EDRF-ს (ენდოთელიუმიშ მარელაქსირებელი ფაქტორი). რომელიც მუსკარინული საპსეხოდ იწვევს მუსკარინული ეპოლილაგატორის, თუშა, სიმპათიკური ქოლინერგული ბიოქოებით სერეირებული ჩონჩხის კუნთის ღარღებში არსებული რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, ეს მუსკარინული რეცეპტორები სერეირებულ არ იღებენ მოსაწალოებას და ვირებენ მხოლოდ სისხლში მოყირკულირე მუსკარინულ აგონისტებზე.

⁵ ექვრებული სისხლარღოვანი უაროილება M₃ რეცეპტორის აქტიუიის საპსეხოდ.

⁶ საეარადლო, პარასიმპათიკური აქტიუობის პრესინაუსური სინაბირების გზით.



სურათი 6-7.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის ავტონომური და ჰორმონული კონტროლი. აღსანიშნავია, რომ არსებობს უკუკავშირის პრინციპით რეგულირების ორი რგოლი: ავტონომური ნერვული სისტემის და ჰორმონული. სიმპათიკური ნერვული სისტემა პირდაპირ ზეგავლენას ახდენს ოთხ ძირითად მანქანებზე: სისხლძარღვთა პერიფერულ რეზისტენციაზე, გულსისხლძარღვთა სისხლძარღვზე, გულის კუნთის შეკუმშვის ძალაზე და ვენურ ტონუსზე. აგრეთვე, იგი პირდაპირ მამოლდულირებელ ზეგავლენას ახდენს რენინის პროდუქციაზე (არ არის ნაჩვენები). პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა პირდაპირ ზეგავლენას ახდენს გულსისხლძარღვთა სისხლძარღვზე. ანგიოტენზინ II-ის ძირითადი როლი ალდოსტერონის სეკრეციის მომატებაა, თუმცა, ამასთანავე იგი იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენციის გაზრდას, რითაც ხელს უწყობს სიმპათიკური ეფექტების განვითარებას (არ არის ნაჩვენები). თითოეული რგოლის უკუკავშირის პრინციპით განვითარებულ საბოლოო ეფექტი სისხლის არტერიული წნევის ცვლილებაზე აღძრულ საპასუხო კომპენსატორულ რეაგირებაში მდგომარეობს. ამრიგად, სისხლძარღვთა განპირობებული არტერიული წნევის დაქვეითება იწვევს სიმპათიკური იმპულსების მიწოდების გაზრდას და რენინის გამოყოფას. და პირიქით. ეაზოკონსტრიქტორული ნივთიერებით განპირობებული არტერიული წნევის გაზრდა გამოიწვევს სიმპათიკური იმპულსაციის შემცირებას, რენინის პროდუქციის დაქვეითებას და პარასიმპათიკური (ვაგალური) იმპულსაციის გაზრდას.

სიმპათიკური ნერვული სისტემის მაინჰიბირებელი გავლენა ამავე ორგანოს კედლის პარასიმპათიკურ სენსორულ ბოჭკოებზე და მოკიდებული. ენტერულ ნერვულ სისტემაში ნაწლავის, გულსისხლძარღვთა და სკერეგორული უჯრედების მიკონტროლირებული პრეგანგლიური და პოსტგანგლიური მიტორული უჯრედები სინაფსებით უკავშირდებიან ნაწლავის კელიდან მომავალ სენსორულ ბოჭკოებს (სურათი 6-2).

გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციის ინტეგრირება

ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედ საშუალებებზე გულ-სისხლძარღვთა სისტემის საპასუხო რეაქციების გავლენაზე ავტონომური რეგულაციების შესახებ ცოდნა დაგეგმვარება. როგორც სურათზე 6-7 არის ნაჩვენები, გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციის მთავარი ცვლილება მანქანებზე საშუალო არტერიული წნევაა. საშუალო არტერიული წნევის მანქანების სეპისიური შეცვლა (მაგ. წამლით გამოწვეული სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენციის მომატება) ძლიერ, მეორად საკომპენსაციო ჰომეოსტაზური რეაქციების განვითარებას გა-

ნაპირობებს. ეს ჰომეოსტაზური რეაქცია შესაძლოა სრულიად საკმარისი იყოს საშუალო არტერიულ წნევისა და გულის შეკუმშვითა სისხლძარღვთა წამლის გავლენის გაბათილებისათვის.

ამის ნათელი მაგალითია ნორეპინეფრინის სელი ინფუზია. ეს პრეპარატი უშუალოდ მოქმედებს როგორც სისხლძარღვებზე, ასევე გულის კენიზე. იგი ძლიერი ეაზოკონსტრიქტორია და სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენციის მომატების გამო იწვევს საშუალო არტერიულ წნევის გაზრდას. რეგულაციური კონტროლის არარსებობის დროს – მაგ. გული გადანერგვის პირობებში – ნორეპინეფრინი გულზე მასტიმულირებლად მოქმედებს, ანუ ზრდის გულის შეკუმშვითა სისხლძარღვთა და ძალას. ინტაქტური რეგულაციის პირობებში კი ბარორეცეპტორული საპასუხო რეაქცია, რომელიც საშუალო არტერიული წნევის ზრდით არის განპირობებული და უპირყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულირებადი, ამცირებს გულზე სიმპათიკურ გავლენას, ხოლო პარასიმპათიკურ (ვაგუსის ნერვით) გავლენას პეისმეიკერზე კი ზრდის, რის შედეგადაც ინტაქტურ პაციენტში ნორეპინეფრინის ჩვეულებრივი პრესორული დოზის საბოლოო ეფექტებია სისხლძარღვთა პერიფერული რე-

ცხრილი 6-4. აუტორეგულატორები, პეგორეგულატორები და მოდულატორული ეფექტები პერიფერულ სინაფსებში.

გრანსმიტერი მოდულატორი	რეცეპტორის ტიპი	მათი ლოკალიზაცია (ნერველი გერმინალი)
ინჰიბიტორული ეფექტი		
აქტილქოლინი	M ₂ , M ₁	ადრენერგული, ენდერგული ნერველი სისტემა
ნორეპინეფრინი	ალფა ₂	ადრენერგული
დოფამინი	D ₂ ; ნაკლები მტკიცებულება D ₁ -თვის	ადრენერგული
სეროტონინი (5-HT)	5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₃	პრეგანგლიური ქოლინერგული
ATP და ადენოზინი	P ₂ (ATP), P ₁ (ადენოზინი)	აუტონომური ადრენერგული და ENS-ის ქოლინერგული
პისტამინი	H ₃ , შესაძლოა H ₂ -იც	H ₃ ტიპი აღმოჩენილია ცნს ადრენერგულ და სეროტონინერგულ ნეირონებში
ენკეფალინი	დელტა (ასევე მიუ, კაპა)	ადრენერგული, ENS-ის ქოლინერგული
ნეიროპეპტიდი Y	Y ₁ , Y ₂ (NPY)	ადრენერგული, ზოგიერთი ქოლინერგული
პროსტაგლანდინი E ₁ , E ₂	EP ₃	ადრენერგული
ამფგზები ეფექტები		
ეპინეფრინი	ბეტა ₂	ადრენერგული, სომატური მოგორული ქოლინერგული
აქტილქოლინი	N _M	სომატური მოგორული ქოლინერგული
ანგიოტენზინი II	AT ₁	ადრენერგული

¹თანდართული სია. გრანსმიტერების რიყი და მდებარეობა უდავოდ გაიზრდება დამატებითი კვლევების შედეგად.

ისტენგობის მექანიზმი მომავალზე, საშუალო არტერიული წნევის გაზრდა და გულსისხლძარღვთა სისტემის შემცირება. რეგულაციური, კომპენსატორული ბრძოლა ნორეპინეფრინის პირდაპირი მოქმედების სრულიად საპირისპირო ეფექტია, თუმცა, ანს - ის მიერ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის ინტეგრირების მიხედვით, მისი წინასწარ განსაზღვრა შესაძლებელია.

პრესინაფსური რეგულირება

აუტონომური ფუნქციის კონტროლის უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპი პრესინაფსურ ღონებზე ხორციელდება. უმრავლეს ნერველ დაბოლოებებში ინჰიბიტორული პრესინაფსური კონტროლი უკუკავშირის პრინციპით მიმდინარე მექანიზმებით ხორციელდება, რომელთაგან ერთ-ერთი კარგად შესწავლილ მექანიზმს ეკუთვნის ნორადრენერგულ ნერველ გერმინალზე ლოკალიზებული ალფა₂ რეცეპტორი. იგი სორეპინეფრინითა და მისი მსგავსი მოლეკულებით აქტიურდება და ნერველი დაბოლოებიდან ნორეპინეფრინის შემდგომი გამოყოფის შეწყვეტას იწვევს (ცხრილი 6-4). და პირიქით, ზოგიერთი ადრენერგული ნეირონის პრესინაფსური ბეტა-რეცეპტორის გააქტივება კი ხელს უწყობს ნორეპინეფრინის გამოყოფას. პრესინაფსური რეცეპტორები, რომლებიც ნერველი დაბოლოებიდან გამონთავისუფლებულ პირველად გრანსმიტერზე რეაგირებენ, აუტორეგულატორების სახელით არიან ცნობილი. აუტორეგულატორები ჩვეულებრივ ინჰიბიტორულ ფუნქციას ასრულებენ, თუმცა მრავალი ქოლინერგულ ბოჭკოზე, განსაკუთრებით კი სომატურ მოგორულ ბოჭკოებზე, ნიკოტინურ ამფგზებზე ავტორეგულატორებსაც ვხვდებით.

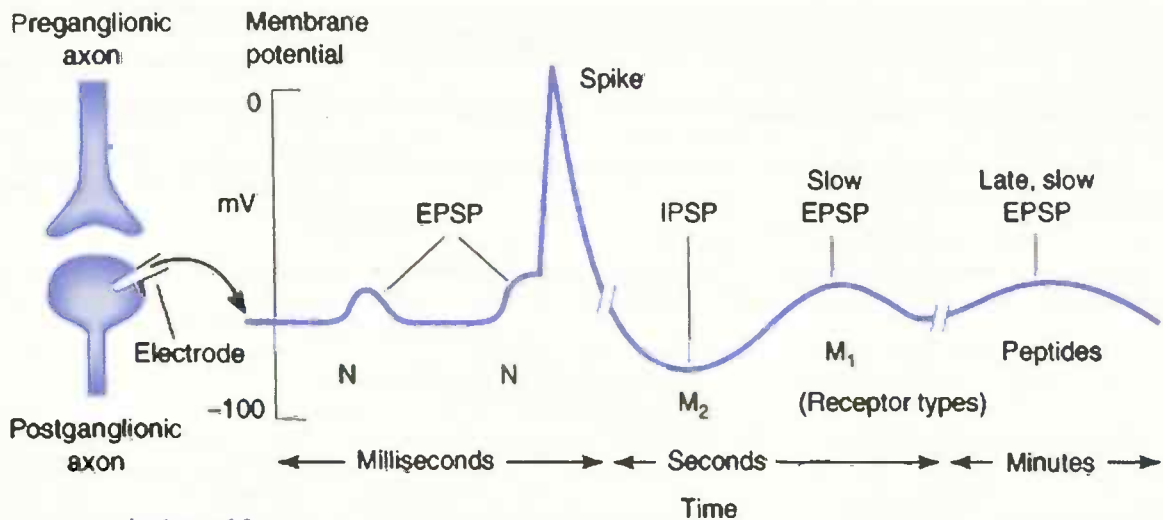
გრანსმიტერების გამონთავისუფლების კონტროლი მხოლოდ გრანსმიტერის მოდულირებით არ შემოიფარგლება. ნერველი გერმინალები შეიცავენ აგრეთვე სხვა მრავალ ნივთიერებაზე მორეაგირე მარეგულირებელ რეცეპტორებსაც. ამგვარი პეგორეგულატორები აქტიურდებიან ამ ნერველ დაბოლოებასთან სინაფსურ კავშირში მყოფი სხვა ნერველი გერმი-

ნალებიდან გამოყოფილი ნივთიერებებით. მაგ., მიოკარდიუმის ზოგიერთი ვაგალური ბოჭკო სინაფსით უკავშირდება სიმპათიკურ ნორადრენერგულ ნერველ გერმინალს და აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის გამოყოფას. ან კიდევ, ამ რეცეპტორებზე გამაქტივებლად მოქმედი ლიგანდები მათთან შესაძლოა მოხვდნენ სისხლიდან ან ახლომდებარე ქსოვილიდან ღიფების შეღწევა. ზოგიერთი დაღვნილი და კარგად შესწავლილი გრანსმიტერი და რეცეპტორი მოცემულია ცხრილში 6-4. სხვადასხვა ენდოგენური ქიმიური ნაერთით პრესინაფსური რეგულირება საფარავლოდ, ყველა ნერველ ბოჭკოში მიმდინარეობს.

პოსტსინაფსური რეგულირება

პოსტსინაფსური რეგულირების განხილვა შესაძლოა ორი კუთხით: პირველადი რეცეპტორის აქტივობის ცვლილებებით განპირობებული მოდულირება (რომელიც იწვევს რეცეპტორების რაოდენობრივ ცვლილებებს – მომატებას ან შემცირებას, აგრეთვე რეცეპტორების დენსიტიზაციას; იხ. თავი 2) და სხვა დროებითი მოვლენებით განპირობებული მოდულირება.

პოსტსინაფსური რეგულირების პირველი მექანიზმი კარგად არის შესწავლილი ზოგიერთ რეცეპტორ-ეფექტორულ სისტემაზე. რეცეპტორის აქტივობის გაზრდის ან შემცირების საპასუხოდ, შესაბამისად რეცეპტორების რაოდენობის შემცირებას (*down-regulation*) ან მომატებას (*up-regulation*) აქვს ადგილი. ზოგიერთი ქსოვილის დენერვირების შემდეგ აგრეთვე უკიდურესი ფორმა ვითარდება, რის შედეგადაც ამ ტიპის რეცეპტორების აქტივაციის მიმართ ქსოვილის დენერვაციით განპირობებულ სუპერმგრძნობელობას აქვს ადგილი. მაგ., ჩვეულებრივ, ჩონჩხის კუნთში ნიკოტინური რეცეპტორები მხოლოდ სომატურ მოგორულ ნერველ გერმინალებთან არსებულ საბოლოო ფორმებზე არიან ლოკალიზებული. ქირურგიული დენერვირება იწვევს ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორების მკვეთრ პროლიფერაციას მთელ ბოჭკოში, მათ შორის მის ისეთ ნაწილებშიც, რომლებიც მანამდე მოგორული



სურათი 6-8.

ავტონომური განვლიერი უჯრედების ამგზნები და ინჰიბიტორული პოსტსინაფსური პოტენციალები (EPSP და IPSP). მარცხნივ ნაჩვენებია პოსტგანგლიური ნეირონი ჩამწერი ელექტროდით და შემდრანული პოტენციალის ცვლილებების სქემატური გამოსახულება. ნიკოტინური (N) ქოლინორეცეპტორის გააქტივებით განპირობებული საბაზისო რეაქცია ორი EPSP წარმოქმნით იწყება, რომელთაგან პირველი ვერ აღწევს ზღვრულს. მოქმედების პოტენციალს მოსდევს IPSP, რომელიც საფარად უდრის M_2 რეცეპტორის აქტივაციით (დოფამინის რეცეპტორის აქტივაციის შესაძლო მონაწილეობით) არის გამოწვეული. IPSP-ს, თავის მხრივ, თან ახლავს უფრო ნელი, M_1 -დამოკიდებული EPSP, ამას კი მოგვიან მოსდევს პეპტიდით გამოწვეული კიდევ უფრო ნელი ამგზნები პოსტსინაფსური პოტენციალი.

ნერვის შეერთების ადგილებთან კავშირში არ იყვნენ. პრეპარატები, რომლებიც იწვევენ გრანსმიტერის მარაგის გამოფიტვას და პოსტსინაფსური რეცეპტორების ხანგრძლივ ინჰიბირებას, ხელს უწყობენ ეფექტორულ ქსოვილების დანერვაციით განპირობებული სუპერმგრძნობელობის მსგავს ფარმაკოლოგიურ სუპერმგრძნობელობას. მაგ., ნორეპინეფრინის მარაგის გამოფიტვა პრეპარატის, რეზერპინის, მაღალი დოზების ხანგრძლივი გამოყენებისას იწვევს გლუვი კუნთისა და გულის კუნთის ეფექტორული უჯრედების მგრძნობელობა, რაც სიმპათიკური ბოჭკოების გამოფიტვასთან არის დაკავშირებული.

მეორე მექანიზმი მოიცავს პირველადი გრანსმიტერის და რეცეპტორის ურთიერთქმედების მოდულირებას სხვადასხვა პოსტსინაფსურ რეცეპტორებზე იმავე, ან სხვა, გრანსმიტერის ზეგავლენით განვითარებული მოვლენებით. ამ ფენომენის კარგი მაგალითია განვლიერი გადაცემა (სურათი 6-8). პოსტგანვლიერი უჯრედების გააქტივება (დემოლარირება) დაკავშირებულია შესაფერისი ლიგანდის ურთიერთქმედებისთან ნიკოტინურ (N_A) ქოლინორეცეპტორთან, რის შედეგადაც ამგზნები სწრაფი პოსტსინაფსური პოტენციალი (EPSP) წარმოქმნება, ხოლო ზღვრულის მიღწევის შემთხვევაში კი გავრცობილი მოქმედების პოტენციალი აღიძვრება. ამ მოვლენას სწორად თან ახლავს დაბალი და ნელად განვითარებადი. მაგრამ ხანგრძლივი, პიპეროლარიზაციის გამოწვევი პოსტგანვლიერი – ნელი მაინჰიბირებადი პოსტსინაფსური პოტენციალი (IPSP). პიპეროლარიზაცია იწყებს კალსუმის არხების M_2 ქოლინორეცეპტორებით განპირობებულ გახსნას. IPSP-ს თან ახლავს მცირე, ნელი ამგზნები პოსტსინაფსური პოტენციალი, რაც M_1 ქოლინორეცეპტორებთან დაკავშირებული კალსუმის არხების დახურვით არის გამოწვეული. და ბოლოს, სხვა ბოჭკოებიდან გასული პეპტიდები იწვევენ ძალიან ნელი მოგვიანებითი EPSP განვითარებას.

ავტონომური უწყვეტი ფარმაკოლოგიური მოდიფიკაცია

სივრცის გადაცემა ANS-ის სხვადასხვა სეგმენტში განსხვავებული მექანიზმებით ხორციელდება. ამიტომ ზოგიერთ პრეპარატს საკმაოდ მაღალ-სპეციფიკური ეფექტი ახასიათებს, ზოგიერთი მათგანის მოქმედება კი ნაკლები სელექციურობით გამოირჩევა. იმპულსის გადაცემის საფეხურები მოცემულია ცხრილში 6-5. პრეპარატები, რომლებიც აბლოკირებენ მოქმედების პოტენციალის გავრცელებას (მაგ., ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები) არასელექციურ მოქმედებით ხასიათდებიან, რადგან ეფელა ნეირონისთვის საერთო პროცესებში ერთივებიან. მეორეს მხრივ, ადრენერგული და ქოლინერგული გადაცემების ბიოქიმია ერთმანეთისაგან საკმაოდ განსხვავდება. ამიტომ პრეპარატები, რომლებიც მოქმედებენ გრანსმიტერების სინთეზში ან შენახვაში მონაწილე ბიოქიმიურ პროცესებზე, უფრო მაღალ სელექციურობას ავლენენ. ეფექტორული უჯრედების რეცეპტორების გააქტივება ან ბლოკადა წამლის ფარმაკოლოგიურ ეფექტს მაქსიმალურად მოქმედებს და სელექციურს ხდის, რადგან ადრენორეცეპტორებსა და ქოლინორეცეპტორებს შორის მნიშვნელოვანი სხვაობაა. უფრო მეტიც, რეცეპტორთა თითოეულ ძირითად ჯგუფში შესაძლებელია ცალკეული ქვეჯგუფის სელექციური გააქტივება და ბლოკადა. ზოგიერთი მაგალითი მოყვანილია ქვეთაბში «თვალის ფარმაკოლოგია».

მომღვერი ოთხი თავში ავტონომური უწყვეტის მაკონტროლებელი პროცესების მრავალფეროვნების ბევრი მაგალითია მოყვანილი.

ცხრილი 6-5. ავგონომური გადაცემის საფეხურები: წამალთა ეფექტები

პროცესი, რომელზეც ხდება ზეგავლენა	წამლის მაგალითი	ლოკალიზაცია	მოქმედება
მოქმედების პოტენციალის გავრცელება	ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები. ტეტროლოგოქსინი, ¹ საქსიტოქსინი ²	ნერვის აქსონები	ნაგრიუმის არხების ბლოკადა; ნერვული იმპულსის გატარების ბლოკადა
გრანსმიტერის სინიუმი	პემიქოლინიუმი	ქოლინერგული ნერვული ტერმინალები: მემბრანა	ქოლინის უკუმიტაცების ბლოკადა და აცეტილქოლინის სინიუმის შეფერხება
	ალფა- მეთილთიროზინი (მეთიროზინი)	ადრენერგული ნერვული ტერმინალები და თირკმელზედა ჯირკელის გენიოვანი შრე; ციტოპლაზმა	ამინების სინთეზის ბლოკადა
გრანსმიტერის შენახვა	ვეზამიკოლი	ქოლინერგული ტერმინალის ვეზიკულები	აცეტილქოლინის დაგროვების შეფერხება, ნერვული ტერმინალის გამოფიტვა
	რებერპინი	ადრენერგული ტერმინალის ვეზიკულები	კატეპოლამინების დაგროვების შეფერხება, ნერვული ტერმინალის გამოფიტვა
გრანსმიტერის გამოყოფა	მრავალ ³	ნერვული ტერმინალის მემბრანული რეცეპტორები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლე- ბის მოდულირება
	ომეგა-კონიოტოქსინ GVIA ⁴	ნერვული ტერმინალის კალციუმის არხები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლე- ბის შეფერხება
	ბოტულინის ტოქსინი	ქოლინერგული ტერმინალის ვეზიკულები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლე- ბის შეფერხება
	ალფა-ლაგროტოქსინი ⁵	ქოლინერგული და ადრენერგული ტერმინალების ვეზიკულები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლე- ბის გაძლიერება (« აფეთქების- მაგვარი » გამონთავისუფლება)
	თირამინი, ამფეტამინი	ადრენერგული ნერვული ტერმინალები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლე- ბის გაძლიერება
გრანსმიტერის უკუმიტაცება მისი გამონთავისუფლების შემდეგ	კოკაინი, ტრიციკლური ანტი-დეპრესანტები	ადრენერგული ნერვული ტერმინალები	კატეპოლამინების უკუმიტაცების ინჰიბირება; პოსტსინაფსურ რეცეპტორებზე გრანსმიტერის ეფექტის გაძლიერება
რეცეპტორის გააქტივება ან ბლოკირება	ნორეპინეფრინი	ადრენერგული სინაფსის რეცეპტორები	ალფა ადრენორეცეპტორთან შეკავშირება; იწვევს შეკუმშვას
	ფენგოლამინი	ადრენერგული სინაფსის რეცეპტორები	ალფა ადრენორეცეპტორთან შეკავშირება; რეცეპტორის გააქტივების ინჰიბირება
	იზოპროტერენოლი	ადრენერგული სინაფსის რეცეპტორები	ბეტა ადრენორეცეპტორთან შეკავშირება; აღნიშნული კლასის გააქტივება
	პროპრანოლოლი	ადრენერგული სინაფსის რეცეპტორები	ბეტა ადრენორეცეპტორთან შეკავშირება; რეცეპტორის გააქტივების ინჰიბირება
	ნიკოტინი	ნიკოტინური ქოლინერგული სინაფსის რეცეპტორები (ავგონომური განვლიები, ნერვ-კუნთოვანი საბოლოო ფირფიტა)	ნიკოტინურ ქოლინ-რეცეპტორ- თან შეკავშირება; პოსტსინაფსური მემრანის იონური არხების გახსნა
	ტუბოკურარინი	ნერვ-კუნთოვანი საბოლოო ფირფიტა	გააქტივების შეფერხება
	ბეგანექოლი	პარასიმპათიკური ეფექტორული უჯრედების რეცეპტორები (ვლუვი კუნთი, ჯირკვლები)	მუსკარინულ ქოლინ- რეცეპტორთან შეკავშირება და მისი გააქტივება
	ატროპინი	პარასიმპათიკური ეფექტორული უჯრედების რეცეპტორები	მუსკარინულ ქოლინ- რეცეპტორთან შეკავშირება ; გააქტივების შეფერხება

¹puffer fish (uz.шарух, кукриш, ხოკერა) ტოქსინი, California newt.²Gonyaulax ტოქსინი (•красный планктон• ორგანიზმი).³ნორეპინეფრინი, ლოფამინი, აცეტილქოლინი, ანგიოტენზინი II, სხვადასხვა პრისკავლანდინები, ა.შ.⁴Conus სახეობის წყლის ლოკოქსის ტოქსინი⁵ობობის – "მაგი ქერისის" შხამი.

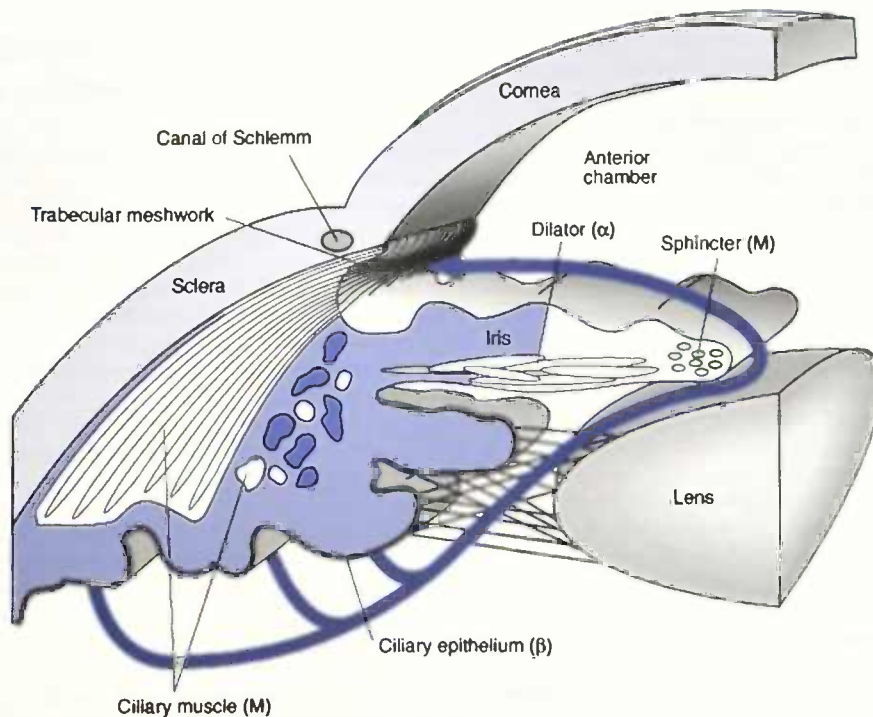
თეალის ფარმაკოლოგია

თეალი რამოდენიმე სხვადასხვა გიპის ავტონომური რეცეპტორით კონტროლდება, ამიტომ იგი ავტონომური ნერვული სისტემის (ANS) მრავლობითი ფუნქციის მქონე ორგანოს შესაძლოა მავალითა წარმოადგენს. როგორც ნაჩვენებია სურათზე 6-9, თეალის წინა საკანში ANS-ის მიერ კონტროლირებად სხვადასხვა ქსოვილს ეხედებით – სამ სხვადასხვაგვარ კუნთს (ფერადი გარსის კუნთები, რომლებიც გუგის გაფართოებასა და შეიწროებას ემსახურებიან და წამწამოვანი კუნთი) და წამწამოვანი სხეულის სეკრეტორულ ეპითელიუმს.

პარასიმპათიკური ნერვების გააქტივება ან მუსკარინული ქოლინომიმეტიკური საშუალებების გამოყენება იწვევს ფერადი გარსის ირგვლივ კუნთისა და წამწამოვანი კუნთის შეკუმშვას. ფერადი გარსის ირგვლივ კუნთის შეკუმშვა იწვევს გუგის ზომის შემცირებას – მიოზს. მიოზი აღენიშნება იმ პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ქოლინომიმეტიკურ საშუალებებს, განსაკუთრებით ქოლინესთერაზას ფოსფოროგანული ინჰიბიტორების სისტემურ მაღალ ან ადგილობრივ მცირე დოზებს. წამწამოვანი კუნთის შეკუმშვა იწვევს ფოკუსის აკომოდაციას ახლო ხედვისათვის. წამწამოვანი კუნთის ძლიერ შეკუმშვას, რასაც ხშირად აქვს ადგილი ქო-

ლინესთერაზას ინჰიბიტორებით ინტოქსიკაციისას, ეიკ-ლოსპაში ეწოდება. წამწამოვანი კუნთების შეკუმშვა გავლენას ახდენს აგრეთვე გრაბეკულურ ბადეზე, ხსნის მის ფორებს და ხელს უწყობს ნაბის გამოდინებას შლემის არხით. გამოშვები ნაკადის გაზრდა ამცირებს თეალშიდა წნევას. ამ ეფექტმა გლაუკომის მკურნალობისათვის პოვა გამოყენება. მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტი – ატროპინი იწვევს ორივე ეფექტის ბლოკირებას ან თაუდიან აცილებას.

ალფა ადრენორეცეპტორების აგზნება ფერადი გარსის რადიალური კუნთის (გუგის გამაფართოებელი) შეკუმშვას განაპირობებს და იწვევს მიდრიაზს. ამ ეფექტს ადგილი აქვს სიმპათიკური ნერვული სისტემის აგზნებისას, აგრეთვე ალფა-აგონისტური მედიკამენტების, მაგ., ფენილტორინის, კონიუქტივურ გომარაში ადგილობრივი გამოყენებისას. წამწამოვანი ეპითელიუმზე არსებული ბეგა-ადრენორეცეპტორები ხელს უწყობენ ნაბის სეკრეციას. ამ რეცეპტორების ინჰიბირება (ბეგა-ბლოკატორებით) ამცირებს სეკრეტორულ აქტივობას და თეალშიდა წნევას, რაც გლაუკომის მკურნალობის კიდევ ერთი მეთოდია.



სურათი 6-9.

თეალის წინა საკანის სტრუქტურები. ამ სქემატურ დიაგრამაზე ნაჩვენებია მნიშვნელოვანი ავტონომური ფუნქციის მქონე ქსოვილები და მათთან დაკავშირებული ANS რეცეპტორები. წამწამოვანი სხეულის ეპითელიუმის მიერ თეალის ნაბი (aqueous humor) სეკრეტირდება, რომელიც მიედინება ფერადი გარსის წინ მდებარე სივრცეში გრაბეკულური ბადის გავლით და შლემის არხის საშუალებით გამოდინება (იხარ). წამწამოვანი ეპითელიუმთან დაკავშირებული ბეგა-ადრენორეცეპტორების ბლოკადა იწვევს ნაბის სეკრეციის შემცირებას. სკლერის სისხლძარღვები (არ არის ნაჩვენები), რომლებიც ასევე ავტონომური კონტროლის ქვეშ იმყოფებიან, დიდ გავლენას ახდენენ ნაბის დრენირებაზე.

REFERENCES

- Andersson K-E, Wein AJ: Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004;56:581. [PMID: 15602011]
- Bivalacqua TJ et al: Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:484. [PMID: 11121838]
- Boehm S, Kubista H: Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:43. [PMID: 11870260]
- Burnstock G: Cotransmission. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:47. [PMID: 15018838]
- Chang HY, Mashimo H, Goyal RK: Musings on the wanderer: What's new in our understanding of the vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G357.
- Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:175. [PMID: 6203480]
- Galligan JJ: Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:611. [PMID: 12464083]
- Goldstein DS et al: Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002;137:753. [PMID: 12416949]
- Miller RJ: Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:201. [PMID: 9597154]
- Toda N, Herman AG: Gastrointestinal function regulation by nitric efferent nerves. *Pharmacol Rev* 2005;57:315. [PMID: 16109838]
- Toda N, Okamura T: The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2003;55:271. [PMID: 12773630]
- Westfall DP, Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST: ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:439. [PMID: 12388622]
- Wilson RF et al: Regional differences in sympathetic reinnervation after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1993;88:165. [PMID: 8319329]

ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირება და ქოლინესთერაზას მაინჰიბირებალი საშუალებები

7

ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებები და ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ერთად ღილ ჯგუფს შეადგენენ, რომლებიც აცეტილქოლინის მსგავსად მოქმედებენ (ქოლინომიმეტიკური საშუალებები) (იხ. სურათი 7-1). ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებების ფარმაკოლოგიური კლასიფიცირება მოქმედების სპექტრის მიხედვით ხორციელდება, მოქმედების სპექტრი კი ვარაუდებული რეცეპტორის ტიპზეა (ნიკოტინური თუ მუსკარინული) დამოკიდებული. მათი კლასიფიცირება შესაძლებელია აგრეთვე მოქმედების მექანიზმის მიხედვით. რადგან ზოგიერთი მაიოგანი უშუალოდ უკავშირდება (და ააქტიურებს) ქოლინორეცეპტორს, ხოლო ზოგი კი არაპირდაპირად. ენდოგენური აცეტილქოლინის პიდროლიზის ინჰიბიტორების გზით მოქმედებს.

ქოლინომიმეტიკური საშუალებების მოქმედების სპექტრი

პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ადრენული კვლეულებმა დაადგინეს, რომ ილკალიოდი მუსკარინი პარასიმპათიკური ნერვული იმპულსის მსგავს ეფექტებს იწვევდა, ანუ მის ეფექტებს პარასიმპათომიმეტიკური ეწოდა. განვლილხსა და ავტონომურ ეფექტორულ ქსოვილზე (გლუვი კუნთი, გული, ეგზოკრინული ჯირკვლები) მუსკარინის ადგილობრივი შემოქმედებისას ვამოვლენდა, რომ ალკალიოდი პარასიმპათომიმეტიკური მოქმედება ეფექტორული უჯრედის რეცეპტორებზეა დამოკიდებული, და არა განვლილზე. ამგვარად, აცეტილქოლინი და სხვა ქოლინომიმეტიკური საშუალებები ავტონომურ ნეიროეფექტორულ შეერთებაზე შემოქმედებით იწვევენ პარასიმპათომიმეტიკურ ეფექტებს, რომლებიც განპირობებული არიან მუსკარინული რეცეპტორებით. მისგან განსხვავებით, ალკალიოდი ნიკოტინის დაბალი კონცენტრაცია ასტიმულირებდა ავტონომურ განვლილხსა და ზონის კუნთების ნერვ-კუნთოვანი შეერთების ადგილებს, მაგრამ არა ავტონომურ ეფექტორულ უჯრედებს. ამიტომ, განვლილხს და ზონის კუნთის რეცეპტორებს ნიკოტინური ეწოდათ. ზოგიერთი დადგენილ იქნა აცეტილქოლინის ფიზიოლოგიური ნეიროტრანსმიტერული როლი, როგორც მუსკარინული, ისე ნიკოტინური რეცეპტორისათვის. ორივე რეცეპტორი ქოლინორეცეპტორების ქვეკატეგორია იქნა აღიარებული.

გრანსემბრანული სახიფათო მქანისმების მიხედვით ქოლინორეცეპტორები წარმოადგენენ როგორც G-ცილაბთან-შეკავშირებული (მუსკარინული), ასევე იონური არხების (ნიკოტინური) ოჯახების წევრებს. მუსკარინული რეცეპტორები შეიცავენ შეიდა გრანსემბრანულ უბანს, რომლის ციტოპლაზმური მესამე მარეკეტი შეწყვეტილებულია G ცილაბთან. G ცილა მოქმედებს როგორც გრანსემბრანული (იხ. სურათი 2-11). ეს რეცეპტორები არეგულირებენ უჯრედშიდა მეორადი მესხეჯერების წარმოქმნას და ახდენენ ზოგიერთი იონური არხის მოდულირებას G-

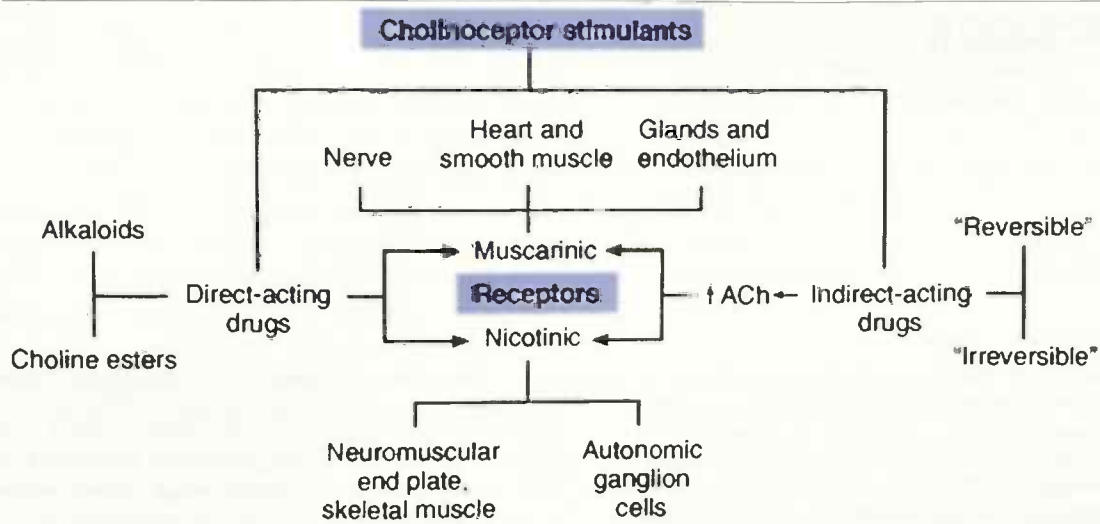
ცილის მეშვეობით. ავტონისგის სელექციურობა მუსკარინული რეცეპტორებისა და მოცემულ უჯრედში არსებული G-ცილების ქვეკატეგორია დამოკიდებული (იხ. ცხრილი 7-1). მუსკარინული რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. პარასიმპათიკური ნერვებით ინერვირებად ორგანოებში, აგრეთვე ზოგიერთი იმ ქსოვილში, რომლებიც არ ინერვირდებიან ამ ნერვებით. მაგ., ენდოთელურ უჯრედებში (იხ. ცხრილი 7-1) და პოსტგანგლიური სიმპათიკური ქოლინერგული ნერვებით ინერვირებად ქსოვილებში.

ნიკოტინური რეცეპტორები იმ გრანსემბრანული პოლიპეტიდების ნაწილს წარმოადგენენ, რომელთა სუბერთეულები ქმნიან კათიონ-სელექციურ იონურ არხებს (იხ. სურათი 2-9). ეს რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან ავტონომური განვლილხსის პოსტგანგლიური უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე, სომატური მოტორული ბოჭკოებით ინერვირებულ კუნთებსა და ცნის-ს ზოგიერთ ნეირონში (იხ. სურათი 6-1).

აცეტილქოლინი მრავალ უბანზე მოქმედებს. სადაც იგი იწვევს როგორც ამგზნებ, ისე დამთრგუნავ ეფექტებს. ამიტომ ქოლინორეცეპტორების არასელექციური ამგზნები საშუალებების საკმარისი ღოზით გამოყენებისას შესაძლებელია ორგანოთა სისტემების ფუნქციის ძალიან დიფერული და მკვეთრი დარღვევების გამოწვევა. საბედნიეროდ, ხელმისაწვდომია გარკვეული ხარისხით სელექციური საშუალებები, რომელთა გამოყენებისას შესაძლებელია სასურველი ეფექტის მიღწევა გვერდითი ეფექტების თავიდან აცილებით ან მინიმუმამდე დაყვანით. მოქმედების სელექციურობა რამოდენიმე ფაქტორზეა დამოკიდებული. ზოგიერთი საშუალება სელექციურად ასტიმულირებს ან მუსკარინულ, ან ნიკოტინურ რეცეპტორს. ზოგიერთი ნივთიერება უპირატესად ასტიმულირებს ნერვ-კუნთოვანი შეერთების ადგილას ლოკალიზებულ ნიკოტინურ რეცეპტორებს. თუმცა გაცილებით ნაკლებად მოქმედებს განვლილების ნიკოტინურ რეცეპტორებზე. ორგანოსელექციურობის მიღწევა შესაძლებელია წამლის ორგანიზმში შეყვანის გზის არჩევითაც („ფარმაკოკინეტიკური სელექციურობა“). მაგ., თეალის ფუნქციის შეცვლის მიზნით შესაძლებელია მუსკარინული მასტიმულირებელი საშუალებების დაგანა ადგილობრივად, თეალის ზედაპირზე. რაც სისტემური ეფექტების გამოვლენის ალბათობის მინიმუმამდე შემცირების საშუალებას იძლევა.

ქოლინომიმეტიკური საშუალებების მოქმედება

პირდაპირი მოქმედების ქოლინომიმეტიკური საშუალებები უკავშირდებიან და ააქტიურებენ მუსკარინულ და ნიკოტინურ რეცეპტორებს (სურათი 7-1). არაპირდაპირად მოქმედი საშუალებები კი იწვევენ აცეტილქოლინის პიდროლიზში (ქოლინადა და



სურათი 7-1.

ქოლინორეცეპტორის მასტიმულირებელი საშუალებების ძირითადი ჯგუფები და სამიზნე ორგანოები.

ძმარმეადალ) მონაწილე ფერმენტის აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბირებას (იხ. სურათი 6-3), რაც სინაფსურ ნაპარალში და ნეირომუსკულარული შეერთების ადგილებში ენდოგენური აცეტილქოლინის კონცენტრაციის გაზრდას განაპირობებს. ჭარბი აცეტილქოლინი თავის მხრივ ასტიმულირებს ქოლინორეცეპტორებს და იწვევს საპასუხო რეაქციების გაძლიერებას. ეს საშუალებები ძირითადად მოქმედებენ იქ, სადაც ფიზიოლოგიურად აცეტილქოლინის გამოყოფას აქვს ადგილი და ამრიგად, ესდოგენური აცეტილქოლინის *გამაძლიერებლებს* წარმოადგენს.

ქოლინესთერაზას ბოგიერთი ინჰიბიტორი ბუტირილქოლი-

ნესთერაზას (ფსევდოქოლინესთერაზას) აქტივობასაც თრგუნავს. თუმცა, ბუტირილქოლინესთერაზას ინჰიბირება უმნიშვნელო როლს ასრულებს არაპიდაპირი ქოლინომიმეტიკური საშუალებების მოქმედებაში, რადგან აცეტილქოლინის ფიზიოლოგიური სინაფსური მოქმედების დასრულებაში ეს ფერმენტი არ ასრულებს მნიშვნელოვან როლს. აცეტილქოლინესთერაზას ბოგიერთ მეოთხეულ ინჰიბიტორს, მაგ, ნეოსტიგმინს, უმნიშვნელო პირდაპირი მოქმედებაც ახასიათებს. იგი ქოლინესთერაზას ინჰიბირებასთან ერთად, პირდაპირ მოქმედებს ნერვ-კუნთოვან სინაქსის ქოლინორეცეპტორებზე და იწვევს მათ გააქტივებას.

ცხრილი 7-1. ქოლინორეცეპტორების ქვეტიპები და თვისებები.

რეცეპტორის ტიპი	სხვა სახელები	ლოკალიზაცია	სტრუქტურული თვისებები	პოსტრეცეპტორული მექანიზმები
M ₁		ნერვები	შეიღო გრანსმემბრანული სეგმენტო, G _{q/11} ცილასთან შეკავშირებული	IP ₃ , DAG კასკადი
M ₂	გულის M ₂	გული, ნერვები, გლუვი კუნთი	შეიღო გრანსმემბრანული სეგმენტო, G _{i/o} ცილასთან შეკავშირებული	cAMP-ის პროდუქციის ინჰიბირება, K ⁺ -ის არხების აქტივირება
M ₃		ჯირკვლები, გლუვი კუნთი, ესდოთელიუმი	შეიღო გრანსმემბრანული სეგმენტო, G _{q/11} ცილასთან შეკავშირებული	IP ₃ , DAG კასკადი
M ₄		ენს	შეიღო გრანსმემბრანული სეგმენტო, G _{i/o} ცილასთან შეკავშირებული	cAMP-ის პროდუქციის ინჰიბირება
M ₅		ენს	შეიღო გრანსმემბრანული სეგმენტო, G _{q/11} ცილასთან შეკავშირებული	IP ₃ , DAG კასკადი
N _M	კუნთის ტიპი, საბოლოო ფირფიტის რეცეპტორი	ჩონჩხის კუნთის სერეკუნთოვანი შეერთების ადგილი	პენტამერი (ალფა ₂ ბეტა ₂ გამა ₂)	Na ⁺ , K ⁺ მადეპოლარიზებული იონური არხი
N _N	ნეირონის ტიპი, განგლიის რეცეპტორი	პოსტგანგლიონური უჯრედების სხეულები, დენდრიტები	მხოლოდ ალფა და ბეტა სუბერთეულები, როგორც ალფა ₂ ბეტა ₂ ან ალფა ₂ გამა ₂	Na ⁺ , K ⁺ მადეპოლარიზებული იონური არხი

სტრუქტურა გორპელის ელექტრულ ორგანოში და ძეძუმწოვრების ნაყოფის კუნთებში. მრდასრულ კუნთში გაზა სუბერთეული ჩანაცვლებულია ეფილიონ-სუბერთეულით. ძეძუმწოვართა სხედასხვა ქსოვილებში აღმოჩენილია სხედასხვა სახის ალფა და ბეტა სუბერთეულები (Lukas et al, 1999).

პირდაპირი ქოლინომიმეტიკური საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

პირდაპირი ქოლინომიმეტიკური საშუალებები ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით შეიძლება დაიყოს ქოლინის ეთერებად (აცეტილქოლინის ჩათვლით) და ალკალიდებად (როგორიცაა მუსკარინი და ნიკოტინი). ამ საშუალებებიდან ზოგიერთი ძლიერ სელექციურია მუსკარინული ან ნიკოტინური რეცეპტორის მიმართ, უმრავლესობა კი ორივე რეცეპტორზე მოქმედებს, მაგ., აცეტილქოლინი.

ქიმიური აგებულება და ფარმაკოკინეტიკა

სტრუქტურა

ქოლინის ოთხი, დეტალურად შესწავლილი ეთერი მოცემულია სურათზე 7-2. მუდმივად დამუხტული მეოთხეული ამონიუმის ჯგუფი ხელს უშლის მათი ცხიმში ხსნადობას. მრავალი ბუნებრივი და სინთეზირებული ქოლინომიმეტიკური საშუალებაა ალმინესილი, რომლებიც არ ეკუთვნიან ქოლინის ეთერების ჯგუფს; მათგან რამოდენიმე ნაწილზეა სურათზე 7-3.

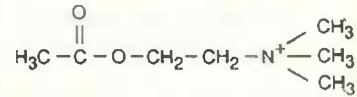
მუსკარინული ქოლინორეცეპტორი მაღალი სტერეოსელექტიურობით ხასიათდება: (S)-ბეთანექოლი თითქმის 1000-ჯერ უფრო ძლიერია, ვიდრე (R)-ბეთანექოლი.

აბსორბცია, ბანაწილება და მეტაბოლიზმი

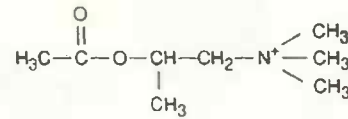
ჰიდროფილურობის გამო ქოლინის ეთერები არასრულად შეიწოვება და ცნს-ში ცუდად ნაწილდება. მიუხედავად იმისა, რომ ყველა მათგანი კუჭ-ნაწლავის გრაქში ჰიდროლიზდება (ამიტომ, ორალურად მიღებისას ნაკლებად აქტიურია), ქოლინესთერაზული ჰიდროლიზის მიმართ მათი განსხვავებული მგრძნობელობა ახასიათებთ. აცეტილქოლინი ძალიან სწრაფად ჰიდროლიზდება (იხ. თავი 6); ფარმაკოლოგიური ხანმოკლე (ჩვეულებრივ, 5-20 წამი) ეფექტის გამოწვევით კონცენტრაციის მისაღებად საჭიროა მისი მაღალი დოზის ინტრავენური ბოლუსური ინექცია; აცეტილქოლინის ინტრამუსკულური ან კანქვეშა ინექცია მხოლოდ ადგილობრივ ეფექტს იძლევა. აცეტილქოლინიან შედარებით, მეტაქოლინი უფრო მდგრადია ჰიდროლიზის მიმართ. კარბამის შეყვანის ეთერები – კარბაქოლი და ბეთანექოლი, კიდევ უფრო მდგრადნი არიან ქოლინესთერაზული ჰიდროლიზის მიმართ და შესაბამისად უფრო ხანგრძლივი მოქმედება გააჩნიათ. ბეგა-მეთილის ჯგუფი (მეთაქოლინი, ბეთანექოლი) აქვეითებს ამ საშუალებების მოქმედებას ნიკოტინურ რეცეპტორებზე (ცხრილი 7-2).

ორგანიზმში ნებისმიერი ვითარებაში შეყვანილი ბუნებრივი მუსკარინული ქოლინომიმეტიკური ალკალიდების (პილოკარპინი, ნიკოტინი, ლობელინი; იხ. სურათი 7-3) შეწოვა სრულად მიმდინარეობს. ნიკოტინი (იხვევადი სახით) საკმაოდ კარგად იხსნება ცხიმში, ამიტომ კანსიდანაც შეიწოვება.

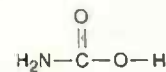
მეოთხეული ამინი მუსკარინი, მუსკარული ამინებიან შედარებით, უფრო ნაკლებად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან, მაგრამ მიუხედავად ამისა, ორალურად მიღებისას ტოქსიკურია (მაგ., ზოგიერთი სოკოს სახით) და თავის გვინშიც კი აღწევს. მცენარეული ნაწარმი ლობელინი ნიკოტინის მსგავსია. ამ ამინების დიდი ნაწილი თირკმლების მეშვეობით გამოიყოფა. შარდის შეკავების მომენტებზე შარდის შესამკურნელი ამინების კლირენსს.



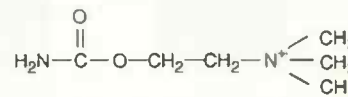
Acetylcholine



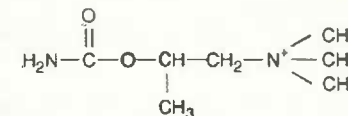
Methacholine
(acetyl-β-methylcholine)



Carbamic acid



Carbachol
(carbamoylcholine)



Bethanechol
(carbamoyl-β-methylcholine)

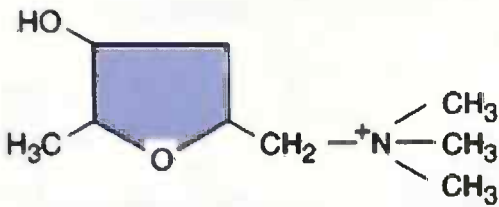
სურათი 7-2.

ქოლინის ოთხი ეთერისა და კარბამის შეყვანის მოლეკულური სტრუქტურა. აცეტილქოლინი არის ქოლინისა და ქმარმეფას ეთერი, მეტაქოლინი კი ბეგა-მეთილქოლინისა და ქმარმეფას ეთერია. კარბაქოლი და ბეთანექოლი არიან იმავე ალკალიდების კარბამის შეყვანის ეთერები.

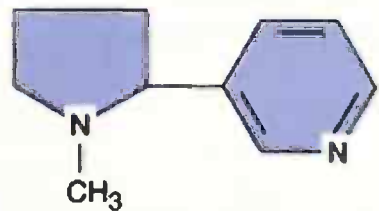
ფარმაკოდინამიკა

მოქმედების მექანიზმი

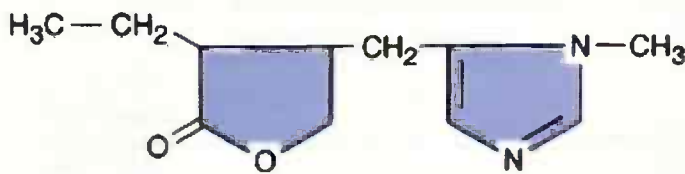
პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივება ცვლის ორგანიზმში ფუნქციას ორი ძირითადი მექანიზმით. პირველი, პარასიმპათიკური ნერვებიდან გამოყოფილი აცეტილქოლინი ააქტივებს ეფექტორულ უჯრედებზე არსებულ მუსკარინულ რეცეპტორებს და პირდაპირი ზემოქმედებით ცვლის ორგანოს ფუნქციას. მეორე, პარასიმპათიკური ნერვებიდან გამოსეპტული აცეტილქოლინი ურიდირიქმედებს ნერვულ დაბოლოებებზე არსებულ მუსკარინულ რეცეპტორებთან და თრგუნავს მათი მიერ ნეიროტრანსმიტერების გამოყოფას. ამ მექანიზმით, აცეტილქოლინის გამოსეპტული და მოციკულირე მუსკარინული ავანისტები არაპირდაპირი გზით ცვლიან ორგანოში ფუნქციას, ახდენენ რა პარასიმპათიკური და სიმპათიკური

ACTION CHIEFLY
MUSCARINIC

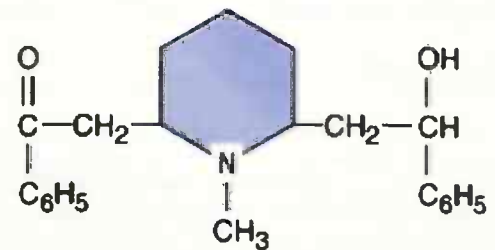
Muscarine

ACTION CHIEFLY
NICOTINIC

Nicotine



Pilocarpine



Lobeline

სურათი 1-ა. იოგინოზი ქოლინომიმეტიკური ალკალოიდის სტრუქტურა.

ნერვული სისტემის, და შესაძლოა აგრეთვე არა-ადრენერგული, არაქოლინერგული სისტემების (NANC), ეფექტების მოდულირებას. როგორც მე-9 თავში იყო განხილული, მუსკარინული რეცეპტორების ქეტიკები შესწავლილია მათი შეკავშირების უნარის მიხედვით და კლასიფიცირებულია. მუსკარინული რეცეპტორების გააქტივებისას ადგილი აქვს სხვადასხვა უჯრედულ ეფექტს, რომელთაგან ერთი ან რამდენიმე შეიძლება ასრულებდეს მუსკარინული პროცესებისათვის აუცილებელი მეორადი მესენჯერის ფუნქციას. ყველა მუსკარინული რეცეპტორი G-ცილასთან არის შეწყვილებული (იხ. თავი 2 და ცხრილი 7-1). მუსკარინულ აგონისტთან რეცეპტორის შეკავშირება ააქტივებს ინოზიტოლ გრიფოსფატს (IP_3) და დიაცილგლიცეროლის (DAG) კასკადს. ზოგიერთი მტკიცებულების მიხედვით, DAG-ის მეშვეობით იხსნება გლუვი კუნთის კალციუმის არხები, IP_3 კი ხელს უწყობს ენდოპლაზმური და სარკოპლაზმური რეტიკულუმებიდან კალციუმის გამონთავისუფლებას. მუსკარინული აგონისტები ზრდიან აგრეთვე უჯრედშიდა cGMP-ის კონცენტრაციას. მუსკარინული რეცეპტორების გააქტივება ზრდის გულის უჯრედების მემბრანებში კალიუმის შეღინებას და ამცირებს ამ პროცესის განვლილებას და გლუვი კუნთის უჯრედებში. ეს ეფექტი

განპირობებულია გააქტივებული G-ცილის უშუალო შეკავშირებით არხთან. ღა ბოლოს, ზოგიერთ ქსოვილის (მაგ., გულში, ნაწლავებში) მუსკარინული რეცეპტორების გააქტივება თრგუნავს ადენილილ ციკლაზას აქტივობას. უფრო მეტიც, მუსკარინული რეცეპტორები ასუსტებენ ადენილილ ციკლაზას გააქტივებას და ხელს უწყობენ cAMP-ს დონის ჰორმონალური მოდულირებას (მაგ., კაფილამინებით) გაზრდას. cAMP წარმოქმნაზე ეს მუსკარინული გემოქმედება ამცირებს ორგანიზმის საპასუხო ფიზიოლოგიურ რეაქციის მასშტაბირებელ პორმონებზე.

სამი ფაქტორის გამო ნიკოტინური რეცეპტორების გააქტივების მექანიზმი დეტალურად არის შესწავლილი: (1) ელექტრული თევზების ელექტრულ ორგანიზმებში რეცეპტორების ძალიან დიდი რაოდენობით არსებობის გამო; (2) ზოგიერთი გველის შხამის კომპონენტი ალფა-ბუტირილკოქსინი მჭიდროდ ემბს რეცეპტორს და იზოლირების პროცედურისთვის ადვილად მოსაწივს მარკერად გველისებზე; და (3) რეცეპტორის გააქტივება იწვევს მონაწილე უჯრედების ადვილად განსაზღვრად ელექტრულ და იონურ ცვლილებებს. კუნთის ქსოვილში არსებული ნიკოტინური რეცეპტორი წარმოადგენს ოთხი გიპის გლიკოპროტეინული სუბერთეულისაგან შემდგარ პენტამერს (ერთ-ერთი მოსიმიერი ორჯერ მეორდება), რომლის საერთო მოლეკულური წონა დაახლოებით 250000-ია (იხ. სურათი 2-9). ნეირონების ნიკოტინური რეცეპტორი მხოლოდ ალფა და ბეტა სუბერთეულებისაგან (იხ. ცხრილი 7-1) შედგება. თითოეულ სუბერთეულს ოთხი გრანსმემბრანული სეგმენტი გააჩნია. თითოეულ ალფა-სუბერთეულს აქვს რეცეპტორის ადგილი, რომელიც ნიკოტინური აგონისტით ოკუპაციის შემთხვევაში იწვევს ცილის კონფორმაციულ ცვლილებას (არხის გახსნას), რაც ნაგრეთისა და კალციუმის იონების კონცენტრაციის გრადიენტის მიმართულებით იოლად ლიფუნდირების საშუალებას აძლევს. აგონისტის მოლეკულის შეკავშირება ორი ალფა-სუბერთეულიდან მხოლოდ ერთ-ერთ რეცეპტორულ უბანთან უმნიშვნელოდ

ცხრილი 7-2. ქოლინის ეთერების თვისებები

ქოლინის ეთერი	ქოლინესთერაზას მეჩართ მგრძნობელობა	მუსკარინული მოქმედება	ნიკოტინური მოქმედება
აქტილქოლინის ქლორიდი	++++	+++	+++
მეთაქოლინის ქლორიდი	+	++++	არ გააჩნია
კარბაქოლინის ქლორიდი	უმნიშვნელო	++	+++
ბუთაქოლინის ქლორიდი	უმნიშვნელო	++	არ გააჩნია

გრდის არხის გახსნის შესაძლებლობას; აგონისგის ორივე რეცეპტორულ უბანთან ერთდროული შეკავშირება კი მნიშვნელოვნად გრდის არხის გახსნის ალბათობას. ნიკოტინური რეცეპტორის გააქტივება იწვევს ნერვული უჯრედის ან ნერვულ-თოვანი საბოლოო ფირფიტის მეტაბოლურ დეპოლარიზაციას.

აგონისგის მიერ ნიკოტინური რეცეპტორის სანგრძლივი დაკავება წვევს რეცეპტორულ რეაქციას; ანუ, პოსტგანგლიური ნივთიერების იმპულსების გადმოხროლას (განგლიური ეფექტი) და ჩონჩხის კენთი ღუნდება (ნერვულითოვანი საბოლოო ფირფიტის ეფექტი). გარდა ამისა, ნიკოტინური აგონისგის მუდმივი არსებობა ხელს უშლის პოსტსინაფსური მეტაბოლური ელექტრულ აღდგენას. ამრიგად, ვითარდება „დეპოლარიზაციული ბლოკადა“, რომელიც ხევა აგონისგით აღდგენას არ ექვემდებარება. როგორც ქვემოთაა აღნიშნული, ეს ეფექტი შეიძლება გამოიყენებულ იქნას კენთების დამბლის გამოსაწვევად.

ეფექტები ორბანოთა სისტემაზე

პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის სტიმულირების ეფექტებისა (იხ. ცხრილი 6-3) და მუსკარინული რეცეპტორების განაწილების ცოდნის საფუძველზე აღვიღია მუსკარინული ქოლინომიმეტიკური საშუალებების ორგანიზთა სისტემაზე გეგავლების ეფექტების წინასწარ განსაზღვრა. ტიპური ნივთიერების, აცეტილქოლინის, ეფექტები მოცემულია ცხრილში 7-3. ამის მსგავსად, აცეტილქოლინის განგლიების და ჩონჩხის კენთების საბოლოო ფირფიტის ფიზიოლოგიის მსხველით განსაზღვრება ნიკოტინური აგონისგების ეფექტების.

თვალი

კონსიუქტივურ პარკში მოთავსებული მუსკარინული აგონისგები იწვევენ ფერადი გარსის სფინქტერის გლუვი კენთის (მიოზი) და წამწამოვანი კენთის (აკომოდაციის სპაზმი) შეკუმშვას, რის შედეგადაც ფერადი გარსი მორდება წინა საკნის კუთხეს და წამწამოვანი კენთის ფუტებზე მდებარე გრადიკული ბადე იხსნება. ორივე ეფექტი ხელს უწყობს თვალის ნამის გამოღინებას წინა საკნის საღერნაო მლემის არხში.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე მუსკარინული აგონისგის უშუალო ეფექტია პერიფერიული სისხლძარღვების წინააღმდეგობის შემცირება და გულსისხლის სისხლის ცვლილებები. ცხრილში 7-3 ჩამოთვლილი პირდაპირი ეფექტები მოდიფიცირდება პომეოსტაგმური რეფლექსების მეშვეობით, რაც განხილულია თავეში 6 და ნახევრები სურათზე 6-7. აღამიანისათვის აცეტილქოლინის მინიმალური ეფექტური დოზის ენაში შეეყანა (მაგ., 20-50 მკგ/წი) იწვევს ვაზოდილაგაციას, რასაც მოჰყვება სისხლის არტერიულ წნევის შემცირება და ხშირად, გულსისხლის სისხლის რეფლექსური გაზრდა. აცეტილქოლინის უფრო დიდი დოზა იწვევს პიპოტენზიას, ბრადიკარდიასა და აგრიო-ვენტრიკული კენთის გამგარობის დაქვეითებას.

მუსკარინის მსგავსი ნივთიერებების (მუსკარინული სტიმულატორების) პირდაპირი მოქმედება გულზე მოიცავს: (1) კალიუმის ნაკადის გაზრდას (I_{KAC}) წინაგულების კენთიდან უჯრედში, აგრეთვე სინოატრიული და აგრიოვენტრიკული კენთების უჯრედებში; (2) კალიუმის ნაკადის (I_{K}) შეღინების შემცირებას გულის უჯრედებში; და (3) დიასტოლური დეპოლარიზაციის გამომწვევი პიპოპოლარიზებით აქტივირებული ნაკადის (I_p) შემცირებას. ყველა ეს მოქმედება M_2 ქოლინორეცეპტორებით არის მართავადი და მამართულია რითმის წამყვანის სიქარის შენელებისაკენ. ეფექტები (1) და (2) იწვევენ პიპოპოლარიზაციას და ამცირებენ წინაგულის უჯრედების კუმ-ვალობას. სავარაუდოდ, კარბაქოლი ვერ თრგუნავს სინოატრიული კენთის სიქარეს იმ ცხოველებში, რომელთაც შეტაციურად შეცვლილი M_2 რეცეპტორები აღენიშნება.

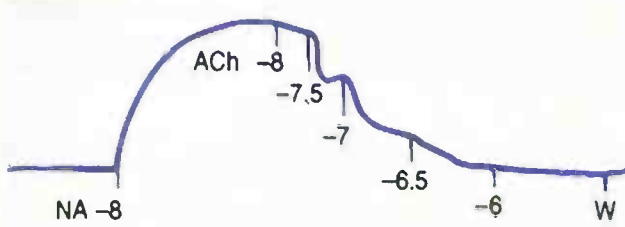
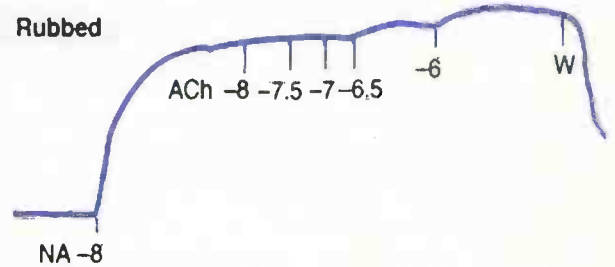
ცხრილი 7-3.

პირდაპირი მოქმედების ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებული საშუალებების ეფექტები. მხოლოდ პირდაპირი ეფექტებია მოცემული; შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს აგრეთვე ამ პირდაპირი ეფექტების საპასუხო პომეოსტაგმური რეაქციები (იხ. გექსტი).

ორბანო	საპასუხო რეაქცია
თვალი	
ფერადი გარსის სფინქტერი	შეკუმშვა (მიოზი)
წამწამოვანი კენთი	შეკუმშვა, მხედველობის ფოკუსირება ახლომდებარე საგანზე
გული	
სინოატრიული კენთი	გულისცემის სისხლის გამეფიება (უარყოფითი ქროსტოპული ეფექტი)
წინაგულები	კუმშვადობის დაქვეითება (უარყოფითი სინოატრიული ეფექტი). რეფლექტური პერიოდის შემცირება
აგრიოვენტრიკული კენთი	გამგარობის შენელება (უარყოფითი დროსტოპული ეფექტი). რეფლექტური პერიოდის გაზრდა.
პარკუჭები	კუმშვადობის უმნიშვნელო დაქვეითება
სისხლძარღვები	
არტერიები	დილაგაცია (EDRF-ის მეშვეობით) შეკუმშვა (მალაღი დოზის პირდაპირი ეფექტი)
ვენები	დილაგაცია (EDRF-ის მეშვეობით) შეკუმშვა (მალაღი დოზის პირდაპირი ეფექტი)
ფილტვები	
ბრონქული კენთები	შეკუმშვა (ბრონქოკონსტრიქცია)
ბრონქული ჯირკვლები	სტიმულირება
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	
პერიტალგია	გაზრდა
სფინქტერები	მოღუნება
ხეკრეცია	სტიმულირება
მარდის ბუმტი	
ღერგბორი	შეკუმშვა
სამკუნთა და სფინქტერი	მოღუნება
ჯირკვლები	
საოფლე, სანერწყვე, საცრემლე, ცხვირ-ხახის	ხეკრეცია

ეროპოლარიზებას და ამცირებენ წინაგულის უჯრედების კუმ-ვალობას. სავარაუდოდ, კარბაქოლი ვერ თრგუნავს სინოატრიული კენთის სიქარეს იმ ცხოველებში, რომელთაც შეტაციურად შეცვლილი M_2 რეცეპტორები აღენიშნება.

ხშირად, მუსკარინული აგონისგების პირდაპირი გეგავლით განპირობებული სინოატრიული სიქარისა და აგრიოვენტრიკული გამგარობის შენელებას წინააღმდეგობას უწყის არტერიული წნევის დაქვეითებით განპირობებული სიქარისკერ რეფლექსური იმპულსების გაძლიერება. ეს სიქარისკერ-პარასიმპათიკური გამაწონასწორებელი უთიეროქმედება საკმაოდ რიოული პროცესია სიქარისკერ გეგავლის მუსკარინული მოღ-ვლირების გამო, რაც სორეპისეფიის გამონთავისუფლების დათრგუნებასა და პოსტსინაფსურ უჯრედული ეფექტების მსუს-გებაში მდგომარეობს. პოსტგანგლიურ პარასიმპათიკურ ნერ-ვულ დაბოლოებებზე არსებული მუსკარინული რეცეპტორები

Unrubbed**Rubbed****სურათი 7-4.**

აცეტილქოლინის მიერ ენდოთელიუმის უჯრედის მუსკარინული რეცეპტორის გააქტივება გამოანთავისუფლებს ენდოთელიუმიდან გამოყოფილ რელაქსაციის ფაქტორს (აზოტის ოქსიდი) (EDRF [NO]), რომელიც იწვევს ნორეპინეფრინის ზეგავლენით შეკუმშული სისხლძარღვის გლუვი კუნთის მოღუნებას. ენდოთელიუმის მოცილებისას მისი წამოყვანის შედეგად ქრება ენდოთელიალური ეფექტი და ვლინდება შეკუმშვა, რაც განპირობებულია აცეტილქოლინის უშუალო ზემოქმედებით სისხლძარღვის გლუვი კუნთზე. (NA – ნორადრენალინი [ნორეპინეფრინი]; ACh – აცეტილქოლინი. ციფრებით აღნიშნულია მოცემულ დროში არსებული ლოგარითმული კონცენტრაციები.)

საშუალებას აძლევს სერველი დაბოლოებულიდან გამოთავისუფლებს აცეტილქოლინის დათრგუნოს საკუთარი სეკრეცია. ნეირონული მუსკარინული რეცეპტორები არ არიან აუცილებლად ერთი და იმავე ქვეჯგუფის, როგორც აქვს ადგილი აქვს ეფექტორულ უჯრედებში. ამიტომ, გულისცემის სიხშირეზე საბოლოო ეფექტი დამოკიდებულია გულსა და სისხლძარღვებში აგონისტის ადგილობრივი კონცენტრაციასა და რეგულაციური საპასუხო რეაქციის დონეზე.

პარაკეტების პარასიმპათიკური ინერვაცია, წინაგულბთან შედარებით, ბევრად უფრო ნაკლებად არის გამოხატული; პარაკეტების მუსკარინული რეცეპტორების გააქტივება, წინაგულბთან შედარებით, იწვევს გაცილებით ნაკლებ ფიზიოლოგიურ ეფექტებს. თუმცა, სიმპათიკური სტიმულირების ფონზე მუსკარინული აგონისტების ეფექტები პარაკეტების ფუნქციაზე საკმარისად აშკარად იკვეთება, რაც სიმპათიკური ეფექტების მუსკარინულ მოდულირებასთან არის დაკავშირებული (ე.წ. „ანტაგონიზმი“).

ინტაქტურ ორგანიზმში მუსკარინული აგონისტები იწვევენ მკვეთრ ეაზოლიდაციას. თუმცა, იზოლირებულ სისხლძარღვებზე ამ ნივთიერებების მოქმედების ადრეული კვლევების მიხედვით, გლუვი კუნთის შეკუმშვას ჰქონდა ადგილი. ამჟამად ცნობილია, რომ აცეტილქოლინი დაუზიანებელი ენდოთელიუმის არსებობის პირობებში იწვევს ეაზოლიდაციას (სურათი 7-4). ენდოთელიუმის უჯრედებიდან მუსკარინული აგონისტები ანთავისუფლებს ენდოთელიუმის რელაქსაციის ფაქტორს (EDRF), რომელიც გლუვი კუნთის მოღუნებას განაპირობებს. მთლიანობა შენარჩუნებული ენდოთელიუმის პირობებში მუსკარინული აგონისტები იწვევენ იზოლირებული სისხლძარღვების გაფართოებას, რასაც ადგილი აქვს ინტაქტურ ორგანიზმში. EDRF აზოტის ოქსიდი (NO). ეს ნივთიერება ააქტივებს გუანილილ ციკლაზს და ზრდის cGMP-ს დონეს გლუვი კუნთში, რაც რელაქსაციის მიზეზად გვევლინება (იხ. სურათი 12-2).

გულსისხლძარღვთა სისტემაზე ქოლისის ყველა ეთერი აცეტილქოლინის მსგავსად მოქმედებს. ძირითადი განსხვავება მდგომარეობს მოქმედების სიძლიერესა და ხანგრძლივობაში. მეთაქოლინი, კარბაქოლი და ბეთანიქოლი მდგრადი არიან აცეტილქოლინისტიმულაციის მიმართ, ამიტომ მათი დაბალი დოზებით ვენაში შეყვანა აცეტილქოლინის მსგავსი მოქმედება იწვევს აგრეთვე ამ სინთეზური ქოლისის ეთერების მოქმედება უფრო ხანგრძლივია. აცეტილქოლინის მოქმედების მსგავსია აგრეთვე ქოლინომიმეტიკური ბუნებრივი ალკალოიდებისა და მათი უმრავლესობის.

ლესი სინთეზური ანალოგის ეფექტები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე.

ქოლისურ ეთერებს შორის პილოკარპინი საინტერესო გამოჩენილია. ვენაში შეყვანის შემთხვევაში (ექსპერიმენტულ ცდამი) მან შეიძლება გამოიწვიოს პიპერტენზია, თაქადიკრეცია ხანმოკლე პიპერტენზიური რეაქციის შემდეგ. ხანგრძლივი პიპერტენზიული ეფექტი შეიძლება ახსნილი იქნას სიმპათიკური განგლიური იმპულსაციით, რაც პოსტგანგლიური უჯრედული მემბრანის M_1 რეცეპტორების გააქტივებასთან, K^+ არხების დახურვასა და ნილი ამცხვები (დეპოლარიზაციის) პოსტსინაფური პოტენციალების აღქმასთან არის დაკავშირებული. ანტიმუსკარინული საშუალება აგროპინი იწვევს როგორც ამ მოქმედების, ისე პიპერტენზიური ეფექტის დათრგუნვას.

სახუნთო სისტემა

მუსკარინული აგონისტები იწვევენ ბრონქული ხის გლუვი კუნთების შეკუმშვას. გარდა ამისა, ისინი ასტიმულირებენ გრაქიობრონქული ლორწოვანის ჯირკვლების სეკრეციას. ეფექტების ამ კომბინაციამ ზოგჯერ შეიძლება არასასურველი სიმპტომების გამოვლენა გამოიწვიოს, განსაკუთრებით ასთმის მქონე პაციენტებში.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი

მუსკარინული აგონისტები იწვევენ ნაწლავების სეკრეტორული და მოტორული აქტივობის, პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის აგზნების მსგავს, გაზრდას. ძლიერია მათი გავლენა სანერწყვე და კუჭის ჯირკვლებზე, უფრო ნაკლები პანკრეასისა და წვრილი ნაწლავების ჯირკვლებზე. პერიტალგია იშვიათად ნაწლავების მთელ სიგრძეზე, სფინქტერების უმრავლესობა ღუნდება. ამ ორგანოთა სისტემის შეკუმშვის გაძლიერება მოიცავს გლუვი კუნთების უჯრედების მემბრანების დეპოლარიზაციას და კალციუმის შეღწევის გაზრდას. მუგანტურ თაგვებში, რომელთაც არ გააჩნიათ M_2 და M_3 რეცეპტორები, მუსკარინული აგონისტები არ იწვევენ თიქოს ნაწლავის შეკუმშვას. M_3 რეცეპტორი საჭიროა გლუვი კუნთის შეკუმშვის პირდაპირი გააქტივებისათვის, ხოლო M_2 რეცეპტორი ამცირებს cAMP-ს წარმოქმნას და სიმპათომიმეტიკური საშუალებებით გამოწვეულ მოღუნებას.

შარდ-სახეობის სისტემა

მუცკარინული აგონისტები იწვევენ შარდის ბუშტის ღერე-გორი კუნთის შეკუმშვას და სამკურნალო და სფინქტერიული კუნთების მოღუნებას, რაც ხელს უწყობს შარდის პროცესს. M_2 და M_3 ქოლინორეცეპტორები შარდის ბუშტში იწვევს უწყვეტ ახორციელებს, რასაც ნაწლავის გლუვ კუნთში. მუცკარინული აგონისტების მიმართ აღდგომის სამედიკალიზაციო დაბალი მგრძნობელობით ხასიათდება.

სხედასხვა სერეგორული ჯირკვლები

მუცკარინული აგონისტები აძლიერებენ თერმორეგულაციული სარეგულაციო, აგრეთვე სარეგულაციო და ცხვირ-სახის ჯირკვლების სეკრეციას.

ცენტრალური ნერვული სისტემა

ცნს-ში უხვდებით როგორც მუცკარინულ, ასევე ნიკოტინურ რეცეპტორებს. ამასთანავე, თავის გვინი განსაკუთრებით მდინარია მუცკარინული უბნებით, ხოლო გერეგის გვინი კი უბინარგულ ნიკოტინურ უბნებს შეიცავს. ამ რეცეპტორების უმთავრესი როლი 21-ე თავშია განხილულია.

ცნს-ში მუცკარინული რეცეპტორების უწყვეტი დადასტურებული იქნა ექსპერიმენტულად რეცეპტორების არმქონე (ნიკოტინურ) თავგებებზე. პომოზიტოგურად მუცკარინული M_2 რეცეპტორების მქონე თავგებებში სინთეზური მუცკარინული აგონისტი, ოქსოტრეგომორინი, ვერ ავლენდა თავის გემოქმედებას ცნს-ზე (გრემორი, პომოზიტოგურად და ანტინოციეპტიური მოქმედება). M_3 რეცეპტორების (განსაკუთრებით პიპოთილამფის) არმქონე ცხოველებში აღინიშნებდა მალის დაქვეითება და სხეულის ცხიმოვანი მასის შემცირება. M_1 რეცეპტორების გამოთიშვა იძლეოდა სხედასხვა ცელილებს პერიფერულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში: M_1 მუცკარინული თავგებებში ოქსოტრეგომორინი ევლარ თრეგუნადა M ნაკალს სიმპათიკურ განგლიებში, ხოლო M_2 მუცკარინული თავგებებში კი პილოკარპინი აღარ იწვევდა ეპილეფსიურ გულყრებს.

მიუხედავად იმისა, რომ თავის გვინში ნიკოტინური რეცეპტორების რაოდენობა, მუცკარინულ რეცეპტორებთან შედარებით, მცირეა, ნიკოტინისა და ლობელის (იხ. სურათი 7-3) მნიშვნელოვანი ეფექტები გააჩნიათ გვინის ღეროსა და ქერქზე. ამ ეფექტებთან ეფექტურ კარგადაა ცნობილი თამბაქოს შესუნთქვით კეპალიდან შეწოვილი ნიკოტინის მსუბუქი ამგზნები გემოქმედება. მაღალი კონცენტრაციით, ნიკოტინი იწვევს გრემორს, ლებინებას და სუნთქვის ცენტრის აგზნებას. ნიკოტინის კიდევ უფრო მაღალი დოზა იწვევს კრუნჩხვებს, რომელიც ფატალური კომით შეიძლება დასრულდეს. ნიკოტინის ინსექტიციდულ (მწერების საწინააღმდეგო საშუალებად) გამოყენება ეფუძნება ცნს-ზე მის ლეგალურ გეგავლენასა და მისი ადვილად შეწოვის უნარს.

პერიფერული ნერვული სისტემა

ნიკოტინის სინაფური მოქმედების მნიშვნელოვანი აღვითი ავტონომური განგლია. სურათზე 7-3 მოცემული ნიკოტინის მსგავსი ნივთიერებები იწვევენ ამ ნიკოტინური რეცეპტორების ძლიერ აგზნებას და პოსტგანგლიურ ნეირონებში მოქმედების პოტენციალების წარმოქმნას (იხ. სურათი 6-8). თვითონ ნიკოტინი წინააღმდეგობას უწევს შარდის ბუშტის ნეირონების ნიკოტინური რეცეპტორების მიმართ უფრო მეტად აფინურია. იგი ერთნაირად მოქმედებს როგორც პარასიმპათიკურ, ისე სიმპათიკურ განგლიებზე. ამიტომ, მასზე საწყისი რეაქცია წააგავს პარასიმპათიკური და სიმპათიკური ნერვული სისტემის ერთდროულ იმპულსაციას. გულ-სისხლძარღვო სისტემაზე ნიკოტინის ეფექტი უბინარგულად სიმპათიკურია. ნიკოტინის პარენკრული

ინექციისას ვითარდება შესაძინევი პიპერგენზია; სიმპათიკური გაქცეობა მონაცემებს ციოშილი ნერვის იმპულსებით გამოწვეულ ბრადიკარდიასთან. კეპ-ნაწლავისა და სამარდუ სისტემაზე ეფექტი უბინარგულად პარასიმპათიკურია: ხშირად აღინიშნება გულსრევა, ლებინება და შარდვა. ხანგრძლივი გემოქმედება იწვევს განგლიების ღეროვარბიაციულ ბლოკადას.

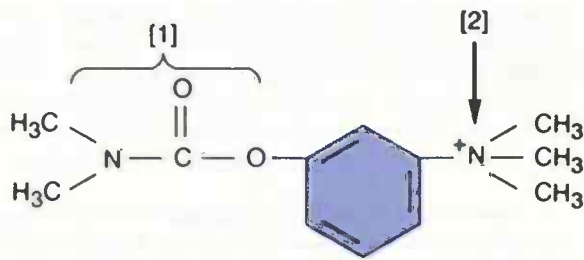
ნეირონული ნიკოტინური რეცეპტორები (ქემორეცეპტორები) ლოკალიზებული არიან სენსორულ ნერვულ დაბოლოებებზე. განსაკუთრებით კორონარული არტერიების, აგრეთვე კოროტიდული და აორტული სხეულების აფერენტულ ნერვებზე და აორტული სხეულების გორგლოვან უკრებებში. ნიკოტინური აგონისტებით ამ ნერვული დაბოლოებების რეცეპტორების აგზნება და მუცკარინული აგონისტებით გორგლოვანი უკრებების მუცკარინული რეცეპტორების გააქტივება იწვევს რიულ შედუღარულ (მოვრძო გვინისეულ) რეაქციებს, სუნთქვის დარღვევითა და ციოშილი ნერვის გააქტივებით.

ნერე-კუნთოვანი შეერთების ადგილები

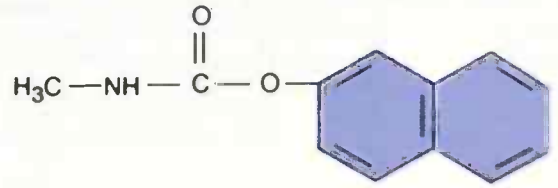
ნერე-კუნთოვანი საბოლოო ფირფიტის აპარატზე ლოკალიზებული ნიკოტინური რეცეპტორები ჰეგანან ავტონომური ნერვული განგლიების რეცეპტორებს, თუმცა მათი იდენტური არ არიან (იხ. ცხრილი 7-1). ნიკოტინური რეცეპტორის ორივე გიპი რეაგირებს აცეტილქოლისა და ნიკოტინზე (თუმცა, როგორც განხილულია მე-8 თავში, ნიკოტინური ბლოკატორების მიმართ სტრუქტურული მოთხოვნებით ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდებიან). ნიკოტინური აგონისტის უშუალო გეგავლენის შედეგად (თინტოფორები ან ინტრა-არტერიული ინექცია) ადვილი აქვს საბოლოო ფირფიტის დაჯოვინებულ ღეროვარბიაციას, რაც ნაგრევისა და კალიუმის იონების განგლიალობის გაზრდით არის განპირობებული. საბოლოო ფირფიტის ღეროვარბიაციის სინქრონიზაციის მიხედვით, შეკუმშვის რეაქცია მერეკობს დამოუკიდებელი მოგორული ერთეულების უწყვეტი ფასიკულაციებიდან – მთელი კუნთის ძლიერ შეკუმშვამდე. მაღეპოლარიზებული, ნიკოტინის მსგავსი ნივთიერებები, რომლებიც სწრაფად არ პიდროლიზდებიან (მაგ., თვითონ ნიკოტინი), იწვევენ ღეროვარბიაციული ბლოკადის სწრაფ განვითარებას, რომელიც რეპოლარიზების შესდეგ კი შენარუნებულია (განხილულია მე-8 და 27-ე თავებში). წინასხის კუნთების შემთხვევაში ეს ბლოკი მსუბუქი დაძლის სახით ელენდება.

პრაპირაპირი ქოლინომიმეტიკური საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

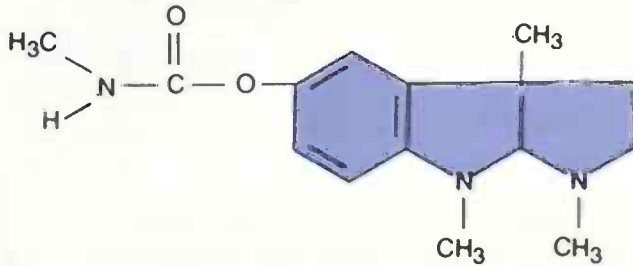
ავტონომური და სიმპათური მოგორული ნერვებიდან გაბონთავისუფლებული აცეტილქოლისი მოქმედება მოლეკულის ფერმენტული პიდროლიზით მიაგრდება. პიდროლიზი ფერმენტ აცეტილქოლისესთერაზას მეშვეობით ხორციელდება, რომელიც მაღალი კონცენტრაციით არის ქოლსინერგულ სინაფებში. არაპირდაპირი მოქმედების ქოლსინომიმეტიკური საშუალებები მოქმედებენ ამ ფერმენტის აქტიურ უბანზე, თუმცა ზოგიერთ მათგანს ნიკოტინურ რეცეპტორებზე პირდაპირი მოქმედებაც ახასიათებს. ჯგუფის სხედასხვა წარმომადგენელი ერთმანეთისაგან ძირითადად ქიმიურად და ფარმაკოკინეტიკურად განსხვავდება, მათი ფარმაკოდინამიკური თვისებები კი თითქმის იდენტურია.



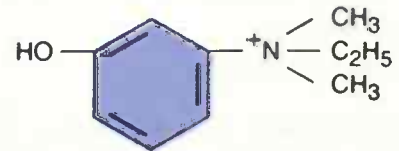
Neostigmine



Carbaryl



Physostigmine



Edrophonium

სურათი 7-5.

ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები. ნეოსტიგმინი ქიურების გიპიური მაგალითია და შედგება კარბამის მკაფისა ([1]) და მეოთხეული ამონიუმის ჯგუფის შემცველი ფენოლისაგან ([2]). ბუნებრივი კარბამაგი ფიზოსტიგმინი მესამეული ამინია. ედროფონიუმი ეთერი არ არის. მაგრამ ებმის ფერმენტის აქტიურ უბანს.

ქიმიური აგებულება და ფარმაკოკინეტიკა

სტრუქტურა

ქოლინესთერაზას მაინჰიბიტორები საშუალებები სამ ქიმიურ ჯგუფად იყოფა: (1) მეოთხეული ამონიუმის ჯგუფის შემცველი მარტივი ალკოჰოლები, მაგ., ედროფონიუმი; (2) ალკოჰოლების კარბამის მკაფის ეთერები, რომელთაც აქვთ მეოთხეული ან მესამეული ამონიუმის ჯგუფები (კარბამაგები, მაგ., ნეოსტიგმინი); და (3) ფოსფორმკაფის ორგანული ნაწარმები (ორგანოფოსფატები, მაგ., ექოთიოფატი). პირველი ორი ჯგუფის მაგალითები მოცემულია სურათზე 7-5. მედიცინაში გამოიყენებული სინთეზური, მეოთხეული ამონიუმის შემცველი ნივთიერებებია ედროფონიუმი, ნეოსტიგმინი და პირილიპტიგმინი. კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება აგრეთვე ცხიმში კარგად ხსნადი ბუნებრივი მესამეული ამინი ფიზოსტიგმინი (ებერინი). მწერების საწინააღმდეგო (ინსექტიციდების) კარბამაგური საშუალებები, ცხიმში მაღალი ხსნადობის გამო, სწრაფად აბსორბირდებიან და ადვილად აღწევენ მწერის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. კარბარილი ამ დიდი ჯგუფის გიპიური წარმომადგენელია.

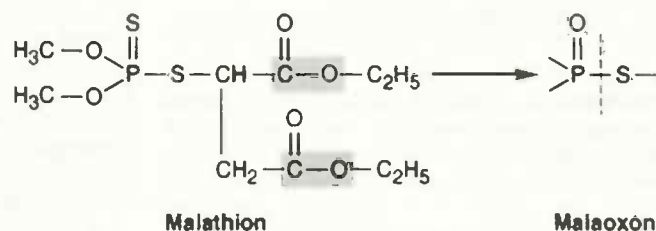
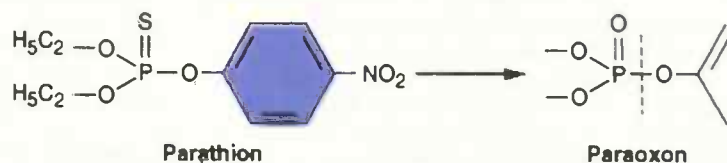
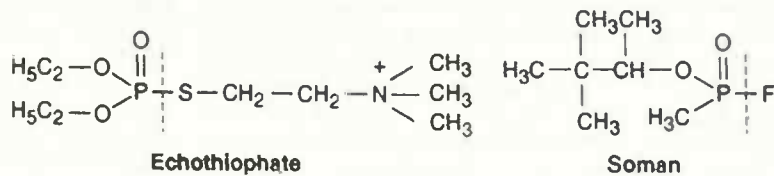
50000 ორგანოფოსფატური ნივთიერებიდან რამოლენიმე ნაჩვენებია სურათზე 7-6. მრავალი ორგანოფოსფატი (ექოთიოფატი გამონაკლისის წარმოადგენს) ცხიმში კარგად ხსნადი სითხეებია. თიოქოლინის ნაწარმი ექოთიოფატი კლინიკურად საინტერესოა, რადგან ის ინარჩუნებს სხვა ორგანოფოსფატების მოქმედებას ძალიან ხანგრძლივად, მაგრამ მათთან შედარებით წყალხსნარებში უფრო სტაბილურია. ზომანი ძალიან ძლიერი „ნერვული აირია“. თიოფოსფატური პროქამლები პარათიონი და მალათიონი არ არიან აქტიურნი, მაგრამ ცხოველებსა და მცენარეებში ისინი გარდაიქმნიან ფოსფატურ ნაწარმებად, ამიტომ ინსექტიციდების სახით გამოიყენებიან.

აბსორბცია, ბანაწილება და მეტაბოლიზმი

მეოთხეული კარბამაგების აბსორბცია კონიუქტივადან, კანიდან და ფილგვებიდან მწირია. რადგან მუდმივი მუხგის გამო ისინი ცხიმში შედარებით უხსნადი არიან. ამრიგად, ორალურად მიღებისას მათი გაცილებით მაღალი ლოპება საჭირო, ეიდრე პარენტერულად გამოიყენებისას. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მათი განაწილება უმნიშვნელოა. ამისაგან განსხვავებით, შეყვანის ნებისმიერი ადგილიდან ფიზოსტიგმინი კარგად შეიწოვება და შეიძლება მისი თვალში ადვილობრივად გამოიყენება (იხ. ცხრილი 7-4). ის ნაწილდება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და პოლარულ მეოთხეულ კარბამაგებთან შედარებით გაცილებით უფრო გოქსიკურია. წყალხსნარებში კარბამაგები შედარებით სტაბილური არიან, მაგრამ ორგანიზმში ისინი ისევე მეტაბოლიზდებიან ორგანიზმის არასპეციფიკური ესთერაზებით, როგორც ქოლინესთერაზით. თუქცა, ალასიშნა-ვია, რომ მათი ეფექტის ხანგრძლივობა უფრო მეტად ისინი-ტორ-ფერმენტული კომპლექსის სტაბილურობაზე დამოკიდებული (იხ. მოქმედების მექანიზმი, ქვემოთ), და არა მეტაბოლიზმა ან ექსკრეციაზე.

ორგანოფოსფატური ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები (ექოთიოფატის გარდა) კარგად შეიწოვებიან კანიდან, ფილგვებიდან, ნაწლავებიდან და კონიუქტივიდან, ამიტომ მათი გამოყენება სამიშია ადამიანებში. თუქცა ისინი ეფექტურ ინსექტიციდებად გვექვლინებიან. კარბამაგებთან შედარებით, ისინი წყალში გახსნისას შედარებით არაგაბილურნი არიან და ამიტომ გარემოში მათი ნახევარდაშლის პერიოდი შეზღუდულია (ინსექტიციდების სხვა ძირითად კლასებთან, ჰალოგენირებულ ნახშირწყალბადებთან, მაგ. DDT-სთან შედარებით). ექოთიოფატი ძლიერ პოლარულია და სხვა ორგანოფოსფატებთან შედარებით უფრო სტაბილურია.

ოფთალმოლოგიურად გამოიყენებულ წყალხსნარში ის კეირების მანძილზე ინარჩუნებს აქტიუობას.



სურათი 7-6.

ზოგიერთი ორგანოფოსფატური ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორის სტრუქტურა. წყვეტილი საზით ნაჩვენებია კავშირი, რომელიც ფერმენტთან შეკავშირებისას პიდროლიზდება. მალათიონის მოლეკულაში ჩრდილით გამოყოფილი ეთერული ბმები ძუძუმწოვრებსა და ფრინველებში მოლეკულის დეტოქსიფიკაციის ადგილებს წარმოადგენს.

თიოფოსფატური ინსექტიციდები (პარათიონი, მალათიონი და მსგავსი ნაერთები) საკმაოდ კარგად იხსნებიან ცხიმში და შეეკანის ნებისმიერი ადგილიდან სწრაფად იწოვებიან. აქტიუბის შესაძენად ისინი უნდა გარდაიქმნენ ქანგბადის ანალოგად (სურათი 7-6), ეს პროცესი მიმდინარეობს როგორც მწერებში, ისე ხერხემლიანებში. მალათიონი და რამდენიმე სხვა ორგანოფოსფატური ინსექტიციდი არააქტიურ პროდუქტებად სხვა გზებითაც სწრაფად შეტარდებიან, ამიტომ ფრინველებსა და ძუძუმწოვრებში ხდება მათი ინაქტივაცია, მწერებში კი ამას ადგილი არ აქვს; ეს ნივთიერებები საკმაოდ უსაფრთხოა ადამიანებისათვის, ამიტომ სამოვადოებისათვის ხელმისაწვდომია. სამწუხაროდ, თევზებს არა აქვთ მალათიონის დეტოქსიფიკაციის უნარი, ამიტომ წყალსაცავებში, ან მათ მახლობლად, ამ ნივთიერების ჭარბი გამოყენებისას თევზების მნიშვნელოვანი რაოდენობა იღუპება. პარათიონის დეტოქსიფიკაცია ხერხემლიანებში მარტივად არ ხდება; ამრიგად, ადამიანებისთვის და მინაური ცხოველებისთვის ის უფრო საშიშია, ვიდრე მალათიონი, ამიტომ იგი თავისუფალი გამოყენებისათვის ხელმისაწვდომი არ არის.

ექსოთიოფატის გარდა, ყველა ორგანოფოსფატური ნივთიერება კარგად ნაწილდება სხეულის ყველა უბანში, მათ შორის ცნს-შიც. ამიტომ ცნს-ზე ტოქსიკური ზემოქმედება ამ ნივთიერებებით მოწამელის მნიშვნელოვანი კომპონენტია.

ფარმაკოდინამიკა

მოქმედების მექანიზმი

ანტიქოლინესთერაზული საშუალებების პირველად სამიზნეს ფერმენტი აცეტილქოლინესთერაზა წარმოადგენს. თუმცა ისინი ასევე თრგუნავენ ბუტირილქოლინესთერაზასაც. აცეტილქოლინესთერაზა ძლიერ აქტიური ფერმენტია. პირველ კატალიზურ საფეხურზე აცეტილქოლინი ებმის ფერმენტის აქტიურ უბანს და პიდროლიზდება ქოლინისა და აცეტილარბუ-ლი ფერმენტის წარმოქმნით. მეორე საფეხურზე წვლის დამ-

აგებით (პიდრაცია) აცეტილფერმენტის კოვალენტური ბმა იხსნება. მთლიანად ეს პროცესი დაახლოებით 150 მილიწამის განმავლობაში მიმდინარეობს.

აცეტილქოლინესთერაზას ყველა ინჰიბიტორი, თრგუნავს რა აცეტილქოლინესთერაზას, ზრდის ქოლინორეცეპტორებთან ენდოგენური აცეტილქოლინის კონცენტრაციას. თუმცა, ფერმენტთან ურთიერთქმედების მოლეკულური დეტალური მექანიზმები ზემოთ აღწერილ სამ სხვადასხვა ქიმიურ ქვეჯგუფს განსხვავებული აქვს.

პირველი ჯგუფი, რომლის ძირითადი წარმომადგენელი ედროფონიუმია, მეოთხეული ალკოჰოლებისაგან შედგება. ეს ნივთიერებები შექცევადი ელექტროსტატიკური და წყალბადური ბმებით უკავშირდებიან აქტიურ უბანებს. რითიც შეუძლებელს ხდის ფერმენტთან აცეტილქოლინის შეკავშირებას. ფერმენტ-ინჰიბიტორის კომპლექსი არ წარმოადგენს კოვალენტურ ბმას და შესაბამისად ხანგრძლივი არ არის (დაახლოებით 2-10 წუთის ფარგლებში). მეორე ჯგუფი მოიცავს კარბამატულ ეთერებს, მაგ., ნეოსტიგმინსა და ფიზოსტიგმინს. ეს ნივთიერებები ექვემდებარებიან ორ საფეხურიან პიდროლიზს. რომელიც აცეტილქოლინის პიდროლიზის მსგავსი პროცესია. თუმცა კარბამოლირებულ ფერმენტის კოვალენტური ბმა გაცილებით უფრო მდგრადია მეორე პროცესის (პიდრაციის) მიმართ. შესაბამისად, ეს საფეხური გახანგრძლივებულია (დაახლოებით 30 წუთიდან 6 საათამდე). მესამე ჯგუფი შედგება ორგანოფოსფატებისაგან. ეს ნივთიერებებიც განიცდიან ფერმენტთან საწყის შეკავშირებას შეძლები პიდროლიზით. რის გამოც აქტიური ფოსფორილირებული უბნები წარმოიქმნება. კოვალენტური ფოსფორილირებული ბმა ძლიერ სტაბილურია და წყლით ძალიან ნელა პიდროლიზდება (ასეულობით საათის განმავლობაში). თავდაპირველი შეკავშირებისას-პიდროლიზის საფეხურის შემდეგ, მიმდინარეობს პროცესი. რაც ინჰიბიტორის ერთ-ერთი ქანგბად-ფოსფორული ბმის გასლეხას მდგრადობას. ამ პროცესს ფოსფორილირებული ფერმენტული კომპლექსის დაბერება ეწოდება და მის შედეგად ფოსფორ-ფერმენტის კავშირი კდვე უფრო ძლიერდება. სხვადასხვა ორგანოფოსფატურ ნაერთს

დაბერების განსხვავებული სინქარე ახასიათებს. დაბერების პროცესის დაწყებამდე ძლიერი ნუკლეოფილის, პრაზიდოქსიმის, მიღება იწვევს ფოსფორ-ფერმენტის კაქშირის გახლეჩას, ამიტომ ორგანოფოსფატური ინსექციციდებით მოწამელისას „ქოლინესთერაზის რეგენერატორის“ პრაზიდოქსიმის გამოყენება რეკომენდებული (იხ. თავი 8). დაბერების პროცესის დაწყების შემდეგ ფერმენტი-ინჰიბიტორის კომპლექსი კიდევ უფრო სტაბილური და ძნელად გასახლეჩი ხდება (ოქსიმური რეგენერატორებითაც კი).

ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორების მოქმედების ხანგრძლივობებს შორის არსებული მნიშვნელოვანი განსხვავებების გამო, ზოგჯერ ორგანოფოსფატურებს „შეუქცევად“ ინჰიბიტორებს უწოდებენ, ხოლო ედროფონიუმსა და კარბიმატებს კი „შექცევადებს“. მართალია ეს გერმინები ხშირად გამოიყენება, მაგრამ ამ სამი ჯგუფის მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები ამგვარ გამარტივებულ განმარტებაში არ აისახება.

ორბანოთა სისტემაზე მოქმედება

ქოლინესთერაზის მაინჰიბიტორები საშუალებების ფარმაკოლოგიური მოქმედება ყველაზე მეტად ელანდება გულ-სისხლძარღვითა და კუჭ-ნაწლავის სისტემებზე, თეალსა და ჩონჩხის კუნთების ნერვ-კუნთოვანი შეერთების ადგილებზე. რამდენადაც მათი პირველადი მოქმედება ენდოგენური აცეტილქოლინის მოქმედების გაძლიერებაა, მათი ეფექტები პირდაპირი მოქმედების ქოლინომიმეტიკური ავონისგების მსგავსია (მაგრამ ყოველთვის არ არის იდენტური).

ენგრალური ნერვული სისტემა

ცხიმში ხსნადი ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორების დაბალი კონცენტრაცია იწვევს ელექტროენცეფალოგრამის აქტიუობის დიფუზურ გაძლიერებას და სუბიექტური განგამის მდგომარეობას. უფრო მაღალი კონცენტრაციით კი ისინი იწვევენ გენერალურ კრუნჩხვებს, რომელიც შეიძლება დასრულდეს კომით ან სუნთქვის გაჩერებით.

თეალი, სასუნთქი სისტემა, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი, საშარდე სისტემა

ეს ორგანოთა სისტემები კარგად ინერვირდებიან პარასიმპათიკური ნერვული სისტემით. ამიტომ ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორების ეფექტები ხარისხობრივად პირდაპირი მოქმედების ქოლინომიმეტიკური საშუალებების მსგავსია (იხ. ცხრილი 7-3).

გულ-სისხლძარღვითა სისტემა

ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებს შეუძლიათ გულის მაინერვირებული როგორც სიმპათიკური, ისე პარასიმპათიკური განვლიების აქტიუობის გაზრდა, აგრეთვე ქოლინერგული ინერვირების მქონე ნეიროეფექტორული უჯრედების (გულისა და სისხლძარღვითა გლუვი კუნთის) აცეტილქოლინური რეცეპტორების გააქტივება.

გულში პერიფერული ნერვული სისტემის პარასიმპათიკური ნაწილი დომინირებს. ამრიგად, ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორების (ედროფონიუმი, ფიზოსტიგმინი ან ნეოსტიგმინი) მოქმედება გულზე ემსგავსება ციომილი ნერვის გააქტივების ეფექტებს. ელანდება უარყოფითი ქრონოტროპული, დრომტროპული და სინოტროპული ეფექტები, ხოლო გულის წუთმოცულობა კი მცირდება, რის ძირითადი ბრალიცარდაა. წინაგულების (გარკვეულწილად პარკეტებისა) კუმშვადობის დაქვეითება გვევლინება.

პარკეტების კუმშვადობის დაქვეითება ნორეპინეფრინის გამოთეათისუფლების პრესინაფურ ღონებე ინჰიბიტორებისა და პოსტსინაფური უჯრედული სიმპათიკური ეფექტების დათრგუნვის შედეგია.

პირდაპირი მოქმედების მუხკარინულ ნიეთიერებეთან შედარებით, ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები ნაკლებად მოქმედებენ სისხლძარღვების გლუვი კუნთებსა და არტერიულ წნეეზე. რადგან არაპირდაპირი მოქმედების საშუალებები ცუდიან მხოლოდ იმ სისხლძარღვების ტონუსს, რომლებიც ქოლინერგული ნერვებით ინერვირდებიან, სისხლძარღვების ტონუსზე კი აისახება აუტონომიური ნერვული სისტემის როგორც პარასიმპათიკური, ისე სიმპათიკური ნაწილების გააქტივების ჯამური ეფექტი. გლუვი კუნთის ეფექტორულ ქსოვილზე ქოლინომიმეტიკური მოქმედება მისიმალურია, რადგან სისხლძარღვების კალაპოტის მხოლოდ მცირე ნაწილი იღებს ქოლინერგულ ინერვიაციას. სიმპათიკური განვლიების გააქტივებამ შეიძლება გაზარდოს სისხლძარღვების წინააღმდეგობა.

ამრიგად, გულ-სისხლძარღვითა სისტემაზე ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორების საშუალო დოზების ჯამური ეფექტები მოიცავს უმნიშვნელო ბრადიკარდიას, გულის წუთმოცულობის შემცირებას და არტერიული წნეეის უმნიშვნელო დაქვეითებას. მათი მაღალი (ტოქსური) დოზები კი უფრო მესამწნეე ბრადიკარდიასა (სევიათად, ტაქიკარდიას) და ჰიპოტენზიას განაპირობებენ.

ნერვკუნთოვანი შეერთების ადგილები

ჩონჩხის კუნთების ნერვ-კუნთოვანი შეერთებებზე ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებს მნიშვნელოვანი თერაპიული ეფექტები ახასიათებთ. მათი დაბალი (თერაპიული) კონცენტრაცია ახანგრძლივებს და უფრო ინტენსიურს ხდის ფიზიოლოგიურად გამონათეისუფლებული აცეტილქოლინის მოქმედებას, რაც იწვევს კუმშვადობის გაძლიერებას, განსაკუთრებით კი იმ კუნთებისა, რომლებიც კურარეს მსგავსი მორელაქსანტების მიერ ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის შეფერხების ან მთათენია გრავისის (*Myasthenia gravis*) შედეგად იყენის დასუსტებულნი. უფრო მაღალი კონცენტრაციით გამოყენებისას კი, აცეტილქოლინის დაგროვებამ შეიძლება გამოიწვიოს კუნთების ბოტკოების ფიბრილაცია. შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს აგრეთვე მოგორული ნეირონიების ანგიდრომულ იმპულსაციას, რაც გამოიწვევს მთლიანი მოგორული ერთეულის ფასიკულაციას. აცეტილქოლინესთერაზის მნიშვნელოვანი დათრგუნვის შედეგად ეითარდება ნერვ-კუნთოვანი დეპოლარიაციული ბლოკადა, რომელიც შესაძლოა გადაეიდეს არადეპოლარიზაციული ბლოკადის ფაზაში, როგორც ამას ადგილი აქვს სექვინილქოლინის გამოყენების შემთხვევაში (იხ. ცხრილი 27-2 და სურათი 27-7).

ქოლინესთერაზის ზოგიერთ მეოთხეული კარბამატული ინჰიბიტორი, მაგ., ნეოსტიგმინი, ნერვ-კუნთოვანი შეერთების ნიკოტინურ რეცეპტორებზე პირდაპირი ავონისგის მოქმედებასაც ავლენს, რაც ყვეეტურს ხდის მის გამოყენებას მთათენიის სამკურნალოდ.

ქოლინომიმეტიკური საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

ძირითადად, ქოლინომიმეტიკური საშუალებები კლინიკურად გამოიყენება თეალის (გლაუკომის, აკომოდაციური ეზოტროპია), კუჭ-ნაწლავისა და საშარდე სისტემების (პოსტოპერაციუ

ლი აგონია, ნეიროგენური შარდის ბუშტი). ნერე-კენიოვანი მეერთეების აღვილებისა (მიასიენია გრავის, კურარეთი გამოწვეული ნერეკენიოვანი დამბლა) და ძალზე იშვიათად, გულის (წინაგულოვანი ბოგიერთი არიოზია) დაავადებების დროს. ერთულ შემთხვევებში ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები აგროპინით ინტოქსიკაციის სამკურნალოდაც გამოიყენებიან. ქოლინესთერაზის ბოგიერთი ახალი ინჰიბიტორი ალცპამიერის დაავადების სამკურნალოდაც ინიშნება.

კლინიკური გამოყენება

თვალი

გლაუკომა არის დაავადება, რომელიც თვალშია წნევის მომაგებით ხასიათდება. მუხკარინული აგონისტები და ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები ამცირებენ ინტრაოკულურ წნევას, იწვევენ რა წამწამოვანი სხეულის მეკუმშვას, რითაც ხელს უწყობენ თვალშია წნევის გაბოლინების. ისინი შესაძლოა აგრეთვე თვალის წნევის სეკრეციის სისქარესაც ამცირებენ (იხ. სურათი 6-9). წარსულში, გლაუკომის სამკურნალო პირდაპირ აგონისტებს (პილოკარპინი, მეთაქოლინი, კარბაქოლი), ან ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებს (ფიზოსტიგმინი, დემეკარიუმი, ექოთიოფაგი, იზოფლუროფაგი) იყენებდნენ. ამჟამად, ქრონიკული გლაუკომის შემთხვევაში, ისინი ბეგა-ბლოკატორებისა და პიროსტაგლანდინის წარმოებულების აღგილობრივი ფორმაციეული ფორმებით არიან ჩანაყვლებული.

დახურულ კუთხოვანი მწვევე გლაუკომა სამედიცინო გადუდებული მდგომარეობაა. ხშირად, დასაწყისში მის მედიკამენტურ მკურნალობას მიმართავენ, მაგრამ ჩვეულებრივ, მუდმივი კორეგირებისათვის იგი ქირურგიულ ჩარევას საჭიროებს. ხშირად, საწყისი მკურნალობისათვის იყენებენ მუხკარინული პირდაპირი აგონისტისა და ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორის კომბინაციას (მაგ., პილოკარპინი და ფიზოსტიგმინი). თვალშია წნევის სტაბილიზაციისა და მხედლეობის დაკარგვის სამშრობების გავლის შემდეგ, პაციენტი მაკორეგირებელი ქირურგიული ჩარევისათვის (ირიდექტომიისათვის) მზადდება. ღია-კუთხოვანი, აგრეთვე მუორადი გლაუკომის ბოგიერთი ფორმა ქრონიკული დაავადებაა და გრადიული ქირურგიული კორექციის არ ექვემდებარება, თუმცა მათი მკურნალობაში ახალი ლაზერული ტექნოლოგიების გამოყენება წარმატებულად ითვლება. გლაუკომის მკურნალობის სხვა მეთოდები მე-10 თავშია აღწერილი (იხ. გლაუკომის მკურნალობა).

ბოგჯერ, მცირეწლოვან ბავშვებში ვხვდებით აკომოდაციურ ეზოტროპიას (პიპერმეტროპული აკომოდაციური დარღვევით განპირობებული სივლმე – სტრაბიზმი), რომლის სამკურნალოდაც ქოლინომიმეკური აგონისტები გამოიყენება. ისინი ინიშნებიან გლაუკომის შემთხვევაში რეკომენდებული, ან უფრო მეტი, დოზით.

კუჭ-ნაწლავისა და საშარდე სისტემები

პირდაპირი ან არაპირდაპირი მოქმედების მუხკარინული ქოლინომიმეკური საშუალებები ეფექტურნი არიან ობსტრუქციის გარეშე მიმდინარე გლუვი კუნთის აქტივობის დარღვევით განპირობებული კლინიკური მდგომარეობების დროს. ასეთი დაავადებების რიგის მთავრებია პოსტოპერატიული გავულოზა (ქირურგიული პროცედურის შემდგომი კუჭის ან მსხვილი ნაწლავის აგონია, ან დამბლა) და თანდაყოლილი მეგაკოლიონი. პოსტოპერატიულ ან მშობიარობის შემდგომ პერიოდში შესაძლოა აღვილი პქინდეს შარდის შეკეუბას. იგივე სიმპტომი ელსდება ზურგის გვინის დაზიანებისა თუ დაავადების დროს

(ნეიროგენური შარდის ბუშტი). რეფლექს ეზოფაგიტის მქონე პაციენტებში, საყლაპავის ქვემო სფინქტერის ტონუსის გაზრდის მიზნით, ბოგჯერ მიმართავენ ქოლინომიმეკური საშუალებების გამოყენებას. ამ დაავადებების სამკურნალოდ ქოლინის ეთერებიდან ყველაზე ხშირად ბეთანექოლი ინიშნება. კუჭ-ნაწლავის პრობლემების დროს, ჩვეულებრივ იგი ორალურად მიიღება, დოზით 10-25 მგ 3-4-ჯერ დღეში. შარდის შეკეუბის შემთხვევაში ბეთანექოლი კანქვეშ შეჰყავთ, დოზით 5 მგ. საჭიროების შემთხვევაში, 30 წუთის შემდეგ დასამეგებია დოზის გამოცრება. ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებიდან ყველაზე ხშირად ამ მიზნით ნეოსტიგმინი გამოიყენება. ნაწლავების დამბლით განპირობებული გავულობის, ან შარდის ბუშტის აგონიის დროს ნეოსტიგმინი შეჰყავთ კანქვეშ. დოზით 0.5 – 1 მგ, თუ პაციენტს შეუძლია წამლის ორალურად მიღება, მაშინ ნეოსტიგმინი გაბლუგის სახით გამოიყენება, დოზით 15 მგ. ნებისმიერ სიტუაციაში, ქოლინომიმეკური საშუალების გამოყენებამდე აუცილებელია სანაიურის მქქანიკური ობსტრუქციის გამორიცხვა, რადგან ამ შემთხვევაში წამალი დაამძიმებს არსებულ პრობლემას და გაზრდილი წნევის გამო შეიძლება პერფორაციაც კი გამოიწვიოს.

ნერეკენიის სეკრეციის გაზრდის მიზნით პილოკარპინის გამოყენებას საკმაოდ დიდი ხანია მიმართავენ. შაგრეთის სინდრომთან დაკავშირებული პირის სიმშრალის სამკურნალოდ ახალ პირდაპირი მოქმედების მუხკარინული აგონისტი, აცეგილქოლინის ქვინსკლიდური წარმოებელი ცევიმელისი გამოიყენება.

ნერე-კენიოვანი მეერთეების აღვილები

მიასიენია გრავის (*Myasthenia gravis*) დაავადებაა, რომელიც აზიანებს ჩონჩხის კუნთების ნერე-კენიოვანი მეერთეებს. აუტომუნური პროცესის შედეგად წარმოიქმნება ანტისხეულები, რომლებიც ნიკოტინური რეცეპტორების აღფა-სუბერთეულს ეკავშირდებიან, რაც იწვევს რეცეპტორის დაქარებულ დეგრაღირებასა და კენიების საბოლოო ფირფიცების რეცეპტორებიდან აცეგილქოლინის მეკავშირების დათრგუნვას. დაავადების ხშირი ნიშნებია ფტოზი, დიპლოპია, მეგეცვლებისა და ყლაპვის გაძნელება და კიდურების სისუსტე. შორს წასულ პროცესში ყველა კუნთი ერთდება, მათ შორის სუნთქვაში მონაწილე კუნთებიც. დაავადების სიმპტომები ღ-გუბოკურარინითა და მსგავსი არა-მადეპოლარიზებელი მთორელაქსანტებით განპირობებულ ნერე-კენიოვანი დამბლის მსგავსია (იხ. თავი 27). მიასიენიის მქონე პაციენტები ძალზე მგრძნობიარენი არიან კურარეს მავარი და ზოგადად, ნერეკენიოვან გადაცემაზე მოქმედი სხვა საშუალებების, მაგ. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების, მიმართ.

მიასიენიის მკურნალობაში დიდ როლს ასრულებენ ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები (მაგრამ არა პირდაპირი მოქმედების ქოლინომიმეკურები). თითქმის ყველა პაციენტი ენიშნება აგრეთვე იმუნოსუპრესული საშუალებები, ზოგიერთი მათგანის კი თიმექტომია უკეთდება.

მიასიენიის დიაგნოზის დასმის მიზნით, ბოგჯერ ედროფონიუმის ტესტი გამოიყენება. კუნთების ძალის ბაზისური მონაცემების ჩაწერის შემდეგ აწარმოებენ პრეპარატის 2 მგ-ის ინტრავენურ სინექსიას. 45 წამის განმავლობაში საპასუხო რეაქციის განუვითარებლობის შემთხვევაში, დამატებით კიდევ 8 მგ-ის გამოყენება რეკომენდებული. მიასიენია გრავის არსებობის შემთხვევაში მისალოდნელია კუნთების ძალის 5 წუთიანი გუქჯობებისა.

ედროფონიუმში გამოიყენება აგრეთვე *მიასიენია გრავის*-ის ხანგრძლივი მოქმედების ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებით მკურნალობის ალქქეატურობის შესაფასებლად. ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორების ჭარბად გამოყენების შემთხვევაში, მოგორული საბოლოო ფირფიცის ნიკოტინური დეპოლარიზაციული ბლოკადის გამო, პაციენტი პარადოქსულად სუსტდება.

აქტიური და 14-20 საათიანი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. გოქსიკურობა გულისრევის, თავის ტკივილისა და ძილის დარღვევების სახით ელინდება.

გოქსიკურობა

ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებების გოქსიკური პოტენციალი აბსორბციის, ცნს-ში შეღწევისა და მეტაბოლიზმის ხარისხის მისხლვით მერყეობს.

პირდაპირი მოქმედების მუსკარინული აგონისტები

ქოლინის ეთერებისა და ბუნებრივი პილოკარპინის გაღაჭარბებული ღოზებით მიღებისას ელინდება მუსკარინული სიჭარბის ნიშნები: გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, ხშირი შარდა, ჰიპერსალივაცია, ოფლიანობა, კანის სისხლძარღვების გაფართოება და ბრონქების შევიწროება. აგროპინი და მისი ნაწარმები იწვევენ ყველა ამ ეფექტის კონკრეტულ დათრგუნებას.

ზოგიერთი სიკო, განსაკუთრებით *Inocybe*-ს სახეობები, მუსკარინულ ალკალოიდებს შეიცავს. ამ სიკოს მიღება 15-20 წლიში იწვევს მუსკარინული სიჭარბისათვის დამახასიათებელ ტიპურ ნიშნებს. მკურნალობისათვის აგროპინი მოწოდებული, ღოზით 1-2 მგ პარენტერულად. (მუსკარინის პირვალე წყარო, სიკო *Amanita muscaria*, ალკალოიდის ძალიან დაბალ კონცენტრაციას შეიცავს.)

პირდაპირი მოქმედების ნიკოტინური აგონისტები

ამ ტიპის მოწამელის ერთადერთი გამოშვევი თვითონ ნიკოტინია. ალკალოიდით მწვევე ინტოქსიკაცია კარგადაა შესწავლული, თუმცა თამბაქოს ქრონიკულ მოხმარებასთან დაკავშირებულ ეფექტებზე გაცილებით ნაკლებ მნიშვნელოვანია. თამბაქოს პროდუქტების გარდა ნიკოტინი ინსექციციდაც გამოიყენება.

მწვევე გოქსიკურობა

ნიკოტინის ფაგალური ღოზა დაახლოებით 40 მგ-ია, ანუ გაშენილი სიითის 1 წვეთი. ნიკოტინის ამ რაოდენობას შეიცავს ორი ჩვეულებრივი სიგარეტი. საბედნიეროდ, სიგარეტში არსებული ნიკოტინის უმეტესი ნაწილი წვის შედეგად ნადგურდება, ან იკარგება „გვერდზე ვასულ“ კეამში. ბავშვებში ნიკოტინის შემცველი ინსექციციდების ან თამბაქოს ორალური მიღება იწვევს ღებინებას, რაც ზღუდავს ალკალოიდის შეწოვას.

ნიკოტინის მაღალი ღოზების გოქსიკური ეფექტები ფაქტურად უკვე აღწერილი ეფექტების მარტივ გაგრძელებას წარმოადგენენ. მათგან ყველაზე საშიშია (1) ცენტრალური მასტიმულირებული მოქმედება, რომელიც იწვევს კრუნხვებს, პროგრესირების შემთხვევაში კი კომას, ან სუნთქვის განერებას; (2) ზონისის კუნთების საბოლოო ფორფის დეპოლარიზება, რასაც შეიძლება მოჰყვეს მადეპოლარიზებული ბლოკადა და სუნთქვის დამბლა; და (3) ჰიპერტენზია და გულის არითმიები.

ნიკოტინით მწვევე მოწამელის მკურნალობა მეტწილად სიმკამურია. პირასიმპათიკური ვანგლიების სტიმულირებით განპირობებული მუსკარინული სიჭარბის კონტროლისათვის აგროპინი გამოიყენება. ცენტრალური მასტიმულირებული ეფექტის საწინააღმდეგოდ კრუნხვის საწინააღმდეგო საშუალებების, მაგ., დიაზეპემის, პარენტერული ფორმა გამოიყენება. სერუკუნიოვანი ბლოკადა ფარმაკოლოგიურ მკურნალობაზე არ რეაგირებს, ამიტომ შეიძლება საჭირო გახდეს მარიოთის სუნთქვის საბედნიეროდ, ნიკოტინი შედარებით სწრაფად მეტაბოლიზდება და გამოიყოფა. ინტოქსიკაციიდან 4 საათის შემდეგ

სრულ გამოჯანმრთელებას აქვს ალვლი, იმ გამონაკლისის გარდა, როდესაც ვითარდება ჰიპოქსია და თავის ტენის დამიანება.

ნიკოტინური ქრონიკული ინტოქსიკაცია

თამბაქოს მოხმარების შეფასება მწვევლების ჯანმრთელობზე და ზოგადად საზოგადოებისათვის მისი სოციო-ეკონომიკური ღირებულება ჯერ კდე არ არის ბოლომდე გარკვეული. თუმცა, 1979 წლის ზოგადი ქირურგების ასგარიშმა ჯანმრთელობის ხელშეწყობის და დაავადებათა პრევენციის თაობაზე დაადგინა, რომ „ამ-ში დაავადებების და ნაადრევი სიკვდილიანობის ყველაზე დიდ და ერთადერთ პრევენციურად მიმზად თამბაქოს მოხმარება მოიაზრება“. ეს დებულება მრავალი შემდგომი კვლევის იქნა დადასტურებული. სამწუხაროდ, თამბაქოს ქრონიკულ მოხმარებასთან დაკავშირებული ყველაზე მნიშვნელოვანი დაავადებები გვიან ელინდება, რაც ამცირებს თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტის შესახებ ჯანსაღი გადაწყვეტილების მიღების მოტივაციას.

თამბაქოზე დამოკიდებულების განვითარება პირდაპირ კავშირშია ნიკოტინის შემცველობასთან. თამბაქოს ქრონიკულ მოხმარებასთან დაკავშირებული დადასტურებული არასასურველი ეფექტების განვითარებაში თვითონ ნიკოტინის როლი ბოლომდე ცნობილი არ არის. საგარეოა, რომ ნიკოტინი ზრდის მოწვევასთან ასოცირებული სისხლძარღვოვანი დაავადებებისა და კორონარული უეცარი სიკვდილიანობის რისკს. საგარეოდ, პეპტიკური წყლულის მქონე მწვევლებში ნიკოტინი ზრდის დაავადების რეცედივის სისშირეს.

ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორები

პირდაპირი მოქმედების საშუალებების მსგავსად, ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორების მწვევე გოქსიკური ეფექტებიც მათი ფარმაკოლოგიური მოქმედების უშუალო გაგრძელებაა. ამგვარი ინტოქსიკაციის ძირითადი წყაროს აგროსომისა და სახლის პირობებში გამოყენებული პესტიციდები წარმოადგენენ. ამ-ში, სხვადასხვა პესტიციდები თუ ვეგეტარული ანგაქემ-ინთური საშუალებები დაახლოებით 100 ორგანოფოსფატურ და 20 კარბამატურ ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორებს შეიცავენ.

ამ საშუალებების ღიდი რაოდენობით გამოყენების შედეგად ვითარდება მწვევე ინტოქსიკაცია, რომელიც დროულად უნდა იქნეს ამოცნობილი და ნამკურნალევი. საწყისი წამყვანი ნიშნები მუსკარინული სიჭარბისათვის დამახასიათებელი სიმპტომებია: მითი (გუგების შევიწროება), სალივაცია, ოფლიანობა, ბრონქების შევიწროება, ღებინება და ფაღარათი. პროცესში ცენტრალური ნერვული სისტემა სწრაფადვე ერთვება, რასაც თან ახლავს აგრეთვე ნიკოტინის პერიფერული ეფექტებიც. განსაკუთრებით ნერვ-კუნიოვანი მადეპოლარიზებული ბლოკადა, მკურნალობის მიზნებია: (1) სასიცოცხლო ფუნქციების – კერძოდ, სუნთქვის ფუნქციის შენარჩუნება; (2) ლეკონგამინაცია შემდგომი აბსორბციის თავიდან ახაცილებლად – საჭიროა განსაქმლის მთლიანად მოცილება, აგრეთვე მკვერთან ან აეროზოლიან შესხვის შემთხვევებში კანის გაწმენდა; და (3) მუსკარინული სიჭარბის კონტროლი პარენტერული აგროპინის მაღალი ღოზებით (გამოყენების შესაბამისი სისშირით). ხშირად, პრალიდოქსიმის გამოყენებასაც მიმართავენ, რაც მე-8 თავშია განხილული.

ორგანოფოსფატურ ზოგიერთი ნაერთთან ქრონიკული მხეება (მათ შორის ზოგიერთი ორგანოფოსფატური ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორი) იწვევს აქსონების დეპილინაზებისათვის დაკავშირებულ ნეიროპათიას. ლეზიკანგული ზეიების დანაბი გრიოროტოკრეზილფოსფატი ნაერთით ამ ჯგუფის პროტოტიკულ ნიუთიერებას წარმოადგენს. ეს ეფექტი არ არის გამოწვეული ქოლინესტერაზას დათრგუნვით.

პრეპარატები**პირაპირი მოქმედების ქოლინომიმეტიკები****აცეტილქოლინი (მიოქოლი-E)**

ოფთალმოლოგიური: 1% ხსნარი თვალის წვეთ-ები

ბეთანქოლი (გენერიკი, ურეტოლინი)

ორალური: 5, 10, 25, 50 მგ ტაბლეტები

პარენტერული: 5 მგ/მლ ხსნარი კანქვეშა ინექციის სათვის

კარბაქოლი

ოფთალმოლოგიური: (ადგილობრივი, იზოპოლ კარბაქოლი, კარბოპიკი): 0.75, 1.5, 2.25, 3% ხსნარი

ოფთალმოლოგიური: (ინტრაოკულარული, მი-ოსტატი, კარბასტატი): 0.01% ხსნარი

ცევიმელინი (ეპოქსაკი)

ორალური: 30 მგ კაფსულები

პილოკარპინი (გენერიკი, იზოპოლ კარპინი)

ოფთალმოლოგიური: (ადგილობრივი) 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10% ხსნარები, 4% გელი

ოფთალმოლოგიური: დაყოვნებული გამოყოფის (ოკუსერგ პილო - 20, ოკუსერგ პილო - 40): გამოყოფის, შესაბამისად, 20 და 40 მკგ პილოკარპინის საათ-ში, 1 კვირის განმავლობაში

ორალური (სალაგენი): 5 მგ ტაბლეტები

ვარენიკლინი (ჩანგექსი)

ორალური: 0.5, 1 მგ ტაბლეტები

ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები**ამბენონიუმი (მიგელაზა)**

ორალური: 10 მგ ტაბლეტები

დემეკარიუმი (პუმორსოლი)

ოფთალმოლოგიური: 0.125, 0.25% ხსნარი, თვა-ლის წვეთები

დონეპეზილი (არიცეპტი)

ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები

ექოთიოფატი (ფოსფოლინი)

ოფთალმოლოგიური: 1.5 მგ (0.03%) ფხვნილი სითხის დასამზადებლად; 0.06, 0.125, 0.25% ხსნარი, თვალის წვეთები

ელროფონიუმი (გენერიკი, გენსილონი)

პარენტერული: 10 მგ/მლ ხსნარი კუნთში და ვენაში საინექციოდ

გალანგამინი (რემინილი)

ორალური: 4, 8, 12 მგ ტაბლეტები; 4 მგ/მლ ხს-ნარი

ნეოსტიგმინი (გენერიკი, პროსტიგმინი)

ორალური: 15 მგ ტაბლეტები

პარენტერული: 0.2, 0.5, 1, 2.5 მგ/მლ ხსნარი

ფიზოსტიგმინი, ეზერიკი (გენერიკი)

ოფთალმოლოგიური: 0.25% მალამო; 0.25, 0.5% ხსნარი

პარენტერული: 1 მგ/მლ ხსნარი კუნთში და ვე-ნაში საინექციოდ

პირიდოსტიგმინი (მესტიგინი, რევონოლი)

ორალური: 30, 60 მგ ტაბლეტები; 180 მგ დაყოვნებ-ული გამოყოფის ტაბლეტები; 12 მგ/მლ სიროფი

პარენტერული: 5 მგ/მლ ხსნარი კუნთში და ვე-ნაში საინექციოდ

რივასტიგმინი (ექსელონი)

ორალური: 1.5, 3, 4.5, 6 მგ ტაბლეტები; 2 მგ/მლ ხსნარი

ტაკრინი (კოგნექსი)

ორალური: 10, 20, 30, 40 მგ ტაბლეტები

REFERENCES

- Boehm S, Kubista H: Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:43. [PMID: 11870260]
- Brodde OE et al: Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol* 2001;96:528. [PMID: 11770070]
- Celie PH et al: Nicotine and carbamylcholine binding to nicotinic acetylcholine receptors as studied in AChBP crystal structures. *Neuron* 2004;41:907. [PMID: 15046723]
- Eglen RM, Choppin A, Watson N: Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:409. [PMID: 11479003]
- Ehlert FJ: Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal, airway and urinary bladder smooth muscle. *Life Sci* 2003;74:355. [PMID: 14607264]
- Fox RI, Konttinen Y, Fisher A: Use of muscarinic agonists in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2001;101:249. [PMID: 11726216]
- Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373. [PMID: 6253831]
- Gerthoffer WT: Signal-transduction pathways that regulate visceral smooth muscle function. III. Coupling of muscarinic receptors to signaling kinases and effector proteins in gastrointestinal smooth muscles. *Am J Physiol* 2005;288:G849.
- Harvey RD, Belevych AE: Muscarinic regulation of cardiac ion channels. *Br J Pharmacol* 2003;139:1074. [PMID: 12871825]
- Hobbiger F: Pharmacology of anticholinesterase drugs. In: Zaimis E (editor): *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 42: *Neuromuscular Junction*. Springer, 1976.
- Hogg RC, Raggenbass M, Bertrand D: Nicotinic acetylcholine receptors: From structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003;147:1. [PMID: 12783266]
- Irvine RF, Schell MJ: Back in the water: The return of the inositol phosphates. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:327. [PMID: 11331907]
- Lukas RJ et al: International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol Rev* 1999;51:397. [PMID: 10353988]
- Matsui M et al: Increased relaxant action of forskolin and isoproterenol against muscarinic agonist-induced contractions in

- smooth muscle from M₂ receptor knockout mice. J Pharmacol Exp Ther 2003;305:106. [PMID: 12649358]
- Molitor H: A comparative study of the effects of five choline compounds used in therapeutics: Acetylcholine chloride, acetyl-beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methylcholine chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride. J Pharmacol Exp Ther 1936;58:337.
- Okamoto H et al: Muscarinic agonist potencies at three different effector systems linked to the M(2) or M(3) receptor in longitudinal smooth muscle of guinea-pig small intestine. Br J Pharmacol 2002;135:1765. [PMID: 11934818]
- Smulders CJ et al: Selective effects of carbamate pesticides on rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors and rat brain acetylcholinesterase. Toxicol Appl Pharmacol 2003;193:139. [PMID: 14644616]
- The Surgeon General: *Smoking and Health*. US Department of Health and Human Services, 1979.
- Unwin N: Structure and action of the nicotinic acetylcholine receptor explored by electron microscopy. FEBS Lett 2003;555:91. [PMID: 14630325]
- Vincent A, Drachman DB: Myasthenia gravis. Adv Neurol 2002;88:159. [PMID: 11908224]
- Wess J: Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:423. [PMID: 14744253]

აგონისტების მსგავსად, ქოლინორექსიზმების ბლოკატორებიც, სპეციფიკურ რეცეპტორებთან აფინურობის მიხედვით მუსკარინულ და ნიკოტინურ ქვეჯგუფებად იყოფა. ნიკოტინური რეცეპტორების ბლოკატორებს მიეკუთვნება განვლილი ბლოკატორები და ნერე-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორები (მიორელაქსანტები). განვლილი ბლოკატორების კლინიკური გამოყენება საკმაოდ შეზღუდულია. ისინი ამ თავის ბოლოს არის განხილული. ნერე-კუნთოვანი გადაცემის ბლოკატორები (მიორელაქსანტები) განხილულია თავში 27. ეს თავი ანტიმუსკარინულ საშუალებებს ეთმობა.

ლიგანდთან შეკავშირების უნარისა და ლნმ კლინიკური ექსპერიმენტებზე დაყრდნობით (იხ. თავები 6 და 7) მუსკარინის მიმართ მგრძნობიარე ქოლინორექსიზმის სუთი ქვეკლასი იდენტიფიცირებულია, რომელთა განსხვავების მიზნით სტანდარტული გერმინოლოგია გამოიყენება (M_1 და M_2 -მდე). სელექტიური აგონისტებისა და ანტაგონისტების დაფუძნებული მტკიცებულებების თანახმად, ეს ქვეკლასები ფუნქციურად ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან.

როგორც ეს განხილული იყო თავში 6, M_1 რეცეპტორები ლოკალიზებულია ცნს-ის ნეირონებზე, სიმპათიკური პოსტგანგლიური უჯრედების სხეულებსა და მრავალ პრეინაუსურ უბანზე. M_2 რეცეპტორები – მიოკარდში, გლუვ კუნთოვან ორგანოებსა და ზოგიერთ ნეირონულ უბანზე. M_3 რეცეპტორები კი ხშირად გვხვდება ეფექტორული უჯრედების შემზრანებზე, განსაკუთრებით ჯირკვლევან და გლუვ კუნთოვან უჯრედებზე.

ქიმიური აგებულება და ფარმაკოკინეტიკა

წყარო და ქიმიური აგებულება

აგროპინი და მისი ბუნებრივი ნაწარმები გროპის მქონე მესამეული ამინის შემცველი ალკალიოდიური ეთერებია (სურათი 8-1). აგროპინის (ჰიოსციამინი) შეიცავს მცენარეები, *Atropa belladonna* – შშაგა, და *Datura stramonium*, ასევე ცნობილი, როგორც ლეშა, *Hyoscyamus niger* (შაგი ლენოლი) შეიცავს სკოპოლამინს (ჰიოსცინი), $/(-)$ სტერეოიზომერის სახით. ბუნებრივი აგროპინი $/(-)$ -ჰიოსციამინია, მაგრამ ნაერთი აღვილად რაცემიშდება, ამიტომ კომერციულ მასალაში (პრეპარატში) იგი რაცემური ნარევის სახითაა (d,l -ჰიოსციამინი). ორივე ალკალიოდი $/(-)$ იზომერები, $d(+)$ იზომერებთან შედარებით, სულ მცირე 100-ჯერ უფრო ძლიერია.

მრავალ ნახევრადსინთეზურ და სინთეზურ მოლეკულას ახასიათებს ანტიმუსკარინული ეფექტები.

ამ ჯგუფების წარმომადგენელი მესამეული ამინები (სურათი 8-2) ხშირად გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, თუმცა ის ან ცნს-ზე ზეგავლენის გამო, მრავალ ანგიპისტამინურ (იხ. თავი 16) და ანგიოტენზიურ (იხ. თავი 29) და ლეპრესიის სამკურნალო საშუალებას (იხ. თავი 30) მსგავსი სტრუქტურა გააჩნია და, შესაბამისად, საკმაოდ მნიშვნელოვანი ანტიმუსკარინული მოქმედება ახასიათებს.

ანტიმუსკარინული საშუალებები – მეოთხეული ამინები (სურათი 8-2) შექმნილი არიან პერიფერული მოქმედებისათვის და ცნს-ზე ზეგავლენა მათ ნაკლებად ახასიათებს.

აბსორბცია

ბუნებრივი ალკალიოდიები, აგრეთვე მესამეული სტრუქტურის მქონე უმრავლესი ანტიმუსკარინული საშუალებები ნაწლავურიდან და კონიუქტივას შემზრანთან კარგად შეიწოვება. შესაბამისი ფარმაცევტული ფორმით გამოყენებისას შესაძლებელია შეწოვა მოხდეს კანისა (გრანსლერმული გზა). მათგან განსხვავებით, ორალურად მიღებული მეოთხეული შენების მქონე ანტიმუსკარინული საშუალებების მხოლოდ 10-30% შეიწოვება. რაც დამუხტული მოლეკულების ცხიმში ხსნადობის დაბალი ხარისხით არის განპირობებული.

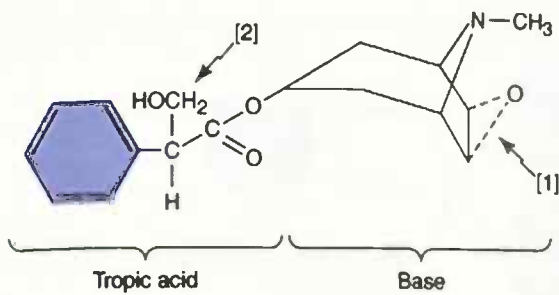
ბანანშილება

აგროპინი და სხვა მესამეული ამინები ორგანიზმში კარგად ნაწილდებიან. მიღებიდან 30 წთ – 1 საათამდე პერიოდში ცნს-ში მათი საკმაოდ მნიშვნელოვანი დონე ვითარდება, ამიტომ აგროპინის პერიფერული ეფექტებისათვის გამოყენების დროს მისი ასაგანი დოზა საკმაოდ შეზღუდულია. სკოპოლამინი ცნს-ში სწრაფად და მოლიანად ნაწილდება, ამიტომ, ანტი-

ანტიმუსკარინული საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

M -ქოლინობლოკატორები იწვევენ პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ავზნებით განპირობებული ეფექტების ბლოკირებას, ამიტომ მათ ხშირად პარასიმპათოლიზურ საშუალებებსაც ეწოდებიან. აღსანიშნავია, რომ ისინი არ იწვევენ პარასიმპათიკური ნერვების „ლიზისს“, აგრეთვე მათი ზოგიერთი ეფექტი მხოლოდ პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის დათრგუნვით ვერ აიხსნება, ამიტომ უმჯობესია მათ მიმართ გამოყენებულ იქნას ტერმინი „ანტიმუსკარინული საშუალებები“.

ანტიმუსკარინული ეფექტების მქონე ესა თუ ის ბუნებრივი ნაერთი ათასწლეულების მანძილზე იყო ცნობილი, რომელთაგანაც ზოგი დღესაც გამოიყენება, როგორც წამალი, შხამი და კოსმეტიკური საშუალება. ასეთი წამლების პროტოტიპს წარმოადგენს აგროპინი. მრავალი მსგავსი მცენარეული ალკალიოდი ცნობილია, სინთეზირებულია აგრეთვე ასობით ანტიმუსკარინული ნაერთი.



სურათი 8-1.

აგროპინის (აკლია ქანგბადი [1] პოზიციაში) ან სკოპოლამინის (ქანგბადი ადგილზე) სტრუქტურა. პომაგროპინში ჰიდროქსიმეთილი [2] პოზიციაზე ჩანაცვლებულია ჰიდროქსიდის ჯგუფით და [1] პოზიციაში აკლია ქანგბადი.

მუსკარინულ საშუალებებს შორის იგი ყველაზე მეტად ახდენს გავლენას ცნს-ზე. მისგან განსხვავებით, მეოთხეული ნაწარმები თავის ტვინში ყველაზე ნაკლებად ხელბინან, რის გამოც, დაბალი დოზებით გამოიყენებისას, ცენტრალური ეფექტები თითქმის არ ახასიათებთ.

მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია

აგროპინის ნახევარდაშლის პერიოდი 2 სთ-ია, ამიტომ ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ სისხლში მისი კონცენტრაცია სწრაფად ქვეითდება. მიღებული დოზის დაახლოებით 60% შარდთან ერთად უცვლელი სახით გამოიყოფა, დანარჩენი ნაწილი კი შარდში აგროპინის ჰიდროლიზისა და კონიუგირების შედეგად მიღებული მეტაბოლიტების სახით ჩნდება. პრეპარატის გეგავლენა პარასიმპათიკურ ფუნქციაზე ყველა ორგანოში სწრაფად მცირდება, გარდა თვალისა, სადაც მისი მოქმედება ფერად გარსსა და წამწამოვან კუნთზე 72 საათი (ან უფრო მეტი) გრძელდება.

ფარმაკოკინამიკა

მოქმედების მექანიზმი

აგროპინი იწვევს მუსკარინულ რეცეპტორებზე ქოლინომიმეტიკური მოქმედების შექცევად (დაძლევად) შეწყვეტას (იხ. თავი 2), რაც გულისხმობს აგროპინის მცირე დოზით განპირობებული ბლოკადის მოხსნის შესაძლებლობას აცეტილქოლინის მაღალი კონცენტრაციით, ან მუსკარინული აგონისტის ექვივალენტური დოზით. მუტაციური ექსპერიმენტების თანახმად, რეცეპტორში არსებული ასპარტატი აცეტილქოლინის აზოტის ატომთან დამახასიათებელ კავშირებს წარმოქმნის; ეს ამინომჟავა საჭიროა აგრეთვე ანტიმუსკარინული საშუალებების შესაქმნელად. აგროპინისა და მუსკარინული ქოლინორეცეპტორის კომპლექსი ხელს უშლის ისეთი პროცესების განვითარებას, როგორიცაა მუსკარინული აგონისტებით განპირობებული ინოზიტოლ გრიფოსფატის (IP_3) განთავისუფლება და ადენილთ ციკლაზის ინაიბირება (იხ. თავი 7).

ანტიმუსკარინული საშუალებების ეფექტურობა ცვალებადობს ქსოვილების ტიპისა და აგონისტის წყაროს მიხედვით. აგროპინის მიმართ ყველაზე მგრძნობიარე ქსოვილებია სანერწყვე, ბრონქული და საოფლე ჯირკვლები, ხოლო კუჭის პერიეტული უჯრედებიდან მარილმჟავას სეკრეცია ყველაზე ნაკლებად.

ლუბი მგრძნობელობით ხასიათდება. ქსოვილთა უმრავლესობაში, ანტიმუსკარინული საშუალებები გაცილებით უფრო ეფექტურად თრგუნავენ ეგზოგენურად შეყვანილი ქოლინორეცეპტორების აგონისტების მოქმედებას. ვიდრე, ენდოგენურად გამოყოფილი აცეტილქოლინის გეგავლენას.

მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების მიმართ აგროპინის მაღალი სელექციურობა ახასიათებს. იგი გაცილებით ნაკლებად მოქმედებს ნიკოტინურ ქოლინორეცეპტორებზე, ხოლო მისი გეგავლენა არამუსკარინულ რეცეპტორებზე კი კლინიკურად თითქმის არ ელინდება.

აგროპინი ერთნაირად მოქმედებს მუსკარინული რეცეპტორების ყველა ქვეტიპზე (M_1 , M_2 და M_3). რაც მას განასხვავებს სხვა ანტიმუსკარინული საშუალებებისგან. ვინაიდან ისინი ზომიერი სელექციურობით გამოირჩევიან მუსკარინული რეცეპტორების რომელიმე ქვეტიპის მიმართ (ცხრილი 8-1). სინთეზური ანტიმუსკარინული საშუალებების უმრავლესობა, აგროპინთან შედარებით, გაცილებით ნაკლებ სელექციურობას ახდენს არამუსკარინულ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების თვალსაზრისით. მაგ., ზოგიერთ მეოთხეული შენების ანტიმუსკარინულ საშუალებას მნიშვნელოვანი განვლილი კატორული თვისება ახასიათებს, ხოლო სხვები კი უფრო ძლიერ თრგუნავენ პიტაგამინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორებს. ანტიმუსკარინული და დეპრესიის სამკურნალო საშუალებების ანტიმუსკარინული ეფექტები უკვე იქნა აღნიშნული. მათი სელექციურობა მუსკარინული ქოლინორეცეპტორის ქვეტიპების მიმართ დადგენილი არ არის.

ეფექტები ორგანოთა სისტემებზე

ცენტრალური ნერვული სისტემა

თერაპიულ დოზაში აგროპინის ცნს-ზე მასგიმულირებელი ეფექტი მინიმალურად არის გამოხატული, განსაკუთრებით მოგრობი ტვინის პარასიმპათიკურ ცენტრებზე, და უფრო ნელი, ხანგრძლივი სედაციური ეფექტი თავის ტვინზე. სკოპოლამინის უფრო გამოხატული აქვს ცენტრალური ეფექტები, რაც რეკომენდებული დოზით გამოიყენებისას ძლიანობით. მგრძნობიარე აღამინებში კი ამნეზიით. ელინდება. სკოპოლამინისა და, შედარებით ნაკლებად აგროპინის გოქსიკური დოზები იწვევენ აგზნებას, შოთოვას, პალუცინაციებსა და კომას.

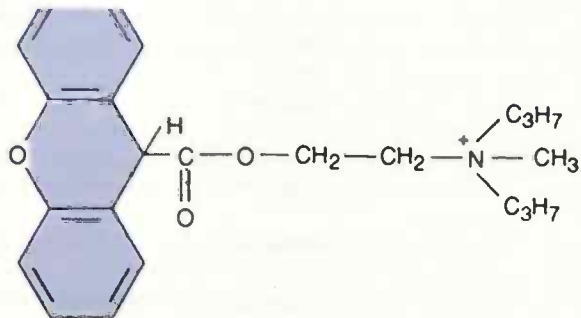
ცენტრალური მოქმედების ანტიმუსკარინული საშუალებები ამცირებენ პარკინსონის დაავადებისათვის დამახასიათებელი ტრემორის ინტენსივობას. სწორედ აგროპინი (შმაგას ექსტრაქტის სახით) იყო ერთ-ერთი პირველი პრეპარატი, რომელიც ამ დაავადების სამკურნალოდ იქნა გამოყენებული. როგორც განხილულია თავში 28, პარკინსონის დაავადებისათვის დამახასიათებელი ტრემორის და კუნთების რიგდობის მიმეზად ბაზალურ განვლიურ-სტრიატულ სისტემაში დოფამინერგული აქტივობის დეფიციტით განპირობებული ქოლინერგული აქტივობის შედარებითი სიჭარბე გვევლინება. ანტიმუსკარინული საშუალებისა და დოფამინის პრეკურსორის (ლევიდოპა) კომბინირებული გამოყენება ზოგჯერ უფრო ეფექტურია, ვიდრე რომელიმე მათგანით ჩატარებული მონოთერაპია.

ექსტრემული დარღვევების, განსაკუთრებით ზღვის დაავადების მექანიზმი მუსკარინულ ქოლინერგულ გადაცემასთან არის დაკავშირებული. ამ დარღვევების პრევენციისა თუ გასწორებისათვის სმირად ეფექტურია სკოპოლამინი.

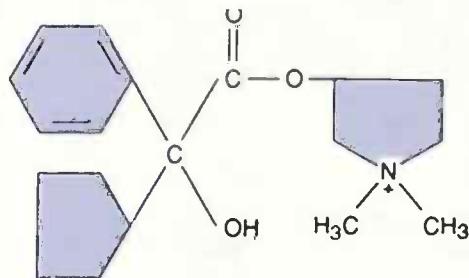
თვალში

გუგის შემავიწროვებელი, ანუ თვალის ფერადი გარსის ირგვლივ კუნთის (იხ. თავი 6) ფუნქციის რეგულაციაში მუსკარინული ქოლინორეცეპტორები იღებენ მონაწილეობას. აგროპინითა და სხვა მესამეული ანტიმუსკარინული საშუალებები იწვევენ

კუჭ-ნაწლავის გრაქტზე მოქმედი მეოთხეული ამინები (პეპტიური წყლული, გაძლიერებული პერისტალტიკა) :

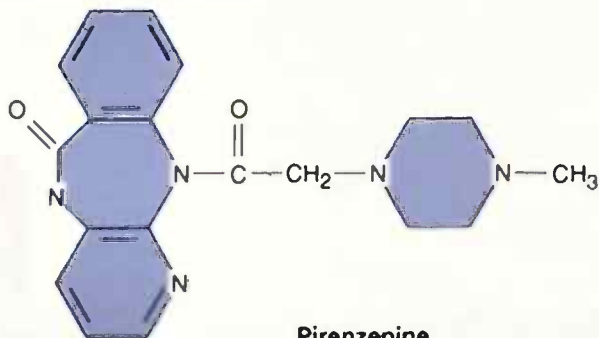


Propantheline

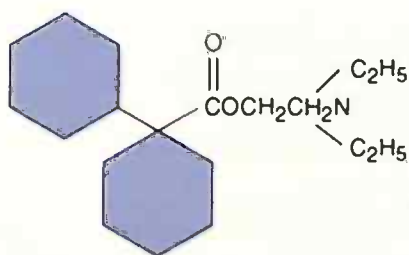


Glycopyrrolate

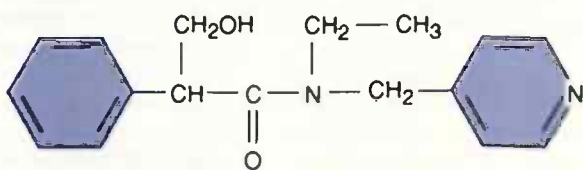
პერიფერული მოქმედების მესამეული ამინები:



Pirenzepine
(peptic disease)

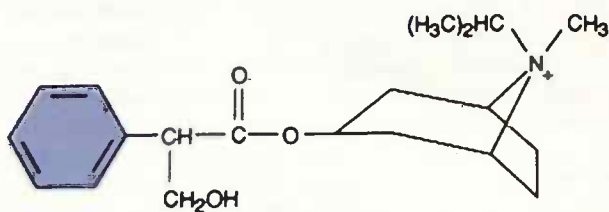


Dicyclomine
(peptic disease, hypermotility)



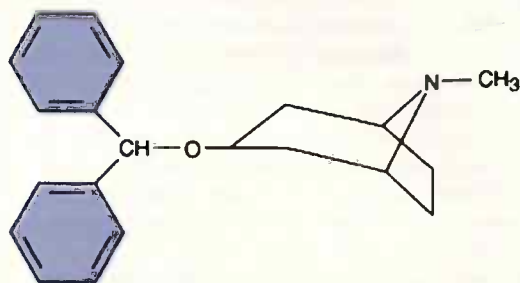
Tropicamide
(mydriatic, cycloplegic)

ასთმის სამკურნალო მეოთხეული ამინი



Ipratropium

პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მესამეული ამინი:



Benztropine

სურათი 8-2.

ზოგიერთი ნახევრად სინთეზური და სინთეზური ანტიმუსკარინული მედიკამენტის სტრუქტურა.

ცხრილი 8-1.

მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების ქვეტიპები და მათი ანტაგონისტები:

თვისებები	ქვეტიპი		
	M ₁	M ₂	M ₃
პირითადი ლოკალიზაცია	ნერვები	გული, ნერვები, გლუვი კუნთი	ჯირკვლები, გლუვი კუნთი, ენდოთელიუმი
დომინანტური ეფექტორული სისტემა	↑IP ₃ , ↑DAG	↓cAMP, ↑K ⁺ არხის ნაკადი	↑IP ₃ , ↑DAG
ანტაგონისტები	პირენზეპინი, ტელენგეპინი, ² ლიცკლომინი, ² ტრიპექსიფენიდილი ³	გალამინი, ¹ მეთილტრამინი, AF- DX 116 ⁴	4-DAMP, დარიფენაცინი, სოლიფენაცინი, ოქსიბუტისინი, ტოლტეროდინი
დისოციაციის მიახლოებითი მუდმივა ⁵			
აგროპინი	1	1	1
პირენზეპინი	25	300	500
AF-DX 116	2000	65	4000
დარიფენაცინი	70	55	8

¹კლინიკურად გამოიყენება, როგორც მთრეულაქსანტი.

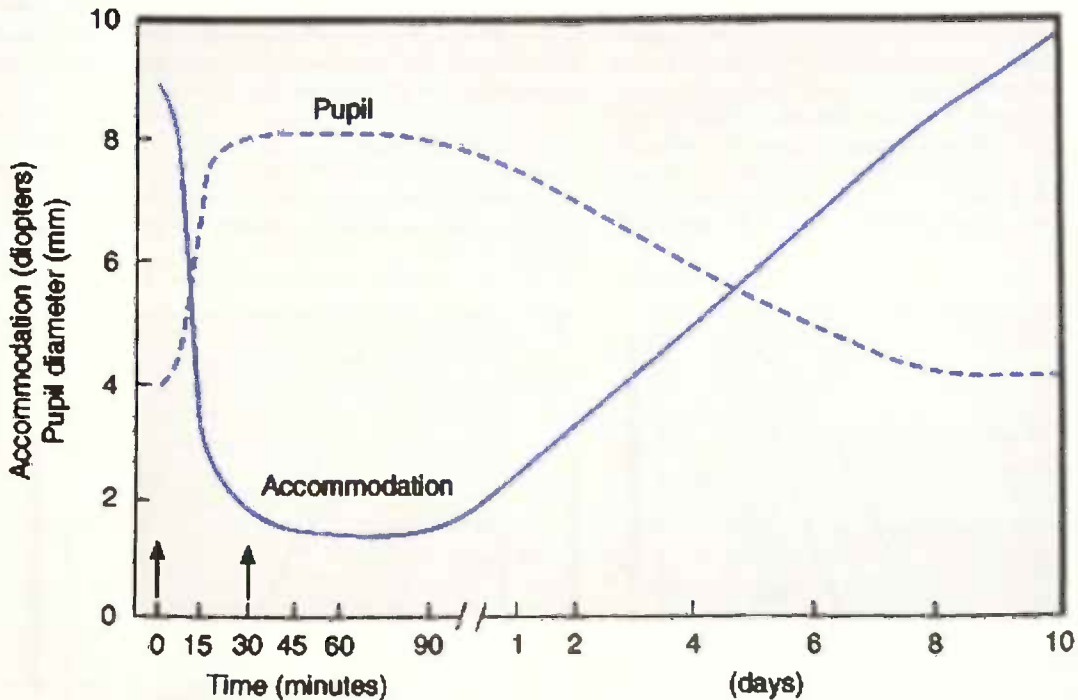
²კლინიკურად გამოიყენება, ნაწლავებზე ანთისპაშური მოქმედებისათვის.

³კლინიკურად გამოიყენება პარკისინის დაავადების სამკურნალოდ.

⁴საერთო გამოიყენება მხოლოდ კელეგებში.

⁵აგროპინთან შედარებით. დაბალი ციფრები უფრო მეტ აფინურობაზე მიუთითებს.

AF-DX 116 – 11-(2-[(დიეთილამინო)მეთილ]-1-პიპერიდინილ)პიკეტილ-5,11-დიჰიდრო-6H-პირიდო-[2,3-b](1,4)ბენზოლაპეინი-6-ერის; DAG – დიაცილგლიცეროლი; IP₃ – ინოზიტოლ ტრიფოსფატი; 4-DAMP – 4-დიფენილპიკეტილ-1-N-მეთილპიპერიდინი.



სურათი 8-3.

ნორმალურ თვალში სტაბილიზაციის ადგილობრივი წვეთების გეგავლენა გუგის დიამეტრზე (მმ) და აკომოდაციაზე (დიოპტრები). 0.5%-იანი ხსნარის ერთი წვეთი ჩაწვეთებულ იქნა დროის ნულთან წერტილში, მეორე წვეთი კი – 30-ე წუთზე (იხილეთ). გამოთვლილია 42 შემთხვევის საშუალო შედეგები. აღსანიშნავია მდგომარეობის ძალიან ნელი აღდგენა.

მათი გააქტივების ალგოლობრივ დათრგუნვას, რის შედეგადაც ალგოლი აქვს სიმპათიკურ შეუფერხებელ დილაგაციურ აქტივობასა და მიდრიამს (სურათი 8-3). რენესანსის პერიოდში ფართო გუგები სასურველი იყო კოსმეტიკური თვალსაზრისით. სწორედ ამ ფაქტით არის განპირობებული მცენარის სახელი *Belladonna* (იტალიურიდან „ლამაზი ქალი“), რომლის აქტიური ექსტრაქტიც თვალში ჩასაწვეთებლად გამოიყენებოდა ქალების მიერ რენესანსის პერიოდში.

ანტიმუსკარინული საშუალებების თვალის მხრივ მეორე მნიშვნელოვანი ეფექტია წამწამოვანი კუნთის კუმშვადობის შესუსტება, ანუ ციკლოპლეგია. ციკლოპლეგია იწვევს აკომოდაციის უნარის დაქვეითების: სრული აგროპინიზაციის პირობებში თვალი ვერ ახლენს ფოკუსირებას ახლომდებარე საგნებზე (სურათი 8-3).

ოფთალმოლოგიაში გამოყენება პპოვა როგორც მიდრიამზა. ასევე ციკლოპლეგიაში. თუმცა, შესაძლოა ეს ეფექტები პოტენციურად მავნე იყოს. კერძოდ, თვალის წინა საკნის ეიწრო კუთხის მქონე პაციენტებში იზრდება მწვავე გლაუკომის განვითარების რისკი.

ანტიმუსკარინული საშუალებების თვალის მხრივ მესამე ეფექტია სატრემლე ჯირკვლის სეკრეციის დაქვეითება. ანტიმუსკარინული საშუალებების მაღალი დოზით მიღებისას პაციენტები ზოგჯერ უჩივიან თვალის სიმშრალეს, ან „სილის“ შეგრძნებას თვალში.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკადის მიმართ ძალზე მგრძნობიარეა სინოატრიული კვანძი. ისევე როგორც ან სპონტანურად მომუშავე გულზე აგროპინის საშუალო და მაღალი თერაპიული დოზების ზეგავლენა იწვევს ტაქიკარდიას, ციოთილი ნერვით განპირობებული შემთავებელი ზეგავლენის დათრგუნვის ხარჯზე. თუმცა, პრეპარატის დაბალი დოზები, ვაგუსის პერიფერული ბლოკადის გამოვლენამდე, სპირალ იწვევს საწყის ბრადიკარდიას (სურათი 8-4). გულის რიტმის ეს შენელება შესაძლოა გამოწვეულ იყოს ციოთილი ნერვის პოსტგანგლიურ ბოჭკოებზე პრესინაფსური M_1 რეცეპტორების (აუტორეგულირება, იხ. თავი 6) ბლოკადით, რაც ჩვეულებრივ აქვეითებს აცეტილქოლინის გამოყოფას სინუსურ კვანძში და სხვა ქსოვილებში. აგროპინი იგივე მექანიზმით მოქმედებს აგროპინ-

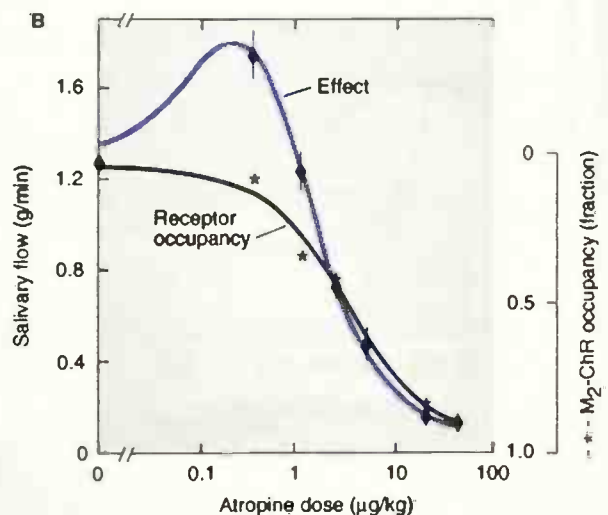
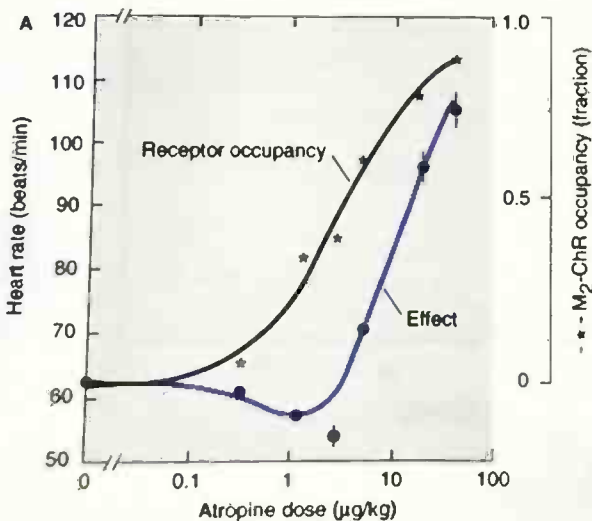
გრიკულურ კვანძზეც: თრგუნავს რა აგროპინული რეცეპტორების კვანძში არსებულ მუსკარინულ რეცეპტორებს. ციოთილი ნერვის მაღალი გონისის პირობებში აგროპინი მნიშვნელოვნად ამცირებს PR ინტერვალს ელექტროკარდიოგრამაზე. ანალოგიურად სორციელდება მუსკარინული ეფექტების დათრგუნვა წინაგულების კუნთზე. თუმცა, გარდა წინაგულების ციოთილისა და თრთოლისა, ამ ეფექტებს კლინიკური მნიშვნელობა არ გააჩნია. პარკუჭები ნაკლებად ექვემდებარებიან მუსკარინულ კონტროლს, ამიტომ ანტიმუსკარინული საშუალებების თერაპიული დოზები სუსტად მოქმედებენ პარკუჭებზე. გოქსიკური დოზით გამოყენებისას კი ისინი იწვევენ პარკუჭთაში გამტარებლობის ბლოკადას, რაც მათი ალგოლობრივი სათანსო-მზით მოქმედებით აისხნება.

სისხლძარღვთა უმრავლესობა პირდაპირ არ ისევე რეგულირდება პარასიმპათიკური სისტემიდან. თუმცა, პარასიმპათიკური ნერვის სტიმულაცია აუარითოვებს კორონარულ არტერიებს, ხოლო სიმპათიკური ქოლისერგული ნერვები კი აუარითოვებენ ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვოვან კალაპოტს (იხ. თავი 6). აგროპინის შეუძლია ამ ვაზოდილაგაციური ეფექტების დათრგუნვა. უფრო მეტიც, თითქმის ყველა სისხლძარღვი შეიცავს ენდოთელურ მუსკარინულ, ვაზოდილაგაციის გამომწვევ რეცეპტორებს (იხ. თავი 7, რომლებიც ადვილად ითრგუნებიან ანტიმუსკარინული საშუალებებით. ანტიმუსკარინული საშუალებების კარქსიკური დოზები (ზოგიერთ ადამიანში ნორმალური დოზებიც) იწვევენ კანის სისხლძარღვების დილაგაციას, განსაკუთრებით სხეულის ზედა ნაწილში. ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია.

ნორმალური პემოლინამიკის მქონე პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე აგროპინის ჯამური ეფექტები მნიშვნელოვანი არ არის: შესაძლოა განვითარდეს ტაქიკარდია, არტერიული წნევა კი უმნიშვნელოდ იცვლება. თუმცა, ალსანიმინაჟია, რომ აგროპინი იწვევს პირდაპირი მოქმედების მუსკარინული აგონისტებით განპირობებული კარდიოვასკულური ეფექტების პრევენციას.

სასუნთქი სისტემა

ციოთილი ნერვი აინერვირებს სასუნთქი გზების როგორც გულე კუნთებს, ასევე სეკრეტორული ჯირკვლებს, რომლებიც მესაგვსად მუსკარინულ რეცეპტორებს შეიცავენ. აგროპინი



სურათი 8-4.

აღამიანებში აგროპინის მზარდი დოზების ზეგავლენა გულისცემის სისწრაფა (A) და ნერწყვის ღენაზე (B), მუსკარინული რეცეპტორების ვაჯერებასთან მიმართებაში. აგროპინის დაბალი დოზის პარასიმპათიკური ეფექტები განპირობებულია აცეტილქოლინის განთავისუფლების დათრგუნვით პრესინაფსური მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკადით

ჯანმრთელ ადამიანებში კი იწვევს ბრონქოდილატაციასა და სეკრეციის შემცირებას. ეს ეფექტი უფრო ძლიერდება სასუნთქი სისტემის დაავადებების დროს, თუმცა ასთმის სამკურნალოდ ანტიმუსკარინული საშუალებები. ბეგა-ადრენორეცეპტორების აგონისტებთან შედარებით. უფრო ნაკლებად გამოიყენებიან (იხ. თავი 20). ჟილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) დროს არასელექტიური ანტიმუსკარინული საშუალებების დანიშვნა რამდენადმე შეზღუდულია, რადგან პარასიმპათიკური პოსტგანგლიური სეიროსების აუტორეგულაციამ ხარისხი M_2 რეცეპტორების (რომელთა აგონება იწვევს აცეტილქოლისინის განთავისუფლების ინჰიბირებას) ბლოკადამ შესაძლოა გამოიწვიოს სასუნთქი გზების გლუვი კუნთების M_3 რეცეპტორების დათრგუნვით განპირობებული ბრონქოდილატაციის საპირისპირო ეფექტი. მიუხედავად ამისა, ასთმისა და ჟილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) ზოგიერთი შემთხვევის სამკურნალოდ ანტიმუსკარინული საშუალებები რეკომენდებული.

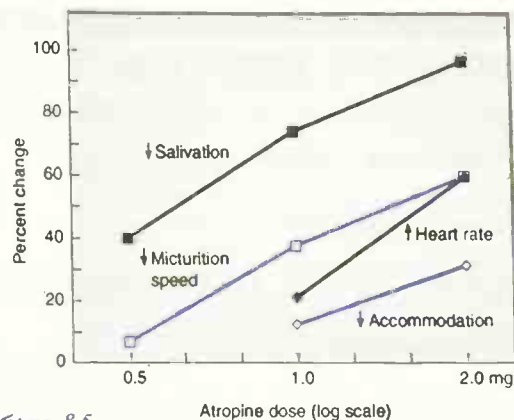
ზოგადი ანესთეზიის დროს, ინჰალაციური ხანარკოზი საშუალების გამოყენებამდე, ხშირად მძიმართავენ ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენებას, ტრაქეაში სეკრეტის დაგროვებისა და ლარინგოსპაზმის რისკის შეცირების მიზნით.

კუჭ-ნაწლავის გრაქტი

მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების დათრგუნვა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნაწლავის პერისტალტიკისა და სეკრეტორულ ფუნქციაზე. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ორგანიზმში ამ სისტემის აქტივობას სრული მუსკარინული ბლოკადი კი ვერ აქრობს მთლიანად, რადგან კუჭ-ნაწლავის ფუნქციის მოდულაციაში პარასიმპათიკურ ნერვულ სისტემასთან ერთად მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ აგრეთვე ადგილობრივ პორმონებსა და ენტერული ნერვული სისტემის არაქოლინერგულ ნეურონებს (იხ. თავები 6 და 63). სხვა ქსოვილების მსგავსად, პარასიმპათიკურ (ვადუსის) აქტივობასთან შედარებით, ანტიმუსკარინული საშუალებები აქცე უფრო ეფექტურად თრგუნავენ ევზოგენური მუსკარინული აგონისტების მოქმედებას, რაც აცეტილქოლისინის ავტონომიური (აცეტილქოლისინის) მოდულაციის უარყოფითი ექსპრესიის პრინციპით რეგულირებადი პროცესი) ეფექტის დათრგუნვით შეიძლება იქნას ახსნილი.

ანტიმუსკარინული საშუალებები მნიშვნელოვნად აქვეითებენ სერეცეპტორების გამოყოფას: პირის სიმშრალეს ხშირად უჩივიან ის პაციენტები, რომლებიც პარკინსონის დაავადების ან საშარდო სისტემის პრობლემების გამო იღებენ ანტიმუსკარინულ საშუალებებს (სურათი 8-5). კუჭის სეკრეციაზე ისინი ნაკლებად მოქმედებენ, რადგან აგრომინის მხოლოდ მაღალი დოზით გამოყენებისას აქვს ადგილი მარილმჟავას, პეუსინისა და მუცლის მოცულობისა და რაოდენობის შემცირებას. საკვებით, ნიკოტინით ან ალკოჰოლით განპირობებულ სეკრეციათან შედარებით ანტიმუსკარინული საშუალებები უფრო ეფექტურად მოქმედებენ ბაზალურ სეკრეციაზე. აგრომინთან (და სხვა ნაკლებ სელექციურ აგენტებთან) შედარებით, პირენზეპინი და მისი უფრო ძლიერი ანალოგი – გელენგეპინი, უფრო ეფექტურად და ნაკლები გვერდითი ეფექტებით იწვევენ მარილმჟავას სეკრეციის დათრგუნვას, რადგან ისინი უპირატესად ვაგუსური ნერვული დაბოლოებების ამგზავნი პრესინაფური მუსკარინული რეცეპტორების სელექციურ ბლოკადას განაპირობებენ, რაზეც შეტყუების M_1 და M_3 რეცეპტორებისა და მათი ავინერგობის თანაფარდობის მაღალი მაჩვენებელი (ცხრილი 8-1). პირენზეპინი და გელენგეპინი აშშ-ში საკვებად გამოყენებულ ნაერთებს მიეკუთვნებიან. აგრომინი უმნიშვნელოდ მოქმედებს პანკრეასისა და ნაწლავების სეკრეციაზე, რადგან ეს პროცესები უპირატესად პორმონულ (და არა ევზოგენურ) რეგულაციას ექვემდებარებიან.

აგრომინი შეგავლენას ახდენს გლუვი კუნთის პერისტალ-



სურათი 8-5.

ჯანმრთელ ადამიანებში აგრომინის კანქვეშა ინექციის ეფექტები სერეცეპტორების გამოყოფაზე, შარდვაზე, გულსისხმის სიხშირესა და აკომოდაციაზე. აღსანიშნავია, რომ აგრომინის გეგულენის მიმართ ყველაზე მგრძნობიარეა სერეცეპტორების გამოყოფა, აკომოდაცია კი ყველაზე მდგრადი.

გიაზე კუჭ-ნაწლავის გრაქტის მთელ სიგრძეზე, დაწყებული კუჭიდან მსხვილი ნაწლავის ჩათვლით. ზოგადად, ანტიმუსკარინული საშუალებების შეგავლენით შინაგანი ორგანოების კედლები დუნდება, ქვეითდება აგრეთვე მათი ტონუსი და პროპულსური აქტივობა, რაც კუჭის შეკუმშვისაგან დაცლის დროსა და შეკუმშვის ნაწლავებში პასაჟის პერიოდის გახანგრძლივებას განაპირობებს. ანტიმუსკარინული იოლად ხსნიან პარასიმპათიკური საშუალებების ჭარბი დოზებით გამოწვეულ დიარეას, აგრომინით დროებით კონსტროლს ქვემდებარება აგრეთვე იმ წამლებით გამოწვეული დიარეა, რომლებიც ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე შეგავლენას არ ახდენენ. ანტიმუსკარინული საშუალებებით განპირობებული ინტესტინური „ლაზილი“ დროებითია: ანტიმუსკარინული საშუალებით მკურნალობის დაწყებიდან 1-3 დღეში ხდება პერისტალტიკის ნაწილობრივი აღდგენა, რაც ენტერული ნერვული სისტემის ლოკალური მექანიზმების გააქტივებით აიხსნება.

შარდ-სახეხო სისტემა

შარდსადენისა და შარდის ბუშტზე აგრომინისა და მისი ანალოგების ანტიმუსკარინული ეფექტები გლუვი კუნთის მოღუწებასა და შარდის შენელებას მოგომარეობს (სურათი 8-5). მათი ეს ეფექტები მსუბუქი ანთებით. ქირურგიული ჩარევითა და ზოგიერთი ნეფროლოგიური მდგომარეობით განპირობებული სპანქსის მოსახსნელად გამოიყენება. თუმცა აღსანიშნავია, რომ პროსტატის პიპერაზინის დროს ამ პრეპარატებმა შესაძლოა ხელი შეუწყონ შარდის შეკუმშვას (იხ. მომდევნო ქვეთავი). მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკატორების კლასიკური ფარმაცოლოგია). ანტიმუსკარინულ საშუალებების საშეღოსნოზე მნიშვნელოვანი შეგავლენა არ ახასიათებთ.

საოფლე ჯირკვლები

აგრომინი იწვევს თერმორეგულაციით განპირობებულ ოფლიანობის დათრგუნვას. ეკრინულ საოფლე ჯირკვლების ინერვიუციაში მონაწილეობას იღებენ სიმპათიკური ქოლინერგული ბოჭკოები და მათი მუსკარინული რეცეპტორები ადვილად ხელმისაწვდომია ანტიმუსკარინული საშუალებებისათვის. ამ ეფექტის გამო, მოზრდილების სხეულის ტემპერატურა მხოლოდ პრეპარატის მაღალი დოზებით გამოყენებისას იზრდება. ხოლო ჩვილებსა და ბავშვებში კი თერაპიულმა დოზამაც შესაძლოა გამოიწვიოს „აგრომინური ცხელება“.

მუსკარინული ქოლინორეცეპტორის მაბლოკირებელი საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

თერაპიული გამოყენება

ცენტრალური ნერვული სისტემის ღაჟვალეები

პარკინსონის დაავადება

როგორც 28-ე თავშია განხილული, ჯერ არ არის შექმნილი ისეთი საშუალება, რომელიც ერთნაირად ეფექტურად აკონტროლებს დაავადების მიმდინარეობას მის ყველა ეტაპზე, ამიტომ პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდ რეკომენდებულია რამოდენიმე სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფის წარმომადგენლების კომბინირებული გამოყენება. ლევედოპას კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე ამ დაავადების სამკურნალოდ ანტიმუსკარინული საშუალებები გამოიყენებოდნენ (იხ. ცხრილი 28-1). მათ თან ახლავთ ყველა ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი ეფექტი, თუმცა ისინი ჯერ-ჯერობით მაინც რჩებიან ზოგიერთი შემთხვევის დამხმარე სამკურნალო საშუალებებად.

ზღვის დაავადება

ზოგიერთი ვესტიბულური დაარღვევა ანტიმუსკარინული საშუალებებით (და ანტიმუსკარინული ეფექტების მქონე ანტიპისტამინური საშუალებებით) მკურნალობას ექვემდებარება. სკოპოლამინი ზღვის დაავადების ერთ-ერთ ყველაზე ძველ სამკურნალო საშუალებებად, რომლის ეფექტურობა ნებისმიერი უფრო თანამედროვე პრეპარატის ეფექტურობას არ ჩამოუვარდება. ხელმისაწვდომია მისი საინექციო, ორალური და გრანსლერმული (სალბუნის სახით) ფარმაკეკული ფორმები. სალბუნის სახით გამოიყენებისას სისხლში პრეპარატის საკმარისი კონცენტრაცია 48-72 საათში ვლინდება. სამწუხაროდ, ნებისმიერი გზით მისაღები თერაპიული დოზა იწვევს გამოხატულ სედაციასა და პირის სიმშრალეს.

ოფთალმოლოგიური ღარღვევები

ძნელად საკომუნიკაციო პაციენტებში, მაგ., მცირეწლოვან ბავშვებში, რეფრაქციული ცდომილების ზუსტი განსაზღვრისათვის აუცილებელია წამწამოვანი კუთხის დამზღვრის გამოწვევა, ხოლო ბადურას ოფთალმოლოგიური გამოკვლევა კი მდებარეობის პირობებშია ბევრად უფრო ადვილი, ამიტომ, ადგილობრივად მოქმედი ანტიმუსკარინული საშუალებები (თვალის წვეთების ან შალამის სახით) ხელსაყრელ პირობებს ქმნიან თვალის სრული გამოკვლევისათვის. მოზრდილობის და უფროსი ასაკის ბავშვებისათვის უმჯობესია ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატების გამოყენება (ცხრილი 8-2). ზოგჯერ, მცირეწლოვანი ბავშვების გამოკვლევისათვის სასურველია აგროპინის

ცხრილი 8-2

ოფთალმოლოგიაში გამოყენებული ანტიმუსკარინული საშუალებები.

პრეპარატი	ეფექტის ხანგრძლივობა (დღეები)	ჩვეულებრივი კონცენტრაცია (%)
აგროპინი	7 - 10	0.5 - 1
სკოპოლამინი	3 - 7	0.25
ჰომოგროპინი	1 - 3	2 - 5
ციკლოპენტოლატი	1	0.5 - 2
ტროპიკამიდი	0.25	0.5 - 1

ძლიერი ეფექტი, თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ ამ შემთხვევაში შესაბამისად იზრდება ანტიმუსკარინული საშუალებებით განპირობებული მოწამელის ალბათობაც. კონსექტივის პარკიდან საცრემლე არხის გავლით ცხვირისაში პრეპარატის გადსვლის შემცირება შესაძლებელია წვეთების ნაცვლად შალამის გამოყენებით. კონსექტივიდან შეწოვის მაღალი უნარის გამო, წინაოთ ოფთალმოლოგიური ანტიმუსკარინული საშუალებების შეჩერებისას უპირატესობა მესამეულ ამინებს ენიჭება. ცხოველებზე ჩატარებული უკანასკნელი ექსპერიმენტების შედეგებმა აჩვენა, რომ მეთოთხეულ ამინს, გლიკოპროლაგს აგროპინის მსგავსი სწრაფი და ხანგრძლივი ეფექტი ახასიათებს.

მხოლოდ მიდრიაზის გამოწვევის მიზნით ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ოფთალმოლოგიაში ისინი მამის ინიშნება, როდესაც მიდრიაზით ერთად ციკლოპლეგია არის სასურველი, ან ხანგრძლივი მიდრიაზის საჭიროებისას. ფუნდუსკოპური გამოკვლევის დროს, ხანმოკლე მიდრიაზის საჭიროებისას, ალფა-ადრენორეცეპტორების აგონისტები, მაგ., ფენილეფრინი, გამოიყენება (იხ. თავი 9).

ანტიმუსკარინული საშუალებები ოფთალმოლოგიაში გამოიყენებიან აგრეთვე უვუგისა და ირიგის დროს, სინეჩიის (აღებების) წარმოქმნის თავიდან ასაცილებლად. ამ მიზნით ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატები ინიშნება, განსაკუთრებით ჰომოგროპინი.

სასუნთქი სისტემის ღაჟვალეები

ეთილის ეთერით მიმდინარე ნარკოზის პრეოპერაციული მედიკამენტური მომზადების ნაწილს აგროპინი წარმოადგენს, რაც დაკავშირებულია ამ საანესთეზიო საშუალების მიერ სასუნთქი გზების ძლიერ გამაღიზიანებელ უნართან, სეკრეციის გაზრდასთან და ლარინგოსპაზმის ხშირი ეპიზოდების რისკთან. ოპერაციის წინ აგროპინის ან სკოპოლამინის ინექცია აქვეითებს მოსალოდნელ საფრთხეს. სკოპოლამინი იწვევს ამ ნებისმიერ ქირურგიულ ჩარევასთან და მშობიარობასთან დაკავშირებული მოვლენების მსრივ, ასეთ შემთხვევებში ეს გვერდითი ეფექტი სასურველად არის მიჩნეული. მეორე მხრივ, ანტიმუსკარინული საშუალებები იწვევენ ქირურგიული ჩარევის შემდგომი შარდის შეკავებისა და ნაწლავთა პიპოპეროსტალტიკის დამძიმებას. შედარებით ახალი საინჰალაციო სანარკოზო საშუალებები ნაკლებად აღიზიანებენ სასუნთქ გზებს.

როგორც მე-20 თავშია აღწერილი, ასეთი ფონზე პაციენტების უმრავლესობას ვეგეტური ჰიპერაქტიური ბრონქო-სტრუქტული რეფლექსი აღენიშნება, რაც ბრონქების გლუვი კუნთების მუსკარინული რეცეპტორების აგზნებით არის განპირობებული. ასეთი დროს აგროპინის სინთეზური ანალოგი იპრაგროპიუმი (სურათი 8-2) გამოიყენება საინჰალაციო ფორმით. ინჰალაციური გზის უპირატესობებია ბრონქების სამიზნე ქსოვილში მაქსიმალური კონცენტრაციის შექმნა და სისტემური ეფექტების მინიმუმამდე შემცირება. ასეთი სამკურნალოდ იპრაგროპიუმის გამოყენება ღვატურადაა განხილული მე-20 თავში. იპრაგროპიუმი ეფექტურია აგრეთვე ფლგების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) დროს, რომელიც ხანდაზმულ პაციენტებში უფრო მაღალი სიხშირით გვხვდება, განსაკუთრებით თამბაქოს ქრონიკულ მწველებში. ამ დანიახლებით ბოლო ხანებში რეგისტრირებული გიოგროპიუმიც საკმაოდ კარგ შედეგებს იძლევა COPD-ის დროს. იპრაგროპიუმისგან განსხვავებით, გიოგროპიუმს უფრო ხანგრძლივი ბრონქოდილატაციური მოქმედება ახასიათებს, რაც მის ღრუში ერთხელ დანიშნის საშუალებას იძლევა. გიოგროპიუმი ამცირებს COPD-ის გამწვავებების სიხშირეს და იგი პულმონურ რეაბილიტაციაში დამხმარე საშუალების სახით გამოიყენება, ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის გაზრდის მიზნით.

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები

მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს ტკივილის ზოგჯერ თან ახლავს ციომილი ნერვის იმპულსაციის რეფლექსური ზრდა (ვაზოვადგაღებული შეტევა), რის გამოც შესაძლებელია სინოატრიული და ატრიოვენტრიკულური კვანძების ფუნქციის დათრგუნვა გულის წყითომულობის დარღვევით. ასეთი მდგომარეობების სამკურნალოდ ხელსაყრელია ატროპინის ან მსგავსი საშუალებების პარენტალური გამოყენება. იშვიათად, ზოგიერთ ადამიანს გულის რაიმე პათოლოგიის გარეშე აღენიშნება კარდიოგენული სინუსის პერიოდული რეფლექსია. რაც გამოიხატება კისრის არეში მეწოლით განპირობებული (მაგ., მჭიდრო საყელო) ვაგუსის იმპულსაციის გაზრდით და მამე საპასუხო რეაქციით – გულის წასვლითა და სინკოპით. ასეთ შემთხვევაში კარგ შედეგს იძლევა ატროპინის ან სხვა ანტიმუსკარინული საშუალებების ზომიერი გამოყენება.

მუსკარინულ აქტივობაზე პათოფიზიოლოგიურ ახდენს გაგე-ლენას, მაგრამ განსხვავებული გზით: იდიოპათური დილატაციური კარდიომიოპათიის მქონე ზოგიერთი პაციენტში აღმოჩენილია გულის მუსკარინული რეცეპტორების უკრეფარეო მქონე მარყევის საწინააღმდეგო მოცირკულირე ანგისხეულები, რომლებსაც გულზე პარასიმპათომიმეტიკური მოქმედება ახასიათებთ. ამ ეფექტის პრევენციისათვის შესაძლებელია ატროპინის გამოყენება. მიუხედავად იმისა, რომ მათი როლი გულის უკმარისობის პათოფიზიოლოგიაში უცნობია მათ შეიძლება ნათელი მოჰქონონ რეცეპტორების გააქტივების მოლეკულურ საფუძვლებს.

კუპ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებები

ამჟამად, აშშ-ში ანტიმუსკარინული საშუალებები იშვიათად გამოიყენება პეპტიკური წყლულის სამკურნალოდ (იხ. თავი 63). ანტიმუსკარინული საშუალებები გარკვეულ დანებში ეფექტს ახლენენ მოგზაურთა ფაღარათისა და პერისტალტიკის გაძლიერების სხვა მსუბუქი ან თვით-განკურნებადი მდგომარეობების დროს. ეფექტის გაძლიერების მიზნით, ხშირად ისინი ლიოფილიზირებული საშუალებებით ერთად გამოიყენებიან, თუმცა ამ კომბინაციაში ანტიმუსკარინული პრეპარატის ძალზე მცირე დოზით დამატების ძირითადი მიზანია ლიოფილიზირებული საშუალებების დამოკიდებულების განვითარების თავიდან აცილება. ატროპინისა და დიფენოქსილატის (მეპერიდინის არაანალგეტიკური ნაწარმი) კლასიკური კომბინირებული პრეპარატი სხვადასხვა სახელით არის ხელმისაწვდომი (მაგ., ლომო-ტილი), როგორც გაბლერების, ასევე თხევადი ორალური ფორმების სახით (იხ. თავი 63).

სამარლე სისტემის დაავადებები

ატროპინი და სხვა ანტიმუსკარინული საშუალებები შარდის ბუშტის მსუბუქი, ანთებითი განპირობებული განზირებული შარდის სიმპტომატიკური მკურნალობისთვის ინიშნება (იხ. ცხრილი 8-3), თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ ბაქტერიული ცისტიტის დროს აუცილებელია სპეციფიკური ანტიმიკრობული თერაპია. ადამიანის შარდის ბუშტში ექსპრესირებული M_2 და M_3 რეცეპტორებიდან უპირატესად M_3 ქვეჯგუფის გააქტივება იწვევს შეკუმშვას. ნაწლავის გლუვი კუნთის მსგავსად, ქოლი-ნორეცეპტორების M_2 ქვეჯგუფს კუმშვალობაზე არაპირდაპირი ზეგავლენა ახასიათებს: იგი აინჰიბირებს ნორეპინეფრინითა და ეპინეფრინით განპირობებულ გლუვი კუნთის მოღუნებას.

M_3 რეცეპტორებისადმი რამდენადაც სელექციური ოქსიბუგინინი, უროლოგიური ქირურგიული ჩარევის, მაგ., პროსტატექტომიის შემდეგ გამოიყენება შარდის ბუშტის სპაზმის მოსახ-

ცხრილი 8-3.

ანტიმუსკარინული საშუალებები, რომლებიც გამოიყენებიან კუპ-ნაწლავისა და შარდ-სისტემის სისტემის დაავადებების დროს.

პრეპარატი	ჩვეულებრივი დოზა
მეოთხეული ამინები	
ანტიმუსკარინი	50 მგ (3-ჯერ დღეში)
კლიდინიუმი	2.5 მგ (3-4-ჯერ დღეში)
გლიკოპიროლატი	1 მგ (2-3-ჯერ დღეში)
იმოპროპამიდი	5 მგ (2-ჯერ დღეში)
მეპენზოლატი	25 – 50 მგ (4-ჯერ დღეში)
მეთანთილენი	50 – 100 მგ (4-ჯერ დღეში)
მეთილპროპამიდი	2.5 მგ (4-ჯერ დღეში)
ოქსიფენისონი	5 – 10 მგ (4-ჯერ დღეში)
პროპანთილენი	15 მგ (4-ჯერ დღეში)
ტრიდამეტაილი	25 – 50 მგ (3-4-ჯერ დღეში)
ტროსპიუმი	20 მგ (2-ჯერ დღეში)
მესამეული ამინები	
ატროპინი	0.4 მგ (3-4-ჯერ დღეში)
დარიფენაქსი	7.5 მგ (ერთხელ დღეში)
დიფენოქსი	10 – 20 მგ (4-ჯერ დღეში)
ოქსიბუგინინი	5 მგ (3-ჯერ დღეში)
ოქსიფენიკლიმინი	10 მგ (2-ჯერ დღეში)
პროპილენი	15 მგ (2-3-ჯერ დღეში)
სკოპოლამინი	0.4 მგ (3-ჯერ დღეში)
სოლიფენაქსი	5 მგ (ერთხელ დღეში)
ტოლტეროდინი	2 მგ (2-ჯერ დღეში)

სხეულად. იგი ნევროლოგიური დაავადებების მქონე პაციენტებშიც ამცირებს უნებლად შარდის სისხიერს. მაგ., მენინგოთი-ლოცელე ბავშვებში. ამგვარ პაციენტებში ოქსიბუგინინის ორალური მიღება, ან კათეტერით მისი ინსტილაცია შარდის ბუშტში, აუმჯობესებს შარდის ბუშტის გვედობას და შარდის შეკავების უნარს. ამცირებს ღარფიციტებისა და თირკმელების დამიანების შესაძლებლობას. მუსკარინული რეცეპტორების არასელექციური ანტიგონისტები ტროსპიუმი, რომელიც თავისი ეფექტურობითა და გვერდითი ეფექტებით ოქსიბუგინინის მსგავსია, ახლახან იქნა დამტკიცებული. ახალი პრეპარატების რიცხს ეკუთვნის დარიფენაქსი და სოლიფენაქსი, რომლებსაც ოქსიბუგინინთან და ტროსპიუმთან შედარებით, M_3 რეცეპტორების მიმართ უფრო მეტი სელექციურობა ახასიათებთ. მათი უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი მათი დღეში ერთხელ დანიშნის საშუალებას იძლევა. ისინი ნაკლებად იწვევენ პირის ღრუს ლორწოვანის სიმშრალეს (ქსეროტომიას) და ყაბზობას. კიდევ ერთი M_3 -სელექციური ანტიმუსკარინული პრეპარატი ტოლტეროდინი მოზღვანელებში ინიშნება შარდის შეკავებლობის შემთხვევაში. იგი დარიფენაქსინისა და სოლიფენაქსინის მსგავსია. ოქსიბუგინინთან შედარებით, ამ პრეპარატების გამოყენებისას პირის სიმშრალის გამოვლენის დაბალი სიხშირის მიზეზი ცნობილი არ არის.

ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტ იმიპრამინის ძლიერად გამოხატული ანტიმუსკარინული მოქმედება ახასიათებს. იგი მრავალი წლის მანძილზე გამოიყენება სპეციალიზებულ სამკურნალო დაწესებულებებში მოთავსებულ ხანდაზმულ პაციენტებში შარდის შეკავებლობის შესამცირებლად. მას ზომიერი ეფექტი გააჩნია, თუმცა იწვევს მნიშვნელოვან გოქსიკურ ზეგავლენას.

ბას ცნს-ზე-ამ მიზნით გამოყენებისათვის ახალი ანტიმუსკარინული საშუალება პროპივერინია დამტკიცებული.

ანტიმუსკარინული საშუალებები გამოიყენებიან აგრეთვე უროლოთიაზის დროს, კენჭის გაყვით გამოწვეული შარდსაღუნის გლევი კენთის სპაზმის მოსახსნელად. თუმცა ამ კუთხით მათი გამოყენების სარგებლობა სადაოა.

ქოლინერგული მონაგვლა

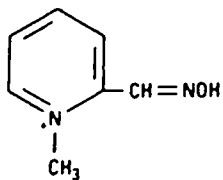
ქოლინერგული ინერაციის ჰარბი ავზნება სამედიცინო გაღაულებელი მდგომარეობაა, რომელსაც განსაკუთრებით ხშირად ეხვებით სოფლის გიპის დახახლებაში, სადაც ისინი ქტიცილებად ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები გამოიყენება და იმ კულტურაში, სადაც ველური სოკო სამზარეულოს ნაწილს წარმოადგენს. ქიმიური ომების დროს ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების პოტენციური გამოყენება საჭიროებს ქოლინერგული მწვავე მოწამელის მკურნალობის მეთოდების ცოდნას (იხ. თავე 59).

ანტიმუსკარინული მკურნალობა

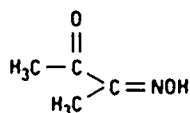
როგორც მე-7 თავში იყო აღნიშნული, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით განპირობებული ნიკოტინური და მუსკარინული ეფექტები შეიძლება სიცოცხლისათვის საშიში იყოს. სამწუხაროა, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით განპირობებული ნიკოტინური ეფექტების პირდაპირი დამორგუნიელი ეფექტური მეთოდები ჯერ-ჯერობით ხელმისაწვდომი არ არის, რადგან ნიკოტინური აცონისტები და ანტაგონისტები იწვევენ გადაცემის დათრგუნვას (იხ. თავე 27). მუსკარინული ეფექტების გასანივგრალებლად მესამეული (არა მეთოთხეული) ამინების (უმჯობესია აგროპინი) გამოყენება რეკომენდებულია, რადგან ისინი მოქმედებენ ორგანოფოსფორული ინჰიბიტორების, როგორც ცენტრალურ, ასევე პერიფერულ ეფექტებზე. აგროპინის მაღალი ღირებულება საჭირო ისეთი ძლიერი საშუალებების მუსკარინული ეფექტების მოსახსნელად, როგორცაა პირათიონი და ქიმიურ იარაღად გამოყენებული ნეირო-პარალიზური აირები: აგროპინის სულფატის 1-2 მგ ინტრავენური ინექცია ყოველ 5-15 წუთში, მისი მოქმედების დაწყების ნიშნების გამოვლენამდე (პირის სიმშრალე, მიოზის გამოსწორება). შესაძლებელია საჭირო გახდეს პრეპარატის შეყვანის რამოდენიმეჯერ გამოვრება, რადგან ანტიქოლინესთერაზული საშუალებებით გამოწვეული მწვავე ეფექტები 24-48 საათს ან უფრო მეტ ხანს გრძელდება. ამ სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობის დროს მუსკარინული სიჭარბის სრული კონტროლისათვის შესაძლებელია საჭირო გახდეს დღეში 1 გ აგროპინის დანიშნა 1 თვის განმავლობაში.

ქოლინესთერაზას აღმდგენები (აქტივატორები)

ორგანოფოსფორ-ქოლინესთერაზას კომპლექსიდან აქტიური ფერმენტის აღდგენის უნარის მქონე ნაერთები ორგანოფოსფორული მოწამელის სამკურნალო მცირე ჯგუფს წარმოადგენენ. ამ „ოქსიმური“ ჯგუფის წარმომადგენლებია პრალიდოქსიმი (PAM), დიაცეტილმონოქსიმი (DAM) და სხვები.



Pralidoxime



Diacetylmonoxime

ოქსიმურ ჯგუფს (=NOH) ფოსფორის ატომის მიმართ გააჩნია მაღალი აფისერობა ახასიათებს და თუ კომპლექსი „დაბერებული“ არ არის, მაშინ ეს პრეპარატები ფოსფორილირებული ფერმენტის პიდროლიზს იწვევენ (იხ. თავე 7). აღაშიანიებზე მოქმედების თვალსაზრისით ჯგუფის წარმომადგენლებიდან ყველაზე კარგად პრალიდოქსიმია შესწავლილი და ამჟამად კლინიკურ პრაქტიკაში მხოლოდ ეს პრეპარატი გამოიყენება. ყველაზე ეფექტურად ჩონხის კენთებზე არსებული სერე-კუნთოვანი შეერთების ადგილების ქოლინესთერაზას აღდგენა მიმდინარეობს. პრალიდოქსიმის დადებითი მუხტი ხელს უშლის მის ცნს-ში მოხვედრას, რის გამოც იგი ორგანოფოსფორებით მოწამელის ცენტრალურ სიმპტომებს ვერ ხსნის, ხოლო დიაცეტილმონოქსიმი კი გაღის პემატოცეფალურ ბარიერს და ექსპერამენტულ ცხოველებში იწვევს ცნს-ში არსებული ზოგიერთი ქოლინესთერაზას აღდგენას.

პრალიდოქსიმი ინტრავენური ინექციის სახით ინიშნება, ღირბით 1-2 გ 15-30 წუთის განმავლობაში. მიუხედავად ფოსფორ-ფერმენტის კომპლექსის „დაბერების“ ალბათობისა, უკანასკნელი კვლევების მიხედვით დასტურდება, რომ ძლიერი მოწამელისას ეფექტურია პრალიდოქსიმის მაღალი ღირბით რამდენიმე დღიანი მკურნალობა. ჰარბი ღირბების გამოყენებისას პრალიდოქსიმს შეუძლია გამოიწვიოს სერე-კუნთოვანი სისუსტე და სხვა გვერდითი ეფექტები. აცეტილქოლინესთერაზას კარბამატური ინჰიბიტორებით მოწამელისას არ არის რეკომენდებული პრალიდოქსიმის გამოყენება. ანტიქოლინესთერაზული გოქსიკურობის მკურნალობის შემდგომი ეტაპები განხილულია 59-ე თავში.

აცეტილქოლინესთერაზას მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორებისაგან თავდაცვის მესამე გზაა ფერმენტის შექცევადი ინჰიბიტორებით წინასწარი მკურნალობა, რაც ორგანოფოსფორული ინჰიბიტორებთან აცეტილქოლინესთერაზას შეუქცევადი კავშირისაგან დაცვას ემსახურება. შეუქცევადი კავშირების დამყარების პრევენცია პირიღოსტიგმინის ან ფიზოსტიგმინის შემოვრებით ხორციელდება, თუმცა ისინი მხოლოდ უკიდურეს შემთხვევაში, მთხალოდნელი ლეგალური მოწამელის დროს გამოიყენება, მაგ. ქიმიური ომის შემთხვევაში. მუსკარინული ეფექტების საკონტროლოდ აუცილებელია აგროპინის იმეღროული დანიშნა.

გრაიდითულად, სოკოთი მოწამელს მოქმედების დასაწყისის მიხედვით სწრაფ და დაყოვნებულ გიპებად იყოფა. სწრაფი გიპის შემთხვევაში მოწამელის ნიშნები სოკოს მიღებიდან 15-30 წუთში ელნდება. ხშირად მას ახლავს მუსკარინული სიჭარბის ნიშნების ერთობლიობა: გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, ხშირი შარდვა, ეაზოდილაგაცია, რეულექსური გაქიკარდია (სმეითადა, ბრადიკარდია), ოფლიანიობა, სერწველენა, ზოგჯერ კი ბრონქოკონსტრიქცია. სოკო *Amanita muscaria* (ალკალიდის სახელი ამ სოკოს მიხედვით ეწოდა) მუსკარინის გარდა სხვა ალკალიდებსაც შეიცავს, მათ შორის ანტიმუსკარინულ აგენტებს. ფაქტიურად *A. muscaria*-ს მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს არა მუსკარინული სიჭარბის, არამედ აგროპინის მოწამელის ნიშნები. სხვა სოკოები, განსაკუთრებით *Inocybe* სახეობის, იწვევენ მუსკარინული სიჭარბით განპირობებული გიპის სწრაფ მოწამელას. ამგვარი ინტოქსიკაციის სამკურნალოდ აგროპინის 1-2 მგ გამოიყენება პარენტერულად.

ჩვეულებრივ, სოკოთი მოწამელის დაყოვნებული გიპი *Amanita phalloides*, *A. virosa*, *Galerina autumnalis*, ან *G. marginata*-თაა განპირობებული. მოწამელის პირველი სიმპტომები სოკოს მიღებიდან 6-12 საათში ელნდება. ჩვეულებრივ, დასაწყისში სიმპტომები გულისრევითა და ღებინებით შემოიფარგლება, თუმცა ძირითადი გოქსიკურობა პოლიმერაზას ინჰიბიტორი ამაგოქსინების მიერ ღებინება და თირკმელების უჯრედების დამიანებაში მდგომარეობს. სოკოთი მოწამელის ამ ფორმის სამკურნალოდ აგროპინის გამოყენება არაერთარად ღირებულია არ გააჩნია (იხ. თავე 59).

სხვა ბამოყენება

ზოგჯერ ანტიმუსკარინული საშუალებების პიკერპიდრობის (ჭარბი ოფლიანობა) შესამცირებლად იყენებენ. თუმცა, მკურნალობა უშედეგოა, რადგან მღვწიარეობის სრული გამოსწორება ვერ ხერხდება, რადგან საფარადლო პროცესში მონაწილეობენ აპოკრინული და არა ეკრინული ჯირკვლები.

გვერდითი ეფექტები

აგროპინითა და მისი მსგავსი ნივთიერებებით ერთი ორგანოთა სისტემისაკენ მიმართული მკურნალობა ყოველთვის იწვევს არასასურველ ეფექტებს სხვა ორგანოთა სისტემების მხრივ. მაგ., კუჭ-ნაწლავის სეკრეციის ან პერისტალტიკის შემცირების მიზნით ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენების დროს მიდრიაში და ციკლოპლეგია გვერდითი ეფექტებად ითვლება, მაშინ როდესაც ოფთალმოლოგიაში აგროპინის გამოყენებისას ისინი ძირითადი თერაპიული ეფექტებია.

მაღალი კონცენტრაციით აგროპინი იწვევს ყველა პარასიმპათიკური ფუნქციის დათრგუნვას, თუმცა აღსანიშნავია, რომ იგი *მოზრდილებისათვის* შედარებით უსაფრთხო პრეპარატია. ხშირად, აგროპინით მოწამულა თვითმკვლელობის მცდელობის უკუშორდება, თუმცა შემთხვევითა უმრავლესობა პალეონიაიების გამოწვევის მიზნით აგროპინის გამოყენებასთან არის დაკავშირებული. მოწამულ ადამიანს დაახლოებით ერთი კვირის მანძილზე აღენიშნება პირის სიმშრალე, მიდრიაში, გაქსკარდია, ცხელი და პიკერპიდრობა კანიაგებება და ბოლქვა. სხეულის გემპერაგურა ხშირად მომაგებულია. ეს ეფექტები აღწერილია აფორიზმში: „ძვალივით მშრალი, დამურასავით ბრმა, ჭარხალივით წითელი, სრულებით შეშლილი“.

სამუშაოზე, ბავშვები, განსაკუთრებით კი წვილები, ძალზე მგრძნობიარენი არიან აგროპინის პიკერპიდრობის ეფექტების მიმართ. აღწერილია შემთხვევები, როდესაც აგროპინის 400 მგ-ზე მეტი დოზის შემთხვევით მიღებას ლეტალური გამოსავალი არ ჰქონია, თუმცა ზოგჯერ ისეთი მცირე დოზაც კი, როგორცაა 2 მგ, სიკვდილს იწვევს. ამიტომ, წვილებისა და ბავშვებისათვის აგროპინი (მაღალი დოზით მიღებული) ძალზე საშიშ წამალად განიხილება.

აგროპინითა და მსგავსი პრეპარატებით მოწამულის მკურნალობა სიმპტომურ ხასიათს ატარებს (იხ. თავი 59). წარსულში, რეკომენდებული იყო ფიზოტიგემინისა და ქოლინესთერაზის სხვა ინჰიბიტორების გამოყენება, ამჟამად კი ექსპერტები თვლიან, რომ ინტოქსიკაციის უმრავლეს შემთხვევაში, სიმპტომურ მკურნალობასთან შედარებით, ფიზოტიგემინის გამოყენება საშიშია და ნაკლებად ეფექტური. ფიზოტიგემინის საჭიროებისას იგი ინტრავენურად ინიშნება, *ნელი* ინექციის სახით, დაბალი დოზით (1 – 4 მგ მოზრდილებში, 0.5 – 1 მგ ბავშვებში). სიმპტომური მკურნალობის დროს გემპერაგურის კონტროლისათვის გამოიყენება გამაგრებელი საბანი, კრენსეპის საწინააღმდეგო კი დიაზეპამი.

აგროპინის მსგავსად, მეთოხეული შენების ანტიმუსკარინული საშუალებებით მოწამულა ელანდება პარასიმპათიკური ბლოკადის ყველა პერიფერიული ნიშნით, აგროპინისაგან განსხვავებით კი მათ ცენტრალური ეფექტები სუსტად აქვთ გამოხატული, ან საერთოდ არ ახასიათებთ. ისინი უფრო პოლარული ნაერთებია, ამიტომ მათ შესაძლოა გამოიწვიონ ოპიულების მნიშვნელოვანი დათრგუნვა განვლების დონეზე, რაც ორთოგრაგული პიპოტონის მიშვებად გვევლინება (იხ. ქვემოთ). ანტიმუსკარინული ეფექტების მკურნალობის საჭიროების შემთხვევაში დახამეები ქოლინესთერაზის მეთოხეული ინჰიბიტორების, მაგ., ნეოსტიგმინის დანიშვნა, ხოლო პიპოტონის კონტროლისათვის სიმპათომიმეტიკური საშუალება, მაგ., ფენილევრინი გამოიყენება.

უკუგვინებები

ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენების უკუგვინებები შედარებითია, და არა აბსოლუტური. გამოსატყუი მუსკარინული სისტემის, განსაკუთრებით ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებით გამოწვეული მოვლენების მკურნალობა ყოველთვის აგროპინის გამოყენებას გულისხმობს.

ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენება უკუნაწევრებია გლაუკომის, განსაკუთრებით მისი დახურულკუთხის ფორმის დროს, თვალის ვიწრო წინა საკნის შემთხვევაში ამ პრეპარატების საშუალო დოზითაც კი სისტემური გამოყენება ანქარებს კუთხის დახურვის პროცესს და პრდის მწვავე გლაუკომის განვითარების რისკს.

ხანდაზმულ მამაკაცებში ანტიმუსკარინული საშუალებები სიურთხილით ინიშნება, ხოლო ანაწნეში პროსტატის პიკერპილამის არსებობისას კი მათი დანიშვნა სასურველი არ არის.

ანტიმუსკარინული საშუალებები ანილენენ კუჭის დიდლის სიმქარეს, რის გამოც კუჭის პეკტური წყლულის დროს *აღსურებურ* დაავადების სიმპტომებს. შეავა-პეკტური დაავადების მკურნალობის დროს არასელექტიური ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენება (იხ. თავი 63) რეკომენდებული არ არის.

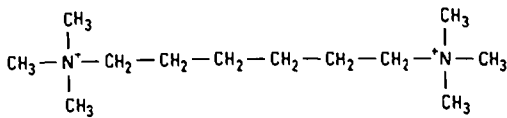
განვლილობოკატორების ბაზისური და კლინიკური ფარმაკოლოგია

განვლილობოკატორები კონკრეტულად აბლოკირებენ აცეტილქოლინისა და მსგავსი აგონისტების მოქმედებას ნიკოტინურ რეცეპტორებზე, როგორც პარასიმპათიკურ, ისე სიმპათიკურ ავტონომურ განვლებში. ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელი ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორებით მართვად იონურ არხებსაც ორგვინავს. განვლილობოკატორებს შეუძლიათ ავტონომური ნერვული სისტემიდან გამომავალი იმპულსების ბლოკირება, ამიტომ ფარმაკოლოგიური და ფიზიოლოგიური კვლევებისათვის ისინი მნიშვნელოვანი და ფართოდ გამოყენებადი ნაერთებია. მათ სელექტიურობა არ ახასიათებთ, რაც არასასურველი ეფექტების ფართო სპექტრს განაპირობებს. ამიტომ მათი კლინიკური გამოყენება საკმაოდ შეზღუდულია.

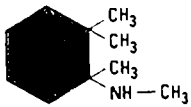
ქიმიური აგებულება და ფარმაკოკინეტიკა

ყველა განვლილობოკატორი სინთეზური ამინია, ჯგუფის პირველ წარმომადგენელს – გეტრათილამონიუმს (TEA) ძალზე ხანმოკლე მოქმედება აქვს. პექსამეთონიუმი („C6“) შეიქმნა და შემდეგ კლასიკაში დაინერგა, როგორც პიკერტენიის სამართავი პირველი ეფექტური საშუალება. როგორც სურათზე 8-6 არის ნაჩვენები, აგონისტ აცეტილქოლინისა და ნიკოტინური რეცეპტორების ანტაგონისტებს – გეტრათილამონიუმსა და პექსამეთონიუმს – შორის არსებობს ამკარა სტრუქტურული მსგავსება. პექსამეთონიუმის „C10“ ანალიზი – დეკამეთონიუმს, ნერვკუნთოვანი გადაცემის მალეპოლარიზებული ბლოკატორია.

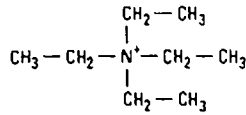
მეთოხეული ამინები ორალურად მიღების შემდეგ ცუდად და არათანაბრად შეიწოვებიან, ამიტომ კუჭ-ნაწლავის გრაქიდან აბსორბიციის ხარისხის გასაუმჯობესებლად შეჰყავილა მკორეული ამინი, მეკამილამინი. გრძელვადიანი, ხანმოკლე მოქმედების განვლილობოკატორია, რომელსაც ორალურად მიღებისას არააქტიურია და მხოლოდ ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება.



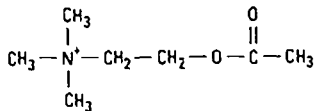
Hexamethonium



Mecamylamine



Tetraethylammonium



Acetylcholine

სურათი 8-.

ზოგიერთი განგლიოზოკატორი. შედარებისათვის ნაჩვენებია აცეტილქოლინი.

ფარმაცოლოგია

მოქმედების მექანიზმი

ჩონჩხის კუნთების ნერვულთა შეერთების ადგილებში ლოკალიზებული ნიკოტინური რეცეპტორების მსგავსად, განგლიოზოკატორი არსებული ნიკოტინური რეცეპტორები ექვემდებარებიან როგორც მადეპოლარიზებულ, ისე არამადეპოლარიზებულ გემოქმედებას (იხ. თავი 7 და 27). განგლიოზოკატორის ლეპოლარიზაციული გიპის ბლოკადა შეიძლება გამოიწვიოს თვითონ ნიკოტინური რეცეპტორების და აცეტილქოლინის კი (ქოლინესტერაზის ინჰიბიტორით მისი მოქმედების გაძლიერების შემთხვევაში).

ამჟამად განგლიოზოკატორებად გამოყენებული პრეპარატები კლასიფიცირდებიან, როგორც არამადეპოლარიზებული კონკურენტული ანტაგონისტები. თუმცა, პექსამეთიონიუმი უშუალოდ არ თრგუნავს ნიკოტინურ ქოლინორეცეპტორებს, არამედ იგი უერთდება ნიკოტინურ იონურ არხებზე ან მის მიერთებას არსებულ აქტიურ უბნებს. მისგან განსხვავებით, ტრიმეთილფანი აბლოკირებს თვითონ ნიკოტინურ რეცეპტორს და არა არსს. მათი უფექტის შეწყვეტა შესაძლებელია აგონისტის, მაგ., აცეტილქოლინის კონცენტრაციის გაზრდით.

უშეჩქარი ორგანოთა სისტემაზე

ცენტრალური ნერვული სისტემა

მეოთხეული ამინებისგან და ტრიმეთილფანისგან განსხვავებით, მეკამილამინი ვადის ჰემატოკინეზიკურ ბარიერში და იოლად აღწევს ცს-ში. მეკამილამინით გამოწვეული უშეჩქარება სედაცია, ტრემორი, ქორეისმაგარი მოძრაობა და გონების დაბნელება.

თვალი

წამწამოვანი კუნთი ძირითადად პარასიმპათიკური ნერვული სისტემით ინერვირდება, ამიტომ განგლიოზოკატორები იწვევენ პროგნოზირებად ციკლოპლეგიას, აკომოდაციის უნარის დაკარგვას. გუგუბზე მათი ზეგავლენა აღვიდად პროგნოზირებადი არ არის, რადგან ფერადი გარსი ინერვირდება

როგორც სიმპათიკური (გუგის გაფართოება), ასევე პარასიმპათიკური (გუგის შევიწროება) ნერვებით. განგლიოზოკატორი და სმირად გუგის საშუალო ღონით გაფართოებას იწვევს, რაც ამ ქსოვილში პარასიმპათიკური გონუსის ღომინირებასთან არის დაკავშირებული.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

სისხლძარღვები ვაზოკონსტრიქციულ ბოჭკოებს ძირითადად სიმპათიკური ნერვული სისტემიდან იღებენ, ამიტომ, განგლიოზოკატორი და იწვევს არტერიოლებისა და ენდოთელიური გონუსის საგრძნობ დაქვეითებას. სისხლძარღვთა პერიფერიული წინააღმდეგობისა და ენერი ნაკადის შემცირებით შესაძლებელია არტერიული წნევის სწრაფი დაქვეითება (იხ. სურათი 6-7). ჰიპოტენზია განსაკუთრებით გამოხატულია ფეხზე დგომის დროს (ორთოსტატური), ანუ პოსტურული ჰიპოტენზია). რადგან განგლიოზოკატორების გაგვლით პოსტურალური რეფლექსების დათრგუნვა აქვს ადგილი.

გულზე მათი ზეგავლენის გამო მცირდება გულის კუმულირება. ჩვეულებრივ, სინოატრიული კვანძი პარასიმპათიკური ნერვული სისტემით იმართება, ამიტომ ეთიარღება მომიერი გაქიკარდია.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი

განგლიოზოკატორების ზეგავლენით მცირდება სეკრეცია, თუმცა არა იმდენად, რომ ისინი პეპტიკური წყლის სამკურნალო ეფექტურ პრეპარატებად იყენენ მინერალური. ისინი იწვევენ პერისტალტიკის მნიშვნელოვან დათრგუნვას და გამოხატულ ყაბზობას.

სხვა სისტემები

შარდ-სასქესო სისტემის გლუვი კუნთების ნორმალური ფუნქციონირება ნაწილობრივ ავტონომურ ინერვირებაზე დამოკიდებულია. ამიტომ, განგლიოზოკატორი ბლოკადა იწვევს შარდის შეკუპებას. რის გამოც მამაკაცებში, პროსტატის ჰიპერპლაზიის დროს, შესაძლოა გამოიწვიოს შარდის შეკუპება. კი. მამაკაცებში საშუალო ღომებით გამოყენებისას ირლევება სქესობრივი ფუნქცია – ფერხდება როგორც ერექცია, ისე ეაკულაცია.

განგლიოზოკატორების გამოყენებისას მცირდება თერმორეგულატორული ოფლიანობა, თუმცა, ჰიპერთერმია არ წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემას, გარდა ძალიან ცხელი კლიმატური პირობებისა, რადგან ჩვეულებრივ, ორგანიზმის ნორმალური ტემპერატურის შესანარჩუნებლად სრულიად საკმარისია კანის სისხლძარღვების გაფართოება.

ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების გამოყენების განვითარებული საპასუხო რეაქციები

განგლიოზოკატორები არ იწვევენ უფექტორული უჯრულების რეცეპტორების დათრგუნვას, ამიტომ მათი ფონზე ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე, კერძოდ მესკარინულ ქოლინორეცეპტორებსა და, ალფა- და ბეტა-ადრენორეცეპტორებზე უშუალოდ მოქმედი პრეპარატები მაინც იწვევენ საპასუხო რეაქციებს, რომლებიც შესაძლოა იყოს ჭარბი, ზოგჯერ შეზღუდული კი (მაგ., ნორეპინეფრინმა შესაძლოა გამოიწვიოს გაქიკარდია და არა ბრადიკარდია), რის მიზეზადაც ავტონომურ რეაქციების მაკონტროლირებული პომეოსტაზური რეგულაციების განგლიოზოკატორებით განპირობებული დათრგუნვა გველინება.

კლინიკური გამოყენება და გოქიკურობა

ავტონომური ნერვული სისტემის სელექციური ბლოკატორების ხელმისაწვდომობის გამო კლინიკურ პრაქტიკაში განგლიოზოკატორები იშვიათად გამოიყენება. მიმდინარეობს მეკამილამინის კვლევა მისი შესაძლო გამოყენებისთვის იმ

პირებში, რომლებიც ცდილობენ თავი დაანებონ თამბაქოს მოხმარებას, აგრეთვე ზოგიერთი სხვა ცენტრალური ჩვენებისათვის. იშვიათად შემთხვევებში გრძელვადიანად გამოიყენება რეკომენდებული, კერძოდ გადაუდებელი პიერტენზიული შდგომარეობისა და აორტის განშრეუებადი ანევრიზმის დროს; მარცხენა პიპოტონისათვის ნეიროქირურგული ჩარევებისას

საოპერაციო არეში სისხლდენის შესამცირებლად : ელექტროკონველსიურ მკურნალობის პერიოდში. განვლილბოკატორების გოქსიკურობა შემოიფარგლება ზემოთ აღწერილი ავტონომური ეფექტებით. მწვავე გამოყენების გარდ, ამ გვერდითი ეფექტების მიმართ პაციენტების უმრავლესობა არ არის გოლერანტული.

პრეპარატების ნუსხა

ანტიმეშკარინული ანტიჰოლინერგული საშუალებები*

ატროპინი (გენერიკი)

ორალური: 0.4, 0.6 მგ ტაბლეტები

პარენტერული: 0.05, 0.1, 0.3, 0.4, 0.5, 0.8, 1 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

ოფთალმოლოგიური (გენერიკი, იმპოტო ატროპინი): 0.5, 1, 2% ხსნარი, თვალის წვეთები: 0.5, 1% თვალის მალამო შმაგას (*Belladonna*) ალკალოიდები, ექსტრაქტი ან ნაყენი (გენერიკი)

ორალური: 0.27 – 0.33 მგ/მლ თხევადი

კლიდინიუმი (გენერიკი, ქვერზანი, სხვები)

ორალური: 2.5, 5 მგ კაფსულები

ციკლოპენტოლატი (გენერიკი, ციკლოგლი, სხვები)

ოფთალმოლოგიური: 0.5, 1, 2 % ხსნარი, თვალის წვეთები დარაფენადინი (ენაბლექსი)

ორალური: 7.5, 15 მგ ტაბლეტები (გახანგრძლივებული გამოყოფის)

დიციკლომინი (გენერიკი, ბენგლი, სხვები)

ორალური: 10, 20 მგ კაფსულები; 20 მგ ტაბლეტები; 10 მგ/5 მლ სუსპენზია

პარენტერული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

ფლავოქსატი (ურისპასი)

ორალური: 100 მგ ტაბლეტები

გლიკოპიროლატი (გენერიკი, რობისული)

ორალური: 1, 2 მგ ტაბლეტები

პარენტერული 0.2 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

ჰომატროპინი (გენერიკი, იმპოტო ჰომატროპინი, სხვები)

ოფთალმოლოგიური 2.5 % ხსნარი, თვალის წვეთები

I-ჰოთისციაზინი (ანასპაზი, ცისტოსპაზი-M, ლევსინექსი)

ორალური: 0.125, 0.15 მგ ტაბლეტები; 0.375 მგ შებლულული გამოყოფის კაფსულები:

0.125-გ/5 მლ ელექსირი და ხსნარი

პარენტერული: 0.5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

იპრატროპიუმი (გენერიკი, აგროლექტი)

აეროზოლი: 200 დოზის შემცველი დოზირებული ინჰალატორი

ხსნარი გამანაწილებლისათვის: 0.02 %

ცხეირის აეროზოლი: 0.03, 0.06 %

მეპენზოლატი (კანგლი)

ორალური: 25 მგ ტაბლეტები

მეთანთელინი (ბანისინი)

ორალური: 50 მგ ტაბლეტები

მეთიკოპოლამინი (პამინი)

ორალური: 2.5 მგ ტაბლეტები

ოქსიბუტინინი (გენერიკი, ლიტროპანი)

ორალური: 5 მგ ტაბლეტები; 5, 10, 15 მგ გახანგრძლივებული გამოყოფის ტაბლეტები; 5 მგ/5 მლ სუსპენზია

პროპანთელინი (გენერიკი, პრო-ბანისინი, სხვები)

ორალური: 7.5, 15 მგ ტაბლეტები

სკოპოლამინი (გენერიკი)

ორალური: 0.25 მგ ტაბლეტები

პარენტერული: 0.3, 0.4, 0.86, 1 მგ/მლ საინექციო

ოფთალმოლოგიური (იმპოტო ჰოთისცინი): 0.25 % ხსნარი

გრანსლერმული (გრანსლერმ სკოპი): 1.5 მგ (აწედის 0.5 მგ) საბლენი

სოლიფენაცინი (ვესიკარი)

ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები

გიოტროპიუმი (საირიფა)

აეროზოლი: 18 მგ ტაბლეტები ინჰალაციისათვის

გოლტეროდინი (დეროლი)

ორალური: 1, 2 მგ ტაბლეტები; 2, 4 მგ გახანგრძლივებული გამოყოფის კაფსულები

ტრიდამექსითილი (პათილონი)

ორალური: 25 მგ ტაბლეტები

ტროპიკამიდი (გენერიკი, მიდრიაცილ ოფთალმიკი, სხვები)

ოფთალმოლოგიური 0.5, 1 % წვეთები

ტროსპიუმი (სპასმექსი)

ორალური: 5, 15, 30 მგ ტაბლეტები

რექტალური: 0.75, 1.0 მგ ხანთილები

პარენტერული: 0.6 მგ/მლ ხსნარი

ბანგლიო-გეოგრაფიკა

მეკამილამინი (ინვერსინი)

ორალური: 2.5 მგ ტაბლეტები

ტრიმეთაფანი (აროზონალი)

პარენტერული: 50 მგ/მლ ხსნარი

ქოლინესთერაზის რეპერარტორი

პრალიდოქსიმი (გენერიკი, პროტოპაზი)

პარენტერული: 1 გ ფლაკონი 20 მლ გამხსნელით, ინტრავენური: 600 მგ/2 მლ ავტოინექტორით

*პარკინსონიზმის სამკურნალო ანტიმეშკარინული პრეპარატების ნუსხა იხ. თავი 28.

REFERENCES

- Andersson KE: Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46. [PMID: 14693111]
- Brodde OE et al: Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol* 2001;96:528. [PMID: 11770070]
- Campbell SC: Clinical aspects of inhaled anticholinergic therapy. *Respir Care* 2001;46:275.
- Casaburi R et al: Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809. [PMID: 15764761]
- Chapple CR et al: A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464. [PMID: 15990220]
- Chapple CR, Abrams P: Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. *Eur Urol* 2005;48:102. [PMID: 15936869]
- Coulson FR, Fryer AD: Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther* 2003;98:59. [PMID: 12667888]
- Disse B: Antimuscarinic treatment for lung diseases from research to clinical practice. *Life Sci* 2001;68:2557. [PMID: 11392626]
- Fukusaki M et al: Effects of controlled hypotension with sevoflurane anesthesia on hepatic function of surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:111. [PMID: 10101627]
- Gurney AM, Rang HP: The channel-blocking action of methonium compounds on rat submandibular ganglion cells. *Br J Pharmacol* 1984;82:623. [PMID: 6146366]
- Kranke P et al: The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2002;95:133. [PMID: 12088957]
- Matsui S et al: Beneficial effect of muscarinic-2 antagonist on dilated cardiomyopathy induced by autoimmune mechanism against muscarinic-2 receptor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(suppl 1):S43.
- Moreland RB et al: Emerging pharmacologic approaches for the treatment of lower urinary tract disorders. *J Pharm Exp Ther* 2004;308:797. [PMID: 14718592]
- Olson K: Mushrooms. In: Olson K (editor). *Poisoning & Drug Overdose*, 4th ed. McGraw-Hill, 2003.
- Petrides G et al: Trimethaphan (Arfonad) control of hypertension and tachycardia during electroconvulsive therapy: A double-blind study. *J Clin Anesth* 1996;8:104. [PMID: 8695090]
- Wess J: Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: Novel phenotypes and clinical implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:423. [PMID: 14744253]

აღრენორეცეპტორის გამააქტივებელი და სხვა სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტები

სიმპათიკური ნერვული სისტემა წარმოადგენს ისეთი ორგანოების მნიშვნელოვან მარეგულირებელსა და გამააქტივებელს, როგორცაა გული და პერიფერული სისხლძარღვები, განსაკუთრებით სტრესზე რეაგირებისას (იხ. თავი 6). სიმპათიკური სტიმულირების საბოლოო ეფექტს განაპირობებს ნორეპინეფრინის გამოყოფა ნერვული დაბოლოებებიდან, რაც ააქტივებს პოსტ-სინაფურ მხარეს მდებარე ადრენორეცეპტორებს. აგრეთვე, მრავალი ისეთი სტიმულის საპასუხოდ, როგორცაა სტრესი, თირკმელზედა ჯირკვლის გეისოვანი ნაწილი გამოყოფს ეპინეფრინს, რომელიც გადაიგანება სისხლის მიერ სამიზნე ორგანოებამდე; სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ეპინეფრინი მოქმედებს, როგორც ჰორმონი. მედიკამენტებისაგან, რომლებიც ავლენენ ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის მსგავს მოქმედებებს – სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტები – უნდა ველოდეთ ეფექტების უფრო სპეკტრს. ამრიგად, ამ აგენტთა ფარმაკოლოგიის გაგება წარმოადგენს კატექოლამინების ფიზიოლოგიური როლის შესახებ ჩვენი ცოდნის ლოგიკურ გაგრძელებას.

სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტების მოქმედების გზა და სპექტრი

ქოლინომიმეტიკური მედიკამენტების მსგავსად, სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტებიც აქოფა მოქმედების გზისა და მათ მიერ აქტივირებული რეცეპტორების სპექტრის მიხედვით. ზოგიერთი მათგანი (მაგ., ნორეპინეფრინი და ეპინეფრინი) მოქმედებენ *პირდაპირი* გზით, რაც ნიშნავს, რომ ისინი უშუალოდ ურთიერებენ ადრენორეცეპტორებთან დაა ააქტივებენ მათ. სხვებს გააჩნიათ *არაპირდაპირი* მოქმედება, რაც დამოკიდებულია ენდოგენური კატექოლამინების გამოყოფაზე. ასეთ არაპირდაპირ აგენტებს შესაძლოა ჰქონდეთ ორი სხვადასხვა მოქმედებიდან ერთ-ერთი: (1) შენახული კატექოლამინების გადაწვევება ადრენერგული ნერვული დაბოლოებებიდან (მაგ., ამფეტამინისა და თირამინის) ან (2) უკვე გამოყოფილი კატექოლამინების ხელახლა მოხმარების ინიცირება (მაგ., კოკაინისა და ტროცკლერ ანტიდოპამინეგების). ზოგიერთი მედიკამენტს გააჩნია როგორც პირდაპირი, ისე არაპირდაპირი მოქმედება. სიმპათომიმეტიკების ორივე ტიპი, პირდაპირი და არაპირდაპირი, საბოლოოდ იწვევს ადრენორეცეპტორების აქტივირებას და ენდოგენური კატექოლამინებისათვის დამახასიათებელი ეფექტების სრული ან ნაწილობრივი გამოვლენას. სხვადასხვა სიმპათომიმეტიკების სელექტიურობა ადრენორეცეპტორთა განსხვავებული ტიპების მიმართ განხილულია ქვემოთ.

სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტების ბაზისური ფარმაკოლოგია

აღრენორეცეპტორთა ილენტიფიკაცია

კატექოლამინების მოქმედების მოლეკულური მექანიზმების შესწავლის მცდელობებს გააჩნია გრძელი და მდიდარი ისტორია. დიდი შემეცნებითი წვლილი მიუძღვის ჯონ ლესგლისა და პოლ ერლისის 100 წლის წინ ჩატარებულ შრომას იმ პიპოთიუმის განვითარების შესახებ, რომ მედიკამენტები თავიანთი ეფექტებს ახორციელებენ სპეციფიური „მიმღები“ ნივთიერებების საშუალებით. რეიმონდ ალქისგმა 1948 წელს დაკვირვებითა დიდი ნაწილი სრულყო თავისი პიპოთიუმით, რომ კატექოლამინები მოქმედებდნენ ორი ძირითადი რეცეპტორის მეშვეობით. მან ამ რეცეპტორებს უწოდა ალფა და ბეტა. ალფა რეცეპტორები არიან ის რეცეპტორები, რომლებსაც გააჩნიათ შედარებითი პოტენცია ეპინეფრინის $\geq$ ნორეპინეფრინის $>>$ იზოპროტერენოლის მიმართ. ბეტა რეცეპტორებს გააჩნიათ შედარებითი პოტენცია იზოპროტერენოლის $>$ ეპინეფრინის $\geq$ ნორეპინეფრინის მიმართ. ალქისგის პიპოთიუმა ცხადად დადასტურდა იმ მედიკამენტების განვითარებასთან ერთად, რომლებიც სელექტიურად უწვევენ ანტაგონიზმს ბეტა რეცეპტორებს. მაგრამ არა ალფა რეცეპტორებს (იხ. თავი 10). უფრო თანამედროვე მტკიცებულებები უჩვენებს, რომ ალფა რეცეპტორები შედგებიან ორი ძირითადი ოჯახისაგან. ამიტომ, დღესდღეისობით მიზანშეწონილია ადრენორეცეპტორები სამ ჯგუფად დაყოფა, კერძოდ, ბეტა, ალფა₁ და ალფა₂ რეცეპტორებად. ამ ძირითადი ჯგუფებიდან თითოეულს გააჩნია სამი ქვეტიპი. დიდძალი ძალისხმევა დაიხარჯა ლიგანდის შეკავშირების თვისებების განმარტებულ სტრუქტურულ-ფუნქციური ურთიერთქმედებების და სხვადასხვა ადრენერგული რეცეპტორების მოლეკულური სიგნალიზების თვისებების ასახსნელად.

ბეტა აღრენორეცეპტორები

ცალკეული ალფა და ბეტა რეცეპტორების გამოვლენიდან მალევე აღმოჩნდა, რომ არსებობდა ბეტა რეცეპტორების მინიმუმ ორი ქვეტიპი, ბეტა₁ და ბეტა₂. ეს ქვეტიპები განსაზღვრულ იქნა მათი აფინურობის მიხედვით ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის მიმართ.

ცხრილი 9-1. აღრენორეცეპტორთა გიპები და ქვეგეპები.

რეცეპტორი ალფა ₁ გიპი	აგონისტი ფენილლეურინი	ანტაგონისტი პრაზოზინი	ეფექტი ↑IP ₃ , DAG საერთოა ცველასთვის	ქრომოსომული გენი
ალფა _{1A}				C5
ალფა _{1B}				C8
ალფა _{1D}				C20
ალფა ₂ გიპი	კლონიდინი	იოპიმბინი	↓cAMP საერთოა ცველასთვის	
ალფა _{2A}	ოქსიმეტაბოლინი			C10
ალფა _{2B}		პრაზოზინი		C2
ალფა _{2C}		პრაზოზინი		C4
ბეტა გიპი	იზოპროტერენოლი	პროპრანოლოლი	↑cAMP საერთოა ცველასთვის	
ბეტა ₁	დობუტამინი	ბეტაქსოლოლი		C10
ბეტა ₂	ალბუტეროლი	ბეტოქსამინი		C5
ბეტა ₃				C8
დოპამინური გიპი	დოპამინი			
D ₁	ფენტოლიპამი		↑cAMP	C5
D ₂	ბრომოკრიპტინი		↓cAMP	C11
D ₃			↓cAMP	C3
D ₄		კლოზამინი	↓cAMP	C11
D ₅			↑cAMP	C4

ფრინის მიმართ: ბეტა₁ რეცეპტორებს ერთი და იგივე აფინურობა აქვთ როგორც ეპინეფრინის, ასევე ნორეპინეფრინის მიმართ, ხოლო ბეტა₂ რეცეპტორების აფინურობა ეპინეფრინის მიმართ უფრო მაღალია, ვიდრე ნორეპინეფრინის მიმართ. ამის შემდეგ განსაზღვრულ იქნა ბეტა₃ რეცეპტორები, როგორც ბეტა-აღრენორეცეპტორების შესაძლო შედარებით ახალი და განსხვავებული ქვეგეპი. რეცეპტორთა ეს გიპები ჩამოთვლილია ცხრილში 9-1.

ალფა აღრენორეცეპტორები

ბეტა ქვეგეპების გამოვლენის შემდეგ აღმოჩენილ იქნა ალფა რეცეპტორების ორი ძირითადი ჯგუფი: ალფა₁ და ალფა₂. ამ რეცეპტორების თავდაპირველი აღმოჩენა დაკავშირებული იყო ანტაგონისტურ მედიკამენტებთან, რომლებზეც მოახდინეს გარჩევა ალფა₁ და ალფა₂ რეცეპტორებს შორის. მაგალითად, ალფა-აღრენორეცეპტორები აღმოჩენილ იქნა მრავალ ქსოვილში ამ რეცეპტორების მიმართ მაღალი აფინურობის მქონე რადიოაქტიური მონიშნული ანტაგონისტების, მაგ., დიჰიდროერგოკრინის (ალფა₁ და ალფა₂), პრაზოზინის (ალფა₁) და იოპიმბინის (ალფა₂) შეკავშირების გამოშვით. ეს რადიოლიგანდები გამოიყენებოდა ქსოვილებში რეცეპტორთა რაოდენობის და რეცეპტორთან ურთიერთობის დამაყარებელი სხვა მედიკამენტების აფინურობის განსაზღვრისათვის.

ალფა₁ ჯგუფში ქვეგეპების არსებობამ თავი იჩინა პარმაკოლოგიური ექსპერიმენტების შედეგად, რომლებიც უჩვენებდნენ აგონისტის დოზა-რეაქციის მრუდის რთულ ფორმებს გლუვი კუთხის შეკუმშვისთვის, ასევე ანტაგონისტების აფინურობის განსხვავებებს, რომლებიც აინჰიბირებდნენ კუმშვადობის რეაქციას სხვადასხვა ქსოვილში. ამ ექსპერიმენტებმა უჩვენეს ალფა₁ რეცეპტორის ორი ქვეგეპი, რომელთა გარჩევა შეი-

ძლებოდა შექცევადი აფინურობების მხედვით მრავალი მედიკამენტისა და ექსპერიმენტული ნაერთის მიმართ. ალფა₁ რეცეპტორის შესაძლო ქვეგეპი შემდგომში გამოვლინდა მოლეკულური კლონირების ტექნიკის მეშვეობით. ამ ალფა₁ რეცეპტორებს ეწოდებათ ალფა_{1A}, ალფა_{1B} და ალფა_{1D} რეცეპტორები. არსებობს მტკიცებულება, რომ ალფა_{1A} რეცეპტორს გააჩნია შერწყმული ვარიანტები. ამჟამად, კვლევის ძირითადი საგანია თითოეული ამ სხვადასხვა ქვეგეპის მნიშვნელობის განსაზღვრა ალფა₁ რეცეპტორ განპირობებულ რეაქციებში სხვადასხვა ორგანოებში.

პიპოთეზა, რომ არსებობს ალფა₂ რეცეპტორთა ქვეგეპები გამომდინარეობს ფარმაკოლოგიური ექსპერიმენტებიდან და მოლეკულური კლონირებიდან. ამჟამად ცნობილია, რომ არსებობს ალფა₂ რეცეპტორის სამი ქვეგეპი, ე.წ. ალფა_{2A}, ალფა_{2B} და ალფა_{2C}, რომლებიც წარმოადგენენ განსხვავებული გენების პროდუქტებს.

დოპამინური რეცეპტორები

ენდოგენური კატექოლამინი დოპამინი იწვევს მრავალ ბიოლოგიურ ეფექტს, რომლებიც ვითარდება სპეციფიურ დოპამინურ რეცეპტორებთან მისი ურთიერთქმედების შედეგად (ცხრილი 9-1). ეს რეცეპტორები განსხვავდებიან ალფა და ბეტა რეცეპტორებისაგან და უფრო მნიშვნელოვანი არიან თავის გენისა (იხ. თავი 21 და 29) და შინაგანი ორგანოების თუ თირკმლის სისხლძარღვებში. ამჟამად არსებობს მნიშვნელოვანი მტკიცებულება, რომ განირჩევა დოპამინური რეცეპტორების ხუთი ქვეგეპი. ფარმაკოლოგიურად განსხვავებული დოპამინური რეცეპტორების ქვეგეპები, D₁ და D₂, ცნობილი იყო გარკვეული დროის მანძილზე. მოლეკულურმა კლონირებამ აღმოაჩინა რამდენიმე განსხვავებული გენი, რომლებიც აკო-

დირეზიზმი თითოეულ ქვეტაში. უფრო მეტი სირთულე გვხვდება ინტერნების არსებობის გამო D_2 -მსგავსი რეცეპტორის გენის მაკოდირებელი უბნის შიგნით, რომელიც იწვევს ექსონების შემდგომ შეერთებას ამ ძირითად ქვეტაში. არსებობს ადამიანის D_4 რეცეპტორის გენის ძლიერ პოლიმორფული ვარიანტები. ქვეტაების დასახელებებია D_1 , D_2 , D_3 , D_4 და D_5 . ისინი შედგება ორი D_1 -მაგვარი (D_1 და D_5) და სამი D_2 -მაგვარი (D_2 , D_3 და D_4) რეცეპტორებისგან. ამ ქვეტაებს მნიშვნელობა აქვთ ახალი ანტიფსიქოტური მედიკამენტების ეფექტურობისა და უკუეფექტების გაგებისას (იხ. თავი 29).

რეცეპტორის სელექტიურობა

კლასიკურად გამოსადეგარი სიმპტომიკური აგონისტების ნიმუშები, რომლებიც შედარებით სელექტიურები არიან ალფა- 1 , ალფა- 2 და ბეტა-ადრენორეცეპტორული ქვეჯგუფების მიმართ შედარებულ იქნა ზოგიერთი არასელექტიური აგონისტთან, რომლებიც ჩამოთვლილია ცხრილში 9-2. სელექტიურობა ნიშნავს იმას, რომ მედიკამენტი უპირატესად ებმის რეცეპტორის ერთ ქვეჯგუფს იმ კონცენტრაციით, რომელიც ძალიან დაბალია სხვა ქვეჯგუფთან შეკავშირებისთვის. მაგალითად, ნორეპინეფრინი უპირატესად ააქტივებს ბეტა-ადრენორეცეპტორებს, ბეტა-რეცეპტორებთან შედარებით, თუმცა, სელექტიურობა ჩვეულებრივ არ არის აბსოლუტური (თითქმის აბსოლუტურ სელექტიურობას ეწოდება „სპეციფიურობა“) და მაღალი კონცენტრაციის პირობებში რეცეპტორთა სხვა მსგავსი კლასებიც ურთიერთქმედებენ მედიკამენტთან, ამის შედეგად, ადრენორეცეპტორების ურთიერთ „ქვეკლასიფიკაცია“ კლასიკურად მნიშვნელოვანი არის მხოლოდ იმ მედიკამენტებისათვის, რომლებსაც გააჩნიათ გამოხატული სელექტიურობა. პაციენტთაშორის ვარიაციულობის გამო, მედიკამენტის სელექტიურობის ხარისხი მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული, თუკი ეს თვისება განისაზღვრება, როგორც კლასიკურად მნიშვნელოვანი ინდივიდუალური პაციენტის მკურნალობაში.

ადამიანის ქსოვილებში ექსპრესირებულ ადრენორეცეპტორთა ქვეტაების ზუსტი რიცხვი გარკვეულადაა დაკავშირებული ექსპრესიის გამოვლენილ იქნა იმ ქსოვილებში, რომლებშიც ქვეტაების ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური მნიშვნელობა ჯერ არ არის ცნობილი. ეს შედეგები მიუთითებს ახალი მედიკამენტების შექმნის შესაძლებლობაზე, რომელიც გამოიყენებულ იქნება კონკრეტული რეცეპტორის ქვეტაის ექსპრესიისათვის ერთ რომელიმე სამიზნე ორგანოში. მაგალითად, ამის განსაზღვრა, თუ რომელ სისხლძარღვში ალფა- 1 და ალფა- 2 რეცეპტორთა რომელი ქვეტაის ექსპრესია ხდება, შესაძლებელს გახდის ისეთი მედიკამენტების შექმნას, რომლებსაც ექნებათ სელექტიურობა რომელიმე კონკრეტული სისხლძარღვოვანი კალაოტის მიმართ, როგორცაა მინაგანს ორგანოების, ან კო-

რონარული სისხლძარღვები. ამის მსგავსად, მიმდინარეობს ადამიანის პროსტატის ჯირკვალში ფარმაკოლოგიური რეაქციების განმარტებული ალფა-რეცეპტორთა ქვეტაების გაძლიერებული შესწავლა (იხ. რეცეპტორთა სელექტიურობა და ადრენორეცეპტორთა ქვეტაების ფიზიოლოგიური ურთიერთობები).

სიმპტომიკური მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები

კატეკოლამინთა ეფექტები განპირობებულია უჯრედის გეადამორის რეცეპტორებით. როგორც ეს განხილული იყო თავში 2, ეს GPCR-ები (G ცილისთან შეწყვილებული რეცეპტორები) წარმოადგენენ G ცილებს შეწყვილებულს სხვადასხვა ეფექტორულ ცილებთან, რომელიც აქტივობა რეგულირდება ამ რეცეპტორების მიერ. თითოეული G ცილა წარმოადგენს პეტროტომერს, რომელიც შედგება ალფა, ბეტა და გამა სუბერთეულებისგან. G ცილები კლასიფიცირდებიან მათი განსხვავებული ალფა სუბერთეულების მიხედვით. ადრენორეცეპტორთა ფუნქციონირებისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობის მქონე G ცილებს მიეკუთვნებიან G_s , აღნიშნულ ციკლაზას სტიმულატორული G ცილა; G_i , აღნიშნულ ციკლაზას ინჰიბიტორული G ცილა; და G_{12} ალფა რეცეპტორისა და ფოსფოლიპაზა C-ს შემაწყვილებული ცილა. G-ცილისთან შეწყვილებული რეცეპტორების აქტივაცია კატეკოლამინების მიერ ხელს უწყობს GDP-ს დისოციაციას სათანადო G ცილის ალფა სუბერთეულიდან. შემდეგ, GTP ებმის ამ G ცილას და ალფა სუბერთეულიც დისოცირდება ბეტა-გამა ერთეულიდან. აქტივირებული GTP-შეკავშირებული ალფა სუბერთეული არეგულირებს მისი ეფექტორის აქტივობას. ადრენორეცეპტორ-აქტივირებული ალფა-სუბერთეულების ეფექტორებს მიეკუთვნება აღნიშნულ ციკლაზა, cGMP ფოსფოლიპაზა, ფოსფოლიპაზა C და იონური არხები. ალფა სუბერთეული ინაქტივირდება შეკავშირებული GTP-ს ბმის ჰიდროლიზით GDP-ს და ფოსფატად და ალფა სუბერთეულის შემდგომი რეასოციაციით ბეტა-გამა სუბერთეულთან. ბეტა-გამა სუბერთეულებს გააჩნიათ დამატებითი დამოუკიდებელი ეფექტები, ისინი მოქმედებენ სხვადასხვა ეფექტორებზე, როგორცაა იონური არხები და ფერმენტები.

რეცეპტორთა სელექტიურობა და ადრენორეცეპტორთა ქვეტაების ფიზიოლოგიური ფუნქციები: გააქტივებული ნოკაუბირებადი თაგვის გაგალითება

რამდენადაც ადრენორეცეპტორთა ქვეტაების საკვლევი ფარმაკოლოგიური იარაღები გარკვეულწილად შეზღუდულია, გამოყენილი იქნა ნოკაუბირებადი თაგვით გარკვეული რიცხვი, სადაც ფუნქცია დაკარგული ქონდა ერთ ან მეტ ადრენორეცეპტორულ გენს, როგორც ეს აღწერილია თავში 1 (იხ. ფარმაკოლოგია და გენეტიკა). ამ მოდელებს გააჩნიათ თავიანთი სირთულეები და თავიდან ადამიანზე ექსტრაპოლაცია შესაძლოა არ იყოს ზუსტი. მიუხედავად ამისა, ამ კუ-

ლეების შედეგად გამოჩნდა იქნა ახალი დასკვნები. მაგალითად, ალფა-რეცეპტორთა ქვეტაები დიდ როლს ასრულებენ გულის რეაქციებში, ალფა-ადრენორეცეპტორის ქვეტა უმნიშვნელოვანებია ალფა-აგონისტების ეფექტების გაგარებისას სისხლის წნევის კონტროლისთვის, ხოლო ბეტა-რეცეპტორები წამყვანი როლს ასრულებენ თაგვის გულისცემის სიხშირის უშუალო გაზრდაში.

ცხრილი 9-2. ადრენორეცეპტორული აგონისტების შედარებითი სელექტიურობა

რეცეპტორის შედარებითი აფინურობა	
ალფა აგონისტები	
ფენილეფრინი, მეთილქაბამინი	ალფა ₁ > ალფა ₂ >>>> ბეტა
კლონიდინი, მეთილნორეპინეფრინი	ალფა ₂ > ალფა ₁ >>>> ბეტა
შერეული ალფა და ბეტა აგონისტები	
ნორეპინეფრინი	ალფა ₁ = ალფა ₂ ; ბეტა ₁ >> ბეტა ₂
ეპინეფრინი	ალფა ₁ = ალფა ₂ ; ბეტა ₁ = ბეტა ₂
ბეტა აგონისტები	
დობუტამინი ¹	ბეტა ₁ > ბეტა ₂ >>>> ალფა
ნიშპროტერენოლი	ბეტა ₁ = ბეტა ₂ >>>> ალფა
გერბუგალინი, მეთაპროტერენოლი, ალბუტეროლი, რიტოდინი	ბეტა ₂ >> ბეტა ₁ >>>> ალფა
დოპამინური აგონისტები	
დოპამინი	D ₁ = D ₂ >> ბეტა >> ალფა
ფენილდოპამინი	D ₁ >> D ₂

¹ ისილუო გეჟიტი.

რეცეპტორთა ტიპები

ალფა რეცეპტორები

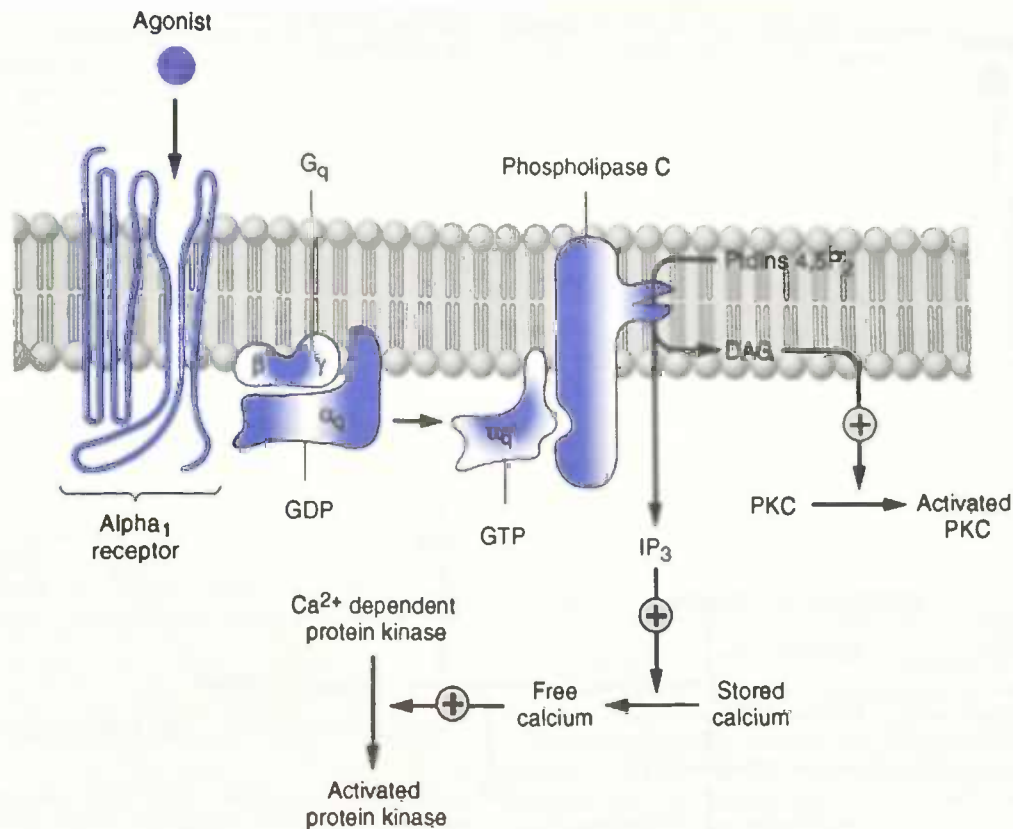
ალფა₁ რეცეპტორები შეწყვეილებული არიან პოლიფოსფოინოზიდატის ჰიდროლიზთან, რაც წარმოქმნის ინოზიტოლ 1,4,5-ტრისფოსფატს (IP₃) და დიაციგლიცეროლს (DAG) (ცხრილი 9-1. სურათი 9-1). G_q ოჯახის G ცილები წყვილდებიან ალფა₁ რეცეპტორების ფოსფოლიპაზა C-სთან. IP₃ ხელს უწყობს უჯრედშიდა მარაგებიდან თავისუფალი Ca²⁺-ის გამოყოფას, რაც ზრდის თავისუფალი Ca²⁺-ის კონცენტრაციას ციტოპლაზმაში და იწვევს სხვადასხვა კალციუმ-დამოკიდებული პროტეინ კინაზების აქტივაციას. ამ რეცეპტორთა აქტივაციამ შესაძლოა ასევე გაზარდოს კალციუმის შეღებვა უჯრედის პლაზმური მემბრანის გავლით. IP₃ შემდგომ დეფოსფორილირდება, რაც საბოლოოდ გამოიწვევს თავისუფალი ინოზიტოლის წარმოქმნას. DAG ააქტივებს პროტეინ კინაზა C-ს, რომელიც მრავალი სასიგნალო გზის აქტივაციას მოუღებოდა. გარდა ამისა, ალფა₁ რეცეპტორები ააქტიურებენ სიგნალის გადცემის გზებს, რომლებიც განხილული იყო პეპტიდური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების მაგალითზე. რომლებიც ააქტიურებენ თიროზინ კინაზებს, მაგალითად, ალფა₁ რეცეპტორები ააქტიურებენ მიტოგენ-აქტივირებულ კინაზებს (MAP კინაზებს) და პოლიფოსფოინოზიდოლ-3-კინაზას (PI-3-კინაზას). ამ გზებს მნიშვნელობა აქვთ უჯრედის ზრდისა და პროლიფერაციის ალფა-რეცეპტორით განპირობებული სტიმულირებისას გენების ექსპრესირების რეგულირების გზით. ძირითადი სასიგნალო მექანიზმების ამ ურთიერთგავლენის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ განსაზღვრულია.

ალფა₂ რეცეპტორები აინჰიბირებენ ადენილილ ციკლაზის აქტივობას და იწვევენ ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატის (cAMP) უკუკონსტრუქციას ღონის დაქვეითებას. ამ კარგად დამტკიცებული ეფექტის გარდა, ალფა₂ რეცეპტორები იწვევენ სხვა სასიგნალო გზებს, ისინი არხების მოქმედების რეგულირებას და სიგნალის გადცემაში მონაწილე მნიშვნელოვანი ფერმენტების

ეხმარება აქტივობების ჩათვლით. ადენილილ ციკლაზის ალფა-რეცეპტორით განპირობებული გააქტიურება გადამწყვეტი ინჰიბიტორული ცილით, G_i-ით (სურათი 9-2). უცნობია, თუ როგორ იწვევს G_i-ს აქტივირება ადენილილ ციკლაზის ინჰიბირებას, მაგრამ როგორც ჩანს, ამ რეაქციაში მონაწილეობენ G_i-ს როგორც ალფა, ისე ბეტა-გამა სუბერთიუნიტები. გარდა ამისა, ალფა₂ ადრენორეცეპტორით ზოგიერთი ეფექტი მათი მიერ ადენილილ ციკლაზის ინჰიბირების შესაძლებლობისაგან დამოკიდებულია; მაგალითად, ალფა₂ რეცეპტორით აგონისტები იწვევენ თირომომოციტების აგრეგაციას და ამცირებენ თირომომოციტებში cAMP-ს ღონის, მაგრამ არ არის გარკვეული cAMP-ს ღონის დაქვეითებითაა გამოწვეული აგრეგაცია, თუ სხვა მექანიზმით, რომელიც მოიცავს G_i მიერ რეგულირებულ ეფექტორებს.

ბეტა რეცეპტორები

ბეტა აგონისტების მოქმედების მექანიზმი განსაკუთრებულად ლეგალურადაა შესწავლილი. რეცეპტორის სამივე ქვეტიპის აქტივირება (ბეტა₁, ბეტა₂ და ბეტა₃) იწვევს ადენილილ ციკლაზის აქტივაციას და ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) cAMP-დ გარდაქმნის მომატებას (ცხრილი 9-1, სურათი 9-2). ციკლაზური ფერმენტის აქტივაციას განპირობებს სტიმულატორული შემაჯავთი ცილა G_s. cAMP წარმოადგენს ბეტა-რეცეპტორის აქტივაციის ძირითად მეთოდს მესხჯერს. მაგალითად, მრავალი სახეობის ლეიქმიაში ბეტა-რეცეპტორის აქტივაცია ზრდის cAMP სინთეზს, რაც გამოიწვევს მოლეკულის კისკის, რომელიც სრულდება ულიკოგენ ფოსფორილაზის აქტივაციით. გულში, ბეტა-რეცეპტორების აქტივაცია ზრდის კალციუმის შეღებვას უჯრედის მემბრანის გავლით და მის სეკვესტრაციას უჯრედის მიგნით. ბეტა-რეცეპტორების აქტივაცია ასევე ხელს უწყობს გლუვი კუნთების მოღებვას. მიუხედავად ამისა, რომ გლუვი კუნთში გავლენის მექანიზმი გაურკვეველია, ის შეიძლება მოიცავდეს მიოზინის მსხუვექი ჯაჭვების კინაზის ფოსფორილირებას არააქტიურ ფორმად (ის. სურათი 12-1). ბეტა-ადრენორეცეპტორებში შესაძლოა მოახდინონ პოტენციალ-მგრძნობიარე კალციუმის არხების აქტივაცია გულში G_s განპირობებული გაძლიერების გზით, cAMP-ს კონცენტრაციის ცვლილებებისაგან დამოკიდებულად. გარკვეულ პირობებში ბეტა₂ რეცეპტორები წყვილდებიან G_s ცილებთან. ეს რეცეპტორები ააქტიურებენ სხვა კინაზებს, როგორცაა MAP კინაზები. ქსინიან რა მრავალ სუბერთიუნიტ კომპლექსს უჯრედების მიგნით, რომლებიც შეიცავენ მრავლობითი სასიგნალო მოლეკულებს. გარდა ამისა, უკანასკნელი მგკონცეპტები უწყვენ, რომ სასიგნალო მექანიზმებში ამკარად ხდება თავად ბეტა-რეცეპტორების დამერების წარმოქმნა (ბეტა₁-ისა და ბეტა₂-ის როგორც ჰომოდიმერების, ისევე ჰეტეროდიმერების). უფრო მეტიც, ბეტა რეცეპტორის აგონისტით აქტივაცია ხელს უწყობს რამოლენიმე სხვადასხვა ცილის დაკავშირებას ამ რეცეპტორებთან, რაც იწვევს ახალი, კიდევ ერთი სასიგნალო გზის აქტივაციას, რომელიც ქრეგულირებს რთულ უჯრედშიდა ფუნქციებს. მსგავსად ამისა, სხვა ცილები უშუალოდ ურთიერთქმედებენ ალფა₁ და ალფა₂ რეცეპტორებთან და იწვევენ დამატებითი ფიზიოლოგიურ რეაქციებს უჯრედულ ღონებზე.



სურათი 9-1.

ალფა₁-რეცეპტორების ატივირება. ალფა₁-რეცეპტორთა სტიმულირება კატექოლამინებით იწვევს G_q შემაწვილებელი ცილის ატივირებას. ამ G ცილის ატივირებული ალფა₁ (ალფა₁^{*}) ატივირებს ეფექტორს, ფოსფოლიპაზა C-ს, რაც იწვევს IP₃-ის (ინოზიტოლ 1,4,5-ტრისფოსფატი) და DAG-ის (დიაცილგლიცეროლი) გამოყოფას ფოსფატიდილინოზიტოლ 4,5-ბისფოსფატისაგან (PtdIns 4,5-P₂). IP₃ ასტიმულირებს თავისუფალი კალციუმის მარაგის გამოყოფას. რაც ზრდის Ca²⁺-ის კონცენტრაციას ციტოპლაზმაში. Ca²⁺ ატივირებს Ca²⁺-დამოკიდებულ პროტეინ კინაზას, რომელიც თავის მხრივ ახდენს მისი სუბსტრატების ფოსფორილირებას. DAG ატივირებს პროტეინ კინაზა C-ს (PKC). ის, ტექსტა ალფა₁-რეცეპტორის ატივირების დამატებითი ეფექტების შესახებ.

დოპამინური რეცეპტორები

ჩვეულებრივ, D₁ რეცეპტორები ასტიმულირებენ ადენილ-ილ ციკლაზას (ცხრილი 9-1); მაგ, D₁-რეცეპტორით განპირობებული გლუვი კუნთის მოღუწება უპირატესად დაკავშირებულია cAMP-ს ღატრეობასთან იმ სისხლძარღვების გლუვი კუნთებში, რომლებსათვისაც დოპამინი ეაზოლიდატორად გვექვს. D₂ რეცეპტორები აინჰიბირებენ ადენილ-ილ ციკლაზას ატივირებას, ხსნიან კალციუმის არხებს და ხელს უშლიან კალციუმის შეხლას უჯრედში.

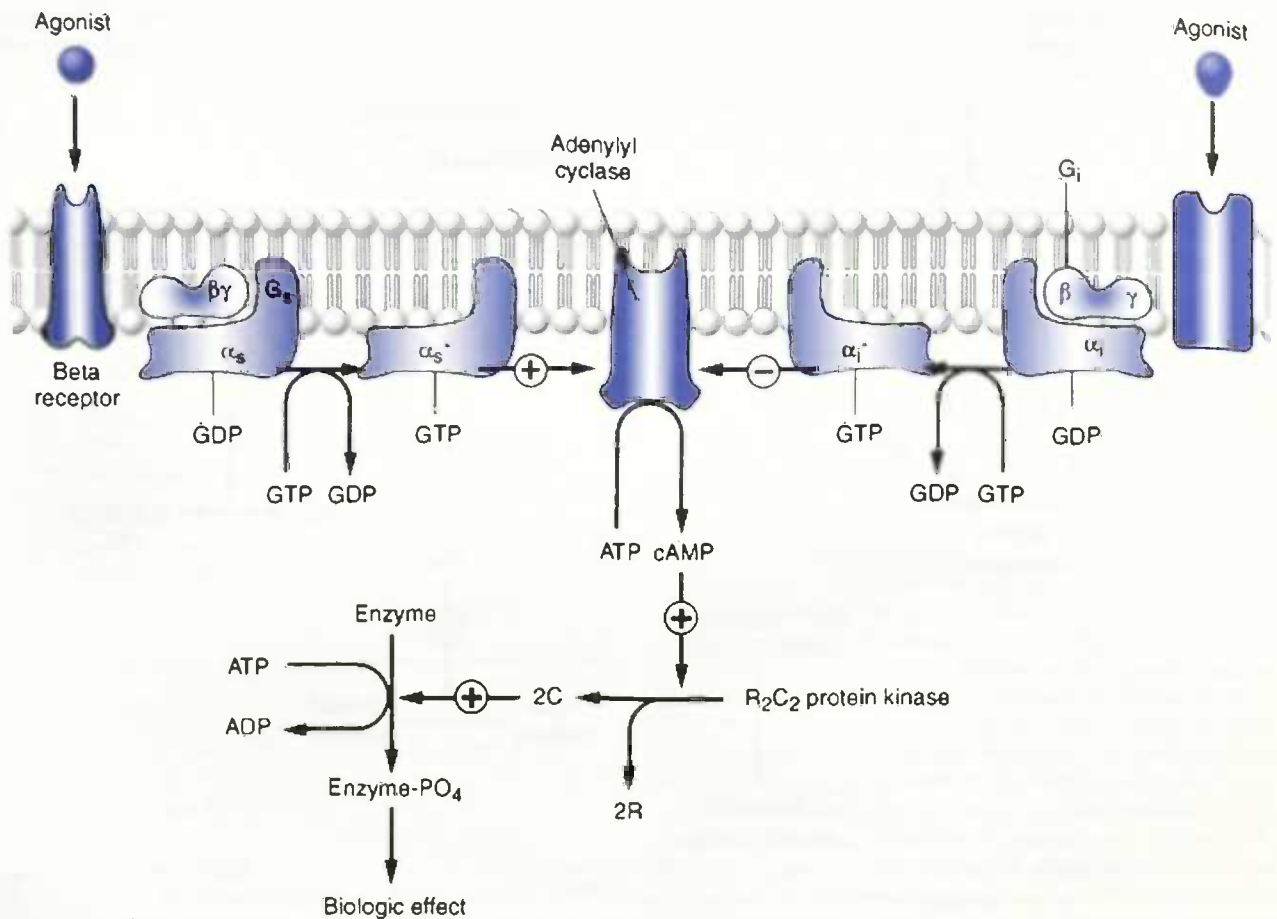
რეცეპტორთა რეგულირება

აღრენორეცეპტორებით განპირობებული საპასუხო რეაქციები არ არიან ფიქსირებული და სტატური. უჯრედის ზედაპირზე აღრენორეცეპტორების რაოდენობისა და მათი ფუნქციის რეგულირება დამოკიდებულია კატექოლამინებზე, სხვა პორმონებსა და წამლებზე, ასაკზე და სხვადასხვა დაავადებით განპირობებულ მდგომარეობებზე (იხ. თავი 2). ამ ცვლილებებმა შეიძლება შეცვალოს ქსოვილთა ფიზიოლოგიური რეაქცია

კატექოლამინების მიმართ, რაც კლინიკური თვალსაზრისით საკმაოდ მნიშვნელოვანია მკურნალობის კურსის მიმდინარეობისას. რეცეპტორთა რეგულირების ერთ-ერთი ყველაზე კარგად შესწავლილი მაგალითია აღრენორეცეპტორთა დესენსიტივაცია, რომელიც კატექოლამინებისა და სხვა სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ზემოქმედების შედეგად შეიძლება განვითარდეს. ხშირად, უჯრედსა თუ ქსოვილზე გარეკვეული დროის მანძილზე ავონისგან მუდმივი ზემოქმედება იწვევს ამ საშუალების მიმართ ქსოვილის რეაქციის უნარის დაქვეითებას. დესენსიტივაციის გამოსახატავად სხვა ტერმინებიც გამოიყენება, მაგ., ტოლერანტობა, რეზისტენტობა და გაქითილაცია. ამ პროცესს დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს, რადგან იგი იწვევს სიმპათომიმეტიკური საშუალებების თერაპიული ეფექტურობის დაქვეითებას.

დესენსიტივაციის მრავალი მექანიზმი უდევს საფუძვლად. ეს პროცესი გრანსკრიფციულ, გრანსლაციურ და ცილოვან ღონეზე ხორციელდება. ზოგიერთი მექანიზმი შედარებით ნელა მიმდინარეობს – საათების ან დღეების მანძილზე, სხვები კი სწრაფად, რამდენიმე წუთში.

დესენსიტივებულ უჯრედებში რეცეპტორების ფუნქციის სწრაფი მოღუწება შესაძლოა მოიცავდეს რეცეპტორის კო-



სურათი 9-2.

აღნიშნულ ცილაზას აქტივირება და ინჰიბირება აგონისტების მიერ, რომლებიც ებმებიან კატექოლამინთა რეცეპტორებს. ბეგა ადრენორეცეპტორთან ბმა ასტიმულირებს აღნიშნულ ცილაზას, ააქტიურებს რა სტიმულატორულ G ცილას, G_s -ს, რაც იწვევს ალფა სუბერთეულის GTP-ით დამუხტულ დისოცირებას. ეს გააქტიურებული ალფა სუბერთეული პირდაპირი გზით ააქტიურებს აღნიშნულ ცილაზას, რაც იწვევს cAMP-ს გაძლიერებულ სინთეზს. ალფა-ადრენორეცეპტორის ლიგანდები აინჰიბირებენ აღნიშნულ ცილაზას, იწვევენ რა ინჰიბიტორული G ცილის, G_i , დისოცირებას თავის სუბერთეულებად; ანუ, აქტივირებულ GTP-ით დამუხტულ ალფა სუბერთეულად და ბეგა-გამა ერთეულად. გაურკვეველია ის მექანიზმები, რომლითაც ეს სუბერთეულები ახდენენ აღნიშნულ ცილაზას ინჰიბირებას. cAMP ებმის cAMP-დამოკიდებული პროტეინის კინაზას რეგულატორულ სუბერთეულს (R), რაც იწვევს აქტივირებული კატალიზური სუბერთეულის (C) გამოთავისუფლებას, რომელიც ახდენს სპეციფიური ცილოვანი სუბსტრატების ფოსფორილირებას და მათი აქტივობის მოდიფიცირებას. კატალიზური ერთეულები ასევე ახდენენ გენის ექსპრესიის მოდიფიკაციას cAMP მორეაგირე ელემენტების შემაკავშირებელი ცილის (CREB) ფოსფორილირებას. ის გე/სტი ბეგა და ალფა₂ ადრენორეცეპტორების სხვა მოქმედებების შესახებ.

ალენტურ კრიტიკულ მოდიფიცირებას, განსაკუთრებით იმ სპეციფიკური ამინომჟეური ნაშთების ფოსფორილირებით, რომლებიც ამ რეცეპტორებს სხვა ცილებთან აკავშირებენ, ან მათი სუბერთეული მდებარეობის შეცვლას.

G ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორებით განპირობებული დესენსიტიზაციის ორ ძირითად კატეგორიას ვხვდებით: წამლით მუდმივი ან განმეორებითი ზემოქმედების შედეგად რეცეპტორების რეაქციის უნარიანობის დაკარგვას ჰომოლოგიური დესენსიტიზაცია ეწოდება; პეტეროლოგიური დესენსიტიზაცია ეწოდება უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებული ზოგიერთი იმ რეცეპტორის რეაქციის უნარიანობის დაკარგვას, რომლებიც პრეპარატებით უშუალო გააქტიურებას არ ექვემდებარებიან.

G ცილასთან დაკავშირებული რეცეპტორის კინაზას (GRK) შეიძლება წერისაგან შემდგარი ოჯახის რომელიმე წარ-

მომადგენლის მიერ რეცეპტორების ფოსფორილირება სწრაფი დესენსიტიზაციის ძირითადი მექანიზმია. სპეციფიკური ადრენორეცეპტორებისა და აგონისტების კომპლექსები ამ კინაზების სუბსტრატებს წარმოადგენენ. ეს მექანიზმი ჰომოლოგიური დესენსიტიზაციის მაგალითად გვევლინება, რადგან იგი სპეციფიკურად ვრცელდება მხოლოდ აგონისტით დაკავებულ რეცეპტორებზე.

ამ რეცეპტორების ფოსფორილირება იწვევს ბეგა არესტინების მიმართ მათი აფინურობის გაზრდას; ბეგა-არესტინის მოლეკულასთან შეკავშირებისას ქვეითდება რეცეპტორის მიერ G ცილის გააქტიურების შესაძლებლობა, საყარაულო სივრცობრივი დაბრკოლების გამო (იხ. სურათი 2-12). არესტინები ფართოდ გავრცელებული ცილების კიდევ ერთ ოჯახს წარმოადგენენ. რეცეპტორის ფოსფორილირებასა და შემდგომში ბეგა-არესტინთან შეკავშირებას თან ახლავს რეცეპტორების ენდო-

იგობი. ამ რეაქციას ხელს უწყობს ბეგ-არეგსინების სტრუქტურულ ცილა კლათრინიან შეკავშირების უნარი. იმ საპასუხო რეაქციების დაქვეითების გარდა, რომელია განხორციელებზე აუცილებელი საჭიროებს რეცეპტორების არსებობას უჯრედის გეადამრზე. ეს პროტეულირებული პროტეინები გარკვეულ როლს ასრულებენ ავარივერ რეცეპტორთა უჯრედშიდა გზების სიგნალიზების ახალ მექანიზმებში.

რეცეპტორის დესენსიტიმაცია შეიძლება შეორაღი მესხ-ჯერების უკუკავშირის პრინციპითაც განხორციელდეს. მაგ., ბეტა-ადრენორეცეპტორები ხელს უწყობენ cAMP ღაგროუ-ბას, რაც იწვევს პროტეინ კინაზა A-ს გააქტიურებას; პროტეინ კინაზა A-ს შეუძლია ბეტა-რეცეპტორებზე ნაშთების ფოსფორი-ლირება, ეს კი რეცეპტორის უუნქეის ინჰიბირებას იწვევს. ბეტა-რეცეპტორის შემთხვევაში აღდილი აქვს სერინის ნაშთების ფოს-ფორილირება, როგორც ციკლოპლაზმურ მესამე მარჯვენა, ისე რეცეპტორის კარბოქსილურ გერმინალზე. ამის მსგავსად, G-შეკავშირებული რეცეპტორის მიერ პროტეინ კინაზა C-ს გააქ-ტილება ამ ჯგუფის G ცილისთან შეკავშირებული რეცეპტორის ფოსფორილირებას იწვევს. შეორაღი მესხჯერების მიერ უკუ-კავშირის პრინციპით რეგულირების ამ მექანიზმებს ჰეგერ-ოლოგური დესენსიტიმაცია ეწოდებათ, რადგან გააქტივებული პროტეინ კინაზა A, ან პროტეინ კინაზა C სტრუქტურულად მს-გავსი ნებისმიერი რეცეპტორის ფოსფორილირებას განა-პირობებს.

აღრენორეცეკბორთა კოლიმორზიზმი

ადრესორეკეპტორების ალფა, ალფა, და ბეტა ქვეკიპების გენთა თანმიმდევრობის გამოვლენის შემდეგ ნათელი გახდა, რომ ადამიანებში არსებობს ამ რეკეპტორთა ქვეკიპების შედარებით ხშირი გენეტიკური პოლიმორფიზმი. ზოგიერთი მათგანი ამინომჟავური თანმიმდევრობის ფარმაკოლოგიურად მნიშვნელოვან ცვლილებას იწვევს. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ზოგიერთი სახის პოლიმორფიზმი იწვევს იხეთა დაავადებების მძიმარი მგრძნობელობის შეცვლას. როგორცაა გვინს უკმარისობა, აგრეთვე აისიმის მკურნალობის პროცესში იწვევს რეკეპტორების დესენსიტიზაციას და ცვლის სამკურნალო საშუალებებით განპირობებულ თერაპიულ რეაქციებს.

სიმათო მიმდებარე საშუალებების ქიმიკა
და ფარმაცოქინეტიკა

ფენილეთილამინის შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც სიმპთომამიმეკური საშუალებების სინთეზის საწყისი, ძირითადი ნივთიერება (სურათი 9-3). იგი შედგება ბენზოლის რგოლისაგან, რომელსაც გააჩნია ეთილამინის გვერდითი ჯაჭვი. ჩანაყვლებითი რეაქციები შეიძლება განხორციელდეს (1) გერმინალურ ანისო ჯგუფზე, (2) ბენზოლის რგოლსა და (3) ალფა ან ბეტა ამბსირბადლებზე. ბენზოლის რგოლის მე-3 და მე-4 პოზიციებზე OH-ჯგუფის ჩანაცვლებით სიმპთომამიმეკური საშუალებები წარმოიქმნება, რომლებიც საერთო სახელწოდება კატეჟოლამინები. ფენილეთილამინის მოდიფიცირების შედეგად იცვლება ალფა და ბეტა რეცეპტორების მიმართ წამლების აფინიტეტი და შინაგანი აქტიუობა. გარდა ამისა, ქიმიური სტრუქტურა ამ მოლეკულების ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებსაც განსაზღვრავს. სიმპთომამიმეკური საშუალებები ასევე შეიძლება როგორც ალფა, ისე ბეტა აღრეცეპტორები; თუმცა, ალფა და ბეტა რეცეპტორების მიმართ ნივთიერებების აქტიუობებს შორის არსებულ სხვაობა წარმოშობის სპექტრს - თითქმის ჭეშმარიტ ალფა-

სელექციურობიდან (მეთილქაშანი) თითქმის ჯეშმარიტ ბეგ-სელექციურობაზე (იმოპროგერეილი).

ჩანაცვლება ამინო ჯგუფზე

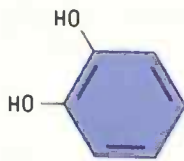
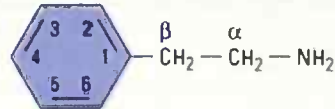
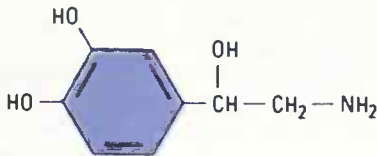
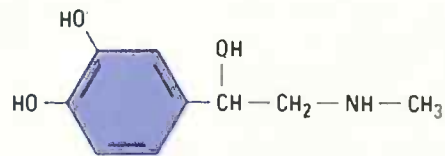
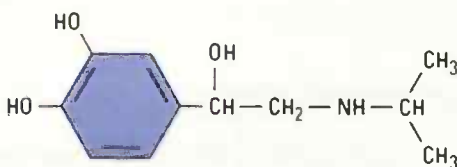
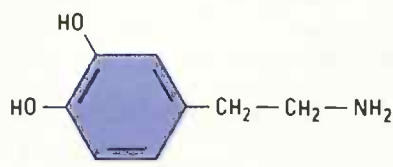
ამისი ჯგუფში ალკილური ჩანაცვლებების მოშაში მო-
მაგება სწვევს ბეტა-რეცეპტორების მძიმარი პრეკრაგის ხელექცი-
ურობას გაზრდას. მაგ., ნორეპინეფრინში შეთილას ჯგუფის
ჩანაცვლებით ეპინეფრინი წარმოითქობა, რომელსაც ბეტა-
ადრენორეცეპტორების მძიმარი უფრო მაღალი აქტიუობა ახას-
იათებს. ბეტა-1-რეცეპტორი კიდევ უფრო ძლიერდება ამისი აზოტზე
იმოპროპილის ჩანაცვლებით (იმოპროპატერენოლი). ბეტა-
ხელექციურობის გაზრდა უფრო მეტ ჩანაცვლებით რეაქციებს
მოთხოვს, აზიტომ შესაგვევსად ამისი ჯგუფების უფრო დიდი
რაოდენობა საჭირო. რაც უფრო მეტია ჩანაცვლებების აღე-
ილები ამისი ჯგუფებში, მით უფრო დაბალია ალფა-რეცეპტორუ-
ლი აქტიუობა: მაგ., იმოპროპატერენოლი ძალიან სუსტად
მოქმედებს ალფა-რეცეპტორებზე.

ჩანაცვლება ბენზოლის რგოლზე

კატექოლამინებს (ნეოთიერება, რომელსაც მე-3 და მე-4 პოზიციებში -OH ჯგუფი გააჩნიათ). მაქსიმალური აღფა და ბეგა აქტიუობა ახასიათებთ. რგოლის სხვა ცვლილების გარეშე ამ ჯგუფებიდან ერთ-ერთის არარსებობა (ვინასკუთრებით ჰიდროქსილისა C₃-ზე), მკეთურად ამცირებს წამლის ეფექტურობას. მაგ. ფენილეფრინი (სურათი 9-4) ცაცილებით ნაკლებ ეფექტურია, ყიდრე ეპინეფრინი; იგი აღფარევეტორის შიძართ დაახლოებთ 100-ჯერ ნაკლები აფინიეკეით ხასიათდება, ბეგა-აქტიუობა კი თითქმის არ აღენიშნება (გაშონაკლისს შეადგენს მისი ძალიან მალალი კონცენტრაცია). კატექოლამინები განიცილიან ინიექტიაციას კატექოლ-*O*-მეთილტრანსფერაზას მიერ (COMT), ფერენიეტი, რომელიც ნაწლაეებსა და ლეიდიან გეხვდება (იხ. თაგი 6). ფენილის რგოლზე ერთი ან ორევე -OH ჯგუფის არარსებობა ზრდის პრეპარაგის ორალურ ბიომეღწეელობის და ახანგრძლიეებს მის შოქმელებას. რგოლში -OH ჯგუფების არარსებობა ზრდის ცენტრალურ ნერეულ სისტემაში მოლეკულის შეღწეელობას. მაგ. ეფედრინი და ამეფეტამინი (სურათი 9-4) აქტიური არიან ორალურად, გააჩნიათ უფრო ხანგრძლივი შოქმელება და ზეგაელების ახდენენ ცენტრალურ ნერეულ სისტემაზე, რაც ჩეეეებდრე, სხვა კატექოლამინების გამოეეეებისას არ აღინიშნება.

ჩანაწელება ალუა-პოგიმის ნახშირბადის
ატომთან

ალფა ნახშირბადის ატომთან ჩანაცვლება აწვევს მონობა-ინოქსიდაზითი განპირობებული (MAO) ჯანგჯითი რეაქციის ღარიერგუისა და სივითერების, კერძოდ არა კატეკოლამინების, მოქმედების გზანგრძლივებას. ალფა-ჩანაცვლებული ნაერთი-ბია მაგ, ეუედრისი და ამფეტამინი (სურათი 9-4). ალფა-მეთის ნების მქონე ნაერთებს ფენილთმოპროპილამინისაგა უწოდებენ, მთავირთ ფენილთმოპროპილამინის, მაოსი (MAO) მძირთ რეზ-ისტენციობის გარდა, ღირეწერგული სერეული გერმინალეების ღე-პოიებთან კატეკოლამინების გამძძეკების უნრაც გააჩნია (ბ. თაეი 6). ამგომ მთით მოქმედება ნაწილობრე სორეანეფრო-ისს ორგანიზმში არსებულ სორმალერ მარაგზე არის ღამოქ-ინებული; მთი არამირღამირთ სიმპთიომიმეტერი მოქმედება ახასიათებთ.

**Catechol****Phenylethylamine****Norepinephrine****Epinephrine****Isoproterenol****Dopamine**

სურათი 9-3.

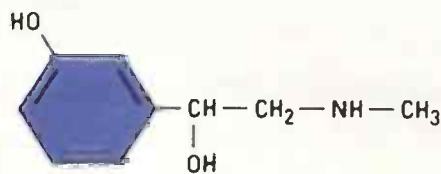
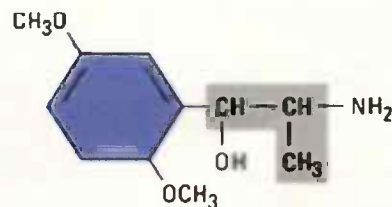
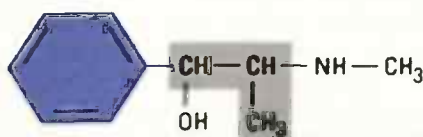
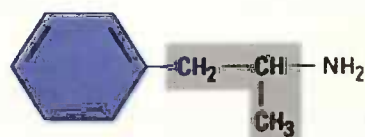
ფენილეთილამინი და ზოგიერთი მნიშვნელოვანი კატეკოლამინი. შედარებისათვის წარმოდგენილია კატეკოლი.

ჩანაცვლება ბეტა-პოგონიის ნახშირბადის ატომთან

ჩვეულებრივ, პირდაპირი მოქმედების აგონისტებს, დოპამინის გარდა, ბეტა-პილდოქსილის ჯგუფი გააჩნიათ. პილდოქსილის ამ ჯგუფს, აღრენორეცეპტორების გააქტივების გარდა, შესაძლოა დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს ნერვული გერმინალის ევბიკულებში სიმპათომიმეგური ამინების შენახვისთვის.

სიმპათომიმეგური საშუალებების ეფექტები ორგანოთა სისტემებზე

სიმპათომიმეგური საშუალებების ძირითადი უჯრედული ეფექტები მოცემულია ცხრილებში 6-3 და 9-3. პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორგანიზმზე სიმპათომიმეგური საშუალებების საბოლოო ეფექტები დამოკიდებულია მათი აფინიტეტზე (ალფა ან ბეტა). შინაგან აქტივობასა და პირდაპირი მოქმედების შედეგად განვითარებულ კომპენსატორულ რეფლექსებზე.

**Phenylephrine****Methoxamine****Ephedrine****Amphetamine**

სურათი 9-4.

არაკატეკოლამინური სიმპათომიმეგური საშუალებების ზოგიერთი მაგალითი, ნაცრისფრად ნაჩვენებია იზოპროპილამინის ჯგუფი.

ცხრილი 9-3. ადრენორეცეპტორების ქვეკატეგორიების განაწილება ორგანიზმში

გაბი	ქსოვილი	უფექტი
ალფა ₁	გლუვი კენიების უმრავლესობა (სინერგიული)	შეკუმშვა
	გუვის გამაფართოებელი კენიები	შეკუმშვა (აფართოების გუგას)
	პილმოტორული გლუვი კენიები	თმის აღმართვა
	წინამდებარე ჯირკვლის (პროსტატა)	შეკუმშვა
	გული	შეკუმშვის ძალის გაზრდა
ალფა ₂	ენს-ის პოსტსინაფური ადრენორეცეპტორები	საყარაულოდ მრავლობითი
	ირომბოციტები	აგრეგაცია
	ადრენერგული და ქოლინერგული სერველი გერმინალები	მელიაგორის გამყოფის ინჰიბირება
	ზოგიერთი სისხლძარღვის გლუვი კენიები	შეკუმშვა
	ცხიმოვანი უჯრედები	ლიპოლიზის ინჰიბირება
ბეტა ₁	გული	შეკუმშვის ძალისა და სისხლის გაზრდა
ბეტა ₂	სახეიქი გზების, საშეიქოსოს და სისხლძარღვთა გლუვი კენიები	ხელს უწყობს გლუვი კენიის მოღებებს
	ჩონჩხის კენიები	ხელს უწყობს კალიქსის შესვლას უჯრედში
	აღამიანის ლეიდი	ააქციებს გლიკოგენოლიზს
ბეტა ₃	ცხიმოვანი უჯრედები	ააქციებს ლიპოლიზს
D ₁	გლუვი კენიები	აფართოების ითრქელების სისხლძარღვებს
D ₂	ნერველი დაბოლოებები	არეგულირებს მელიაგორების გამოყოფას

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

სისხლძარღვები

სისხლძარღვთა გლუვი კენიის ტონუსის რეგულაცია ადრენორეცეპტორების მეორე ხორციელება: შესაბამისად, კატექოლამინები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პერიფერული წინააღმდეგობისა და ვენური მოცულობის კონტროლში. ალფა რეცეპტორები ზრდიან არტერიულ წინააღმდეგობას, ხოლო ბეტა, რეცეპტორები ხელს უწყობს გლუვი კენიების მოღებებს. სისხლძარღვთა სხვადასხვა კალაპოტში რეცეპტორთა განსხვავებული გაბეჭდვის უნაბეჭდობით (ცხრილი 9-4: კანისა და შინაგანი ორგანოების სისხლძარღვების რეგულირებაში უპირატესად ალფა რეცეპტორებია ჩართული, ამიტომ მათი შეკუმშვა ძირითადად

ეპისეფრისა და ნორეპისეფრისგა დამოკიდებულია: ჩონჩხის კენიების სისხლძარღვები კი იმისდა მიხედვით იკუმშებიან ან ფართოვებიან, ალფა რეცეპტორი აქტიურდება თუ ბეტა. შესაბამისად, სისხლძარღვებზე სიმპათომიმეტიკური სამუალებების საბოლოო ეფექტი დამოკიდებულია ალფა და ბეტა რეცეპტორების მიმართ მათი სელექტიურობისა და შემოქმედების ქვეშ მყოფი სისხლძარღვის ანატომიურ მდებარეობაზე. გარდა ამისა, D₁ რეცეპტორები ხელს უწყობს ითრქელების, შინაგანი ორგანოების, კორონარული, ცერებრული და სხვა რემისგენგული სისხლძარღვების დილატაციას. ითრქელების სისხლძარღვების D₁ რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ღიაპიის შეყვანით განპირობებულ ნატრიუმში.

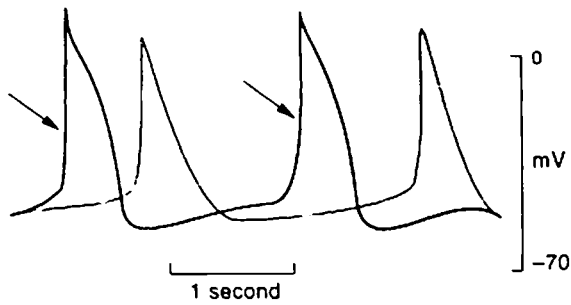
გული

გულზე კატექოლამინების პირდაპირი შემოქმედება მეტწილად ბეტა₁ ადრენორეცეპტორებზე დამოკიდებულია. მიუხედავად იმისა, რომ ამ პროცესში ბეტა₂ და ალფა რეცეპტორებიც იღებენ მონაწილეობას, განსაკუთრებით გულის უკმარისობის დროს. ბეტა-რეცეპტორების გააქტივება იწვევს გულის უჯრედში კალციუმის ნაკადის გაზრდას, რაც აისახება გულის როტორულ ელექტრულ (სურათი 9-5), ასევე მექანიკურ ფუნქციაზე:

ცხრილი 9-4. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის საპასუხო რეაქციები სიმპათომიმეტიკურ ამინებზე¹

	უნილუ რინი	ეპინეფ რინი	იზოპროტერენოლი
სისხლძარღვთა რემისგენგობა (გონუსი)			
კანის, ლორწოვანი გარსების (ალფა)	↑↑	↑↑	0
ჩონჩხის კენიების (ბეტა ₂ , ალფა)	↑	↓ ან ↑	↓↓
ითრქელების (ალფა, D ₁)	↑	↑	↓
შინაგანი ორგანოების (ალფა, ბეტა)	↑↑	↓ ან ↑	↓
საერთო პერიფერული წინააღმდეგობა	↑↑↑	↓ ან ↑	↓↓
ვენური ტონუსი (ალფა, ბეტა)	↑	↑	↓
გული			
კუმშვობა (ბეტა ₁)	0 ან ↑	↑↑↑	↑↑↑
გულსიქების სისხრე (უპირატესად ბეტა ₁)	↓	↓ ან ↑	↑↑↑
დარტყმითი მოცულობა	0, ↓, ↑	↑	↑
წუთმოცულობა	↓	↑	↑↑
სისხლის წნევა			
სამუალო	↑↑	↑	↓
დიასტოლური	↑↑	↓ ან ↑	↓↓
სისტოლური	↑↑	↑↑	0 ან ↓
პულსური წნევა	0	↑↑	↑↑

↑↑ - მოძებნა; ↓ - დაქვება; 0 - არ არის ეფექტი
 *ბეტა₂ ღიაპიის აქტივების, ღიაპიის პრიადა



სურათი 9-5.

ეპინეფრინის გავლენა ბაყაყის გულის პეისმეკერული უჯრედის გრანსმემბრანულ პოტენციალზე. ისრებით აღნიშნულია ეპინეფრინის დამატების შემდეგი ჩანაწერი. აღსანიშნავია დიასტოლური დეპოლარიზაციის დახრილობის გაზრდა და მოქმედების პოტენციალზე შორის ინტერვალის შემცირება. ბეგა-მასტიმულირებული საშუალებების გიპიური ეფექტია პეისმეკერის დანქარება.

პეისმეკერული აქტივობა იზრდება, როგორც ნორმალურის (სინოატრიული კვანძის), ასევე ანთმალურის (პერკინის ბოჭკოების), (დადებითი ქრონოტროპული ეფექტი). იმაგებს აგრიოვენტრიკულური კვანძის გამგარებლობის სიქარე. მცირდება რეფრაქტორული პერიოდი: კუმშვადობა იზრდება (დადებითი ინოტროპული ეფექტი), რელაქსაცია კი ჩქარდება, რის შედეგადაც იზოლირებული გულის კუნთის დაჭიმვის საპასუხო რეაქცია იცლება – დაჭიმულობა იზრდება, ხანგრძლივობა კი მცირდება. დაუზიანებელ გულში პარკუჭშია წნევა უფრო სწრაფად იზრდება და ქვეითდება, მოკლდება აგრეთვე სისხლის განღვენის დროც. ეს პირდაპირი ეფექტები ადვილად ელანდება სისხლის წნევის ცვლილებით განპირობებული რეფლექსების არარსებობისას, მაგ., მოკარდუძის იზოლირებულ პრეპარატებში და განვლიების ბლოკადის მქონე პაციენტებში. ნორმალური რეფლექსური აქტივობის პირობებში კი გულზე კატეპოლამინების პირდაპირი ეფექტები შესაძლოა გადაიფაროს სისხლის წნევის ცვლილების საპასუხოდ განვითარებული რეფლექსური რეაქციებით. კატეპოლამინებით გულის ფიზიოლოგიური სტამულირება ბრდის სისხლის კორონარულ ნაკადს.

სისხლის წნევა

სისხლის წნევაზე სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ზეგავლენა შესაძლებელია აიხსნას მათი მოქმედებით გულზე, პერიფერულ წინააღმდეგობაზე და ვენურ სისხლმიწოდებაზე (იხ. სურათი 6-7 და ცხრილი 9-4). შედარებით სელექციური ალფა-აგონისტები, მაგ., ფენილეფრინი, ზრდიან პერიფერულ არტერიულ წინააღმდეგობას და ამცირებენ ვენური კალაპოგის მოცულობას. ჩვეულებრივ, არტერიული წინააღმდეგობის გაზრდა იწვევს სისხლის წნევის დიზა-დამოკიდებულ მაგებას (სურათი 9-6). გულ-სისხლძარღვთა ნორმალური რეფლექსების პირობებში, სისხლის წნევის გაზრდა იწვევს ვაგუსის ტონუსის ბარიორეცეპტორებით განპირობებულ მომაგებას, რის შედეგადაც ადგილი აქვს გულსიკუმშის სისხლის მნიშვნელოვან შემცირებას. თუმცა, შესაძლოა წუთმოცულობა არც კი შემცირდეს გულისცემის სისხლის პროპორციულად, რადგან ვენური სისხლმიწოდების მომაგება იწვევს ღარგმისით მოცულობის გაზრდას. უფრო მეტიც, ალფა-ადრენორეცეპტორების პირდაპირმა სტიმულირებამ შესაძლოა უმნიშვნელო დადებითი ინოტროპული ეფექტით გამოიწვიოს. ასეთია სელექციური ალფა-აგონისტების მოხალადნე-

ლი ეფექტები პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში. პიპოტონურ პაციენტებში მათი გამოყენება კი ჩვეულებრივ არ იწვევს ამ სწრაფ რეფლექსურ რეაქციებს, რადგან პიპოტონის ფონზე არტერიული სისხლის წნევა უბრუნდება ნორმალურ მანქელებს, მაგრამ არ აჭარბებს მას.

ბეგა-ადრენორეცეპტორების სელექციური აგონისტების ზეგავლენა სისხლის წნევაზე საკმაოდ განსხვავებულია. გულის ბეგა-რეცეპტორების აგზნება იწვევს წუთმოცულობის გაზრდას. შედარებით სელექციური ბეგა-აგონისტები, მაგ., იზოპროტერენოლი, პერიფერულ წინააღმდეგობასაც აქეითებენ, რადგან სისხლძარღვთა ზოგიერთი კალაპოგში ბეგა-ადრენორეცეპტორები ებოლიდაგაციამდე არიან პასუხისმგებელნი (ცხრილი 9-4). ბეგა-ადრენორეცეპტორების აგონისტების საბოლოო ეფექტი სისტოლური წნევის შენარჩუნებასა (ან მცირედ გაზრდაში) და დიასტოლური წნევის დაქვეითებაში მდგომარეობს, რაც დიასტოლური აგების გაძლიერების საშუალებას იძლევა (სურათი 9-6). ალფა და ბეგა ადრენორეცეპტორებზე სამკურნალო საშუალებების (მაგ., ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის) მოქმედება აღწერილია ქვემოთ.

თვალი

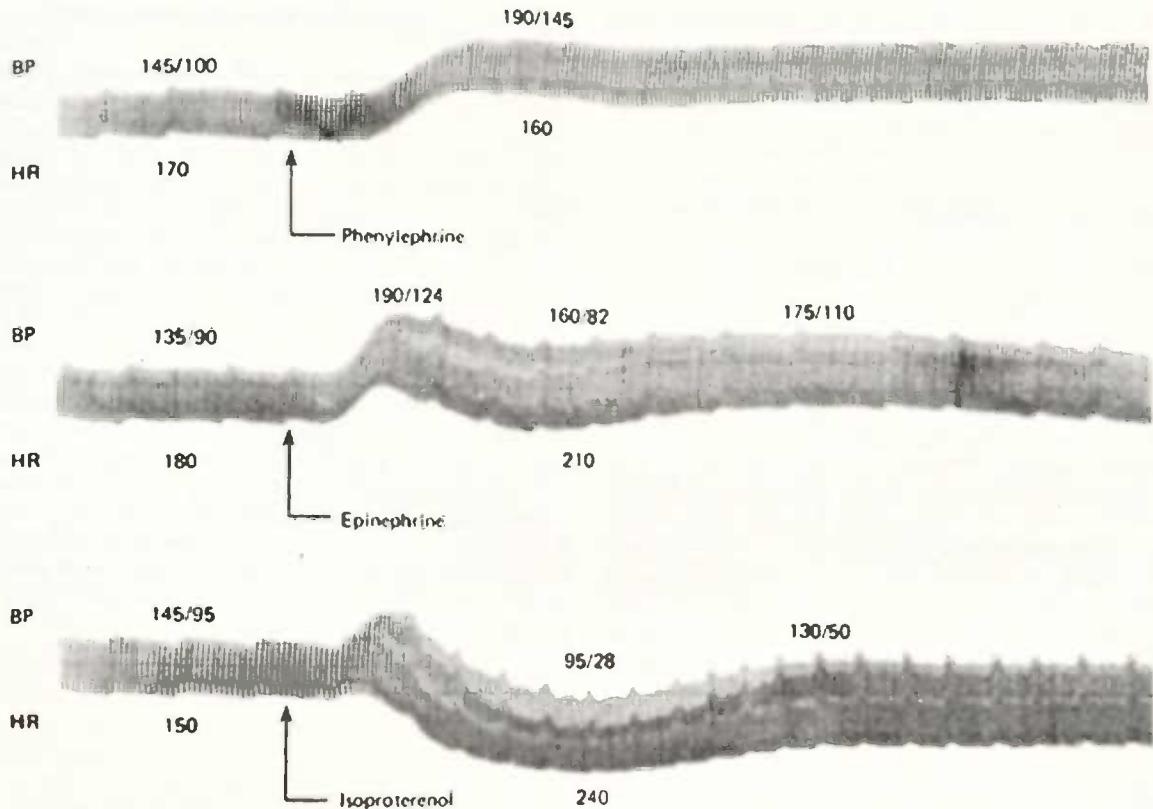
ალფა ადრენორეცეპტორები გუვის გაფართოებაში მონაწილე თვალის ფერადი გარსის რადიალურ კუნთებში არიან ლოკალიზებული; მათი აგზნება, მაგ., ფენილეფრინით, იწვევს მდრიაზს (იხ. სურათი 6-9). ალფა სტიმულატორები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ თვალშია წნევაზე. არსებული მტკიცებულებები იმაზე მეტყველებს, რომ ალფა აგონისტები ზრდიან თვალის ნამის უკუღენას და ამცირებენ თვალშია წნევის, განსხვავებით, ბეგა აგონისტები უმნიშვნელო მოქმედებენ თვალშია წნევაზე, მაგრამ ბეგა-აგონისტები ამცირებენ თვალშია ნამის წარმოქმნას. ამ ეფექტებს დიდი მნიშვნელობა აქვთ გლაუკომის (დაავადება, რომელიც სიბრძნის ყველაზე ხშირი მიზეზია) მკურნალობაში (იხ. თავი 10). ბეგა აგონისტები მცირედ აღენებენ წამწამოვან კუნთებს და იწვევენ აკომოდაციის უმნიშვნელო დაქვეითებას. გარდა ამისა, ადრენერგულ საშუალებები ბადურის ნეირონული უჯრედების უშუალო პროტექტორებადაც გვევლინებიან.

სასუნთქი სისტემა

ბრონქების გლვ კუნთებში ლოკალიზებულია ბეგა რეცეპტორები, რომლებიც რელაქსაციას იწვევენ. ამ რეცეპტორების გააქტივება ბრონქოდილაგაციას განაპირობებს (იხ. თავი 20 და ცხრილი 9-3). ზემო სასუნთქი გზების ლორწოვანი გარსის სისხლძარღვები შეიცავენ ალფა რეცეპტორებს; მათი აგზნებით განპირობებული ლორწოვანი გარსის შემუქების საწინააღმდეგო მოქმედება კლინიკურად გამოსაღვარია (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია).

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლვ კუნთების მოღუნება შესაძლებელია როგორც ალფა, ასევე ბეგა ადრენორეცეპტორების აგზნებით. ბეგა რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან უშუალოდ გლვ-კუნთოვან უჯრედებზე და თავის ეფექტს ახორციელებენ ამ უჯრედების პიპეროლარიზაციისა და პიკური აქტიუბის დაქვეითების გზით. ალფა ადრენორეცეპტორების მასტიმულირებული საშუალებები, განსაკუთრებით ალფა-სელექციური აგონისტები, არაპირდაპირი გზით აქეითებენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლვ კუნთის აქტივობას, ამცირებენ რა ინტესტინურ



სურათი 9-6.

სელექციური ალფა- (ფენილეფრინი), სელექციური ბეტა- (იზოპროტერენოლი) და არასელექციური (ეპინეფრინი) სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ეფექტები ძალზე ინტრავენური ბოლუს-ინექციის შემდეგ (BP, სისხლის წნევა; HR, გულსისხლის მიმოქცევა) ანესთეზირებულ ცხოველებში რეგულაციები ქვეითდება, მაგრამ არ ქრება.

ნერვულ სისტემაში აცეტილქოლინისა და საეარაულო სხვა სტიმულატორების პრესინაუსურ გამონივთვების (იხ. თავი 6). საეარაულო, კუჭ-ნაწლავის გრძელ ალფა-ადრენორეცეპტორების აგზნებით განპირობებულ საპასუხო რეაქციის უფრო დიდი უარმაკოლოგიური მნიშვნელობა გააჩნია, ვიდრე ბეტა რეცეპტორების სტიმულაციის ეფექტებს. ალფა რეცეპტორები ამცირებენ აგრეთვე ნაწლავის სანაოსნო მარლისა და წყლის გამოყოფას.

შარდ-სასქესო სისტემა

ადამიანის საშვილოსნო შეიცავს როგორც ალფა, ისე ბეტა₂ ადრენორეცეპტორებს. ბეტა-რეცეპტორებით განპირობებული საშვილოსნოს მოღუნება, კლინიკურად გამოხატულია ორსულობისას (იხ. კლინიკური უარმაკოლოგია). ალფა რეცეპტორებში ლოკალიზებული არიან შარდის ბუშის უკმეზი. შარდსადენის სფინქტერსა და პროსტატაზე. მათი აგზნება შეკუმშავს უკმეზს და ამცირებს შარდის შეკუმშვას განაპირობებს. შარდის ბუშის უკმეზისა და პროსტატის შეკუმშვაში მონაწილე ალფა რეცეპტორის სპეციფიკური ქვეტიპი ჯერ-ჯერობით არ არის დადგენილი, თუმცა საეარაულო ამ პროცესში დიდ როლს ასრულებენ ალფა_{1A} რეცეპტორები. შარდის ბუშის კედლის ბეტა₂ რეცეპტორები გლუვი კუნთის მოღუნებაზე არიან პასუხისმგებ-

დენი. ეაკულაცია დამოკიდებულია სათესლე ბაგირაკის, სათესლე ბუშეებისა და პროსტატის ალფა-რეცეპტორების (საეარაულო, პერინერვული რეცეპტორებისა) ნორმალურ აქტივობაზე. ერექციული ქსოვილის მოღუნება, რაც ჩვეულებრივ თან ახლავს ეაკულაციას, სიმპათიკური ნერვებიდან გამონივთვებული ნორეპინეფრინის (და საეარაულო ნეიროპეტიდი გამას) მეშვეობით სორციელდება. ალფა რეცეპტორების აგზნება იწვევს მსგავს ეფექტებს მღერო ცხოველების ერექციულ ქსოვილებზე.

ეგზოკრინული ჯირკვლები

სანერწყვე ჯირკვლები შეიცავენ ადრენორეცეპტორებს, რომლებიც მონაწილეობენ ამილაზისა და წყლის სეკრეციის რეგულაციაში. თუმცა, ზოგიერთი სიმპათომიმეტიკური საშუალება, მაგ., კლინიდინი, იწვევს პირის სიმშრალეს, რომლის მექანიზმიც გაურკვეველია; საფარადლოდ. ეს ეფექტი ცენტრალური გენეზისაა. თუმცა არ არის გამოირიცხული პერიფერული ნერვული სისტემის მონაწილეობა.

სელის გულებისა და ზოგიერთი სხვა ადგილის ამოკრინული საოფლე ჯირკვლების ადრენორეცეპტორების აგზნება იწვევს ოფლის პროდუქციის გაზრდას. ჩვეულებრივ, ეს ამოკრინული არაიონოზოგულატორული ჯირკვლები დაკავშირებული არ-

ან ფიზიოლოგიურ სტრუქტურას. (ლიფეპურად განაწილებული თერ-
მორეგულაციური ეგზოკრინული ჯირკვლები რეგულირებ-
ბიან *სიმპათიკური ქოლინერგიული* პოსტგანგლიოზური ნეირონებით,
რომლებიც ააქტივებენ მუსკარინის მიმართ მგრძნობიარე ქოლი-
ნორეცეპტორებს; იხ. თავი 6.)

მეგაბოლური ეფექტები

სიმპათომიმეტიკური საშუალებები მნიშვნელოვნად მოქმედ-
ბენ შუალედურ მეგაბოლიმზე. ცხიმოვანი უჯრედების ბეგა
ადრენორეცეპტორების გააქტივება იწვევს გაძლიერებულ ლი-
პოლიზს, სისხლში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებისა და გლიცერ-
ოლის გაძლიერებული გამონთავისუფლებით. ბეგა ადრენორე-
ცეპტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ამ რეაქციების
განხორციელებაში. ღლია ბეგა სელექტიური აგონისტების გან-
ვითარების ინტერესი, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს შეას-
რულებდნენ ზოგიერთი მეგაბოლური დაავადების მკურნალო-
ბის საკმეში. ადამიანის ლიპოციტებზე შეიცავენ ალფა₂ რეცეპ-
ტორებს, რომლებიც ამცირებენ რა უჯრედშია cAMP-ს რაოდე-
ნობას. იწვევენ ლიპოლიზის ინჰიბირებას. სიმპათომიმეტიკური
საშუალებები აძლიერებენ გლიკოგენოლიზს ღლიდში, რაც ხელს
უწყობს ცირკულაციაში გლუკოზის გამოყოფას. საგარეოდ, კა-
ტექოლამინების ეფექტები ადამიანის ღლიდზე უპირატესად
ბეგა რეცეპტორებით არის განპირობებული, თუმცა გარკვეულ
როლს ალფა₂ რეცეპტორებიც ასრულებენ. კატექოლამინების
მაღალი კონცენტრაცია იწვევს მეგაბოლურ აციდოზს. ენდოგ-
ნური ეპინეფრინის, ან სიმპათომიმეტიკური საშუალებების მიერ
ბეგა ადრენორეცეპტორების აქტივაცია ზრდის უჯრედების მიერ
კალიუმის ათვისებას და ამცირებს ამ იონის უჯრედგარეთი
კონცენტრაციის, რაც სტრუქტურის დროს პლაზმაში კალიუმის კონ-
ცენტრაციის დაქვეითების, ვარჯიშის დროს კი კალიუმის კონ-
ცენტრაციის მაგებისაგან დაეცის შექანისმზად გვევლინება. ამ
რეცეპტორების ბლოკირება ზრდის პლაზმაში კალიუმის დონეს,
რასაც ადგილი აქვს ვარჯიშის დროს. პანკრეასის კუნძულების
უჯრედების ბეგა ადრენორეცეპტორები ზრდიან, ალფა₂ ადრენო-
რეცეპტორები კი ამცირებენ ინსულინის სეკრეციას, თუმცა ამ
ჰორმონის გამოყოფის ძირითადი მარეგულირებელ რგოლად
პლაზმაში გლუკოზის კონცენტრაცია გვევლინება.

გავლენა ენდოკრინულ ფუნქციასა და ლეიკოცი- ტომზე

კატექოლამინები მრავალი ჯირკვლიდან ჰორმონების
სეკრეციის მნიშვნელოვან ენდოგენურ მარეგულირებლებს წარ-
მოადგენენ. როგორც იყო ზემოთ აღნიშნული, ინსულინის სეკრე-
ცია სტიმულირდება ბეგა-რეცეპტორებით და ინჰიბირდება
ალფა₂-რეცეპტორებით. ამის მსგავსად, ბეგა ადრენორეცეპტორე-
ბი ასტიმულირებენ რენინის სეკრეციას, ალფა₂ რეცეპტორები კი
აინჰიბირებენ; პიპერკინების დროს ბეგა-რეცეპტორების ანტაგ-
ონისტები, ნაწილობრივ ამ შექანისმზის შემდეგით, ამცირებენ
პლაზმაში რენინის კონცენტრაციას და შესაბამისად არტერი-
ულ წნევას. ადრენორეცეპტორები მონაწილეობას იღებენ
აგრეთვე პარათირიდიული ჰორმონის, კალციტონინის, თირო-
ქსინისა და გასტრინის სეკრეციის რეგულაციაში, თუმცა, საგარ-
ეოდ, კონკრეტულად ამ შექანისმზის ფიზიოლოგიური მნიშ-
ვნელობა შეზღუდულია. მაღალი კონცენტრაციით ეპინეფრინი
და მსგავსი საშუალებები იწვევენ ლეიკოციტოზს, საერთო სისხ-
ლის მამოქცევის გარეშე სეკრეტირებული ლეიკოციტების დე-
მარგინაციის გზით. (მარგინაცია – ანიეზაბი უბნის კიდეებზე
ლეიკოციტების დაგროვების ფენომენი)

გავლენა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე სიმპათომიმეტიკური საშუ-
ალებების ეფექტები მათ მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის
გადაკვეთის უნარზეა დამოკიდებული. ამ ბარიერში კატექოლამ-
ინები საერთოდ ვერ გადიან, ამიტომ ცნს-ის მხრივ შესამჩნევ
ეფექტი მხოლოდ ორგანიზმში მათი სწრაფი შეყვანის შემთხ-
ვევაში ელახება. ეს ეფექტებია „ნერვოზულობიდან“, „გარდაუ-
ვალი კატასტროფის შეგრძნებად“, ანუ მათი აღწერა შეიძლე-
ბა, როგორც არასასურველი შეგრძნებები. ამასთანავე ბეგა
ადრენორეცეპტორების აგონისტების პერიფერული ეფექტები,
როგორცაა გაქიკრდია და გრემორი, შოთოყის სომატური
გამოვლინების მსგავსია. მისგან გასხვავებით, პირდაპირი მო-
ქმედების არაკატექოლამინები, მაგ., ამფეტამინები, ცირკულა-
ციიდან ადვილად გადადიან ცნს-ში და იწვევენ ხარისხობრივად
ძალზე განსხვავებულ ეფექტებს, რომლებსაც საკმაოდ ფართო
სპექტრი აქვთ – მსუბუქი მოუსვენრობა, შემაწხებელ მოვლე-
ნებზე ყურადღების გამახვილებით; გუხეზა-განწყობის ამაღლე-
ბა, უძებლობა, ეიფორია, ანორექსია და ფსიქოზური ქცევა. ძნელია
ამ ეფექტების კონკრეტულად აღწერა ან ბეგა რეცეპტორებისა-
დ მიუთუნება. შესაძლოა ისინი ღოპამინ-დამოკიდებული პრო-
ცესების გაძლიერების შედეგია, ან ცნს-ზე ამ პრეპარატების სხვა
ეფექტებითაც არის განპირობებული.

სპეციფიკური სიმპათომიმეტიკური საშუალებები

კატექოლამინები

ეპინეფრინი (ადრენალინი) ძალიან ძლიერი ვაზოკონსტრიქ-
ტორი და გულის სტიმულატორია. ენდოგენური ან ეგზოგენური
ეპინეფრინით განპირობებული სისტოლური წნევის მომაგება
გულზე დადებითი ინოტროპული და ქრონოტროპული ეფექტებ-
ის (უპირატესად ბეგა რეცეპტორები), აგრეთვე ვაზოკონსტრიქცი-
ის (ალფა რეცეპტორები) შედეგია. ზოგიერთი სისხლძარღვში (მაგ.
ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვებში) ეპინეფრინი ააქტივებს
აგრეთვე ბეგა₂ რეცეპტორებს და იწვევს სისხლძარღვების
ლილაცაციას, რის შედეგადაც შესაძლოა შემცირდეს საერთო
პერიფერული წინააღმდეგობა. ამ ეფექტით აიხსნება ეპინეფრი-
ნის ინექციით გამოწვეული ღიატოლური წნევის იშვიათი
დაქვეითება (სურათი 9-6; ცხრილი 9-4). ვარჯიშის დროს ჩონჩხ-
ის კუნთების ბეგა₂ რეცეპტორების გააქტივება კუნთების სისხ-
ლის ნაკადის გაძლიერებას განაპირობებს. ფიზიოლოგიურ
პირობებში ეპინეფრინის უპირატესად ჰორმონის ფუნქცია აკ-
ისრია; თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრიდან გამო-
თავისუფლებისა და სისხლში გადასვლის შემდეგ იგი მოშორე-
ბით მდებარე უჯრედებზე მოქმედებს.

ნორეპინეფრინი (ნორადრენალინი, ნორადრენალინი) და
ეპინეფრინის გულის ბეგა₂ ადრენორეცეპტორებზე მსგავსი ეფექ-
ტი, ალფა რეცეპტორების მიმართ კი მოქმედების მსგავსი ძალა
აბასიათებით. ნორეპინეფრინი შედარებით ნაკლებად მოქმედებს
ბეგა₂ რეცეპტორებზე, რის შედეგადაც იგი ზრდის პერიფერულ
წინააღმდეგობასა და სისხლის, როგორც ღიატოლურ, ასევე
სისტოლურ წნევას. კომპენსატორული ვიკლავი რეულეციზ-
ის შედეგად ხდება ნორეპინეფრინის პირდაპირი დადებითი
ქრონოტროპული ეფექტის გადაფარვა, თუმცა, გულზე დადებითი
ინოტროპული ეფექტის შენარჩუნებას აქვს ადგილი (ცხრილი 9-4).
იზოპროტერენოლი (იზოპრენალინი) ბეგა-რეცეპტორების
ძალზე ძლიერი აგონისტია, ალფა ადრენორეცეპტორებზე კი მას
სუსტი ეფექტი აბასიათებს. იგი იწვევს დადებით ქრონოტრო-
პულ და ინოტროპულ ეფექტებს; ამის გამო, რომ იზოპროტერენო-

ნოლი უპირატესად ბეჭად რეცეპტორებს ასევე ჰქონდა, მას ვაზოპრესინის რეცეპტორები უმეტესად ახასიათებს. ადრენორეცეპტორების მექანიზმები ადრენორეცეპტორების მექანიზმების მსგავსად აღგზნებული აქვს გულის წყლით მოვლადის მექანიზმები, რაც განპირობებულია დიფუზიური და ნაპერკენი არტერიული წნევის დაქვეითებითა და სისხლოვანი წნევის უფრო ნაკლები შემცირებით, ან უმეტესად მომავალი (ცხრილი 9-4; სურათი 9-6).

ნორეპინეფრინის უმეტესად მეტაბოლური წინამორბედი დოფამინი იწვევს სისხლძარღვოვანი სხეულის კალაპოტის D₁ რეცეპტორების გააქტიურებას და ვაზოპრესინის რეცეპტორების სისხლის მიმოქცევაში მის გავლენას დიდი კლინიკური მნიშვნელობა ენიჭება. პრეინსიფური D₁ რეცეპტორების გააქტიურება ნორეპინეფრინის გამოყოფის დათრგუნვას ემსახურება და მისი რადიკალიზაციის მნიშვნელობა დოფამინის სისხლძარღვოვანი ეფექტების განსხვავებაში უცნობია. გარდა ამისა, დოფამინი გულის ბეჭად რეცეპტორებსაც აქტიურებს. დაბალი დოზებით გამოყენებისას, შესაძლებელია ადრენორეცეპტორული წინააღმდეგობის დაქვეითება. ისევე, როგორც უფრო მაღალი სისხლძარღვოვანი წნევის შემთხვევაში დოფამინი აქტიურებს სისხლძარღვების ალფა-რეცეპტორებს, მათ შორის თირკმელებისა, და იწვევს ვაზოკონსტრიქციას. შესაბამისად, დოფამინის ინფუზიის მაღალი სისხლძარღვოვანი წნევის შემთხვევაში შესაძლებელია განვითარდეს ეპინეფრინის მსგავსი ეფექტები.

D₁ რეცეპტორების აგონისტი ფენოლდოპამინი სელექტიურად მოქმედებს პერიფერიულ სისხლძარღვებზე და იწვევს მათი დილაციას. ფენოლდოპამინის გამოყენების უმეტესი ზეგავლენა მკურნალობაში (თავი 11). სისხლის არტერიულ წნევაზე წაშლის უწყვეტ ინფუზიის სწრაფი ეფექტი გაჩნდება.

ცენტრალური მოქმედების დოფამინური აგონისტები პარკინსონის დაავადებისა და პროლაქტინემიის სამკურნალო გამოყენებისას. ეს სამკურნალოები განხილულია თავებში 28 და 37.

შედარებით სელექტიური, სინთეზური ბეჭად ადრენორეცეპტორული სამკურნალო დოზებში კატექოლამინია, როგორც ქვემოთაა განხილული, დოზებში ალფა₁ ადრენორეცეპტორებსაც ასევე მოქმედებს.

სხვა სიმპტომები/მედიკური სამკურნალები

ეს სამკურნალოები ინტერესის საგანს წარმოადგენს თავიანთი ფარმაკოკინეტიკური თვისებებისა (ორალური აქტიურობა, განაწილება ცნს-ში) და საკლინიკური რეცეპტორების ქვევითების მქონე მდგომარეობის სელექტიურობის გამო.

ფენილეთერინი განხილულ იქნა უკვე, როგორც პირდაპირ აგონისტი, შედარებით უპირატესი ალფა-მოქმედებით (ცხრილი 9-2). იგი კატექოლის ნაწარმებს არ მიეკუთვნება (ცხრილი 9-4), ამიტომ არ ინაქტივდება COMT-ით და შესაბამისად, კატექოლამინებითან შედარებით, გაცილებით ხანგრძლივად მოქმედებს. ფენილეთერინი ეფექტური მდრიაშული და დეკონსტრიქტორი სამკურნალოა. მისი გამოყენება შეიძლება აგრეთვე არტერიული წნევის გაზრდის მიზნითაც (სურათი 9-6).

მეთოქსამინის ფენილეთერინის მსგავსი ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებს, რადგან ისიც პირდაპირი, უპირატესად ალფა-რეცეპტორებზე მოქმედი აგონისტია. ვაზოკონსტრიქციის გამო, მან შეიძლება გამოიწვიოს არტერიული წნევის ხანგრძლივი მომატება; იგი იწვევს აგრეთვე ვაგუსით განპირობებულ ბრადიკარდიას. მეთოქსამინი იშვიათად, ლიმბიკურულად გამოიყენება კლინიკაში პარენტერულად მხოლოდ პიპოგენსური მდგომარეობების დროს.

მიდორინი პროწამალია, რომელიც ორგანიზმში ფერმენტული პიდროლიზის შედეგად დეგლამინოლიზდება, ალფა-რეცეპტორების სელექტიური აგონისტი გარდაიქმნება. დეგლამინოლიზის პიკური კონსტრუქცია პლაზმაში მიდორინის შეყ-

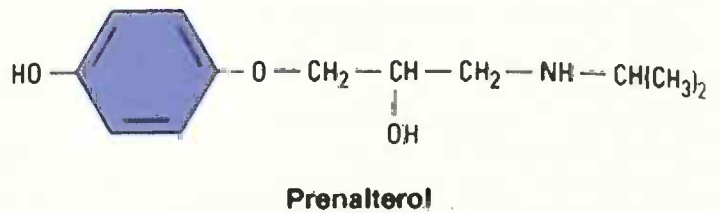
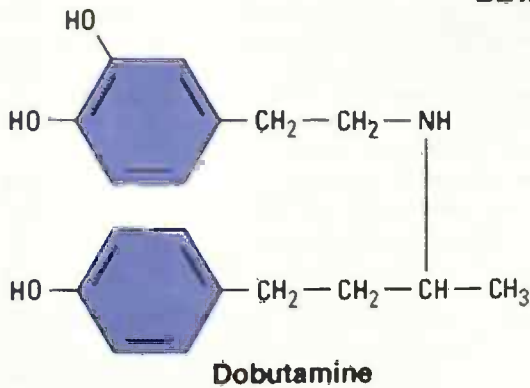
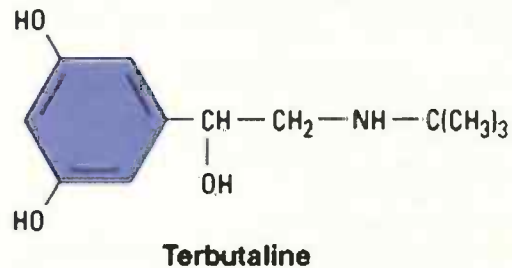
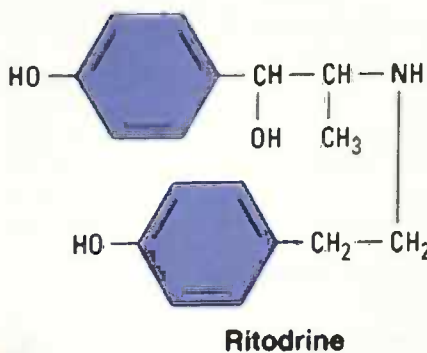
ვანიდან დაახლოებით 1 საათში ვითარდება. მიდორინის პირველადი მექანიზმი ადრენორეცეპტორული წნევის დაქვეითებით განპირობებული პიპოგენური პიპოგენია. მუშავდა ვიდამისა, რომ პირიქითადად ვერტიკალურ მდგომარეობაში ვადილესის არტერიული წნევის ვარდნას წაშალი ეფექტურად უშლის ხელს, მან შეიძლება პირიქითადად (მწოდირი) მდგომარეობაში გამოიწვიოს პიპოგენია.

ფედრინი მრავალ მექანიზმზე გავლენას იხდის იგი 2000 წელზე მეტად რაც გამოიყენება, დაახლოებით მედიკინაში კი იგი 1924 წელს დაინერგა, როგორც პირველი ორალური აქტიური სიმპტომები/მედიკური სამკურნალო. იგი შედის პოპულარული მექანიკური პრეპარატის ma-huang-ის შემადგენლობაში (იხ. თავი 65), რომელიც ფედრინის გარდა ფედრინის მსგავს მრავალ ალკალიდსაც შეიცავს. ფედრინი არა-კატექოლური ფენილ-ბოროპილამინია (სურათი 9-4), ამიტომ მაღალი დოზებზე ვადილესითა და შედარებით ხანგრძლივი მოქმედებით ხასიათდება. ისევე, როგორც მრავალი სხვა ფენილ-ბოროპილამინი, პრეპარატის მნიშვნელოვანი ფრაქცია უცვლელად გამოიყოფა შარდში. ფედრინი სუსტი ფუტეა, ამიტომ მისი გამოყოფა ჩქარდება შარდის მეტაბოლიზმის მომატებით.

მუშავდა მექანიკური მექანიზმების ხანგრძლივი ისტორიისა, ადამიანებზე ფედრინის მოქმედება ბოლომდე შესწავლილი არ არის. იგი ბეჭად-ადრენორეცეპტორებსაც აქტიურებს და წარსულში ასეთის სამკურნალოდ მისი გამოყენებაც, საკარგოდ, ამ ფაქტს ეყრდნობოდა. იგი ადვილად გადის პეპტო-ცენტრალურ ბარიერს და ცნს-ის სტიმულატორია. ma-huang-ში შემავალი ფედრინული ალკალიდების შემთხვევით მიღებამ შესაძლოა წარმოიქმნოს უსაფრთხოების მნიშვნელოვანი პრობლემები. ფედრინის ოთხი ენანტიომერიდან ერთ-ერთი – ფედრინი, აფთიაქიდან ურეცეპტორულ ვადილესს საწინააღმდეგო მრავალი დეკონსტრიქტორი ნარევის შემადგენლობაში შედიოდა. იქნებ, მეთამფეგამინის უკანონო წარმოებაში ფედრინული რისკი, როგორც წინამორბედის (პრეკურსორის), გამოიყენებამ შეზღუდა მისი თავისუფლად გაყიდვა.

ქსილმეგამინი და ოქსიმეგამინი პირდაპირი მოქმედების ალფა აგონისტებია. ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპების შემცირების უნარის გამო, ისინი სურსის დროს გამოიყენებიან. ადგილობრივი დეკონსტრიქტორის სახით, დიდი დოზით მიღების შემთხვევაში, ოქსიმეგამინი იწვევს პიპოგენიას, საკარგოდ კლონიდინის მსგავსი ცენტრალური ეფექტის გამო (იხ. თავი 11). ოქსიმეგამინის მნიშვნელოვანი აფინურობა გაჩნდა ალფა₁ რეცეპტორების მიმართ.

ამფეგამინი ფენილ-ბოროპილამინია (სურათი 9-4). ეს ფაქტი საკმაოდ მნიშვნელოვანია, რადგან მისი თერაპიული დანიშნულება და ბოროტად გამოყენება დაკავშირებულია პრეპარატის ცნს-ის მსგავსი მოქმედებით უნარით (იხ. თავი 32). ამფეგამინის ფარმაკოკინეტიკა ეფედრინის მსგავსია, თუმცა იგი უფრო ადვილად აღწევს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და მნიშვნელოვნად ასტიმულირებს გუნებ-განწყობას და თრგუნავს მადის. მისი პერიფერიული ეფექტები უპირატესად კატექოლამინების გამოყოფით არის განპირობებული. მეთამფეგამინი (N-მეთილამფეგამინი) ამფეგამინის მსგავსია, მხოლოდ მას უფრო ძლიერად აქვს გამოხატული ცენტრალური და პერიფერიული ეფექტები. ფენმეგამინი ფენილ-ბოროპილამინის ჯგუფის წარმომადგენელია, ამფეგამინის მსგავსი ეფექტებით. იგი მადის დამთრგუნველი (ანორექსიკი) სამკურნალოა, თუმცა, სამკურნალო წაშლი დამოკიდებულების პოტენციის გამო, პოპულარულია მისი არასამედიცინო მიზნით ბოროტად გამოყენება. მეთილფენილამინი და პეპტინი ამფეგამინის ვარიანტებია, რომელიც ძირითადად ფარმაკოლოგიური ეფექტები და წამლისმიერი დამოკიდებულების პოტენცია ამფეგამინის მსგავსია, ისინი იშვიათად იმსხვერპლდებიან ურადიკალის დეფიციტის პიპოგენური ფორმის სამკურნალოდ (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია). სიცოცხ-

BETA₁-SELECTIVEBETA₂-SELECTIVE

სურათი 9-7.

ბეტა₁- და ბეტა₂-სელექციური აგონისტების მაგალითები.

ლისათვის საშიში ღვიძლის უკმარისობის მაღალი რისკის გამო, აშშ-ში პემოლინი აპოლბულ იქნა ხმარებიდან. მოლაფინილი ახალი პრეპარატია, რომელსაც ახასიათებს როგორც ამფეტამინის მსგავსი, ასევე მისგან განსხვავებული თვისებები. იგი მნიშვნელოვნად მოქმედებს ალფა₂ ცენტრალურ რეცეპტორებზე, გარდა ამ ეფექტისა, იგი ბაიმ-ერგულ, გლუტამატერგულ და სეროტონინერგულ სინაფსებზე ახდენს ზეგავლენას (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია).

რეცეპტორ-სელექციური სიმპათომიმეტიკური საშუალებები

ალფა₂-სელექციურ აგონისტები, ცნს-ზე ზემოქმედების გზით, მნიშვნელოვნად აქვეითებენ არტერიულ წნევას. მიუხედავად მათი პირდაპირი ვაზოკონსტრიქციული ეფექტისა. ისინი (მაგ., კლონიდინი, მეტილდოპა, გუანაფაქსინი, გუანაბენზი) არტერიული პიპერტენიის (და ზოგიერთი სხვა მდგომარეობის) სამკურნალოდ გამოიყენება და დიეტალურად განიხილება თავში II. დექსმედეგომილინი ცენტრალური მოქმედების ალფა₂-სელექციური აგონისტია, რომელიც სედაციის მიზნით გამოიყენება ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, ინტუბირებული და მექანიკურ ვენტილაციაზე მყოფ პაციენტებში.

ბეტა-სელექციურ აგონისტებს მნიშვნელოვანი კლინიკური ღირებულება ენიჭება, რადგან შესაძლებელი გახდა ბეტა₁ და ბეტა₂ ეფექტების განცალკევება (ცხრილი 9-2). მიუხედავად ამ

განცალკევების არასრულყოფილებისა, იგი მაინც საკმარისი გეგრდითი ეფექტების შესამცირებლად გარკვეული კლინიკური სიტუაციის დროს.

სელექციური ბეტა₁ აღრენომიმეტიკური საშუალებებია დობუტამინი და სანალობრიფი აგონისტი, პრენალტეროლი (სურათი 9-7). ისინი ნაკლებად მოქმედებენ ვაზოდილატაციაზე პასუხისმგებელ ბეტა₂ რეცეპტორებზე, ამიტომ მრდიან გულის წით-მოცულობას და არასელექციური ბეტა-აგონისტებისაგან (მაგ., იზოპროტერენოლი) განსხვავებით, ნაკლებად იწვევენ რეფლექსურ ტაქიკარდიას. დობუტამინის რაცემული სარევი ორი იზომერისაგან შედგება, რომელთაგან (+) იზომერი ძლიერი ბეტა₁ აგონისტი და ალფა₁ ანტაგონისტია, ხოლო (-) იზომერი ძლიერი ალფა₁ აგონისტი და მისი ცალკე გამოყენება მნიშვნელოვანი ვაზოკონსტრიქციას განაპირობებს. ამ მოქმედების გამო ვაზოდილატაციური ეფექტი ქვეითდება და შესაძლოა აგრეთვე უპირატესად ბეტა-რეცეპტორებზე მოქმედი იზომერის დადებითი სინოტრიული ეფექტის გაძლიერებაც. პირდაპირი მოქმედების სხვა სიმპათომიმეტიკური საშუალებების მსგავსად, ხანგრძლივი გამოყენებისას მათ მიმართ გოლურანგობის განვითარებისაკენ ტენდენცია და გულის უკმარისობის დროს გულის ქრონიკული სტიმულაციით განპირობებული შორეული გამოსავლის გაუარესების ალბათობა, ამ პრეპარატების გამოყენების ძირითადი შეზღუდვადაა შეჩვენებული.

ბეტა₂-სელექციურმა აგონისტებმა მნიშვნელოვანი ადგილი დაიკავეს ასთმის მკურნალობაში და ისინი განიხილება თავში 20. ისინი გამოიყენებიან აგრეთვე საშვილოსნოს რელაქსაციის

სათვის ნაადრევო მშობიარეობისას (რიტორდინი; ძხ. ქვემოთ).
კლინიკაში უარყოფით გამოცენებული ბეჭე-სელექციური ზოგ-
ერთი აგონისტი მოცემულია სურათებზე 9-7 და 20-4; სხვა მრავ-
ალი ახალი პრეპარატი კვლევის პროცესშია.

სპეციალური სიმპათომიმეტიკური საშუალებები

აღვლილობრივ საინესტიციო საშუალება კოკინს პერიოდურული სიმპაიოზმუტური მოქმედება ახასიათებს. მისი მოქმედების მექანიზმი ნორალრენერგულ სინაფსებში მეღატოვების უკუმბიგაციების ინჰიბირებაში მღვობარეოს (ის. თავი 6). ავი აღვლილად გადალახავს კემატოენცეფალურ ბარიერს და ცნს-ში იწვევს ამუფეტამინის მსგავს, მაგრამ უფრო ხანმოკლე და ისტენსიური ეფექტებს. ცნს-ზე კოკინის ძირითადი ზეგავლენა თავის გენის, სიამოლენების ცენტრების¹ ნეირონებში დოფამინის უკუმბიგაციების ინჰიბირებით არის განპირობებული. ამ თვისებებისა და იმ ფაქტის გამო, რომ შესაძლებელია მისი მოქმედა, ცხვირით „შესუნთქვა“, ან ეფექტების სწრაფი განვითარების მიმართ ინექციის სახით მიღება, ავი არამედ, კომენტური, ბიოტოგად გამოყენების საგანი გახდა (ის. თავი 32). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ დოფამინის ტრანსპორტერის გენის არმქონე ექსპერიმენტული თაგვები კი განატომივს კოკინის თვისებებებს, რაც იმაზე მოსუთივებს, რომ შესაძლოა კოკინი სხვა, ღამაგებით ფარმაკოლოგიურ სამაშნეებზე მოქმედებს.

თირამინი (იხ. სურათი 6-5) თირაზისის შეგებოლობის პროლუქტია. იგი მაღალი კონცენტრაციით გვხვდება ზოგიერთ ფერმეტირებულ საკვებ პროდუქტში, როგორიცაა ყველი (ცხრილი 9-5). მისი მპ(%) მთელი შეგებოლობაში ლეილში მამ-ღინარეობს. ჩვეულებრივ, მაღალი პრესისტეკური შეგებოლობისა და დაბალი ბიომელწვედალობის გამო, თრადულ მთლულად თირამინი არააქტიურია. პარეტრეკულურად მთლულ თირამინის არაპირდაპირი სიმპაითომიუგური მოქმედება ახასიათებს, რაც კატეკოლამინების მარაგის გამონთავისუფლებით არის განპირობებული. აქედან გამომდინარე, მისი მოქმედების სპექტრი ნორეპინეფრინის მსგავსია. მპ(%) სინაპიგორებით, კერძოდ, მპ(%) A იმოფორმის სინაპიგორებით მკურნალობისას, თირამინის ბიომელწვედალობა და კატეკოლამინების წყაროსილი მარაგის გაზრდის გამო, აღვსა აქვს თირამინის ეფექტის პოტენცირებას, რაც არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი გაზრდით ელსდება. მპ(%) სინაპიგორებით მკურნალობისას დაუშვებელია თირამინის შემცველი საკვები პროდუქტების მიღება. მპ(%) სხვადასხვა სინაპიგორი ვანსხვაებულად მოქმედებს თირამინის ბიომელწვედაობაზე – იმოფორმ-სპეციფიკური ან მპ(%) სპეციფიკად სინაპიგორების გამოყენება შედარებით უსაფრთხოა (იხ. თავი 28 და 30).

ცხრილი 9-ჯ. თირამინისა და სხვა სიმპათომიმეტური ნივთიერებების შემცველი საკვები პროდუქტი.

საკეპი პროდუქტი	თორამზის შემცველობა საშუალო ულუფაში
ლედი	(მონაცემები არ მოგვეპოვება)
პარკოსები	უმნიშვნელო რაოდენობით
(განსაკუთრებით შავი ლობის ნიარსახეობა)	(თუმცა, შეიცავს დოფამინს)
ყველი, ნატურალური, ან ლაძელებული	0-დან 130 მგ-მდე (განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაციით ჩელერმის, გრუტარმის და სტილგოსმის)
ქათმის ლედი	0-დან 9 მგ-მდე
შოკოლადი	უმნიშვნელო რაოდენობით (თუმცა, შეიცავს ფენილეტილამინს)
ძეხვი, ფერმენტირებული (მაგ., ხილაბი, პეპერონი, შებოლილი ძეხვი)	0-დან 74 მგ-მდე
შებოლილი თევზი ან მარიხაბი (მაგ., ქაშაყის მარიხაბი)	0-დან 198 მგ-მდე
ლოკოკინები	(მონაცემები არ მოგვეპოვება)
ღვინო (წითელი)	0-დან 3 მგ-მდე
საფურცელი (მაგ., ლულის ღინამიტი საფურცელი)	2-დან 68 მგ-მდე

მეწიშვნა: მას/ზ მექანიკულად ინჰიბიტორებით მოქონლობისას, ხავეთთან ერთად მიღებული თირაბისის 20-25 მგ-იყ კი მშობ-ენლობიდან შრდის არგეირულ წყვილს (ძხ. ასევე თიყი 30: ანტი-ელერგიკები). აღნიშნულია, რომ ხავეთი პროლექტიკად, თი-რამისის მექანიკულობის მხივლით ხაშმშია მხოლოდ კეკელი, ძეხუ, თიყის მარხიხა და სიყუარ, თიყი, მიოვირთ ხავეთ პროლექტი-მ თირაბისის ხაშულომე ბეკრად მიაღიო რაილეფისის არსებო-ბა არ არის გაბირიყილი.

პარეკგერული გამოყენებისას საჭიროა განსაკუთრებული სიფრთხილე. უმრავლეს შემთხვევაში (განსაკუთრებით იმუშობის დროს) პრეპარატის შესაგეგმვის ღირის შესარწევად უქვბობისა საპასუხო რეაქციებზე ყურადღებით ღკვირეება, ყიდრე წამლის ფეჩსარებული ღობით გამოყენება. ზოგაღად, სასურველი ეფექტის მისაღებად რეკომენდებულია პრეპარატის მინიმალური ღობით გამოყენება. სიმპიომისმეგერის საშუალებების გვერდითი ეფექტები მათი ფიზიოლოგიური მოქმედებღან გამოღმხარეობს.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

გზოგზარეობები, რომელთა ღირს საჭიროა სისხ-
ლმომოქმედების ან წნევის გაზრდა

პიპოტენზორი მღვთმარეობა მრავალი მიზეზის, მაგ. სისხლის მოციულობის შემცირების, გულის არითმიის, ნეკროლოგიური დაზიანებების ან უბელური შემთხვევის, ინფექციების ან პრეპარატების (მაგ. ანგიმი პერტენზიულები) გვერდითი ეფექტების, შედეგად შესაძლოა განიცდიდარეს. ცერებრული, თირკმლისა და გულის შეზარაქნებულ ნორმალურ პერფუზიის პირობებში, თვითონ პიპოტენზია ინტენსიურ მკურნალობას არ საჭიროებს. ასეთ შემთხვევაში, პიპოტენზიის გამოსწვევი მიზეზი დადგენილ და შესაგვევის მკურნალობის დაწყებამდე, მართებული პაციენტის მწოლიარე მღვთმარეობაში მითითება და აღქმადი რაციონალიზით სისხლის მაწოლება. გადამდებ მკურნალობის საჭიროების გარეშე, პრაქტიკული წესი, ადამიანის მიზნის მიხედვით

**■ სიმკათორომიმეტური საშუალებების
კლინიკური ფარმაკოლოგია**

სიმპათიომიმეკური საშუალებების რაციონალური გამოყენების საფუძველს ქსოვილებზე კატექოლამინების ფიზიოლოგიური ზეგავლენის ცოდნა წარმოადგენს. უარმაკოლოგიური არსენალიდან ამა თუ იმ სიმპათიომიმეკური საშუალების არჩევა დამოკიდებულია პრეპარატის რეცეპტორულ (ალფა, ბეტა, გ-ბეტა) აქტიუბობასა და პრეპარატის ორგანიზმში შეყვანის გზაზე. არჩევის კრიტერიუმში აგრეთვე პრეპარატის მოქმედების ძინტროპიოება, სიმპათიომიმეკური საშუალებების საკმაოდ ძლიერი პრეპარატებია და სხვადასხვა ორგანოებში სისტემებზე (გინსაკეიონებით გულსა და პერიფერულ ცირკულაციებზე) მნიშვნელოვანი ზეგავლენის უნარი აბასიათებთ, ამიტომ მათი

პათომიმეტური საშუალებების გამოყენებამ შესაძლოა პირიქით, ლაბიძის კიდევ პაციენტის მდგომარეობა (იხ. ქვემოთ, სიმპათომიმეტური საშუალებების გოქსიკურობა). სიმპათომიმეტური საშუალებების გამოყენება ნაჩვენებია გადაუღებელი პიპოტენზიური მდგომარეობებისას, ცერებრული და კორონარული სისხლმომცემის შენარჩუნების მიზნით. ასეთი გადაუღებელი მდგომარეობები ვითარდება ძლიერი სისხლდენისას, ზერვის გვირის დაზიანებისას, აგრეთვე ანგიოპერტენზიული ან ცნს-ის დამორგულებელი საშუალებების დოზის გადაჭარბებისას. მკურნალობა ჩვეულებრივ ხანმოკლეა და აღექვამური სითხისა თუ სისხლის ინტრავენური გადასხმის პარალელურად ხორციელდება. ვაზოკონსტრიქციის საჭიროებისას პირდაპირი მოქმედების ალფა აგონისტები (მაგ., ნორეპინეფრინი, ფენილეფრინი ან მეთოქსამინი) გამოიყენება. ქრონიკული ორთოსტატური პიპოტენზიის გრადიული მკურნალობა ეფედრინის ორალურად გამოყენებას გულისხმობს. თუ ორალურად აქტიური ალფა აგონისტის, მიდოლინის ხანგრძლივი გამოყენების უსაფრთხოება და ეფექტურობა კვლევებით დადასტურდა, მაშინ სიმპათომიმეტურ საშუალებებს შორის შესაძლოა იგი საუკეთესო აღმოჩნდეს ამ მდგომარეობის მკურნალობისათვის.

შოკი მწვავე, რიული კარდიოგენული სინდრომია, რომელიც სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ქსოვილებში პერფუზიის კრიტიკული შემცირებითა და სისტემური ეფექტების ფართო სპექტრით ხასიათდება. ჩვეულებრივ, შოკის დროს აღინიშნება პიპოტენზია, გონების დაბნელება, ოლიგურია და მეტაბოლური აციდოზი. აღექვამური მკურნალობის გარეშე, შოკი რეფრაქტერულ გართულებულ მდგომარეობამდე პროგრესირებს და საკვდელით მთავრდება. შოკის განვითარებაზე სამი ძირითადი მექანიზმი პასუხისმგებელი – პიპოტენზია, გულის უკმარისობა და სისხლძარღვთა წინააღმდეგობის დარღვევა. ძირითადად, შოკის მკურნალობა მოიცავს სითხით დატვირთვას (მოცარკულირე სისხლის მოცულობის აღდგენის მიზნით) და გამოძვევი დააქადების მკურნალობას. მიუხედავად იმისა, რომ სიმპათომიმეტური საშუალებები შოკის თითქმის ყველა ფორმის დროს გამოიყენებოდა, მათი ეფექტურობა ბოლომდე არ არის გარკვეული.

შოკის უმრავლესი ფორმის დროს ვითარდება სიმპათიკური ჩერეული სისტემის ავზნებით განპირობებული ინტენსიური ეპოკონსტრიქცია. ზოგჯერ, ცერებრული, კორონარული და თირკმელების პერფუზიის გასაუმჯობესებლად შესაძლოა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებისაკენ (და არა გაზრდისაკენ) მიმართული მცდელობა უფრო ნაყოფიერი აღმოჩნდეს. ამიგომ ეპოკონსტრიქტორებსა და ეპოლიდაგატორებს შორის არჩევანის გადაწყვეტამდე საკმაოდ მნიშვნელოვანია შოკის გამომწვევი მიზეზის დადგენა, რაც ინვაზიურ მონიტორინგის მოთხოვნას იწვევს.

მიოკარდიუმის მასიური ინფარქტით განპირობებული კარდიოგენული შოკი ჩვეულებრივ, არასასურველი პროგნოზით ხასიათდება. ზოგიერთ ვითარებაში მიმართავენ გულის მექანიკურ პერფუზიასა და გადაუღებელი კარდიოქირურგიას. სითხის ოპტიმალურად აღდგენა ფილტვების კაპილარული წნევისა და გულის ფუნქციების სხვა პარამეტრების მუდმივ მეთვალყურეობას საჭიროებს. ამ სიტუაციაში შეიძლება გარკვეული როლი შეასრულოს დადებითი ინოტროპული ეფექტის მქონე საშუალებებმა, როგორცაა დოფამინი ან დობუტამინი. ამ პრეპარატების დაბალი და საშუალო დოზები ზრდიან გულის წუთმოცულობას და, ნორეპინეფრინისაგან განსხვავებით, მხოლოდ უმნიშვნელო პერიფერულ ვაზოკონსტრიქციას განაპირობებენ. იზოპროტერენოლი ზრდის გულისცემის სიხშირეს და დოფამინსა ან დობუტამინზე უფრო ძლიერად მოქმედებს. მიოკარდიუმის ინფარქტით განპირობებული შოკის განხილვისთვის იხ. თავი 13 და ცხრილი 13-4.

სამწუხაროდ, შესაძლებელია შოკის საწინააღმდეგო ზემოთ

განხილულმა არც ერთმა თერაპიულმა მეთოდმა შედეგი არ მოგვეცა; ასეთ შემთხვევაში, აღექვამური არტერიული წნევის შენარჩუნების მიზნით, დღია ეპოკონსტრიქტორების გამოყენების ცდენება. ამ პრეპარატებმა კორონარული პერფუზია შესაძლოა გააუმჯობესოს კიდევ, მაგრამ ამ დადებით ეფექტთან ერთად ისინი იწვევენ ენგაბაღმე მიოკარდიუმის მოთხოვნის გაზრდას. აგრეთვე შეცდის დრეს მინაგანი ორგანოების სისხლძარღვების ძლიერ შევიწროებას. ამიგომ, შოკის დროს მკურნალობის მთავარი მიზანია ქსოვილთა პერფუზიის ოპტიმიზაცია და არა არტერიული წნევის გაზრდა.

გლგომარეობები, რომელთა დროს საჭიროა სისხლის ნაკადის შემცირება

აღვილობრივი ან რევიონული სისხლის ნაკადის შემცირება სასურველია ქირურგიული ჩარევისას ჰემოსტაზის მისაღწევად. აღვილობრივი საანესთეზიო საშუალების შეყვანის აღვილიდან სისტემურ ცირკულაციაში გადასვლის თავიდან ასაცილებლად, აგრეთვე ლორწოვანი გარსების შემუქების შესაბამისად, ითხოვრება აღწერილ შემთხვევაში სასურველია ალფა-რეცეპტორების გააქტივება. პრეპარატის შერჩევა კი დამოკიდებულია პრეპარატის ეფექტის მაქსიმალურ საჭიროებაზე, მოქმედების სასურველ ხანგრძლივობასა და შეყვანის გზაზე.

სახის, ორალური და ცხვირ-სახის ქირურგიისას ხშირია ეფექტური ფარმაკოლოგიური ჰემოსტაზის საჭიროება. რაც მაღალი ეფექტურობის მქონე საშუალებების მაღალი კონცენტრაციებით აღვილობრივ გამოყენებას მოითხოვს. ცხვირიდან ან ღრძილიდან (ღრძილის ამოკვეთისას) სისხლდენის დროს ჩვეულებრივ ეპინეფრინი გამოიყენება აღვილობრივად, გასაონების სახით. ზოგჯერ, ცხვირ-სახის ქირურგიაში კოკაინის გამოყენებასაც მიმართავენ. მას ჰემოსტაზურ ეფექტთან ერთად აღვილობრივი საანესთეზიო მოქმედება ახასიათებს. იშვიათად, მაქსიმალური ჰემოსტაზისა და აღვილობრივი ანესთეზიის მისაღწევად, კოკაინს და ეპინეფრინს ერთადვე იყენებენ.

ალფა აგონისტებისა და ზოგიერთი აღვილობრივი საანესთეზიო საშუალების კომბინირებული გამოყენება ზრდის ჩერეის ისეფილგრაფიული ბლოკადის ხანგრძლივობას, რაც აღვილობრივი საანესთეზიო საშუალების საერთო დოზისა და შესაბამისად გოქსიკურობის შემცირების შესაძლებლობას იძლევა. ამ მიზნით ყველაზე მეტად მიღებულია ეპინეფრინის გამოყენება. განზევებით 1:200 000. თუმცა, დასაშვებია აგრეთვე ნორეპინეფრინის, ფენილეფრინისა და სხვა ალფა აგონისტების გამოყენებაც. გულსა და პერიფერულ სისხლძარღვებზე მათი სისტემური ეფექტების განვითარების ალბათობა აღვილობრივად გამოყენების დროსაც კი საკმაოდ მაღალია.

ალფა აგონისტები ამიერებენ ლორწოვანი გარსების შემუქებას და შესაგვეცხად ცხვირის ლორწოვანის მოცულობას, რის გამოც აქვეითებენ დისკომფორტის შეგრძნებას, უფრო მეტად თივის ცხელების დროს და უფრო ნაკლებად გათივებისას. ჩვეულებრივ, ამ ეფექტებზე ალფა რეცეპტორები არიან პასუხისმგებელნი. სამწუხაროდ, მათ გამოიყენება შესაძლებელია თან ახლდეს «რიკშეგის» პრინციპით განვითარებული პიპერეზია, პრეპარატების მაღალი კონცენტრაციით ხანგრძლივად მოხმარებას კი ლორწოვანი გარსის იშემიური ცვლილებები, რაც საფრთხილად მკვებავი არტერიების კონსტრიქციით უნდა იყოს განპირობებული. სისხლძარღვების კონსტრიქციაში შესაძლოა ალფა რეცეპტორები იღებდნენ მონაწილეობას. მაგ., ფენილეფრინი ხშირად გამოიყენება აეროზოლის სახით, ცხვირით შესასუნთქად. ხანგრძლივი ეფექტისათვის ეფედრინის, ან მისი ეროერთი იზომერის ფსევდოეფედრინის, ორალურ გამოყენებას მიმართავენ. ამ გზით მათი მიღება გაცილებით დაბალია აღვილობრივი კონცენტრაციის განვითარების საშუალებას იძლევა.

მაგრამ გულსა და ცნს-ზე მასტიმულირებელი ეფექტების განვითარების მაღალ რისკთან არის დაკავშირებული. აღვნიშნავთ ხანგრძლივად მოქმედ პრეპარატებს ექსტენსივს ქსილომეტაზოლინი და ოქსიმეტაზოლინი. ლოწროვან გარსებზე მოქმედი დეკონგესტანტების უმრავლესობა აუთოაქტიური რეცეპტის გარეშე გაიქცევა.

გული

კატეგორიზაციები, როგორცია იმპროვიზებული და ექსპერტის, გულის სრული ბლოკადისა და გულის განვითარების დროებითი მკურნალობისათვის გამოიყენებიან. ექსპერტის ეფექტური გულის განვითარების დროს, ნაწილობრივ იმიტომ, რომ გულ-ფულგის რეინსტალაციის დროს იგი იწვევს სისხლის ხელახლა გადანაწილებას კორონარებისა და თავის გეისში. თუმცა, გულის ბლოკადისას უფრო უსაფრთხო და ეფექტური ელექტრონული პეისმეკერების გამოყენება, რომელია ჩაღმა რაც შეიძლება სწრაფად უნდა განხორციელდეს უწყვეტი მაღალი ხარისხის ბლოკადის განვითარების ალბათობის შემთხვევაში.

გულის უკმარისობის მიმდინარეობაზე დადებითი ზეგავლენას ახდენს დოპეტამისის დადებითი ინტროპული ეფექტი. პრეპარატის ამ მიზნით გამოყენება განხილულია თავში 13. გულის უკმარისობის სამკურნალო კატეგორიზაციების გამოყენების ძირითადი შემზღუდველი ფაქტორებია გლოვინაცია და დესენსიტიზაცია.

შედეგები

სიმპტომიკური საშუალებების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი და მნიშვნელოვანი გამოყენების წევრებია ბრონქული ასთმა. ამ მიზნით მათი გამოყენება განხილულია თავში 20. ბრონქული ასთმის სამკურნალო დახმავება ყველა როგორც არასელექციური (ექსპერტის), ასევე ბეტა-სელექციურებისა (იმპროვიზებული) და ბეტა-სელექციური საშუალებების (მეტაპროტერენოლი, ტერბუტალინი, ალბუტეროლი) გამოყენება, თუმცა ამჟამად ყველაზე ხშირად ბეტა-სელექციური საშუალებების გამოყენებას მიმართავენ, რადგან მათ სხვა სიმპტომიკური საშუალებებთან შედარებით, გაცილებით ნაკლები გვერდითი ეფექტები ახასიათებთ.

ანაფილაქსია

ანაფილაქსიური მოქმედება და მისი მსგავსი, ღებ-განპირობებულ დაჯგუფებული (1 გიპის) გიპის ალერგიულ რეაქციაში მონაწილეობას იღებს როგორც სასუნთქი, ისე გულ-სისხლძარღვითი სისტემა. სინდრომს ახასიათებს ბრონქოსპაზმი, ლორწოვანი გარსების შეშუპება, ანგიოედემა და ძლიერი ჰიპოტენზია. წვეულებრივ, ეპინეფრინის 0.3 - 0.5 მგ-ის (1:1000 ეპინეფრინის სხნარის 0.3 - 0.5 მლ) პარენტერული გამოყენება სიმპტომების სწრაფ გაუმჯობესებას განაპირობებს. ორგანიზმში პრეპარატის კანცენტრაცია შეეყვანასთან შედარებით. უპირატესობას ინტრამუსკულური გზის ანიჭებენ, რადგან ჰიპოტენზიურ პაციენტებში დარღვეულია კანის სისხლძარღვითი მოძრაობა და შეუძლებელია კანცენტრაცია სისხლში. შეშუპების შემთხვევაში აბსორბირების წინააღმდეგ განსაზღვრა. გულ-სისხლძარღვითი სისტემის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევის შემთხვევაში შესაძლოა საჭირო გახდეს ეპინეფრინის ინტრავენური გამოყენება. საკმაოდ ვრცელი ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოცდილების საფუძველზე ანაფილაქსიის სამკურნალო არსევის პრეპარატად ეპინეფრინია მისიხული, რადგან იგი ალფა, ბეტა, და ბეტა-2 რეცეპტორების ვაქცევიტით მოქმედებს ანაფილაქსიური რეაქციის უმნიშვნელოვანეს პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებზე და იწვევს ამ რეაქციების გაქრობას. მისუხდავად იმისა, რომ ანაფილაქსიის საწყისი მკურნალობისათვის ეპინეფრინი არსევის პრეპარატია, რეაქციის მეორად მკურნალობაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ აგრეთვე გლუკოკორტიკოიდებსა და ანტიჰისტამინური საშუალებებს (როგორც H₁, ისე H₂-რეცეპტორის ანტაგონისტები).

გამოყენება ოფთალმოლოგიაში

ფენილეფრინი ეფექტური მიდრიაზული საშუალებაა და იგი ხშირად გამოიყენება ბაღურის გამოკვლევის დროს. იგი კონსტრუქციური გარსების უმნიშვნელო ალერგიული ჰიპერემიისა და ქავილის დროსაც ინიშნება. პორნერის სინდრომის დროს, დაზიანების ლოკალიზაციის განსაზღვრისთვის, მიზანშეწონილია სიმპტომიკური საშუალებების გამოყენება თვალის წვეთების სახით (იხ. ბაშისური ფარმაკოლოგიის გამოყენება კლინიკური დარღვევების დროს). სიმპტომიკური და სიმპტომიკური

ბაშისური ფარმაკოლოგიის გამოყენება კლინიკური დარღვევების დროს

პორნერის სინდრომი მდგომარეობაა, რომელიც სახის სიმპატიკური ინერვიაციის დაზიანების შედეგად ვითარდება და წვეულებრივ, უსილატერალურ ხასიათს ატარებს. ამ დროს ადგილი აქვს ემბოლიზაციას, მიოზს, ფაგოზსა და დაზიანებულ მხარეს ოფლის გამოყოფის შეწყვეტას. სინდრომი შეიძლება გამოწვეული იყოს როგორც პრეგანგლიური, ასევე პოსტგანგლიური დაზიანებით, მაგ., სიმსივნური პროცესით. ოპტიკალური მკურნალობის მერქევისათვის აუცილებელია დაზიანების ლოკალიზაციის დადგენა (პრეგანგლიურია, თუ პოსტგანგლიურია).

დაზიანების ლოკალიზაციის ფარმაკოლოგიური დიაგნოსტიკაში კლინიკის ნეიროგანოსმიტების შეგებობისმეშველერეაციის ზეგავლენის ცოდნა ეხმარება. უმრავლეს შემთხვევაში, სერუმი მიმდინარე პროცესი იწვევს დისტალური ბოჭკოების დეგენერაციასა და დეგენერაციულ ნერვულ დაბოლოებებიდან შედარებით გამოსივითულების შემცირებას, თუმცა ამ ბოჭკოთი ინერვირებული ნეირონების დაზიანების გარეშე, ამიგომ, პრეგანგლიური ადრენერგული ნეირონის, პოსტგანგლიური პროცესი კი იწვევს ადრენერგული ნერვული დაბოლოებების დეგენერაციასა და კატეგორიზაციის მხარის შემცირებას. არაპირდაპირი სიმპტომიკური საშუალებები მხოლოდ კატეგორიზაციის ნორმალური მხარის არსებობის პირობებში

მოქმედებენ, ამიგომ ისინი ადრენერგული ნერვული დაბოლოებების ფუნქციის დადგენაში გვეხმარებიან. თვალის ფერადი გარსი დაზიანების ლოკალიზაციის დიაგნოსტიკისათვის ყველაზე მოხერხებულ ქსოვილს წარმოადგენს, რადგან იგი სიმპტომიკური საშუალებების მძაბრი საკმაოდ მგრძნობიარეა, გარდა ამისა ეფექტზე მთავალერეობა ადვილად განსაზღვრადი.

პორნერის სინდრომის დროს პროცესის პოსტგანგლიური მიმდინარეობისას, არაპირდაპირი სიმპტომიკური საშუალებები (მაგ., კოკაინი, პილროქსამეტამინი) ვერ გამოიწვევენ დაზიანებით განპირობებული შეეწროვებული გუგვის გაფართოებას, თვალის ფერადი გარსის ნერვული დაბოლოებების კატეგორიზაციის მხარის გამოყოფის გამო. ფენილეფრინის გემოქმედების შედეგად კი გუგვი მათი გაფართოვდება, რადგან პრეპარატი პირდაპირ მოქმედებს თვალის ფერადი გარსის გლუვი კუნთების ალფა რეცეპტორებზე. მეორე მხრივ, პროცესის პრეგანგლიური ლოკალიზაციისას ორთვე ქვეყაგვის (როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი მოქმედების) სიმპტომიკური საშუალებების) პრეპარატები იწვევენ შეეწროვებული გუგვის გაფართოებას, რადგან ახეი შემთხვევაში პოსტგანგლიური ბოჭკოები და მათი კატეგორიზაციის მხარე ინტაქტური რჩება.

ბური სხვადასხვა პრეპარატები გლავუკომის სამკურნალოდაც გამოიყენება (იხ. თავი 10: გლავუკომის მკურნალობა). ამჟამად შეზღუდულია ეპინეფრინისა და მისი პროწამალის, დიპიფედრინის ღაწიშენა, სამაგიეროდ ამ მშენი ფართო გამოყენება ჰპოვეს ბეგა-ბლოკატორებმა. ალფა-სელექციური აგონისტები – აპრაკლონიდინი და ბრემონიდინი, იწვევენ თვალშია წნევის დაქვეითებას და მათი ეფექტურობა გლავუკომის დროს დადასტურებულია, თუმცა ამ დაავადების დროს მათი მოქმედების მექანიზმები ჯერ-ჯერობით ბოლომდე შესწავლილი არ არის; საეარუოდ, მათ თვალშია წნევის დაქვეითების გარდა, პირდაპირი ნეიროპროტექტორული თვისებაც ახასიათებს.

შარდ-სასქესო სისტემა

ბეგა-სელექციური აგონისტები იწვევენ საშეილოსნოს მოდუნებას ორსულობის პერიოდში. რიგოდრინი, გერბუგალინი და მსგავსი პრეპარატები, ორსულობის გახანგრძლივების მიზნით (ნაყოფის აღექვავტრად მოსამწიფებლად), ნაადრევი მშობიარობის დასაბრუნებლად გამოიყენება. ისინი რამდენიმე დღით აყოენებენ მშობიარობას, რაც ახალშობილის რესპირაციული დისტრეს სინდრომის საწინააღმდეგოდ კორტიკოსტეროიდების გამოყენებისათვის დროს მოგების საშუალებას იძლევა. თუმცა, ძველი კვლევების მეგა-ანალიზისა და რანდომიზებული შესწავლის მიხედვით დადგენილი იქნა, რომ ბეგა-აგონისტებით მკურნალობა მნიშვნელოვნად არ ამცირებს ახალშობილთა პერინატალურ სიკვდილიანობას. სამაგიეროდ შესაძლოა გაზარდოს მშობიარეთა ავადობა.

იმეათად, ორალური სიმპათომიმეტიკური საშუალებები (ეფედრინი ან ფევედოფედრინი) დაძაბვით (ხველა, ცემინება და სხვ.) განპირობებული შარდის შეუკავებლობის დროს იმეება.

ცენტრალურ ნერვულ სისტემა

ამფეგამინები იწვევენ გუნებ-განწყობის ამაღლებას (ეიფორიას); ამ ჯგუფის პრეპარატების არასამედიცინო დანიშნულებით ბოროტად გამოიყენების საუფედეს სწორედ ეს ეფექტი წარმოადგენს (იხ. თავი 32). ამფეგამინები იწვევენ აგრეთვე სიფხიზის სტიმულაციას და ამცირებენ ძილზე მოთხოვნილებას, რაც მონოგონური სამუშაოს ჩაგარების დროს ყურადღების გამახვილებით, აგრეთვე ელექტროენცეფალოგრამის გაღების დაქარებითა და ლესიქრონიზაციით ელისდება. ამ ეფექტის გამო ისინი ნარკოლეფსიის სამკურნალოდ გამოიყენება. ამფეგამინის ახალი შემცვლელი მოლაფინილი ნარკოლეფსიის სამკურნალოდ შეიქმნა. ამფეგამინთან შედარებით, არასასურველი ეფექტები (გუნებ-განწყობის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, უძილობა, ბოროტად გამოიყენების პოტენციალი) მას ნაკლებად ახასიათებს. ექსპერიმენტულ ცხოველებში დადგენილია მოლაფინილის მადის დამთრგუნაი ეფექტიც. ადამიანებში, სიმსუქნის მკურნალობისას, თაუდაპირველად შეიმჩნევა კარგად გამოხატული, წამახალისებელი ეფექტი, მაგრამ მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ მხოლოდ ამფეგამინით შესაძლებელია სხეულის წონის ხანგრძლივი გაუმჯობესება, არ მოგვეპოვება. განსაკუთრებით ეს ეხება მკურნალობის ხანმოკლე კურსს. ყურადღების დაყოფითი მძიმდინარე პიპრაქტიური დაავადების (ADHD) მკურნალობა ბავშვებში ცნს-ზე მოქმედი სიმპათომიმეტიკური საშუალებების გამოყენების კიდევ ერთი ჩვენებაა. ეს დაავადება ჯერ-ჯერობით ბოლომდე შესწავლილი არ არის, ხშირად მისი დიაგნოსტიკა გაღატარებით ხდება, და ქვევით სინდრომს წარმოადგენს, რომლის სიმპტომებია უკურადლებობა, პიპრაქსიეტიკური ფიზიკური ქვევა და ათვისების პრობლემა. ასეთი სინდრომის მქონე ზოგიერთი პაციენტი კარგად რეაგირებს მედიკამენტოზურ და მსგავსი საშუალებების დაბალ დო-

ზებზე, ან კლონიდინზე. მედიკამენტოზური გახანგრძლივებული ფორმები ამარტივებს დოზირების რეჟიმს და ზრდის მკურნალობის დადებითი შედეგის განვითარების ალბათობას, განსაკუთრებით სასკოლო ასაკის ბავშვებში. რამდენიმე კლინიკური კვლევით მიღებული მტკიცებულებების მიხედვით, მოლაფინილი ეფექტურია ყურადღების დაყოფითი მძიმდინარე პიპრაქტიური დაავადების სამკურნალოდ ბავშვებში.

დამატებითი თერაპიული გამოყენება

ალფა-აგონისტი კლონიდინი ძირითადად პიპრაქსიის სამკურნალოდ გამოიყენება (იხ. თავი 11), თუმცა ვიზუალური ნეიროპათიით გართულებული დიაბეტის დროს ღირების სამკურნალოდაც ინიშნება. საეარუოდ, იგი აძლიერებს მარილისა და წყლის რეაბსორბციას ნაწლავებში. გარდა ამისა, ოპიოიდური და ალკოჰოლური აბსტინენციური სინდრომის დროს კლონიდინი ამცირებს წამლისადმი ლგოლვას, აგრეთვე ადვილებს თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტას. კლონიდინი მენოპაუზის პერიოდში წამოსხურების შეგრძნების შესამცირებლად გამოიყენება. ექსპერიმენტულად, პრეპარატი ამცირებს ზოგადი ანესთეზიის თანმხლებ პემოდინამიურ არასტაბილობას. ინტენსიური თერაპიის პირობებში სედაციის მიზნით დექსმედეტომიდინია რეკომენდებული.

სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ტოქსიკურობა

ადრენორეცეპტორების აგონისტების გვერდითი ეფექტები მათი ფარმაკოლოგიური ეფექტების (გულ-სისხლძარღვოთა სისტემა და ცნს-ზე) ერთგვარ გაგრძელებას წარმოადგენენ.

ინტრავენურად შეყვანილი პრესორული საშუალებების გულ-სისხლძარღვოთა სისტემის მხრივ გვერდითი ეფექტებს მიეკუთვნება არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი გაზრდა, რაც იწვევს გულის გაძლიერებულ მუშაობას, ეს კი ხელს უწყობს იმეშიისა და გულის უკმარისობის განვითარებას. ბეგა-რეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებები იწვევენ სინუსურ ტაქიკარდიას, ზოგჯერ კი პარკუტოვის არითმიასაც. სიმპათომიმეტიკურმა საშუალებებმა შესაძლოა გამოიწვიონ მიოკარდიუმის დამიანება, განსაკუთრებით ხანგრძლივი ინფუზიის შემდეგ. განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო ხანდაშეული პაციენტების მკურნალობის დროს, აგრეთვე პიპრაქსიის ან კორონარული დაავადების ფონზე გამოიყენებისას. სიმპათომიმეტიკური საშუალებების პარენტერულად მიღებისას, ჭარბი ფარმაკოლოგიური რეაქციების თავიდან აცხადებლად, აუცილებელია არტერიული წნევის მონიტორინგი.

სიმპათომიმეტიკური გვერდითი ეფექტების დაყოვნებული გამოხატულების საჭიროებისას ადრენორეცეპტორების სპეციფიკური ანტაგონისტები რეკომენდებული (იხ. თავი 10).

კატექოლამინების ან ფენილეფრინის მსგავსი საშუალებების გოქსიკურობა ცნს-ზე იმეათად ელისდება. ამფეგამინის საშუალო დოზებით გამოყენებას ხშირად თან ახლავს მოუხვენობა, გრემორი, უძილობა და ფეოთია; მაღალი დოზებით გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს პარანოიდული მდგომარეობა. კოკინმა შესაძლოა ხელი შეუწყოს კრუნჩხვას, ცერებრული სისხლჩაქცევის, არითმიების ან მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებას. მკურნალობა განხილულია 59-ე თავში.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები¹

ამფეგამინი, რაცემული ნარევი (ვენერიკი)
 ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები
 ორალური (ალერალი): ნარევი იანაფარლობით 1 : 1 :
 1 : 1, რომელიც შედგება ამფეგამინის სულფატის, ამფეგამინის ასპარ-
 გატის, დექსტროამფეგამინის სულფატისა და დექსტროამფეგამინის
 ნაქარაგისაგან, საერთო შემცველობით 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20 ან 30 მგ
 ტაბლეტების სახით: ან 10, 20 ან 30 მგ კაფსულების სახით.
 აპრაკლონიდინი (იოპიდინი)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.5, 1 % ხსნარი
 ბრიმონიდინი (ალფაგანი)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.15, 0.2 % ხსნარი
 დექსმედეტგომიდინი (პრეცელექსი)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 100 მკგ / მლ
 დექსმეთილფენიდაგი (ფოკალინი)
 ორალური: 2.5, 5, 10 მგ ტაბლეტები
 დექსტროამფეგამინი (ვენერიკი, დექსედრინი)
 ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები
 ორალური დაყენებული გამოთავისუფლების: 5, 10, 15
 მგ კაფსულები
 ორალური ამფეგამინების ნარევი: იხ. ამფეგამინი (ალ-
 ერალი)
 დიპიფედრინი (ვენერიკი, პროპინი)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.1 % ხსნარი, თე-
 ლის წვეთები
 დობუტამინი (გენეტიკი, დობუტერექსი)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 12.5 მგ/მლ – 20 მლ-
 იანი ფლაკონი, საინექციო:
 80, 160, 320 მგ / 100 მლ, 5% D/W საინექციო ხსნარი
 დოპამინი (გენეტიკი, ინტროპინი)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 40, 80, 160 მგ / მლ,
 საინექციო ხსნარი
 ეფედრინი (ვენერიკი)
 ორალური: 25 მგ კაფსულები
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 50 მგ/მლ საინექ-
 ციო ხსნარი
 ეპინეფრინი (გენერიკი, ადრენალინის ქლორიდი, სხეები)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 1 : 1000 (1 მგ/მლ),
 1 : 2000 (0.5 მგ/მლ), 1 : 10 000 (0.1 მგ/მლ), 1 : 100 000 (0.01 მგ/მლ)
 საინექციო ხსნარი
 პარენტერული ავტონეკტორი (ეპიპენი): 1 : 1000 (1
 მგ/მლ), 1 : 2000 (0.5 მგ/მლ)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.1, 0.5, 1, 2 % ხს-
 ნარი, თეალის წვეთები
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.1 % ცხირის
 წვეთები და სპრეი
 აეროზოლი ბრონქოსპაზმისთვის (პრემაგენის აერო-
 ზოლი, ბრონკაიდის აეროზოლი): 0.22 მგ/სპრეი
 ხსნარი აეროზოლისთვის: 1 : 100
 ფენოლდოპამი (კოროლოპამი)
 პარენტერული: 10 მგ/მლ IV საინექციო ხსნარი
 ჰიდროქსიამფეგამინი (პარედრინი)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 1% ხსნარი, თეალის
 წვეთები
 იზოპროტერენოლი (გენერიკი, ისპრელი)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 1 : 5000 (0.2 მგ/მლ),
 1 : 50 000 (0.02 მგ/მლ) საინექციო ხსნარი
 მეფენტერმინი (ვიამის სულფატი)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 15, 30 მგ/მლ საინექ-
 ციო ხსნარი

მეტარამინოლი (არამინი)
 პარენტერული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 მეთამფეგამინი (დებოქსინი)
 ორალური: 5 მგ ტაბლეტები
 მეთოქსამინი (ვაიოქსილი)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 20 მგ/მლ საინექ-
 ციო ხსნარი
 მეთილფენიდაგი (ვენერიკი, რიგალინი, რიგალინი-SR)
 ორალური: 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები
 ორალური დაყენებული გამოთავისუფლების: 10, 18,
 20, 27, 36, 54 მგ ტაბლეტები:
 20, 30, 40 მგ კაფსულები
 მიდოდრინი (პრომაგინი)
 ორალური: 2.5, 5, 10 მგ ტაბლეტები
 მოდაფინილი (პროვიგლი)
 ორალური: 100, 200 მგ ტაბლეტები
 ნაფაზოლინი (ვენერიკი, პრივინი)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05% ხსნარი – ცხ-
 ვირის წვეთები და სპრეი
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.012, 0.02, 0.03, 0.1%
 ხსნარი, თეალის წვეთები
 ნორეპინეფრინი (გენერიკი, ლევეფელი)
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 1 მგ/მლ საინექციო
 ხსნარი
 ოქსიმეტაგოლინი (გენერიკი, აფრინი, ნეო-სინეფრინი 12
 სი, ვიზინი LR)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05% ცხვირის
 სპრეი
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.025% ხსნარი, თე-
 ლის წვეთები
 ფენილეფრინი (ვენერიკი, ნეო-სინეფრინი)
 ორალური: 10 მგ სალექი ტაბლეტები
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 10 მგ/მლ საინექ-
 ციო ხსნარი
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.125, 0.16, 0.25, 0.5,
 1% ხსნარი – ცხვირის წვეთები და სპრეი
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.12, 2.5, 10% ხსნარი,
 თეალის წვეთები
 ფსედოფედრინი (გენერიკი, სულაფელი)
 ორალური: 30, 60 მგ ტაბლეტები:
 30, 60 მგ კაფსულები:
 15, 30 მგ/5 მლ სიროფი:
 7.5 მგ/ 0.8 მლ წვეთები
 ორალური ვახანგრძლივებული გამოთავისუფლების:
 120, 240 მგ ტაბლეტები, კაფსულები
 ტეტრაჰიდროზოლინი (გენერიკი, გიზინი)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05, 0.1 % ხსნარი,
 ცხვირის წვეთები
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05% ხსნარი, თე-
 ლის წვეთები
 ქსილმეტაგოლინი (გენერიკი, ოგრეინი)
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05, 0.1% ხსნარი, ცხვი-
 რის წვეთები

¹ალფა-აგონისტები, რომლებიც გამოიყენება პარენტერული, მოცემულია მე-11 თავში. ბეტა-აგონისტები, რომლებიც გამოიყენება ასო-
 მის საპერნალად, მოცემულია მე-20 თავში.

REFERENCES

- Brown SG: Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:359. [PMID: 15985820]
- Collins S, Cao W, Robidoux J: Learning new tricks from old dogs: Beta-adrenergic receptors teach new lessons on firing up adipose tissue metabolism. *Mol Endocrinol* 2004;18:2123. [PMID: 15243132]
- Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538. [PMID: 12571262]
- Gainetdinov RR et al: Desensitization of G protein-coupled receptors and neuronal functions. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:107. [PMID: 15217328]
- Hawrylyshyn KA et al: Update on human alpha1-adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:449. [PMID: 15559245]
- Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR: Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2004;47:1117. [PMID: 15567422]
- Koch WJ: Genetic and phenotypic targeting of beta-adrenergic signaling in heart failure. *Mol Cell Biochem* 2004;263:5. [PMID: 15524162]
- Koshimizu T et al: Recent progress in alpha₁-adrenoceptor pharmacology. *Biol Pharm Bull* 2002;25:401. [PMID: 11995914]
- Lefkowitz RJ, Shenoy SK: Transduction of receptor signals by beta-arrestins. *Science* 2005;308:512. [PMID: 15845844]
- Mitler MM, Hayduk R: Benefits and risks of pharmacotherapy for narcolepsy. *Drug Saf* 2002;25:791. [PMID: 12222990]
- Oldenburg O et al: Treatment of orthostatic hypotension. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:740. [PMID: 12482740]
- Philipp M, Hein L: Adrenergic receptor knockout mice: Distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther* 2004;101:65. [PMID: 14729393]
- Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002;415:206. [PMID: 11805844]
- Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM: The functional significance of genetic variation within the beta-adrenoceptor. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:235. [PMID: 16120061]
- Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:381. [PMID: 12540746]
- Soltau JB, Zimmerman TJ: Changing paradigms in the medical treatment of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):S2.
- Wechsler ME, Israel E: How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:12. [PMID: 15778484]
- Wechsler ME et al: Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:519. [PMID: 16322642]

ადრენორეცეპტორთა ანტაგონისტები

კატექოლამინები მრავალ ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ რეაქციებში იღებენ მონაწილეობას. ამიტომ ადრენორეცეპტორების მახლოვრებელ საშუალებებს მნიშვნელოვანი ეფექტები ახასიათებთ, რომელთაგან ზოგიერთის უდიდესი კლინიკური ღირებულება გააჩნია. ეს ეფექტები პრეპარატების ალფა და ბეტა რეცეპტორების მიმართ სელექციური აქტივობის მიხედვით ეარჩევა. ადრენორეცეპტორების ალფა₁, ალფა₂ და ბეტა ქვეკლასებზე კლასიფიკაცია და ამ რეცეპტორების გააქტივებით განპირობებული ეფექტები განხილულია თავებში 6 და 9. ამჟამად, პერიფერიული დოფამინური რეცეპტორების ბლოკადას კლინიკური მნიშვნელობა არ გააჩნია. ცენტრალური ნერვული სისტემის დოფამინური რეცეპტორების ბლოკადა კი ძალზე მნიშვნელოვანია: ამ რეცეპტორებზე მოქმედი პრეპარატები განხილულია თავებში 21 და 29. ამ თავში განხილულია ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტები, რომელთა ძირითადი ეფექტებია ცნს-ის გარეთ ლოკალიზებული ალფა₁, ალფა₂ ან ბეტა რეცეპტორების ბლოკადა და კატექოლამინებისა თუ მათი მსგავსი აგონისტების მიერ რეცეპტორების გააქტივების თავიდან აცილება.

ექსპერიმენტულ ფარმაკოლოგიაში ალფა₁ და ალფა₂ ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტებმა დიდი წვლილი შეიტანეს ავტონომური ნერვული სისტემის ფუნქციის კვლევაში. კლინიკურად, არასელექციური ალფა ანტაგონისტები ფეოქრომოციტომის (სიმსივნის, რომელიც კატექოლამინებს ასეკრეტირებს) სამკურნალოდ გამოიყენებიან. ალფა₁-სელექციური ანტაგონისტები კი ესენციური (პირველადი) ჰიპერტენზიისა და პროსტატის კეთილთვისებრივი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ ინიშნება. ბეტა-რეცეპტორების ანტაგონისტებს უფრო ფართო კლინიკური გამოყენება აქვთ ისეთი მდგომარეობების დროს, როგორიცაა არტერიული ჰიპერტენზია, გულს იშემიური დაავადება, გულს არითმიები, ენდოკრინოლოგიური და ნევროლოგიური დაავადებები, გლავუკომა და სხვა მდგომარეობები.

ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტების ბაზისური ფარმაკოლოგია

მოქმედების მექანიზმი

ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის წარმომადგენლები ალფა ადრენორეცეპტორებთან შექცევადად, ან შეუქცევადად ურთიეროქმედებენ. შექცევადი ანტაგონისტები რეცეპტორებიდან დისოცირდებიან, ამიტომ ბლოკადას გადალახვა აგონისტის მაღალი კონცენტრაციით არის შესაძლებელი; შეუქცევადი ანტაგონისტები რეცეპტორებიდან არ დისოცირდებიან და მათი

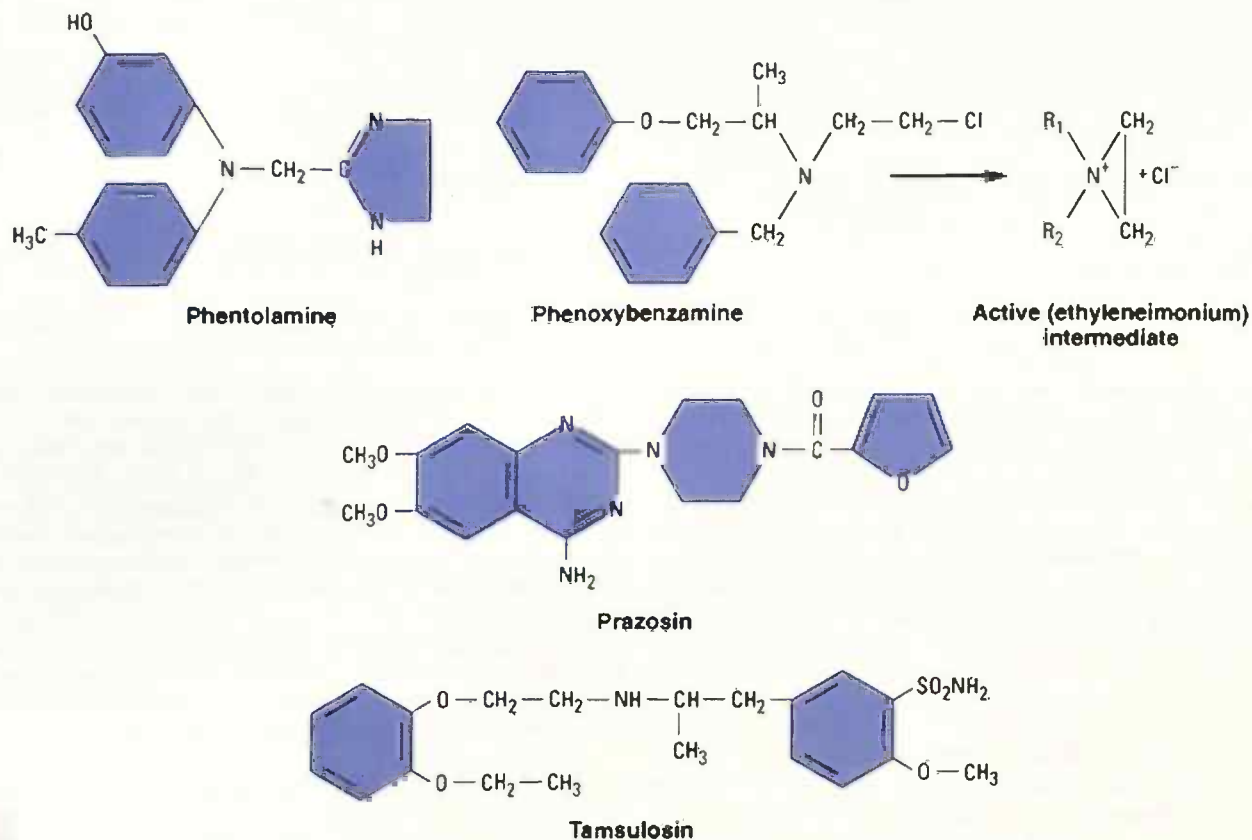
მოქმედების დაძლევა ვერ ხერხდება. ფენტოლამინი და პრაზოზინი შექცევადი ანტაგონისტებია (იხ. სურათი 10-1). ანტი-ჰიპერტენზიული ეფექტის მქონე პრაზოზინი (და მისი ანალოგები) და ლაბეტალოლი, აგრეთვე ჰეაგის რქის რამოლენიმე ნაწარმი (იხ. თავი 16) ალფა-ადრენორეცეპტორების შექცევადი ანტაგონისტების ან ნაწილობრივი აგონისტების რიგს წარმოადგენენ. აზოგოვანი იპრიტის მსგავსი საშუალება ფენოქსიბენზამინი წარმოქმნის აქტიურ ეთილენდამინების შუალედურ ნაერთს (იხ. სურათი 10-1). რომელიც რეცეპტორთან კოვალენტურ კავშირს ამყარებს და მის შეუქცევად ბლოკადას განაპირობებს. სურათზე 10-2 მოცემულია ალფა ადრენორეცეპტორების შექცევადი და შეუქცევადი ანტაგონისტების ეფექტების შედარებითი დახასიათება.

როგორც განხილული იყო თავებში 1 და 2, შექცევადი ანტაგონისტების მოქმედების ხანგრძლივობა მის ნახევარდაშლის პერიოდსა და რეცეპტორიდან დისოცირების სიჩქარეზე დამოკიდებულია: რაც უფრო ხანმოკლეა წამლის ნახევარდაშლის პერიოდი, მით უფრო ხანმოკლეა მისი ეფექტის ხანგრძლივობა. სამაგიეროდ, შეუქცევადი ანტაგონისტების ეფექტი წამლის პლაზმიდან ელიმინირების შემდეგ გრძელდება. ფენოქსიბენზამინის შემთხვევაში, ალფა ადრენორეცეპტორების ისტენსიური ბლოკადას შემდეგ ქსოვილის რეაქციის უნარის აღდგენა ახალი რეცეპტორების სინთეზზე დამოკიდებულია, ამ პროცესს კი შესაძლოა რამოლენიმე დღე დაეჭირდეს. ალფა₁ ადრენორეცეპტორების რეაქციის უნარის სწრაფად აღდგენას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება კარდიოვასკულური მწვავე პათოლოგიის ან გადაუდებელი ქირურგიული ჩარევის საჭიროების შემთხვევაში.

ფარმაკოლოგიური ეფექტები

ბულ-სისხლძარღვთა სისტემა

არტერიოლებისა და ვენების ტონუსი უპირატესად სისხლძარღვების გლუვ კუნთებში არსებულ ალფა ადრენორეცეპტორებზე დამოკიდებულია, ამიტომ ამ რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ პერიფერიული წინააღმდეგობისა და არტერიული წნევის დაქვეითებას (იხ. სურათი 10-3). ამ ჯგუფის პრეპარატები თრევენენ ალფა ადრენორეცეპტორების აგონისტების ჩვეულებრივი დოზებით განპირობებულ პრესორულ ეფექტებს; ალფა რეცეპტორების სელექციურ ანტაგონისტთან ერთად ალფა და ბეტა₁ აგონისტის (მაგ. ეპინეფრინი) გამოყენებისას აღვილი აქვს ამ უკანასკნელის პრესორული ეფექტის გარდაქმნას ლეპრესორულ ეფექტად (იხ. სურათი 10-3). საპასუხო რეაქციის ამგვარ ცვლილებას ეპინეფრინის რევერსია (ეფექტის გაუკუშვება) ეწოდება; ეს მაგალითი ნათლად გვჩვენებს, რომ სისხლძარღვების ალფა და ბეტა ადრენორეცეპტორების გააქტივება საპირისპირო რეაქციებს განაპირობებს. ალფა რეცეპტორების ანტაგონისტები ხშირად



სურათი 10-1. ალფა ადრენორეცეპტორის ზოგიერთი ბლოკატორი

იწვევენ პოსტურალურ ჰიპოტენზიასა და რეფლექსურ ტაქიკარდიას. არტერიული წნევის ნორმალურ მაჩვენებელზე მეტად დაქვეითების შემთხვევაში არასელექციური (ალფა-ალფა, იხ. ცხრილი 10-1) ბლოკატორები მნიშვნელოვან ტაქიკარდიას იწვევენ. პოსტურალური ჰიპოტენზიის მიზეზად ვენების გულზე კონტაქტში არსებული ალფა₁ ადრენორეცეპტორებზე სიმპათიკური ნერვული სისტემის მასტიმულირებული გავლენის დათრგუნვა გვევლინება: სხეულის ვერტიკალურ პოზიციაში ყოფნისას (მაგ., ფეხზე დგომის დროს), არტერიული წნევის შესანარჩუნებლად აუცილებელია ნორმალური მოცულობის არსებობა, რომლის რეგულაციის მნიშვნელოვან კომპონენტს ევენების შეკუმშვა წარმოადგენს, რადგან ამ დროს პერიფერიაზე ვენური კალაპოტი მცირდება. პოსტურალურ რეაქციაში გარკვეულ როლს ასრულებს ქვემო კიდურების არტერიოლების შეკუმშვა. გულის ალფა₂-პრესინაუსური რეცეპტორების ბლოკატორებს მნიშვნელოვანი ტაქიკარდია ახასიათებთ, რადგან ამ ეფექტის საპასუხოდ ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ განთავისუფლებას აქვს ადგილი, რაც თავის მხრივ გულის ბეტა ადრენორეცეპტორების მნიშვნელოვან სტიმულირებას განაპირობებს.

სხვა ეფექტები

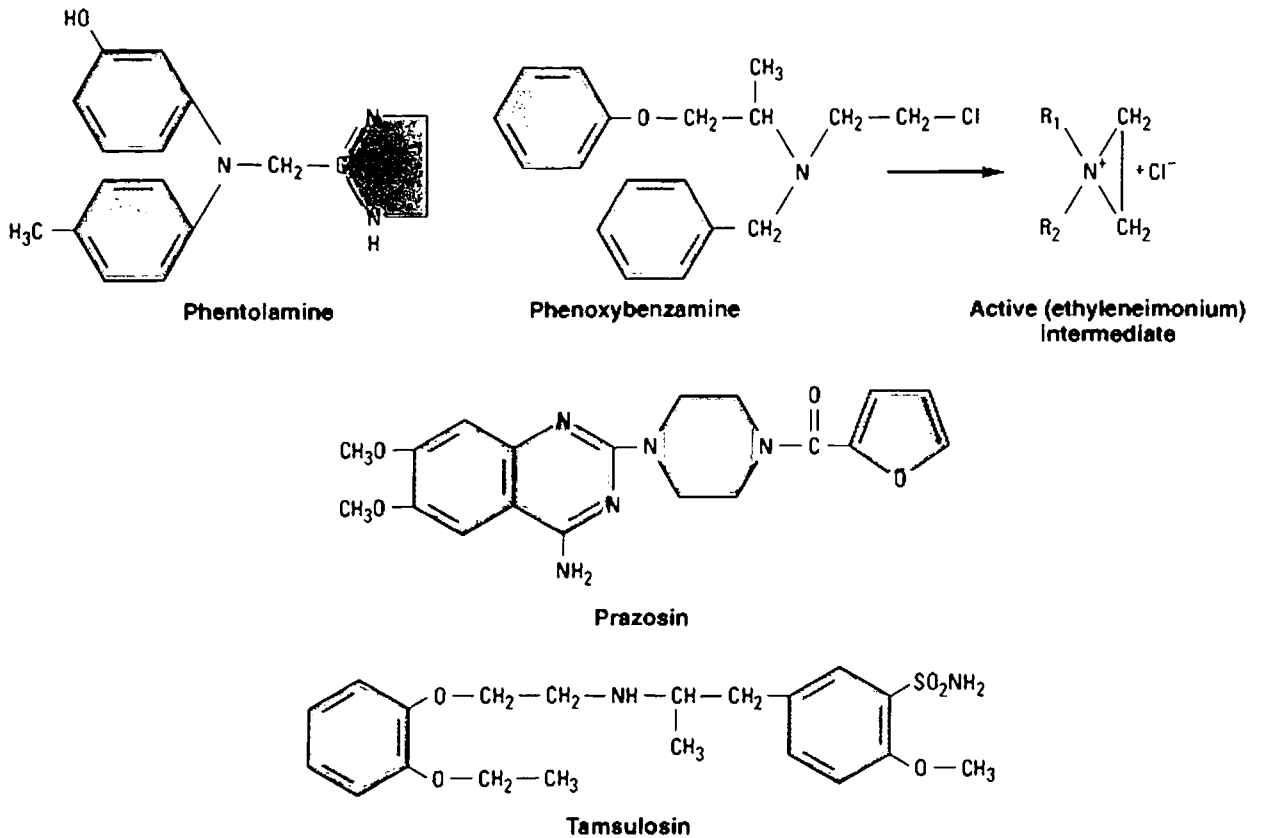
სხვა ქსოვილების ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკადის ეფექტებია მთიოზი და ცხვირის ლორწოვანის შეშუპება. შარდის ბუშტის ფუჭისა და წინაშეღებარე ჯირკვალში (პროსტატაში) ლოკალიზებული ალფა₁ ადრენორეცეპტორების ბლოკადა ხელს უწყობს წინააღმდეგობის შექმნას და ააღ-

ვილებს შარდის დინებას. ცალკეულ პრეპარატს, ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონიზმთან ერთად შესაძლოა სხვა მნიშვნელოვანი ეფექტებიც ახასიათებდეს (იხ. ქვემოთ).

სპეციფიკური საშუალებები

ფენგოლამინი იმიდაზოლის ნაწარმია. იგი ალფა₁ და ალფა₂ ადრენორეცეპტორების ძლიერი კონკურენტული ანტაგონისტია (იხ. ცხრილი 10-1). სისხლძარღვების გულზე კონტაქტის ალფა₁ და საეარაულო ალფა₂ ადრენორეცეპტორების ბლოკირების გზით, ფენგოლამინი იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებას. ბარორეფლექსური მექანიზმებით ფენგოლამინი იწვევს გულის სიმპათიკური ინერვაციის სტიმულირებას. ფენგოლამინი ალფა₂ რეცეპტორებზე აბლოკირებს, პრესინაუსური ალფა₂ რეცეპტორებზე მისი ეს გავლენა კი სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ გამოთავისუფლებას განაპირობებს. ალფა₁ და ალფა₂-რეცეპტორების ბლოკირების უნარის გარდა, ფენგოლამინის სეროტონინული რეცეპტორების უმნიშვნელო მაინიმიზირებელი, ხოლო მუსკარინული ქოლინო- და H₁-H₂ ჰისტამინური რეცეპტორების მიმართ კი ამგზნები თვისებებიც ახასიათებს.

ორალურად მიღების შემდეგ ფენგოლამინი ცუდად შეიწოვება. მისი ფარმაკოკინეტიკა არ არის კარგად შესწავლილი; ორალურად მიღების დროს მისი პიკური კონცენტრაცია პლაზმაში ერთი საათში ვითარდება, მისი ნახევარდაშლის პერიოდი კი 5-7 საათია. ფენგოლამინის ძირითადი გვერდითი ეფექტები დაკავშირებულია გულის სტიმულირებასთან, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს ძლიერი ტაქიკარდია, არით-



სურათი 10-1. ალფა ადრენორეცეპტორის ზოგიერთი ბლოკატორი

იწვევენ პოსტურალურ ჰიპოტენზიასა და რეფლექსურ გაჭიკარდას: არტერიული წნევის ნორმალურ მაჩვენებელზე მეტად დაქვეითების შემთხვევაში არასელექციური (ალფა₁-ალფა₂, იხ. ცხრილი 10-1) ბლოკატორები მნიშვნელოვან გაჭიკარდას იწვევენ. პოსტურალური ჰიპოტენზიის მიზეზად ვენების გულე კუნთებში არსებული ალფა₁ ადრენორეცეპტორებზე სიმპათიკური ნერვული სისტემის მასტიმულირებული გავლენის დათრგუნვა გვევლინება: სხეულის ვერტიკალურ პოზიციაში ყოფნისას (მაგ., ფეხზე დგომის დროს), არტერიული წნევის შესანარჩუნებლად აუცილებელია ნორმალური მოცულობის არსებობა, რომლის რეგულაციის მნიშვნელოვან კომპონენტს ვენების შეკუმშვა წარმოადგენს, რადგან ამ დროს პერიფერიაზე ვენური კალაპოტი მცირდება. პოსტურალურ რეაქციაში გარკვეულ როლს ასრულებს ქვემო კიდურების არტერიოლების შეკუმშვა. გულის ალფა₂-პრესინაუსური რეცეპტორების ბლოკატორებს მნიშვნელოვანი გაჭიკარდა ახასიათებთ, რადგან ამ ეფექტის საპასუხოდ ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ განთავისუფლებას აქვს ადგილი, რაც თავის მხრივ გულის ბეჭა ადრენორეცეპტორების მნიშვნელოვან სტიმულირებას განაპირობებს.

სხვა ეფექტები

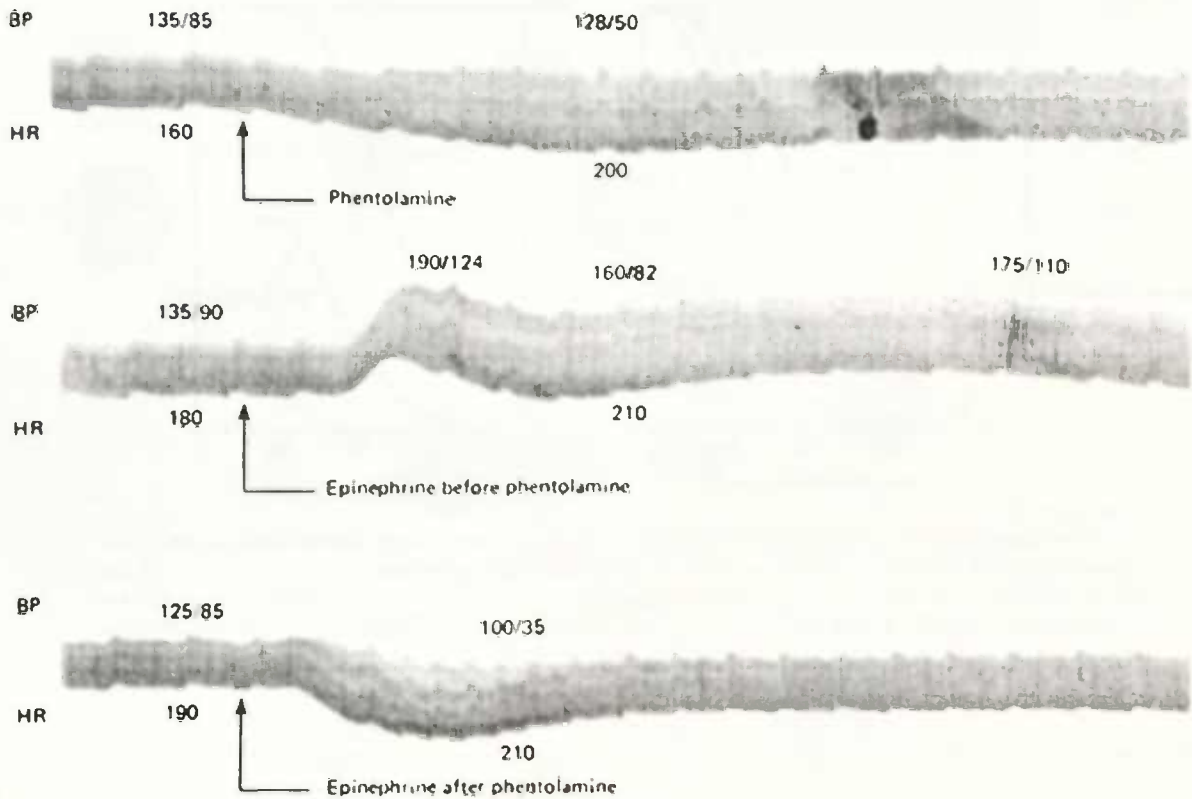
სხვა ქსოვილების ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკატორის ეფექტებია მთლიან და ცხვირის ღორწოვანის შეშუპება. შარდის ბუშტის ფუჭება და წინამდებარე ჯირკვალში (პროსტატაში) ლოკალიზებული ალფა₁ ადრენორეცეპტორების ბლოკატორი ხელს უწყობს წინააღმდეგობის შემცირებას და ააღ-

ვილებს შარდის ღინებას. ცალკეულ პრეპარატს, ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონიზმთან ერთად შესაძლოა სხვა მნიშვნელოვანი ეფექტებიც ახასიათებდეს (იხ. ქვემოთ).

საქმიანობის საშუალებები

ფენგოლამინი იმიდაზოლის ნაწარმია. იგი ალფა₁ და ალფა₂ ადრენორეცეპტორების ძლიერი კონკურენტული ანტაგონისტია (იხ. ცხრილი 10-1). სისხლძარღვების გულე კუნთების ალფა₁ და საეარაულო ალფა₂ ადრენორეცეპტორების ბლოკირების გზით, ფენგოლამინი იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებას. ბარორეფლექსური მექანიზმებით ფენგოლამინი იწვევს გულის სიმპათიკური ინერვაციის სტიმულირებას. ფენგოლამინი ალფა₂ რეცეპტორებსაც აბლოკირებს, პრესინაუსური ალფა₂ რეცეპტორებზე მისი ეს გავლენა კი სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ განთავისუფლებას განაპირობებს. ალფა₁ და ალფა₂-რეცეპტორების ბლოკირების უნარის გარდა, ფენგოლამინის სეროტონინული რეცეპტორების უმნიშვნელო მაინსპირებული, ხოლო მუსკარინული ქოლინო- და H₁-H₂ პისტამინური რეცეპტორების მიმართ კი ამგზნები თვისებებიც ახასიათებს.

ორალურად მიღების შემდეგ ფენგოლამინი ცუდად შეწოვება. მისი ფარმაცოკინეტიკა არ არის კარგად შესწავლილი; ორალურად მიღების დროს მისი პიკური კონცენტრაცია პლაზმაში ერთი საათში ვითარდება, მისი ნახევარდაშლის პერიოდი კი 5-7 საათია. ფენგოლამინის ძირითადი გვერდითი ეფექტები დაკავშირებულია გულის სტიმულირებასთან, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს ძლიერი გაჭიკარდა, არით-



სურათი 10-3.

შედეგად: ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკადორის ფენგოლამინის გაყვანა არტერიულ წნევაზე ანესთეზირებულ ძალღმ. ეპინეფრინის ეფექტის გაუქმდებითა წარმოადგენს ანაბეჭდებით, ფენგოლამინის მიღებად (შუა) და ფენგოლამინის მიღების შემდეგ (ქვედა); ყველა პრეპარატი ორგანიზმში ინტრავენუზულ არის შეყვანილი. (BP - არტერიული წნევა; HR - გულსისხლის სიხშირე.)

ცხრილი 10-1. ადრენორეცეპტორების მიმართ ანტაგონისტების შედარებითი სელექციურობა

	რეცეპტორის აფინურობა
ალფა ანტაგონისტები	
პრაზოზინი, გერაზოზინი, დოქსაზოზინი	ალფა ₁ >>>> ალფა ₂
ფენოქსიბენზამინი	ალფა ₁ > ალფა ₂
ფენგოლამინი	ალფა ₁ = ალფა ₂
რაუვოლსკინი, იოქსიმინი, გოლაზოლინი	ალფა ₂ >> ალფა ₁
შერეული ანტაგონისტები	
ლაბეტალოლი, კარვედილოლი	ბეტა ₁ = ბეტა ₂ ≥ ალფა ₁ > ალფა ₂
ბეტა ანტაგონისტები	
მეტოპროლოლი, აცებუტოლოლი, ალბუტეროლი, ატენოლოლი, ბეტაქსოლოლი, ცელეპროლოლი, ესმოლოლი	ბეტა ₁ >>> ბეტა ₂
პროპრანოლოლი, კარტეოლოლი, პენბუტოლოლი, პინდოლოლი, თიმოლოლი	ბეტა ₁ = ბეტა ₂
ბეტა ₁ ანტაგონიზმი	ბეტა ₂ >>> ბეტა ₁

ალფა₁ ადრენორეცეპტორების მიმართ იგი განსაკუთრებული სელექციურობით ხასიათდება და ჩვეულებრივ, ალფა₂ რეცეპტორებზე იგი 1000-ჯერ უფრო ნაკლები სიძლიერით მოქმედებს. ფენგოლამინისა და ფენოქსიბენზამინისაგან განსხვავებით, პრაზოზინი არ იწვევს ტაქიკარდიას, რაც ნაწილობრივ მისი სელექციურობით აიხსნება. პრაზოზინი აბლოკირებს რა ალფა₂ რეცეპტორებს იწვევს როგორც არტერიული, ასევე ვენური, აგრეთვე პროსტაგას გლუვი კუნთების მოღუნებას. აღმნიშვნულ პრაზოზინი ძლიერ მეტაბოლიზმს განიცდის ღვიძლში, ამიტომ ორალურად მიღებული წამლის მხოლოდ 50% გადადის სისტემურ ცირკულაციაში. ნახევარდაშლის პერიოდი, ჩვეულებრივ, 3 საათია.

გერაზოზინი კიდევ ერთი, ალფა-სელექციური ანტაგონისტია, რომელიც ეფექტურია ჰიპერტენზიის დროს (თაბი 11); იგი მამაკაცებში გამოიყენება აგრეთვე პროსტაგას კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით განპირობებული შარდვის გაძნელების დროს. გერაზოზინის მაღალი ბიოშეღწევაობა ახასიათებს, მაგრამ ღვიძლში გაძლიერებული მეტაბოლიზმის გამო, უცვლელი სახით მისი მხოლოდ ძალიან მცირე ურავცია გამოიყოფა შარდთან ერთად. გერაზოზინის ნახევარდაშლის პერიოდი 9-12 საათია.

დოქსაზოზინი ჰიპერტენზიისა და პროსტაგას კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს ინიშნება. პრაზოზინისა და გერაზოზინისაგან განსხვავებით, მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 9-12 საათია.

როლი უფრო ხანგრძლივია და დაახლოებით 22 საათია. მას სამუქლო ბიომედწევალობა და გაძლიერებული მეტაბოლიზმი ახასიათებს, ამიტომ უეცელეს სახით შარდიან ღანკაელოთან ერთად მისი ძალთან მცირე ურთქია გამოიყოფა. დღესაშომისის აქტიური მეტაბოლიზმი გაანია, თქნეა, ხარაულოდ მათი როლი პრეპარატის ეფექტურობაში მცირეა.

გამსულოზმინი ალფა_I ადრენორეცეპტორების კონკრეტული ანტაგონისტია, რომლის სტრუქტურა, უმრავლესი სხვა ალფა_I ბლოკატორებისაგან, ხაჭაოლ განსხვავდება. მას ძალად აღმოეჩინა ბიომულქვეალობა და ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი (დაახლოებით 9-15 სა) ახასიათებს. იგი ღვიძლში შეტანილია მალე. გამსულოზმინის აფინიტეტი ადრენორეცეპტორების ალფა_I და ალფა_{II} ქვეკლასების მიმართ უფრო მაღალია, ვიდრე ალფა_{II} ქვეკლასის მიმართ. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ სხვა ალფა-ბლოკატორ ანტაგონისტებისგან განსხვავებით, შეკუმშვაზე მაინპიზირებელი ზეგავლენის მხრივ, გამსულოზმინი ეფექტურობა პროსტაგანდინების კენიებზე გაცილებით აჭარბებს მის იგივე ეფექტს *his* *de* *ლარდებზე*. გამსულოზმინი პროსტაგანდინების კეთილთვისებთან მიპერდაზმის სამკურნალო ეფექტობა სამუდამად იმაზე მეთითებს, რომ პროსტაგანდინების გლუვი კენიის შეკუმშვაში მონაწილე ალფა რეცეპტორებიდან ალფა_I ქვეკლასი შესაძლოა ყველაზე მნიშვნელოვანი როლი აკისრია. სხვა ალფა ანტაგონისტებთან შედარებით, გამსულოზმინი ყველაზე ნაკლებად მოქმედებს არტერიულ წნევაზე სხეულის ვერტიკალურ პოზიციამდე დაჟინის დროს. სიმპათიკური სერეული სისტემის უწინას დაქვეითების შემთხვევაში ნებისმიერი ალფა-ანტაგონისტის გამოყენება სიფრთხილეს საჭიროებს.

ელვა-ელენორეცეპტორის სხვა
ანტაგონისტები

ალფუზომიზი ალფა-სელექციური თვისების მქონე ქვე-ნაზოლისის ნაწარმია. დადგენილია მისი ეფექტურობა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს. ალფუზომი-ნის ბიომულქვეალობა დაახლოებით 60%-ია. იგი აქტიურად შეტაცობს უჯრედებს და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახ-ლოებით 5 საათია. ინტერამბიი კიდევ ერთი ალფა-სელექცი-ური ანტაგონისტია, რომელიც ეფექტურ ანტიპროსტატენიული სამუქალეობა ურამილილი ალფა, ანტაგონისტია (მისი პირვე-ლადი ეფექტი), თუმცა მას ალფა, ადრენო- და 5-HT_{1A} რეცეპ-ტორების მძიმარი სუსტი აგონისტური, ბეგა, ადრენორეცეპ-ტორების მძიმარი კი სუსტი ანტაგონისტური მოქმედებაც ახ-სიათივებს. ევროპაში იგი ჰიპერტენზიისა და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამუქალეოდ გამოიყენე-ბა. ლაბეტალოლს გააჩნია როგორც ალფა-სელექციური, ისე ბეგა-ანტაგონისტური ეფექტები; ის განხილულია ქვემოთ. ნეიროლეფსიური სამუქალეებები, როგორიცაა ქლორპრო-მაზინი და ჰალოპერიდოლი, ღოპამინური რეცეპტორის ძლიერი ანტაგონისტებია, თუმცა ისინი ალფა ადრენორეცეპ-ტორების მძიმარი ანტაგონისტურ მოქმედებასაც ავლენენ, რაც მათი ზოგიერთი გვერდითი ეფექტის, კერძოდ ჰიპოტენზიის, სათუქტელს წარმოადგენს. ამის მსგავსად, ანგილერეცეპტი გრა-ზოლონიც იწვევს ალფა, ადრენორეცეპტორების ბლოკადას.

ალფა-სელექციური ანტაგონისტი იოქიმბინი ინდოლის
ალკალოიდია. მისი კლსიკური როლი ღაღეწილი არ არის.
თეორიულად, მისი გამოყენება შეიძლება აეცხოზიპური ნერ-
ვული სისტემის ფუნქციის უკმარისობის დროს, პრესინაფსური
ღაღუჯ რეცეპტორების ბლოკაით განპირობებული ნეირო-
ტრანსმისიციების გამოყოფის გასაძლიერებლად. კარადლე-
ტინ, რომი მამაკაცებში თირკმლის სქესობრივ ფუნქციას აუმ-

ჯოზეფებს, თუმცა, აღამაინებდათ ამ ეუფექტის შესახებ მტკიცე-
ბულება ლამიტირებულია. იოქიმბინი მსიმუწელოვნად ამცირ-
ებს ალფა-ადრენორეცეპტორების აგონისტების (მაგ. კლანი-
დინი) ანგაბიპერგანზულ ეუფექტს, რაც წამალთაშორისი ურთო-
ერთაქმედების ერთ-ერთი პოტენციურად სერიოზული არახა-
სურველი ეუფექტის მაგალითია.

■ ალუა-რეცეპტორების მაბლოკირებელი სამუშაოების კლინიკური ღირებულება

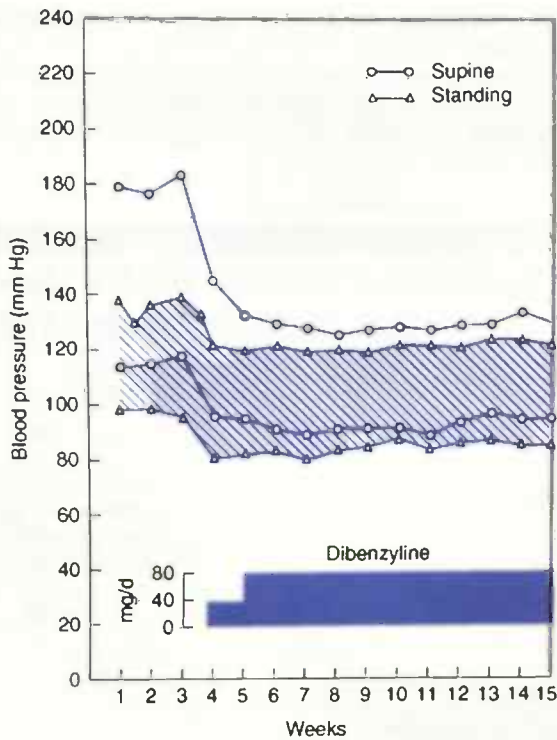
ფეოქრომოციტომა

ფენოქსიბენზამინი და ფენგოლამინი ძირითადად ფეო-
ქრომოციტომის დროს გამოიყენება. ჭეუქლებრივ, სიმსივნე
თირკმელზედა ჯირკელის გვინოვან შრეში მღებარეობს; იგი
გამოლეფს ეპისიფერისისა და სორეპინეფრისის ნარეფს. პა-
ციენტებზე უნიიანი კატექოლამინების სიჭარბით განიარბებ-
ბულ მრეოვალ სიმკომოს, როგორიიყა გარდაბაკალი ან მუღ-
მევი პიპერტენზია, თავის ტკივილი, არითმია და ოულდიანობა.

ფეოქრომოსციტომის დიაგნოზის დასაზუსტებლად აუცილებელია განისაზღვროს სისხლში მონიტრკულირე კატექოლამინების, შარდში კი მათი მეტაბოლიტების, განსაკუთრებით 3-ჰიდროქსი-4-მეთოქსინუმის შეფას. მეტანეფრინისა და ნორმეტანეფრინის მანევრებლები (იხ. თავი 6). ეფექტური დიაგნოსტიკური საშუალებაა აგრეთვე სისხლის შრატში მეტანეფრინების განსაზღვრა. ბიოქიმიურად დიაგნოსტიკურებული ფეოქრომოსციტომის ლიოკალიზაციის დასადგენად მრავალი სადაგნოსტიკო მეთოდია მოწოდებული. მათ შორის კომპიუტერული ტომოგრაფია და მაგნიტურ-რეზონანსული სკანირება, ასევე სხვადასხვა რადიონუკლიდებით სკანირება.

მოგვიყვანეთ პრომოციების ქსეროგრაფიული მანქანა პლაკატის მსვლელობის პერიოდში აღვთილი აქვს კატეგორიების მართვის გარდაუქვალ გამოწიწიების უღლებას, რის შუღვადაც მიკერეწიზია ვითარდება, რომლის კონკროლი ფენიგოლამწიწი აწ ნიგროპრუსიდიო არის შესაძლებელი. ნიგროპრუსიდს უმირატეკსობა ეწიჭება, განსაკუთრებით იმეგომ, რომ მისი უფეჩებეთ უფრო ადვილად განსაზღვრადია, მოქმედება კი უფრო ხანმოკლე.

აღუარეუცხეობის ანგაგონისგეზი განსაკუთრებით ეფექტურია ფეოქრომოციტოზის პრეოპერაციულ მდგომარეობის დროს (სურათი 10-4). პრეოპერაციულ პერიოდში ფენოქსიბენზამინის გამოყენება ააღვალეს პიპერტენზიის კონტროლსა და ამცირებს კატექოლამინების ჭარბი სეკრეციით განპირობებულ ქრონიკულ ცეღილებებს (რეგორიცაა პლაზმის მოცულობის შემცირება, თუკი ასეთი რამ აღინიშნება). ისინი ქირურგიული მანიპულაციის მსეღვლობის მიმდინარეობასაც ამარტოვებენ. სასურველი ფუქქის მსღებდელე (არტერიული წნეხის ნორმალისებება) აღსაწეობია ორალული სააღვალამისო დოზის (დიამპონში 10-20 მგ/დ) გაზრდა რა-მსოღენიმე დღისანი ინტერვალებით. ზოგადრთი ექსიმი ფენოქსიბენზამინის ქირურგიულ ჩარევაშელე 1-3 დღით ადრე ნიშნავს, ზოგო კი ფენოქსიბენზამინისი მკურნალისობის გარეშე ამჯობინებს პაციენტის ოპერირებას და ქირურგიული ოპერაციის მიმდინარეობისას არტერიული წნეხისა და გულსიყმის სისშირის კონტროლისათვის თანამედროვე ხაანესიყმისი აღჭურვილობას იყენებს. ფენოქსიბენზამინისი შეიძლება ფუქქური ოყის ობოქრადებულერი ან მტგასაღვრი ფეოქრომოციტოზის ქრონიკულ მკურნალისობისთვის მართალია. სხვა



სურათი 10-4.

ფეოქრომოციტომის (ლიბენზილის) ეფექტები სისხლის წნევაზე ფეოქრომოციტომის მქონე პაციენტში. პრეპარატის საწყისი დოზა მიღებულია მესამე კვირაზე, რაც აღნიშნულია მუქი ზოლით. მწოლიარე მდგომარეობაში სისხლოლური და ლიასტოლური წნევა ნაჩვენებია წრეებით. სოლო ვერტიკალურ მდგომარეობაში კი – სამკუთხედებით და ღამგრისული ფართობით. აღსანიშნავია, რომ ალფა-ბლოკატორი საგრძნობლად ამცირებს არტერიულ წნევას. მკურნალობამდე ძლიერ გამოხატული ორთოსტატური ჰიპოტენზიის შემცირება სავარაუდოდ, სისხლის მოცულობის ნორმალიზაციით არის განპირობებული. გასათვალისწინებელია, რომ ზოგჯერ, ფეოქრომოციტომით განპირობებული ხანგრძლივი ჰიპერტენზიის პირობებში, ეს მაჩვენებელი (სისხლის მოცულობა) მკვეთრად მცირდება.

ალტერნატიული საშუალებების გამოცდილება მწირია, თუმცა ფეოქრომოციტომით განპირობებული ჰიპერტენზია შექცევადი ალფა-სელექციური ანტაგონისტებით ან კალციუმის არხების ბლოკატორებით მკურნალობას ასევე კარგად ექვემდებარება. ალფა-რეცეპტორების ბლოკადის გამო კატეპოლამინები გადაჭარბებულ, არასასურველ მასგამულირებელ ეფექტებს ავლენენ გულზე, რომელთა დასაბრუნებლად ბეტა-ბლოკატორების გამოყენება რეკომენდებულია. ბეტა-ბლოკატორების გამოყენება ალფა-რეცეპტორების ბლოკატორების გარეშე დაუშვებელია, რადგან თეორიულად, ფეოქრომოციტომის დროს ბეტა-ბლოკატორები იწვევენ ძლიერ ვაზოკონსტრიქციას და შესაბამისად არტერიული წნევის გაზრდას.

ფეოქრომოციტომას იშვიათად მეთიროზინითაც (ალფა-მეთილთიროზინით) მკურნალობენ. იგი თიროზინის ალფა-მეთილური ანალოგია. პრეპარატი თიროზინის ჰიდროლაზას კონკურენტული ინჰიბიტორია და ხელს უშლის კატეპოლამინების – დოფამინის, ნორეპინეფრინისა და ეპინეფრინის სინთეზს (იხ. სურათი 6-5). მეთიროზინს განსაკუთრებული

აღვლი უკავია ინოპერაბული ან მეტასტაზური ფეოქრომოციტომის სიმპტომურ მკურნალობაში.

გადაუდებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობები

გადაუდებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობების სამკურნალოდ ალფა-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტების დანიშვნა გარკვეულწილად შეზღუდულია, თუმცა ლაბეტალილის (იხ. თავი 11) გამოყენება რეკომენდებულია. თეორიულად, ალფა-ბლოკატორების გამოყენება უპრიანიია, როდესაც არტერიული წნევის გაზრდის მიზეზად მოცირკულირე ალფა-აგონისტების კონცენტრაციის გაზრდა (მაგ., ფეოქრომოციტომა), სიმპათომიმეტიკური საშუალებების დოზის გადაჭარბება, ან კლონიდინის მიღების უეცარი შეწყვეტა გვევლინება. თუმცა, პრაქტიკული თვალსაზრისით უპირატესობა სხვა საშუალებებს ენიჭება. რადგან ამ მდგომარეობაში ფენგოლამინის უსაფრთხო გამოყენების აუცილებელი გამოცდილება მხოლოდ ექიმთა მცირე ჯგუფს გააჩნია.

ქრონიკული ჰიპერტენზია

პრაბოზინის ჯგუფის წარმომადგენლები, ალფა-სელექციური ანტაგონისტები, მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის ეფექტური სამკურნალო საშუალებებია (იხ. თავი 11). ჩვეულებრივ, პაციენტთა უმრავლესობა მათ კარგად იტანს. თუმცა, გულის უკმარისობის პრევენციის მიზნით, ჰიპერტენზიის ალფა-სელექციური ანტაგონისტებით მონოთერაპიის ეფექტურობა ALLHAT კვლევამ კითხვის ნიშნის ქვეშ დააყენა. ამ ჯგუფის პრეპარატების ძირითადი გვერდითი ეფექტია პოსტურალური (ორთოსტატული) ჰიპოტენზია, რომელიც პირველი დოზების მიღების შემდეგ შეიძლება იყოს მნიშვნელოვნად გამოხატული, თუმცა მისი გამოვლენის სიხშირე დაბალია. ესენციური სისტოლური ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ არა-სელექციური ალფა ბლოკატორები არ გამოიყენება. პრაბოზინი და მსგავსი პრეპარატები იწვევენ აგრეთვე თავბრუსხვევის შეგრძნებას. ეს სიმპტომი შეიძლება არტერიული წნევის დაქვეითებასთან არ იყოს დაკავშირებული, მაგრამ აუცილებელია ანგიოპერტენზიული მკურნალობის პერიოდში ნებისმიერ პაციენტს ჩაუკარდეს არტერიული წნევის პოსტურული ცვლილებების რუტინული, რეგულარული, კონტროლი.

საინტერესოა ის ფაქტი, რომ პრაბოზინის მსგავსი ალფა-ადრენორეცეპტორის ანტაგონისტების გამოყენება ან არ მოქმედებს პლაზმაში ლიპიდების შემცველობაზე, ან ზრდის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (HDL) კონცენტრაციას, რაც სასურველი ცვლილებაა. ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია.

პერიფერული სისხლძარღვების დაავადება

ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები პერიფერული სისხლძარღვების ოკლუზიური დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება, თუმცა სისხლძარღვების სანათურში მორფოლოგიური ცვლილებებით განპირობებული სისხლძარღვების დინების შეზღუდვისას მათი ეფექტის მნიშვნელობის შესახებ მტკიცებულება არ მოიპოვება. ერთეულ შემთხვევაში, რეინის სინდრომისა და პერიფერული სისხლძარღვების ძლიერი ვაზოსპაზმით მიმდინარე სხვა მდგომარეობების დროს, ფენგოლამინით, პრაბოზინით, ან ფეოქსიბენზამინით

მკერნალობის შემდეგ პაციენტის მდგომარეობა უმჯობესდება, თუმცა, ამ დაავადებების სამკურნალოდ უპირატესობა მაინც კალციუმის არხების ბლოკატორებს ენიჭებათ.

ჭარბი ადგილობრივი ვაზოკონსტრიქცია

ალფა აგონისტების (მაგ., ნორეპინეფრინის) ინტრავენურად გამოყენებისას, კანქვეშა ქსოვილის ამ ნივთიერებითი შემთხვევითი ინფილტრაცია იწვევს ადგილობრივ ინტენსიურ ვაზოკონსტრიქციას, რომლის მოსახსნელად იმედიურ ქსოვილში, ადგილობრივი ინფილტრაციის გზით, ალფა ანტაგონისტის (მაგ., ფენტოლამინი) შეყვანა რეკომენდებულია.

საშარდე გზების ობსტრუქცია

წინამდებარე ჯირკვლის (პროსტატა) კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია ხანდაზმულ მამაკაცებს შორის ერთ-ერთი უარყოფითად გავრცელებული დაავადებაა. ამ დაავადებით განპირობებული შარდვის გაძნელების მოსახსნელად ქირურგიული მკერნალობის მრავალი მეთოდი არსებობს, თუმცა, პაციენტთა უმრავლესობაში ასევე ეფექტურია მედიკამენტური მკერნალობა. შარდის ნაკადის გამაუმჯობესებელი მექანიზმის მოიყვას გადიდებული წინამდებარე ჯირკვლის (პროსტატის) და შარდის ბუშტის ფუძის გლუვი კუნთების შეკუმშვის ნაწილობრივ დაქვეითებას. საკვარაუდოდ, ზოგიერთ ალფა-ბლოკატორს შეიძლება გააჩნია დამატებითი ეფექტი პროსტატის უჯრედებზე, რაც იწვევს სიმკმოების გაუმჯობესებას.

რამოდენიმე კონტროლირებული კვლევით დადგენილი იქნა ზოგიერთი ალფა-ბლოკატორის რეპროდუცირებული ეფექტურობა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში. ეფექტური სამუდამო პრაიმინი, დოქსაზოზინი და ტერაზოზინი განსაკუთრებით იმ პაციენტებში გამოიყენება, რომლებსაც ჰიპერტენზიაც აღენიშნება. განსაკუთრებული ინტერესის საგანს წარმოადგენს თუ ალფა-რეცეპტორის რომელი ქვეტიპი ასრულებს ეფექტურ მნიშვნელოვან როლს პროსტატის გლუვი კუნთის შეკუმშვაში: ალფა_{1A}-ქვეტიპის მიმართ სელექციურმა ბლოკატორებმა შესაძლოა გააუმჯობესონ მკერნალობის ეფექტურობა და უსაფრთხოება. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ ასევე ეფექტურია ტამსულოზინი. მისი დაბალი დოზებით გამოყენება ან არ ცვლის არტერიულ წნევას, ან ძალზე უმნიშვნელოდ ცვლის მას. უპრიაა მისი გამოყენება იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც ალფა-რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტებით მკერნალობისას პოსტურალური ჰიპოტენზია აღენიშნებათ.

ერექციული დისფუნქცია

მამაკაცებში სქესობრივი დისფუნქციის დროს, ფუნქციონირებისა და გლუვი კუნთის არასპეციფიკური რელაქსაციის – პაპავერინის ერთად, ინექციის სახით შეყვანა უშუალოდ სასქესო ასოში, ხელს უწყობს ერექციას. ამგვარი მკერნალობის დროს შესაძლოა განვითარდეს უბინარული რეაქცია, განსაკუთრებით პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენებისას. სისტემურმა აბსორბციამ შეიძლება გამოიწვიოს ორთოგატური ჰიპოტენზია: პრაიმინის შემთხვევაში აღკვეთილია დაჟოვნილებული მკერნალობა ალფა-ადრენორეცეპტორის აგონისტით, მაგ., ფენილეფრინით. ერექციული დისფუნქციის ალტერნატიული მკერნალობა მოიცავს პროსტაგლანდინების (იხ. თავი 18), სილდენაფილის ან cGMP ფოსფოდისთერაპიას სხვა

ინჰიბიტორების (იხ. თავი 12), აგრეთვე აპოპროფინის გამოყენებას.

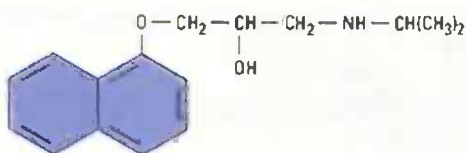
ალფა ანტაგონისტების კლინიკური გამოყენება

ალფა ბლოკატორები კლინიკურად შედარებით იშვიათად გამოიყენებიან. მათ მიმართ არსებული ინტერესი ექსპერამენტული მალალი სელექციურობის მქონე ანტაგონისტების შექმნის თვალსაზრისით არის განპირობებული. რეინოს ფენომენის (გლუვი კუნთების შეკუმშვის ინჰიბირება), გიპი 2 მაქსიმალური დოზის (ალფა რეცეპტორები ინჰიბირებენ ინსულინის სეკრეციას) და ღერძის მკერნალობის თვალსაზრისით, ჯერ-ჯერობით ბოლომდე ცნობილი არ არის, თუ ალფა რეცეპტორების რა ქვეტიპები არსებობს და რომელი ქვეტიპის მიმართ სელექციური ახალი პრეპარატების შექმნა იქნება კლინიკურად გამართლებული.

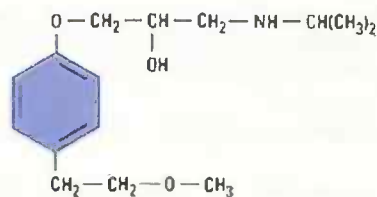
ბეტა-რეცეპტორის ანტაგონისტების (ბეტაბლოკატორების) ბაზი-სური ფარმაკოლოგია

ბეტა ადრენორეცეპტორების დონეზე კატექოლამინების მოქმედების ინჰიბირება ეწევა ბეტა-ბლოკატორის საერთო თვისებაა. ბეტა ბლოკატორები იკავებენ რა ბეტა ადრენორეცეპტორებს, კონკრეტული უწყვეტ კატექოლამინებსა და სხვა ბეტა აგონისტებს (ამ ჯგუფის რამოდენიმე წარმომადგენელი შეუძლებლად უკავშირდება ბეტა რეცეპტორებს, ამიტომ მხოლოდ ექსპერიმენტული მიზნით გამოიყენებიან.) მათთან ურთიერთობაში, კლინიკურად უარყოფით გამოყენებული ბეტა-ბლოკატორების უმრავლესობა სუფთა ანტაგონისტია, რაც იმას ნიშნავს, რომ ბეტა რეცეპტორის დაკავების შემდეგ ისინი არ იწვევენ რეცეპტორების გააქტივებას, თუმცა, ზოგიერთი წარმომადგენელი ნაწილობრივ აგონისტია, რაც იმას მთავრად ნიშნავს, რომ რეცეპტორის დაკავების შემდეგ ისინი ნაწილობრივ აქტივებენ რეცეპტორს, მაგრამ, სრულ აგონისტებთან (მაგ., როგორიცაა ეპინეფრინი და იზოპროტერენოლი) შედარებით, გაცილებით უფრო ნაკლებად. როგორც განხილული იყო თავში 2, ნაწილობრივი აგონისტები ინჰიბირებენ ბეტა რეცეპტორების აქტივობას მხოლოდ კატექოლამინების მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, ენდოგენური აგონისტების გარეშე კი რეცეპტორის სამუდამო დონით გააქტივებას განაპირობებენ. და ბოლოს, არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ზოგიერთი ბეტა-ბლოკატორი (მაგ., ბეტაქსოლოლი, მეტაპროლოლი) *სიკერსიული აგონისტია*, ანუ ისინი ზოგიერთ ქსოვილში ამცირებენ ბეტა რეცეპტორების კონსტიტუიურ აქტივობას. ამ თვისების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია.

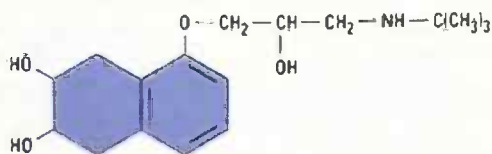
ბეტა-ბლოკატორებს შორის კიდევ ერთი განსხვავება არსებობს – მათი შედარებით აფინიტეტი ბეტა₁ და ბეტა₂ რეცეპტორების მიმართ (იხ. ცხრილი 10-1). ზოგიერთი ბლოკატორი უფრო მაღალი აფინიტეტით გამოირჩევა ბეტა₁ რეცეპტორების მიმართ, ეს სელექციურობა ძალზე უმნიშვნელოვანია კლინიკური თვალსაზრისით. კლინიკურად გამოყენებულ ბეტა-ბლოკატორებს შორის არც ერთი მათგანი არ არის ბეტა₂-რეცეპტორების აბსოლუტურად სპეციფიკური ანტაგონისტი, ამიტომ სელექციურობა პირობითი მოვლენად განიხილება და პრეპარატის დოზაზე დამოკიდებული – პრეპარატების მა-



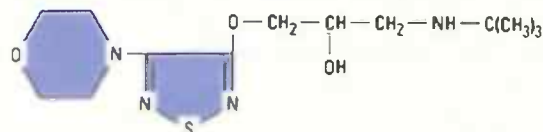
Propranolol



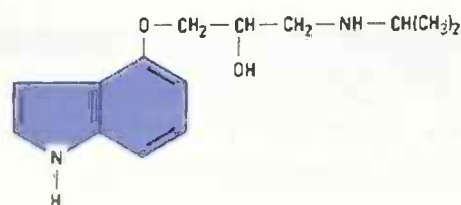
Metoprolol



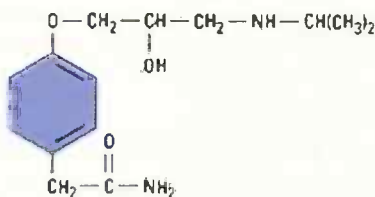
Nadolol



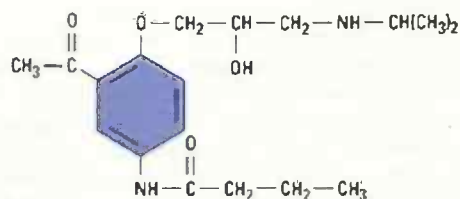
Timolol



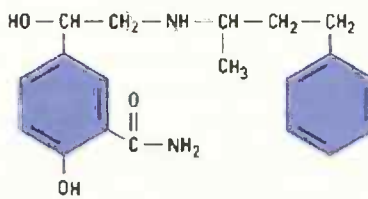
Pindolol



Atenolol



Acebutolol



Labetalol

სურათი 10-5.

ზოგიერთი ბეტა-ანტაგონისტის სტრუქტურა.

ღალი დოზებით გამოყენებისას სელექციურობა მცირდება. ბეტა-ბლოკატორების სხვა განმასხვავებელი თვისებებიდან აღსანიშნავია აგრეთვე მათი ფარმაკოკინეტიკური თავისებურებანი და ადგილობრივი საანესთეზიო, შემზრანო-მასგაბილიზებული უნარი. ქიმიურად ბეტა ბლოკატორები (იხ. სურათი 10-5) ბეტა-რეცეპტორების ძლიერი აგონისტის, იზო-პროტერენოლის (იხ. სურათი 9-3) მსგავსი არიან.

ბეტა-ბლოკატორების ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

აბსორბცია

ორალურად მიღების შემდეგ ამ ჯგუფის პრეპარატების უმრავლესობა კარგად შეიწოვება; პლაზმაში პიკური კონცენტრაცია მიღებიდან 1-3 საათში ვითარდება. არსებობს პროპრანოლოლისა და მეტოპროლოლის დაცოვებული-გამოყოფის პრეპარატები.

ბიოშეღწევადობა

პროპრანოლოლი ღვიძლში მნიშვნელოვნად შეგაბოლიზდება (პირველადი გაყლის ეფექტი), ამიტომ მისი ბიოშეღწევადობა შედარებით დაბალია (იხ. ცხრილი 10-2). პრეპარატის ის ნაწილი, რომელიც ღვიძლში პირველადი გაყლის შემდეგ სისხლში მურ ცირკულაციაში ხვდება, დოზის მაგნიტისთან ერთად იმრდება, რაც იმას ნიშნავს, რომ შესაძლოა მოხდეს ღვიძლისმიერი ბიოტრანსფორმაციის მექანიზმების გაჯერება. პროპრანოლოლის დაბალი ბიოშეღწევადობის ძირითადი შედეგი იმაში მდგომარეობს, რომ წაძლის ერთი და იგივე დოზის ორალურად და ინტრავენურად მიღება პლაზმაში სხვადასხვა კონცენტრაციის მიღება, კერძოდ, ორალურად მიღებისას გაცილებით დაბალი კონცენტრაცია ვითარდება. ღვიძლში პირველადი გაყლის ეფექტი ყველა ადამიანში ინდივიდუალურია, ამიტომ პროპრანოლოლის ორალურად მიღებისას ხშირია პლაზმური კონცენტრაციის ინდივიდუალური განსხვავებები. ბეტა ბლოკატორების უმრავლესობის ბიოშეღწევადობა ამავე მიზეზის გამო სხვადასხვა ხარისხით შეზღუდულია. გამონაკლისს წარმოადგენენ ბეტაქსოლოლი, პენბუტოლოლი, პინდოლოლი და სოტალოლი.

ცხრილი 10-2. ზოგიერთი ბეგა ბლოკატორის თვისებები.

	სელექციურობა	ნაწილობრივი აგონისტური აქტივობა	ადგილობრივი საანესთეზიო მოქმედება	ცხიმში ხსნადობა	ნახევარ-დაშლის პერიოდი	მიახლოებ. ბიომედიკალური
აგონოლოლი	ბეგა	კი	კი	დაბალი	3 – 4 სთ	50
აგონოლოლი	ბეგა	არა	არა	დაბალი	6 – 9 სთ	40
ბეგაქსოლოლი	ბეგა	არა	მსუბუქი	დაბალი	14 – 22 სთ	90
ბისოპროლოლი	ბეგა	არა	არა	დაბალი	9 – 12 სთ	80
კარტეოლოლი	არცერთი	კი	არა	დაბალი	6 სთ	85
კარედილოლი ¹	არცერთი	არა	არა	მაღალი	7 – 10 სთ	25-35
ცელიპროლოლი	ბეგა	კი	არა	დაბალი	4 -5 სთ	70
ესმოლოლი	ბეგა	არა	არა	დაბალი	10 წუთი	0
ლაბეტალოლი ¹	არცერთი	კი	კი	საშუალო	5 სთ	30
მეტოპროლოლი	ბეგა	არა	კი	საშუალო	3 – 4 სთ	50
ნადოლოლი	არცერთი	არა	არა	დაბალი	14 – 24 სთ	33
პენბუტოლოლი	არცერთი	კი	არა	მაღალი	5 სთ	>90
პინდოლოლი	არცერთი	კი	კი	საშუალო	3 – 4 სთ	90
პროპრანოლოლი	არცერთი	არა	კი	მაღალი	3.5 – 6 სთ	30 ²
სოტალოლი	არცერთი	არა	არა	დაბალი	12 სთ	90
ტიმოლოლი	არცერთი	არა	არა	საშუალო	4 – 5 სთ	50

¹კარედილოლი და ლაბეტალოლი იწვევენ აგრეთვე ალუა, ადრენორეცეპტორების ბლოკადასაც.

²ბიომედიკალური ღირებულება დაბალია.

ბანაწილება და კლირენსი

ბეგა ბლოკატორები ორგანიზმში სწრაფად ნაწილდება ან და განაწილების დიდი მოცულობა ახასიათებს. პროპრანოლოლი და პენბუტოლოლი საკმაოდ ლიპოფილურნი არიან, ამიტომ ადვილად გადაინაჰემატოზური ბარიერში (იხ. ცხრილი 10-2). უმრავლესი ბეგა-ბლოკატორის ნახევარდაშლის პერიოდი 3-10 სთ-ს აღემატება. ძირითად გამონაჰალსის ესმოლოლი წარმოადგენს, რადგან იგი სწრაფად ჰიდროლიზდება და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 10 წუთია. პროპრანოლოლი და მეტოპროლოლი ღვიძლში ძლიერად მეტაბოლიზდებიან, ამიტომ უცვლელი სახით მათი მხოლოდ მცირე რაოდენობა გამოიყოფა შარდიან ერთად. მეტოპროლოლის პლაზმისმიერი კლირენსის ინდივიდუალური ვარიაციულობის ძირითადი მიზეზი ციტოქრომ P450 2D6-ის (CYP2D6) გენოტიპია (იხ. თავი 4). მეტოპროლოლის შექვანის შემდეგ „სუსტ გარდამქმელებს“ (პირებს, რომლებსაც მეტაბოლიზმის ნაკლები უნარი აქვთ), „ძლიერ გარდამქმელებთან“ შედარებით, პლაზმაში 3-10-ჯერ უფრო მაღალ კონცენტრაციას უკავიათ. აგონოლოლი, ცელიპროლოლი და პინდოლოლი სრულ მეტაბოლიზმს არ განიცდიან. ნადოლოლი უცვლელად გამოიყოფა შარდიან ერთად და ბეგა ბლოკატორებს შორის ყველაზე ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს (24 სთ-მდე). თირკმელების უკმარისობის დროს ნადოლოლის ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება. ღვიძლის დაავადებებით განპირობებული ღვიძლის სისხლის მიმოქცევის დაქვეითების ან ღვიძლის ფერმენტების ინჰიბირების შემთხვევაში პროპრანოლოლის ელემინაცია ხანგრძლივდება.

აღსანიშნავია, რომ ამ პრეპარატების ფარმაცოლოგიური ნამოკერი ეფექტები ხშირად იმდენად პროლონგირებულია, რომ სცილდება მათი ნახევარდაშლის პერიოდის საზღვრებს.

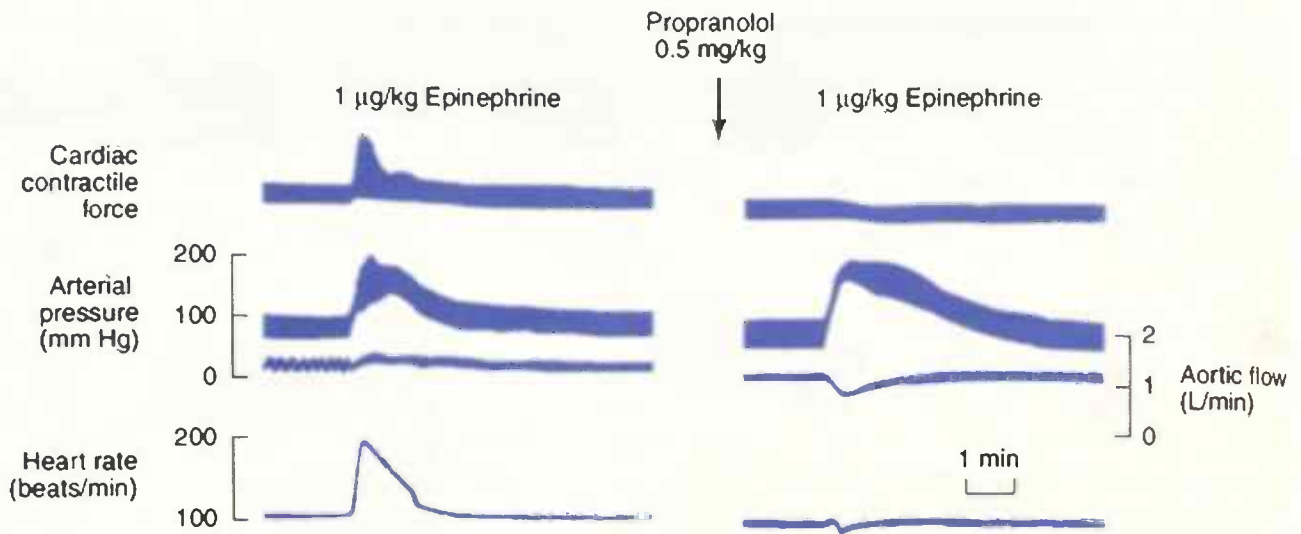
ბეგა-ბლოკატორების ფარმაცოლოგია

ბეგა ბლოკატორების ფარმაცოლოგიური ეფექტების უმრავლესობა ბეგა-რეცეპტორის დაკავებითა და ბლოკადით არის განპირობებული. თუმცა, შესაძლოა ზოგიერთი მათი მოქმედება სხვა მექანიზმით იყოს გამოწვეული, მათ შორის ბეგა-რეცეპტორებზე ნაწილობრივი აგონისტური აქტივობითა და ადგილობრივი საანესთეზიო მოქმედებით, რაც ამ ჯგუფის სხვადასხვა წარმომადგენელს განსხვავებულად აქვს გამოხატული (იხ. ცხრილი 10-2).

უშეჩქები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე

ჰიპერტენზიის დროს ქრონიკული გამოყენებისას ბეგა-ბლოკატორები აქვეითებენ არტერიულ წნევის (იხ. თავი 11). ამ ეფექტის მექანიზმები არ არის სრულად შესწავლილი, თუმცა, სავარაუდოდ იგი კომპლექსურია და მოიცავს ეფექტებს გულსა და სისხლძარღვებზე, რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე და შესაძლოა ცნს-ზე ან სხვა სისტემაზე. ნორმალური არტერიული წნევის მქონე ჯანსრულ ადამიანში ბეგა-ბლოკატორების ზეგავლენები ღირებულებები ჰიპოტენზიას არ იწვევენ.

ბეგა-ბლოკატორები გულზე იწვევენ გამოხატულ ეფექტებს (იხ. სურათი 10-6) და ეფექტურნი არიან სტენოკარდიისა (იხ. თავი 12) და გულის ქრონიკული უკმარისობის (იხ. თავი 13)



სურათი 10-6.

ეპინეფრინის ინექციის ეფექტი პროპრანოლოლის შეყვანამდე და პროპრანოლოლის მისების შემდეგ ანესთეზირებულ ძაღლში. ბეგა-ბლოკატორის ფონზე ეპინეფრინი ვეღარ აძლიერებს გულის კუნთის შეკუმშვის ძალას (იზომეტა პარკუჭის კედელზე მიმაგრებული გაჭიმული საზომით) და ვეღარ მრდის გულისცემის სიხშირეს. არტერიულ წნევაზე მისი ზეგავლენა კი შენარჩუნებულია, რადგან ვაზოკონსტრიქცია არ არის ბლოკირებული.

დროს, აგრეთვე მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ პერიოდში (იხ. თავი 14). გულის ფუნქციის რეგულაციაში აღრენორეცეპტორების როლიდან გამომდინარე, მოსალოდნელია, რომ ბეგა ბლოკატორებს პქონდეთ უარყოფითი ინოტროპული და ქრონოტროპული ეფექტები. ატრიოვენტრიკულური კეანძის აღრენორეცეპტორების ბლოკადა იწვევს ამ კეანძში გამტარებლობის შეფერხებას და PR ინტერვალის გახანგრძლივებას. სისხლძარღვების ბეგა-რეცეპტორების ბლოკადა ამცირებს ბეგა-ით განპირობებულ ეაზოდლაგაციას, რაც შესაძლოა სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის გაზრდის მიზეზად მოგვევლინოს. ამ ეფექტს ხელს უწყობს აგრეთვე წუთმოცულობის შემცირებით განპირობებული არტერიული წნევის დაქვეითების საპასუხო, კომპენსატორული რეაქცია, რაც სიმპათიკური ნერული სისტემის გააქტივებასა და ალფა-აღრენორეცეპტორების აგზნებაში მდგომარეობს. არა-სელექციური და ბეგა, სელექციური ბლოკატორები ამცირებენ, სიმპათიკური ნერული სისტემით განპირობებულ, რენინის გამონთავისუფლებას.

ამრიგად, ბეგა-ბლოკატორების მწვავე ეფექტი შეიძლება იყოს პერიფერული წინააღმდეგობის გაზრდა. მაგრამ არტერიული ჰიპერტენზიის პირობებში მათი ქრონიკული გამოყენებისას ადგილი აქვს პერიფერული წინააღმდეგობის დაქვეითებას. ამ ქრონიკული გამოყენების „შეკუებითი“ რეაქციის ზუსტი მექანიზმი უცნობია.

არსებული ბეგა-სელექციური ბლოკატორებიდან არცერთი არ არის იმდენად სპეციფიკური, რომ ბეგა რეცეპტორების გარკვეული ხარისხის ბლოკადა არ გამოიწვიოს. ზოგადად, ასომიან პაციენტებში ბეგა-ბლოკატორების გამოყენება რეკომენდებული არ არის. მეორე მხრივ, ფილგეების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) მქონე მრავალი პაციენტი საკმაოდ კარგად ეგუება ბეგა-ბლოკატორებს და ზოგჯერ, COPD-ის თანმხლები გულის იშემიური დაავადების სამკურნალოდ ბეგა ბლოკატორების დაღებით შედეგი გაცილებით აჭარბებს მკურნალობის რისკს.

ეფექტები თვალზე

რამოდენიმე ბეგა-ბლოკატორი ამცირებს თვალშია წნევას, განსაკუთრებით გლაუკომის შემთხვევაში. ამ ეფექტის მექანიზმი თვალის ნაბის პროლაქციის შემცირებით აიხსნება (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია და გლაუკომის მკურნალობა).

მეზაბოლური და ენდოკრინული ეფექტები

პროპრანოლოლის მსგავსი ბეგა-ბლოკატორები აინჰიბირებენ სიმპათიკური ნერული სისტემის სტიმულაციით განპირობებულ ლიპოლიზს. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმზე მათი გავლენა ნაკლებად გასაგებია, თუმცა, ბეგა-რეცეპტორების ბლოკადის გამო აღამიანის ლეიდლში გლიკოგენოლიზი ნაწილობრივ მაინც ინჰიბირდება. გლუკაგონი ჰიპოგლიკემიასთან ბრძოლის ძირითად ჰორმონს წარმოადგენს. არ არის ნათელი, თუ ბეგა ანტაგონისტები რა ხარისხით უშლიან ხელს ჰიპოგლიკემიიდან გამოსვლის აღდგენას, ამიგომ ინსულინი დამოკიდებული დიაბეტის დროს ისინი დიდი სიფრთხილით გამოიყენებიან. ამის გათვალისწინება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ დიაბეტიკაში პაციენტებისათვის, რომლებსაც გლუკაგონის არააღქეპატური მარაგი და პანკრეასექტომია

ეფექტები სასუნთქ სისტემაზე

ბრონქების გლუვ კუნთში ბეგა რეცეპტორების ბლოკადა იწვევს სასუნთქი გზების წინააღმდეგობის გაზრდას, განსაკუთრებით ასთმის დროს. ამ შემთხვევაში, როდესაც საჭიროება მოითხოვს გულის ბეგა-რეცეპტორების ბლოკადას, მაგრამ ბეგა რეცეპტორების ინჰიბირება სასურველი არ არის, რეკომენდებულია ბეგა, სელექციური ანუ კარდისოვლექციური ბეგა ბლოკატორების (მაგ., მეტოპროლოლი და ატენოლოლი) გამოყენება, თუმცა, გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ამჟამად

აღენიშნებათ, რადგან მათში ჰიპოგლიკემიის საპასუხოდ ლეიძლიდან გლუკოზის განთავსულებების ძირითად მასკიმულირებულ ფაქტორს კატექილამინები წარმოადგენენ. ბეგა, სელექციურმა ბლოკატორებმა შეხადლოა ნაკლებად დათრგუნის ჰიპოგლიკემიიდან გამოსვლის აღდგენის პროცესი. ბეგა-ბლოკატორები ცაცილებით უფრო უსაფრთხოა მეთრეგამის დაბეჭდვითი პაციენტებისათვის, რომლებსაც ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდები არ აღენიშნებათ.

ბეგა-ადრეინობლოკატორების ქრონიკელი გამოყენება იწვევს პლაგმაში ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (VLDL) კონცენტრაციის მომაგებასა და მაღალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის (HDL) კონცენტრაციის შემცირებას. გულ-სისხლძარღვოა დაავადებების რისკის თვალსაზრისით, ეს ორივე ცვლილება პოტენციურად არასახეურელია. მოუხდავად ამისა, რომ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) კონცენტრაცია ძირითადად არ იცვლება, ადგილი აქვს მაღალი და დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლებს (HDL/LDL) ფარდობის სხვადასხვა ხარისხით დაქვეითებას, რაც ზრდის კორონარული გარტყეობის დაავადების განვითარების რისკს. ეს ცვლილებები შეიძლება განვითარდეს როგორც სელექციური, ასევე არასელექციური ბეგა-ბლოკატორების გამოყენებისას, თუმცა, შესაძლოა შინაგანი სიმპატიომიმეტიკური აქტივობის (ნაწილობრივი აგონისტები) მქონე ბეგა-ბლოკატორების შემთხვევაში უფრო ნაკლებად იყოს გამოხატული. ბეგა-ბლოკატორების მიერ ეფექტის ზუსტი მექანიზმები უცნობია, თუმცა შესაძლოა გარკვეულ როლს იმულისხმოს მისარი მგრძნობელობის ცვლილებაზე ასრულებდეს.

უშეატები, რომლებიც ბება რეშეატორების
ბლოკადასთან არ არიან დაკავშირებული

სინთეზურ პირველ ბეჭად-ბლოკატორს, დიქლოროციბოპროს

გერეონოსს, ხაქმაოდ კარგად ჰქონდა გამოხატული ნაწილობრივი ბეგა-აგონისტური აქტუაობა. ეარაულობდნენ, რომ ისეთი უუქქებებს თაიჯიან ახაილებლად, როგორიცაა ასიმის გამწკაეება ან ძლიერი ბრადიკარდია, ხასერეველი იქნებოდა გარკვეული შინაგანი სიმპათომიეტური აქტიუობის მენარჩენება. პინდოლოლი და სხვა ნაწილობრივი აგონისტები მოეკინსდია ცხრიდში 10-2. ჯერ არ არის ნათელი, თუ ნაწილობრივი აგონისმბის რა ხარისხი არის კლსიკურად ღირებული. უკურ მეგე, მოკარდლეშის ინფარქტის მჟორადი პრევენციისათვის ეს სამუალებები შესაბამის არც იყენენ ისევე უუქქტერენ, როგორც ჭეშმარიტი ბლოკატორები, თუმცა, ისინი გამოიყენება იმ პაციენტებში, რომელებშიც ჭეშმარიტი ბეგა-აღრეიბლობოკატორები იყევეენ სიმტომურ ბრადიკარდიას ან ბრონქოკონსტრიქციას, მაგრამ მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ კონკრეტული კლსიკური წევნების მხედვით მათი გამოყენება მკერდაბა ჩანეკნევი.

ზოგიერთი ბეგაბ-ლოკატორის გამოხატული ადგილობრივი საინჟინერო მოქმედება, ანუ „მემბრანისგაბილიზებული“ ეფექტი ახასიათებს (იხ. ცხრილი 10-2). ეს მოქმედება სატროპმის არხების გიპირი ადგილობრივი ბლოკადის შედეგად და ექსპერამენტულად მისი დემონსტრირება შესაძლებელია იმპლირებელ ნეირონებზე, გულს, კუნთსა და სინისის კუნთების შემბრანებზე. თუმცა, ნაკლებ საეარაულოა, რომ ეს ეფექტი მნიშვნელოვანია ბეგაბ-ლოკატორების სისტემური ვაზოკონსტრისას, რადგან ამ შემთხვევაში პლაზმაში ძალიან დაბალი კონცენტრაციის ვითარდება. მემბრანისგაბილიზებული ბეგაბ-ლოკატორი ადგილობრივად არ ვაზოკონსტრუირებს, მაგ, თვალში, რადგან რქოენას ადგილობრივი ანესთეზია არ არის ხასერული. არახელეკიერ ბეგაბ-ლოკატორს – სოგალოლს ადგილობრივი საინჟინერო მოქმედება არ ახასიათებს, თუმცა იგი იწვევს ანგიარიტიმული სამუალელების III გვეუისათვის დამახასიათებელ ეფექტებს, რაც კალუმის არხების ბლოკადით არის განპირობებული (იხ. თავი 14).

გლუპომის მკურნალობა

მხელეულობის დაკარგვის ერთ-ერთი მთავარი და ხშირი მიზეზი გლავკომაა. დაავადების ქრონიკული ფორმების დროს თერაპიული ჩარევა დადებით შედეგებს იძლევა, ამიტომ მის მიმართ ფარმაკოლოგიური ინტერესი მაღალია. თავდაპირველად დაავადება თვალშია წნევის უსიმპტომო გაზრდით ვლინდება. არანაპკურნალები გლავკომის შემთხვევაში, მაღალი თვალშია წნევა ბადურასა და მხელეულობის ნერვს აზიანებს, რის გამოც ვიწროვდება მხელეულობის ველი და თანდათან ვითარდება სიბრმავე. თვალშია წნევა რეგისტული ოფთალმოლოგიური მეთოდით იზომება. არსებობს გლავკომის ორი ძირითადი ტიპი: ლაკუთხოვანი და დახურულ-კუთხოვანი (ან ვიწრო კუთხოვანი). დახურულკუთხოვანი გლავკომა ასოცირებულია თვალის წინა საკნის დავიწროებასთან, ამიტომ გუგის გაფართოება (ფერადი გარსის მოღუნება) იწვევს რქოვანასა და წამწამიდან სხეულს შორის თოკალამებულ ნამის ხიდრენა-ვო სისხტემის ოკლუზიას (იხ. სურათი 6-9). გლავკომის ამ ფორმას თვალშია წნევის მწვავე მომატება და ძლიერი ტკივილი ახასიათებს. მდგომარეობა გადაუდებელ მედიკამენტურ თერაპიას ან ქირურგიული გზით უფრო ან გარსის ნაწილის ამოკვეთას (ირიდექტომია) საჭიროებს. ლაკუთხოვანი გლავკომა ქრონიკული მდგომარეობაა და ფარმაკოლოგიური საშუალებებით კონტროლს ექვემდებარება. თვალშია წნევა ნამის შეღისე-

ბახა და გამოდინებებს შორის ბალანსშია დამოკიდებული, ამიტომ დიპკუთხოვანი გლაკუიმის მეკრნალობის ორი სერაგეგია არსებობს: ნამის სეკრეციის შეეცირება ან მისი გამოდინების გაზრდა. თვალშია წწევის შეეცირების მიმინი სუთი ძირითადი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის სხვადასხვა პრეპარატი გამოყენება: ქოლნო-მმეკრუი სამუალეებუი, ალუა-აგონისტები, ბეკა-ბლოკატორები, პროსტაგლანდინი F₂-ი ანალოგები და დიურეზული სამუალეებუი (თ. ცხრილი 10-3). ცხრილში 10-3 მოცემულ ჯგუფებს შორის ყველაზე დიდი პოპულარობი ბეკა-ბლოკატორები და პროსტაგლანდინი F₂ -ი ანალოგები ხარეულობენ, რაც მათი გამოყენების მოსერებულობითია (დომირების სიმარტივე დღეში ერთხელ ან ორჯერ გამოყენება) და უსაფრთხოებით (გარდა ასთმის, გულის პესპეიკერის და გამტარი სისტემის პათოლოგიების, რომელია შემთხვევაში ბეკა-ბლოკატორები არ იმინება) არის განპირობებული. თვალშია წწევის დამაქეითიუი ეფექტს სხვა სამუალეებუი აქლენს, მაგ., პროსტაგლანდინი E, და მარისუანი. დახურულ-კუთხოვანი მწევე გლაკუმის სამკრნალი სამუალეებითა მეკრუთხოვანი ჯგუფებს მიეკუთნება ქოლნო-მმეკრუი სამუალეებუი და იეკაბოლამიდი, აგრეთვე ქრუგოული ჩარევის წინ ოსმისურად ბეკოული შარდმტეები, რადგან მღვთმარეობა კადაულებელ დახმარებას მოითხოვს, სხვა სამუალეების ეფექტები კი ნულა უთარდება.

ცისა და რომ ასეთის დროს შესაძლოა ბრონქოდილატაციისა და კი უწყობდეს ხელს. ანტიბიოტიკული ხელშეწყობა ბეტა-ბლოკატორია.

ლაბეტალოლი აღრეინორეცეპტორების შექცევადი ანტაგონისტი. იგი ორი წველი ქირალური იზომერისაგან შედგარა რეცეპტორული ნარევი (მოლეკულას ასიმეტრიის ორი ცენტრი აქვს). (S,S)- და (R,S)- იზომერები თითქმის არააქტიურნი არიან. (S,R)- იზომერი ძლიერი ალფა-ბლოკატორია. (R,R)- იზომერი კი ძლიერი ბეტა-ბლოკატორი. ფუნქციონირების მექანიზმით, ლაბეტალოლის აფინურობა ალფა აღრეინორეცეპტორების მიმართ გაცილებით დაბალია, თუმცა ლაბეტალოლი ალფა-სელექციური ბლოკატორია. პროპრანოლოლისა და მელარგეზინის, მისი ბეტა-ბლოკატორული პოტენცია გარკვეულწილად უფრო დაბალია. ფუნქციონირების და სხვა მხედვს ალფა-ბლოკატორების შედარებით, ლაბეტალოლით გამოწვეულ პიოტენციის თანახმად უფრო სუსტად გამოხატული გაციკარ-ლია.

კარვედილოლი, მედროქსალილი,* და ბუტინდოლოლი* არასელექციური ბეტა-ბლოკატორებია. ალფა-აღრეინორეცეპტორების ბლოკირების გარკვეული უნარით.

ალფა-რეცეპტორების შედარებით, კარვედილოლი უფრო მეტად მოქმედებს ბეტა-აღრეინორეცეპტორებზე. მისი ნახევარ-დაშლის პერიოდი 6-8 საათია. კარვედილოლი ლეიქმი აქტურად მეტაბოლიზდება, ორი იზომერის სტერეოსელექციურ მეტაბოლიზმით. (R)-კარვედილოლის მეტაბოლიზმზე გავლენას ახდენს ციტოქრომ P450 2D6-ის პოლიმორფიზმი და P450 ფერმენტების ინჰიბიტორები (მაგ., ქინიდინი და ფლუოქსეტინი). ამიტომ მას წამალიაშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. გარდა აღრეინორეცეპტორების ბლოკადისა, კარვედილოლი ამცირებს აგრეთვე თავისუფალი რადიკალებით განპირობებულ ლიპიდურ პეროქსიდაციას. აგრეთვე აინჰიბირებს მიტოქონდრის სისტემაში გლუტამინის სინთეზს. სწორედ ეს ეფექტები განაპირობებენ მის კლინიკურ ღირებულებას გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს (იხ. თავი 13).

ესმოლოლი ძალიან ხანმოკლე მოქმედების ბეტა-სელექციური ბლოკატორია. ესმოლოლის სტრუქტურაში ესთერული ბმები ეხედებით; ერთიანობაში არსებული ესთერები ესმოლოლის სწრაფ მეტაბოლიზმს განაპირობებენ. მეტაბოლიზმს კი ბეტა-რეცეპტორების მიმართ დაბალი აფინურობა ახასიათებს. შესაბამისად, ესმოლოლის ნახევარდაშლის პერიოდი ხანმოკლეა (დაახლოებით 10 წუთი). ამიტომ, ესმოლოლის ინფუზიის დროს სტაციონარული კონცენტრაცია სწრაფად ვითარდება და პრეპარატის თერაპიული მოქმედება ინფუზიის შეწყვეტისთანავე ქრება. ხანგრძლივი მოქმედების ბლოკატორებისაგან შედარებით, ესაურობთ ესმოლოლის გამოყენება იმ მძიმე პაციენტებში, რომლებიც ბეტა-ბლოკატორით მკურნალობას საჭიროებენ. ესმოლოლი გამოიყენება სუპრავენტრიკულური და თირეოტიკოსიკოზთან ასოცირებული არითმიების, ოპერაციის პერიოდში პიოტენციის ეპიზოდისა და მთავარი დროის იმედიის მწვავე ფორმების სამკურნალოდ.

ბეტოქსამინი ბეტა-რეცეპტორების ექსპერიმენტული, სელექციური ბლოკატორია. ბეტა-სელექციური ანტაგონისტების კლინიკური საჭიროება არ არის, ამიტომ მათი შექმნა აქტიურად არ მიმდინარეობს; ამჟამად, კლინიკური გამოყენებისათვის არც ერთი ბეტა-სელექციური ბლოკატორი არ არსებობს.

ბეტა-ბლოკატორების კლინიკური ფარმაკოლოგია

არტერიული პიოტენზია

ბეტა-ბლოკატორები ეფექტური ანგიოპერტენზული საშუალებებია და კარგი ამტანობით ხასიათდებიან. მიუხედავად იმისა, რომ პიოტენზიის დროს ბეტა-ბლოკატორებით მონოთერაპია ეფექტურია, მათ ხშირად იყენებენ მარტმდენთან ან ვაზოდilatატორთან ერთად. მრავალ ბეტა-ბლოკატორის ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის მიუხედავად, მათი დღეში ერთხელ ან ორჯერ მიღება კი უზრუნველყოფს თერაპიული ეფექტის შენარჩუნებას. ალფა და ბეტა აღრეინორეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტი ლაბეტალოლი ეფექტურია პიოტენზიის დროს, თუმცა მისი საბოლოო როლი ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი. ბეტა ბლოკატორების გამოყენება დეკლარადაა განსაზღვრული თავში 11. არსებობს გარკვეული მტკიცებულება ბეტა-ბლოკატორების ეფექტობის შესახებ შაკეანის პოპულაციისა და ხანდაზმულებში. თუმცა, ეს განსხვავებები შედარებით უმნიშვნელოა და ინდივიდუალურ პაციენტებს არ მიესადაგება. არტერიულ წნევაზე პრეპარატების ეფექტურობის შეფასება ადვილია, ამიტომ ნებისმიერ პაციენტში თერაპიული გამოსავლის დადგენა სიმე-ლეს არ წარმოადგენს.

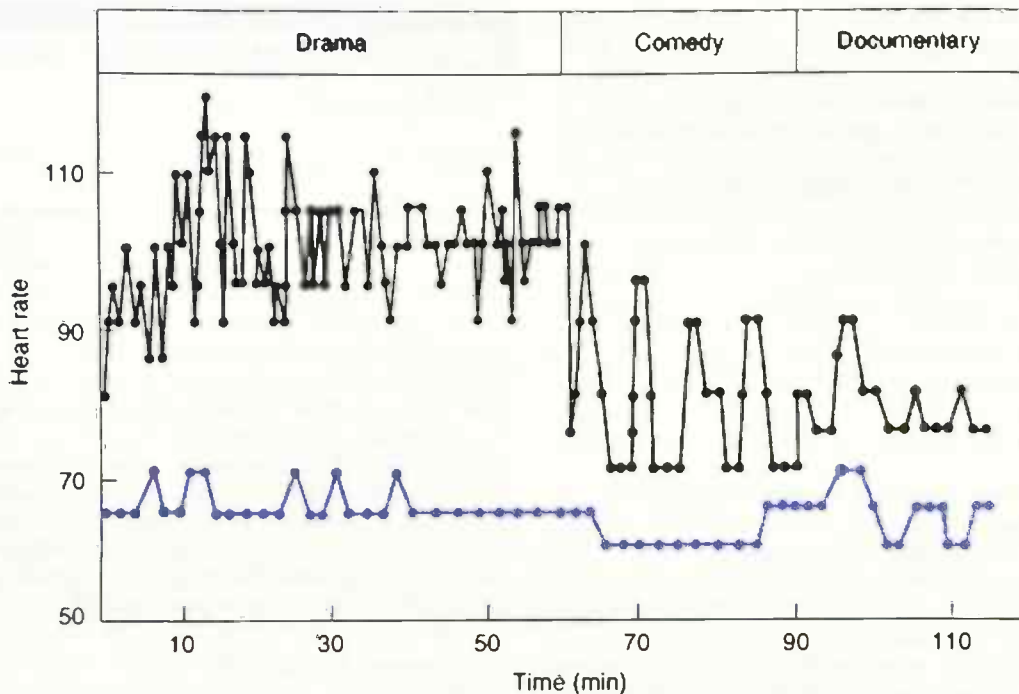
გულის იმედიური დაავადება

ბეტა-აღრეინორეცეპტორების ბლოკატორები ამცირებენ სკენოკარდიული ეპიზოდების სიხშირესა და აუტობრეტენ ფიზიკური დატვირთვის მიმართ გოლერანგობას (იხ. თავი 12). ეს ეფექტები გულის ბეტა აღრეინორეცეპტორების ბლოკადით არის განპირობებული, რაც იწვევს გულის მუშაობის შემცირებას და ენგბაღე მოთხოვნის დაქვეითებას. გულის-ცემის სიხშირის გათვალისწინება და დარეგულირება კლინიკურად დადებითი ეფექტებია (იხ. სურათი 10-7). მრავალდობით ფართო მასშტაბის პიოტენზიის ეფექტების შედეგად დადგენილი იქნა, რომ მთავარი ინფარქტის შემდგომ პერიოდში თიმოლოლის, პროპრანოლოლის ან მეტოპროლოლის ხანგრძლივი გამოყენება ზრდის სიცოცხლის ხანგრძლივობას (იხ. სურათი 10-8). ამჟამად არსებული მონაცემების მიხედვით, აღნიშნული ჩვენებებისათვის ამ სამი პრეპარატის გარდა სხვა ბეტა-ბლოკატორების გამოყენება სასურველი არ არის. მნიშვნელოვანია, რომ მრავალ პოპულაციაში ჩაგარებული ეფექტების მიხედვით აღმოჩენილი იქნა, რომ ამ კუთხით ბეტა-ბლოკატორებს საკმარისად არ იყენებენ, რაც არასასურველი გართულებებისა და სიკვდილიანობის მიზეზია. გარდა ამისა, ბეტა-ბლოკატორების გამოყენება შეკრალა ნახევრებში მთავარი ინფარქტის მწვავე ფაზის დროს. ამ შემთხვევაში მათი გამოყენების შედეგებით უკუგვერდებია ბრალდებული, პიოტენზია, მარცხენა პარკუჭის საშუალო ან მძიმე ხარისხის უკმარისობა, შოკი, გულის ბლოკადა და სხვა სინიქსი გზების აქტიური დაავადებები. საეარალოდ, ბეტა-აღრეინორეცეპტორების გენების გარკვეული პოლიმორფიზმი გავლენას ახდენს იმ პაციენტთა გადარჩენაზე, რომლებიც მწვავე კორონარული სინდრომების შემდეგ ბეტა ბლოკატორებით მკურნალობენ.

გულის არითმიები

ბეტა-ბლოკატორები ხშირად ეფექტურია როგორც სუპრავენტრიკულური, ასევე პარკუჭოვანი არითმიების დროს (იხ.

* ამჟამად სელექციური არ არის.



სურათი 10-7.

გულის იშემიური დაავადების დროს გელექტრიულად (დისგანციურად) გამოიწვევს გულისცემის სისხრივ გელექტრიზაციის ეფექტის დროს. გამოიწვევს პლატოს (მედი ხაზი, შავი) ან ნაწილობრივი ატონის-ტური მოქმედების არასელექციური ბეგა-ბლოკატორის - ოქსპრენოლოლის 40 მგ-ს მიღებიდან ერთი საათის შემდეგ (ფერადი). ამ ექსპერიმენტის დროს პრეპარატი არა მხოლოდ ამცირებდა გულისცემის სიხშირეს, არამედ სტიმულის საპასუხოდ ნაკლები მერყეობაც აღინიშნება.

თავი 14). ფიქრობდნენ, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგ პერიოდში ბეგა-ბლოკატორების დაღებითი ეფექტი სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე (სურათი 10-8) არითმიების დათრგუნვით არის განპირობებული, მაგრამ ეს მოსაზრება არ იქნა დადასტურებული. ბეგა-ბლოკატორები ზრდიან ატრიოვენტრიკულური კეპსის რეფრაქტერულ პერიოდს, რითაც ხელს უწყობენ პარკუტოზის რეპერფუზიის სინქარის შენელებას წინაგულთა თრთოლის და ციმციმის დროს. ისინი ამცირებენ ატრიოვენტრიკულური ექსციტორი იმპულსებს, კერძოდ მაშინ, როდესაც ექსციტორი აქტივობა კატექოლამინებით არის განპირობებული. სოგალოლს, ბეგა მათილიკირებული მოქმედების გარდა ღამაგებითი ანტიარითმიული ეფექტიც ახასიათებს, რაც იონური არხების ბლოკადაში მდგომარეობს (იხ. თავი 14).

გულის უკმარისობა

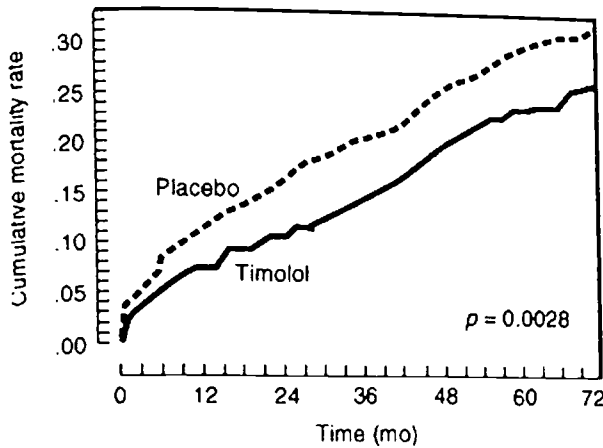
კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მინიმუმ სამი ბეგა-ბლოკატორი - მეტოპროლოლი, ბისოპროლოლი და კარვედილოლი - ეფექტურია სელექციურ პაციენტებში გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს. ბეგა-ბლოკატორების გამოყენებამ შესაძლოა გააუმჯობესოს გულის შეგუბებითი მწვავე უკმარისობა, მაგრამ მიუხედავად ამისა, იმ პაციენტებში, რომლებიც პრეპარატის კარგი ამგანობით ხასიათდებიან, ბეგა-ბლოკატორების ფრთხილი ხანგრძლივი გამოყენება, ღამის ნელ-ნელა გაზრდით, სიცოცხლის ახანგრძლივებს. ამ მოქმედების მექანიზმები დადგენილი არ არის, თუმცა არსებობს მონაცემები დადებითი ეფექტების შესახებ მიოკარდიუმის რემოდელირებაზე და უკუარსი სიკვდილის რისკის შემცირებაზე (იხ. თავი 13).

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვა დაავადებები

მოგვიერთ პაციენტში ობსტრუქციული კარდიომიოპათიის შემთხვევაში ბეგა-ბლოკატორები ზრდიან სისტოლურ მოცულობას. ამ სასარგებლო ეფექტის მიზეზია პარკუტოზის განდევნის ფრაქციისა და აორტის წინააღმდეგობის შემცირება. სისტოლური წნევის განვითარების სინქარის შემცირების მიზნით, ბეგა ბლოკატორები აორტის დისექციური ანეურიზმის დროს გამოიყენება. არაკარდიული ქირურგიული ჩარევის შემდეგ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გვერდითი ეფექტების განვითარების რისკის ქვეშ მყოფ პაციენტებში პროფილაქტიკის მიზნით ბეგა ბლოკატორები ინიშნება.

გლაუკომა

აღმოჩნდა, რომ გლაუკომის მქონე პაციენტებში, სხვა მიზეზების გამო დანიშნულმა და სისტემურად მიღებულმა ბეგა-ბლოკატორებმა გამოიწვევს თვალშია წნევის შემცირება (იხ. გლაუკომის მკურნალობა). შესაბამისად, მათი აღვილობრივი გამოყენებაც ამცირებს თვალშია წნევას. ამ ეფექტის მექანიზმი მოიცავს წამწამოვანი სხეულის მიერ თვალის წამის პროდუქციის შემცირებას, რაც ფიზიოლოგიურად cAMP-ს მიერ ხორციელდება. დასაშვებია თიმოლოლისა და მსგავსი ბეგა-ბლოკატორების ადგილობრივად გამოყენება თვალში რადგან მათი ადგილობრივი საანქსოვითი თვისებები არ ახასიათებთ. ღიაკუთხიანი გლაუკომის დროს ბეგა-ბლოკატორების ეფექტურობა ეპინეფრინის, ან პილოკარპინის მსგავსი



სურათი 10-8.

1884 პაციენტში მიოკარდიუმის ინფარქტის შემგომ პერიოდში ბეტა-ბლოკატორის გავლენა წლის მანძილზე სეზონური მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილიანობაზე. პაციენტებს რანდომიზებულად დაენიშნათ მკურნალობა პლაცებოთი (წყვეტილი ხაზი) და თიმოლოლით (ფერადი).

და პაციენტთა უმრავლესობა მათ უკეთ იგანს. მიუხედავად იმისა, რომ აღვილობრივად თიმოლოლი უფრო დაბალი დოზით (1 მგ) გამოიყენება (ჰიპერტენზიის ან სტენოკარდიის დროს სისტემური დოზა 10-60 მგ-ია), თვალისა და გულ-სისხლძარღვოვანი სისტემის გარდა, პაციენტთა უმრავლესობა უკეთ იგანს. აღვილობრივად მიღებული თიმოლოლი ურთიერთქმედებს ორალურად მიღებულ ვერაპამილთან და მრდის გულის ბლოკადის რისკს.

ბეტა-ბლოკატორი, კარგად აღიქმად, ლევოტურნოლი და მეტოპროლოლი უფრო ხშირად გამოიყენება ბეტა-ბლოკატორებისადმი. ბეტა-ბლოკატორი უპირატესად ბეტა₁ რეცეპტორებზე მოქმედებს; თუ რამდენად აქტიურობს ეს უპირატესობა სისხლ-გულ-სისხლძარღვოვანი სისტემის ალბათობას, ჯერჯერობით არ არის დადგენილი. ზოგიერთ პაციენტში პრეპარატი საგრძნობლად აუარესებს ფილტვისმიერ სიმპტომებს.

ჰიპერტენზიის დამამკურნალები

კატეგორიის მიხედვით გადამყარებული მოქმედება ჰიპერტენზიის დამამკურნალები პათოფიზიოლოგიის მნიშვნელოვანი ასპექტია. განსაკუთრებით გულთან მიმართებაში (იხ. თავი 38). ბეტა-ბლოკატორები ამ მდგომარეობის დროს სასურველ ეფექტებს აწარმოებენ. მათი ეფექტურობა დაკავშირებულია ადრენორეცეპტორების ბლოკირებასთან, აგრეთვე საფარული იმის ნაწილობრივ თიროქსინის გრძელვადიან პერიოდული გარდაქმნის ინჰიბირებით არის განპირობებული. ეს უკანასკნელი მოქმედება სხვადასხვა ბეტა-ბლოკატორის განსხვავებული ხარისხითაა აქვს გამოხატული. თირიდიული კრიზისის (მწვავე, მძიმე ჰიპერთირეოიდიზმი) დროს პროპრანოლოლი ინიშნება; იგი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული ჰიპერტენზიის დროს სუპრარეცეპტორული გავლენის საფრთხიდან გამომდინარე, რადგან ამ შემთხვევაში მაღალია გულის უკანასკნელის განვითარების რისკი.

ნეკროლოგიური დაავადებები

რამოდენიმე კლინიკური კვლევით დადგენილი იქნა პროპრანოლოლის დადებითი როლი შაკის მკურნალობაში, რაც

ტაკეის სისხლისა და ინტენსივობის შემცირებით გამოიხატება. შაკის პრევენციული ეფექტი სხვა ბეტა-ბლოკატორებსაც ახასიათებთ, მაგ., მეტოპროლოლს და საფარული ატენოლოლს, თიმოლოლსა და ნადოლოლს. ამ ეფექტების ზუსტი მექანიზმი ცნობილი არ არის. ზოგადად, სიმპტომური ატენოლოლი წინასწარ კუნიტის გრძელვადიან აღდგენას არ არის ვახსენებ, რომ ბეტა-ბლოკატორები ამცირებენ ზოგიერთი სახის გრძელვადიან ინტენსივობას (იხ. თავი 28). პრევენციის მიზნით პროპრანოლოლის დაბალი დოზებით გამოყენებისას შესაძლებელია შეიძლება შოთხის სომატური გამოვლინება, მაგ., მუსკოლურ სეზონურ გამოვლინების წინა მღელვარების მოსახსნელად („სეზონის შიში“). ზოგჯერ პროპრანოლოლს იყენებენ ალკოჰოლიზმის მკურნალობისას, ალკოჰოლის მიღების უკუარქმევად დაკავშირებული სიმპტომების მოსახსნელად.

სხვადასხვა

ცირობის დროს ბეტა-ბლოკატორები ამცირებენ პორტულ წნევას. არსებობს მტკიცებულება, რომ პროპრანოლოლი და ნადოლოლი ამცირებენ საფლავის ვენების ვარიკოზებიდან სისხლდენის პირველი ეპიზოდის ალბათობას, აგრეთვე სისხლდენით განპირობებული ლეგალობის სისხლდენის განმეორებითი სისხლდენის ეპიზოდების პრევენციის მიზნით, ვენების მასკულროზირებულ თერაპიასთან შედარებით უფრო ეფექტურია ნადოლოლისა და იმოსობილ მონონიტრატის კომბინირებული გამოყენება. ვარიკოზული სისხლდენების ლიგირება უკეთეს შედეგს იძლევა ბეტა-ბლოკატორებთან ერთად კომბინაციაში.

ბეტა-ბლოკატორების შერჩევა

ფარმაკოლოგიური ჯგუფის – ბეტა ბლოკატორების სტანდარტულ ეტალონად პროპრანოლოლია მიჩნეული. ამიტომ ყოველი ახალი პრეპარატი მასთან შედარებით განიხილება. მრავალი წლის ფართოდ გამოყენების შედეგებმა აჩვენა, რომ პროპრანოლოლი მთელი რიგი დაავადებების უსაფრთხო და ეფექტური სამკურნალო პრეპარატია. ბეტა-ბლოკატორების ყველა ეფექტი შესაძლებელია არ იყოს დაკავშირებული მის ბეტა-რეცეპტორებზე შემოქმედებასთან. ამიტომ თუ ბეტა-ბლოკატორების ესა თუ ის კონკრეტული წარმომადგენელი რეკომენდებულია ამა თუ იმ დაავადების სამკურნალოდ, ეს სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ მის მავნებელ ნებისმიერ ბეტა-ბლოკატორის გამოყენება ნებადართულია. მაგ., გულის სტაბილური უკმარისობისას ან მიოკარდიუმის ინფარქტის პრევენციის მიზნით მხოლოდ ისეთი ბეტა-ბლოკატორი ინიშნება, რომლის ეფექტურობა ამ დაავადების დროს მრავალი წლების მანძილზე დადასტურებულია. შესაძლებელია, რომ იგივე დაავადების დროს ჯგუფის სხვა წარმომადგენლის გამოყენება მიზანშეწონილი არ იყოს. კლინიკურ პირობებში არ არის ბოლომდე გარკვეული იმ ბეტა-ბლოკატორების უპირატესობები და უარყოფითი მხარეები, რომლებიც ფაქტურად ნაწილობრივ ავთვისებიანია. თუმცა თანამედროვე მტკიცებულებების მიხედვით, ისინი, ჰემატოკრატის ანგაგონისტების შედარებით, ნაკლებად ეფექტურია არიან მიოკარდიუმის ინფარქტის მეორად პრევენციაში.

ბეჭა-ბლოკატორების კლინიკური ტოქსიკორობა

პროპრანოლოლის გამოყენებისას აღვილი აქვს მცირედ გამოხატულ, მრავალ ტოქსიკურ ეფექტს. იშვიათად ვლინდება გამონაყარი, ცხელება და სხვა სახით მანიფესტირებული ალერგიული რეაქციები. ცნს-ის მხრივ ეფექტებს მიეკუთვნება სედაცია, ძილის სხვადასხვა სახის დარღვევა და დეპრესია. იშვიათად, ფსიქომორ რეაქციებსაც შესაძლოა ჰქონდეს აღვილი. დეპრესიის გამოვლენის ნებისმიერ შემთხვევაში ღებვა ბეჭა-ბლოკატორების მიღების შეწყვეტის საკითხი (თუ ეს კლინიკურად შესაძლებელია). ცხიმში დაბალი ხსნადობის ბეჭა-ბლოკატორებს ცნს-ის მხრივ გვერდითი ეფექტები ნაკლებად ახასიათებთ (იხ. ცხრილი 10-2).

ჯგუფის სხვადასხვა წარმომადგენლების უპირატესობაზე რეკომენდაციების მომზადებამდე, აუცილებელია ცნს-ის მხრივ გვერდითი ეფექტებზე შედარებითი კვლევების ჩატარება. ზოგადი რეკომენდაციის მიხედვით, იმ პაციენტებს, რომლებსაც სხვა ბეჭა-ბლოკატორებზე უვითარდებათ არასასურველი ეფექტები ცნს-ის მხრივ, პირობითი საშუალებები, ნაღოლოლი და აგენოლოლი ენიშნებათ.

ბეჭა-ბლოკატორების ძირითადი გვერდითი ეფექტები ბეჭა ადრენორეცეპტორების ინჰიბირებით არის განპირობებული. არასელექციური ანტაგონისტებით გამოწვეული ბეჭა-რეცეპტორის ბლოკადა ხშირად იწვევს ასთმისა და სასუნთქი გზების ობსტრუქციის სხვა ფორმების გამწვავებას, თუმცა პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში აღნიშნული არასასურველი ეფექტი არ ვლინდება. გართულებების გარეშე არსებული ასთმის მიმდინარეობა ბეჭა-ბლოკატორის გამოყენების შემდეგ შესაძლოა დამძიმდეს, თუმცა, გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის დროს ამ პრეპარატების სიცოცხლის გამახანგრძლივებელი უნარის გამო, პაციენტთა ზოგიერთ ჯგუფში (მაგ., ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების ფონზე გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გამო ბეჭა-ბლოკატორის საჭიროება) თითოეული კონკრეტული შემთხვევისადმი მკაცრი ინდივიდუალური მიდგომაა საჭირო. მიუხედავად იმისა, რომ ბეჭა-სელექციური ბლოკატორები ნაკლებად მოქმედებენ ბრონქებზე, ისინი ძალზე ფრთხილად გამოიყენებიან რეაქტიული სასუნთქი გზების შემთხვევაში. პერიფერული სისხლძარღვების დაავადების მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის მიმდინარეობისას ბეჭა-სელექციური ანტაგონისტები ჩვეულებრივ კარგი ამტანობით ხასიათდებიან, მაგრამ მძიმე მიმდინარეობის ან პერიფერული სისხლძარღვების ვაზოსპასტური დაავადებების დროს დიდი სიფრთხილეა საჭირო.

ბეჭა-რეცეპტორების ბლოკადა თრვუნავს მიოკარდიუმის კუმშვადობასა და აგზნებადობას. მიოკარდიუმის ფუნქციის დარღვევის დროს, გულის წეითმოცულობა სიმპათიკურ სტიმულზე დამოკიდებული. ბეჭა-ბლოკატორები იწვევენ სიმპათიკური სტიმულის გადაცემის შეწყვეტას და ხელს უწყობენ

გულის დეკომპენსაციის განვითარებას. ამრიგად, გულის კომპენსირებული უკმარისობის დროს, ბეჭა-ბლოკატორებით მკურნალობის დაწყებისას დიდი სიფრთხილეა საჭირო, მაშინაც კი, როდესაც მკურნალობა ამ პაციენტის სიცოცხლის გახანგრძლივებას უწყობს ხელს. ბეჭა-ბლოკატორების სიცოცხლისათვის საშიში გულის მხრივ გვერდითი ეფექტების ნიჭილირება შესაძლებელია იმპროტოგენულით ან გლუკაგონით (გლუკაგონი ასტიმულირებს გულს გლუკაგონური რეცეპტორების მეშვეობით, რომლებიც ბეჭა-ანტაგონისტით არ ინჰიბირდება), თუმცა ამ მეთოდებიდან ვერც ერთი ვერ გამოირიცხავს გართულებების განვითარების საშიშროებას. წინასწარი განწყობის მქონე პაციენტში ბეჭა-ანტაგონისტის ძალიან დაბალმა დოზამაც კი (მაგ., პროპრანოლოლის 10 მგ) შესაძლოა გამოიწვიოს გულის მძიმე შეგუებითი უკმარისობა. კალციუმის არხების ბლოკატორთან, ვერაპამილთან ბეჭა-ბლოკატორებს მნიშვნელოვანი წამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებთ, ძლიერი ჰიპოტონიის, ბრადიკარდიის, გულის უკმარისობისა და გულის გასტარებლობის დარღვევის განვითარებით. აღვილი შესაძლებელია წამალთშორისი ურთიერთქმედების გამოვლენას აღვილი ჰქონდეს ადგილობრივი ბეჭა-ბლოკატორის (თვალის წვეთების ან გულის სახით) და ორალური უერაპამილის ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში.

ქრონიკული გამოყენების შემდეგ ბეჭა-ბლოკატორების მიღების უეცარი შეწყვეტა გარკვეული ზიანის მომტანია. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ბეჭა რეცეპტორების ხანგრძლივი ბლოკადის უეცრად შეწყვეტა განსაკუთრებული რისკის ქვეშ აყენებს გულის იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებს. ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია, მაგრამ საეარაულო ბეჭა-რეცეპტორების *up-regulation*-ში მდგომარეობს. უფრო დაზუსტებული მტკიცებულებების გამოჩენამდე, რეკომენდებულია, რომ წამლის მიღების შეწყვეტა თანდათანობით განხორციელდეს, ღოზის საფეხურებრივი კლებით. განსაკუთრებით იმ პრეპარატების შემთხვევაში, რომლებსაც ნახევარდაღლის ხანმოკლე პერიოდი აქვთ, მაგ., პროპრანოლოლი და მეტოპროლოლი.

უცნობია თუ დიაბეტიან პაციენტებში რა სახისრით იმრდება ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდების სიხშირე ბეჭა-ბლოკატორების გამოყენების შემდეგ. ხშირი ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდებით მიმდინარე ინსულინ-დამოკიდებული დიაბეტის ნებისმიერ შემთხვევაში, ალტერნატიული მკურნალობის არსებობისას, არასასურველია ბეჭა-ბლოკატორის გამოყენება. ბეჭა-ბლოკატორებით მკურნალობის აუცილებლობის შემთხვევაში ასეთ პაციენტებს ბეჭა-სელექციური ანტაგონისტები ენიშნებათ, რადგან გლუკოზის ღონის სორმალისება უფრო სწრაფად ხდება. მართალია, მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ პერიოდში ბეჭა-ბლოკატორების პოტენციური სარგებელი მნიშვნელოვანია, მაგრამ გადაწყვეტილების მიღებამდე დიაბეტიან პაციენტებში ინდივიდუალურად უნდა იქნას შეფასებული რისკისა და სარგებლის უპირატესობა.

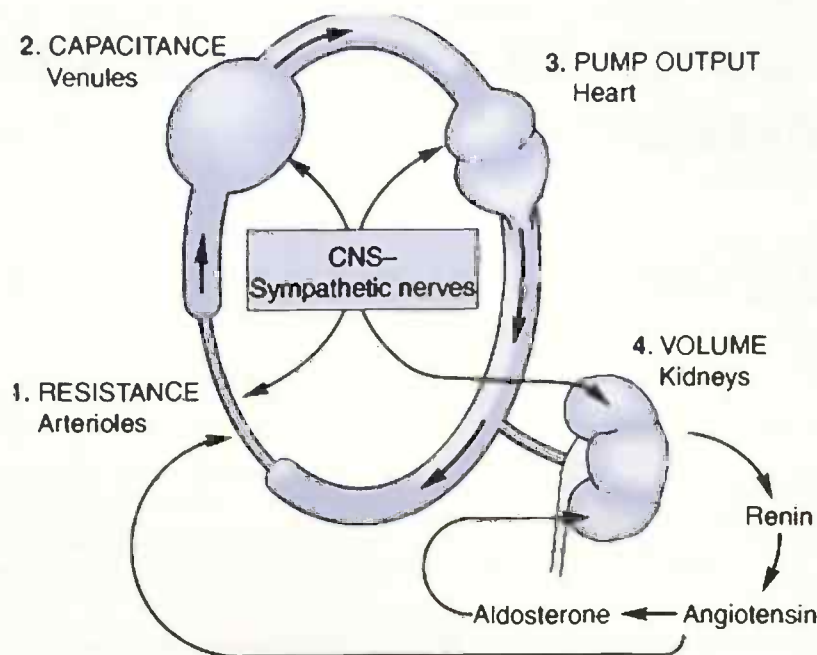
ხელმისაწვდომი პრეპარატები	
ალფა-ბლოკატორები ალფუზოზინი (ურაქსაგრალი) ორალური: 10 მგ ტაბლეტები (ვახანგრძლივებული გამოყოფის) დოქსაზოზინი (გენერიკი, კარდურა) ორალური: 1, 2, 4, 8 მგ ტაბლეტები უენოქსიბენზამინი (დიბენზილინი) ორალური: 10 მგ კაფსულები უენტოლამინი (გენერიკი, რეჯიგინი) პარენტერული: 5 მგ/ულაკონი საინექციო პრაზოზინი (გენერიკი, მინიპრესი) ორალური: 1, 2, 5 მგ კაფსულები გამსულოზინი (ფლომაქსი) ორალური: 0.4 მგ კაფსულები ტერაზოზინი (გენერიკი, პიტრინი) ორალური: 1, 2, 5, 10 მგ ტაბლეტები, კაფსულები ტოლამზოლინი (პრისკოლინი) პარენტერული: 25 მგ/მლ საინექციო ხსნარი ბეტა-ბლოკატორები აცებუტოლოლი (გენერიკი, სეკტრალი) ორალური: 200, 400 მგ კაფსულები აგენოლოლი (გენერიკი, გენორმინი) ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები პარენტერული: 0.5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი ინტრავენური ბეტაქსოლოლი ორალური (კერლონი): 10, 20 მგ ტაბლეტები ოფთალმოლოგიური: (გენერიკი, ბეტაპოკი): 0.25%, 0.5% ხსნარი, თვალის წვეთები ბისოპროლოლი (მეზეგა) ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები კარტეოლოლი ორალური (კარტოლი): 2.5, 5 მგ ტაბლეტები ოფთალმოლოგიური: (გენერიკი, ბეტაპოკი): 1% ხსნარი, თვალის წვეთები კარვედილოლი (კორეგი) ორალური: 3.125, 6.25, 12.5, 25 მგ ტაბლეტები ესმოლოლი (ბრევიბლოკი)	პარენტერული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი, ინტრავენური: 250 მგ/მლ ხსნარი, საინფუზიო ლაბეტალოლი (გენერიკი, ნორმოდინი, გრანდაგი) ორალური: 100, 200, 300 მგ ტაბლეტები პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო, საინფუზიო ლევოზინოლოლი (ბეტაგანისი თხიერი ფირფიტა, სხეუბი) ოფთალმოლოგიური: 0.25, 0.5% ხსნარი, თვალის წვეთები მეტიპროპოლოლი (ოპტიპროპოლოლი) ოფთალმოლოგიური: 0.3% ხსნარი, თვალის წვეთები მეტოპროლოლი (გენერიკი, ლოპრესორი, გოპროლი) ორალური: 50, 100 მგ ტაბლეტები ორალური: 25, 50, 100, 200 მგ ტაბლეტები, ლაიფენბულის გამოყოფის პარენტერული: 1 მგ/მლ ხსნარი, საინექციო ნადოლოლი (გენერიკი, კორგარდი) ორალური: 20, 40, 80, 120, 160 მგ ტაბლეტები პენბუტოლოლი (ლევატოლი) ორალური: 20 მგ ტაბლეტები პინდოლოლი (გენერიკი, ვისკენი) ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები პროპრანოლოლი (გენერიკი, ინდერალი) ორალური: 10, 20, 40, 60, 80, 90 მგ ტაბლეტები; 4, 8, 80 მგ/მლ ხსნარები ორალური: 60, 80, 120, 160 მგ კაფსულები, ლაიფენბულის გამოყოფის პარენტერული: 1 მგ/მლ ხსნარი, საინექციო სოტალოლი (გენერიკი, ბეტაპასი) ორალური: 80, 120, 160, 240 მგ ტაბლეტები თიმოლოლი ორალური (გენერიკი, ბლოკარდინი): 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები ოფთალმოლოგიური: (გენერიკი, ბეტაპოკი): 0.25, 0.5% ხსნარი, თვალის წვეთები; გელი სინემინი (დესმერი)

REFERENCES

- Becker AJ et al: Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. J Urol 1998;159:1214. [PMID: 9507837]
- Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH: Beta-blockers: Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995;13:359. [PMID: 8652080]
- Boyer TD: Primary prophylaxis for variceal bleeding: Are we there yet? Gastroenterology 2005;128:1120. [PMID: 15825093]
- Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N: Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. Am J Med 1982;72:88. [PMID: 6120650]
- Bristow M: Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: surprises and new opportunities. Circulation 2003;107:1100. [PMID: 12615784]
- Cheng J, Kamiya K, Kodama I: Carvedilol: Molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. Cardiovasc Drug Rev 2001;19:152. [PMID: 11484068]
- Cleland JG: Beta-blockers for heart failure: Why, which, when, and where. Med Clin North Am 2003;87:339. [PMID: 12693729]
- Cooper KL, McKiernan JM, Kaplan SA: Alpha-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drugs 1999;57:9. [PMID: 9951948]
- Ellison KE, Gandhi G: Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. Drugs 2005;65:787. [PMID: 15819591]
- Fitzgerald JD: Do partial agonist beta-blockers have improved clinical utility? Cardiovasc Drugs Ther 1993;7:303. [PMID: 8103354]
- Freemantle N et al: Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730. [PMID: 10381708]
- Freemantle N et al: Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730. [PMID: 10381708]

- Gold EH et al: Synthesis and comparison of some cardiovascular properties of the stereoisomers of labetalol. *J Med Chem* 1982;25:1363. [PMID: 6128421]
- Harada K, Ohmori M, Fujimura A: Comparison of the antagonistic activity of tamsulosin and doxazosin at vascular α_1 -adrenoceptors in humans. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996;354:557. [PMID: 8938652]
- Kaplan SA et al: Combination therapy using oral α -blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. *Urology* 1998;52:739. [PMID: 9801091]
- Kyprianou N: Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: Clinical significance. *J Urol* 2003;169:1520. [PMID: 12629407]
- Lanfear et al: β_2 -Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving α -blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294:1526. [PMID: 16189366]
- Lepor H et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostate hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335:533. [PMID: 8684407]
- Maggio PM, Taheri PA: Perioperative issues: Myocardial ischemia and protection- β -blockade. *Surg Clin North Am* 2005;85:1091. [PMID: 16326195]
- Marquis RE, Whitson JT: Management of glaucoma: Focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging* 2005;22:1. [PMID: 15663346]
- McKeage K, Plosker GL: Alfuzosin: A review of the therapeutic use of the prolonged-release formulation given once daily in the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 2002;62:633. [PMID: 11893233]
- McVary KT: Alfuzosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long-term experience. *J Urol* 2006;175:35. [PMID: 16406865]
- Nickerson M: The pharmacology of adrenergic blockade. *Pharmacol Rev* 1949;1:27.
- Padma-Nathan H et al: Long-term safety and efficacy of oral phentolamine mesylate (Vasomax) in men with mild to moderate erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14:266. [PMID: 12152116]
- Roehrborn CG, Schwinn DA: Alpha $_1$ -adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171:1029. [PMID: 14767264]
- Wespes E: Intracavernous injection as an option for aging men with erectile dysfunction. *Aging Male* 2002;5:177. [PMID: 12471778]
- Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I: Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002081.
- Wuttke H et al: Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:429. [PMID: 12386645]

**ეს სახელწოდება თავდაპირველად ვასკოუნილი იყო ამჟინად მდებარეობა აშნის ვადისიყუბდ, ბრძლის მხელეთით; დათვადქული ჭო-
ქილების აღქმეჭერს სურფმადისთვის აჯილეტულია (გზეჩიჭრა) არჯ
ბრული წხვის მომეტება.*



სურათი 11-1. არტერიული წნევის კონტროლის ანაგომიური ალგორითმი.

რავლესობა დაკავშირებულია არტერიოლების საერთო წინააღმდეგობის გაზრდასთან. ესენციური ჰიპერტენზიის დროს ავტონომური ნერვული სისტემის ფუნქციის, ბარორეცეპტორული რეფლექსების, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემისა და თირკმლების დეგალურმა შესწავლამ სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის მომატების პირველადი მიზეზი ვერ გამოაქვს.

ჩვეულებრივ, არტერიული წნევის გაზრდა რამდენიმე დარღვევის (მულტიფაქტორული) კომბინაციით არის განპირობებული. ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით ჰიპერტენზიის განვითარების სავარაუდო სელექტიური ფაქტორებია: გენეტიკური, ფსიქოლოგიური სტრესი, გარემო და დიეტური ფაქტორები (სუფრის მარილის მოხმარების გაზრდა, კალიუმისა და კალციუმის მოხმარების შემცირება). იმ პოპულაციებში, რომლებშიც ნატიუმის დიეტური მოხმარება დაბალია, ასაკთან ერთად არტერიული წნევის მომატება არ ფიქსირდება. სუფრის მარილის ჭარბად მიღების შემდეგ ლაბორატორიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ჯანმრთელ ადამიანებთან შედარებით, უფრო ხშირია არტერიული წნევის მომატება.

მემკვიდრეობით ესენციურ ჰიპერტენზიას შემთხვევითაა დაახლოებით 30%-ში ეხვდება. რამდენიმე გენის მუტაცია ჰიპერტენზიის სხვადასხვა იშვიათი მიზეზთან არის დაკავშირებული. ესენციური ჰიპერტენზიის მოგვირეო შემთხვევებში აღვიდა აქვს ანგიოტენზინოგენის, ანგიოტენზინის გარდაამქმნელი ფერმენტის (აგფ), ბეტა₂ ადრენორეცეპტორისა და ალფა₁ ადრენორეცეპტორის (ციტოკალკუტრი ცილის) გენების ფუნქციური ვარიაციები.

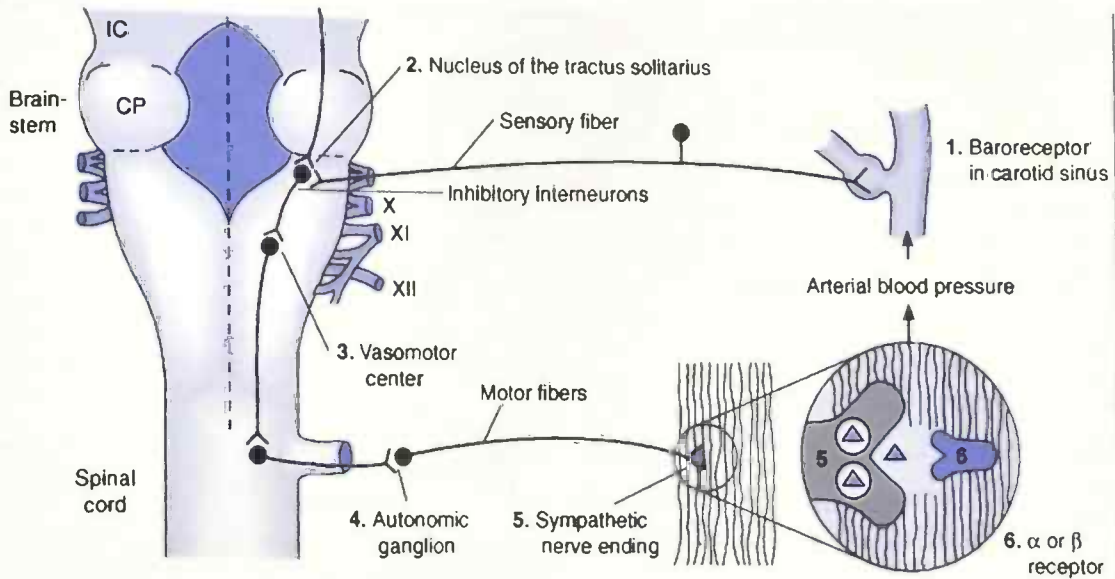
არტერიული წნევის ნორმალური რეგულირება

ჰიდრადიკური განტოლების მიხედვით, არტერიული წნევა (BP) გულის წუთმოცულობის – CO და სისხლის დინების მიმართ პრეკაპილარული არტერიოლების მიერ გაწეული წინააღმდეგობის (სისხლძარღვების პერიფერული წინააღმდეგობა – PVR) წარმოებული პირდაპირპროპორციულია.

$$BP = CO \times PVR$$

ფიზიოლოგიურად, როგორც ჯანმრთელ ადამიანებში, ასევე არტერიული ჰიპერტენზიის პირობებში, არტერიული წნევის შენარჩუნება გულის წუთმოცულობისა და სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის პერიოდული რეგულირებით ხორციელდება, რაც სამ ანაგომიურ ალგორითმს მიმდინარეობს (იხ. სურათი 11-1): არტერიოლებში, პოსტკაპილარულ ვენულებში (მოცულობითი სისხლძარღვები) და გულში. არტერიული წნევის შენარჩუნებული კონტროლის მეოთხე ანაგომიური ალგორითმი თირკმლები, რომლებიც სისხლის საერთო მოცულობას არეგულირებენ. არტერიული წნევის ნორმალური მასშტაბის შენარჩუნებას ერთად უზრუნველყოფენ ავტონომური ნერვული სისტემით მართვადი ბარორეცეპტორები და ჰუმორული მექანიზმები (მათ შორის რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა). რომლებიც აკონტროლებენ ამ ოთხი ანაგომიური ალგორითმის ფუნქციურ კოორდინირებას. და, ბოლოს, სისხლძარღვთა ენდოთელის მიერ ვაზოაქტიური ნივთიერებების ადგილობრივი გამოთავისუფლება მონაწილეობს აგრეთვე სისხლძარღვთა წინააღმდეგობის რეგულირებაში. მაგ, ენდოთელი-1 (იხ. თავი 17) ავიწროებს სისხლძარღვებს, აზოტის მონოქსიდი (იხ. თავი 19) კი აფართოებს.

არტერიული წნევა ერთი და იგივე მექანიზმებით რეგულირდება, როგორც ჰიპერტენზიის, ასევე ნორმოტენზიის პირობებში. განსხვავება მხოლოდ იმაში მდგომარეობს, რომ ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ბარორეცეპტორები და სისხლის მოცულობა/წნევის თირკმლისმიერი მაკონტროლირებადი სისტემები "გადართულია" არტერიული წნევის უფრო მაღალ დონეზე. ყველა ანგიოტენზინოგენი საშუალება მოქმედებს არტერიული წნევის რეგულირების ნორმალურ მექანიზმებში ჩარევის გზით, რაც ქვემოთ არის განხილული.



სურათი 11-2. ბარორეცეპტორული რეფლექსური რეაქცია.

აოსტრული ბარორეფლექსი

ჰორიზონტალური მდგომარეობიდან ევრტიკალურში გადასვლის დროს ბარორეფლექსები უზრუნველყოფენ არტერიული წნევის სწრაფ ნორმალიზებას (იხ. სურათი 11-2). მოგრობო გენის ვაზომოტორული უბნიდან მომდინარე ცენტრალური სიმპათიკური ნეირონები გონივრულ აქტიურნი არიან. სისხლძარღვში განვითარებული წნევა (არტერიული სისხლის წნევა) სისხლძარღვის კედლის დაჭიმვას იწვევს, რაც ეპროტიული ბარორეცეპტორების აგზნებას განაპირობებს. ბარორეცეპტორთა აქტივაცია იწვევს ცენტრალური სიმპათიკური იმპულსების ინჰიბირებას და პირიქით, სისხლძარღვის დაჭიმვის შემცირება იწვევს ბარორეცეპტორების აქტივობის დაქვეითებას. ამრიგად, ევრტიკალურ მდგომარეობაში გადასვლისას (ფეხზე აღდგომის დროს), ევენებში, გულის დონის ქვემოთ, სისხლის შეგუბებით განპირობებულ არტერიული წნევის დაქვეითებას ბარორეცეპტორები კედლის დაჭიმვის შემცირებით გრძნობენ, რის გამოც აღარ ხდება სიმპათიკური იმპულსების ინჰიბირება. სიმპათიკური იმპულსების რეფლექსური გაზრდა მოქმედებს ნერვული დაბოლოებების მეშვეობით და ზრდის როგორც სისხლძარღვითა პერიფერულ წინააღმდეგობას (არტერიოლების კონსტრიქცია), ასევე გულის წუთმოცულობას (გულის პირდაპირი სტიმულირება და მოცულობითი სისხლძარღვების კონსტრიქცია, რაც ზრდის ევენურ სისხლმიწოდებას გულისკენ). ყოველივე ეს ადაღენს სისხლის ნორმალურ წნევას. არტერიული წნევის ნებისმიერი მიზეზით დაქვეითების საპასუხოდ იგივე ბარორეფლექსი მოქმედებს, მათ შორის სისხლძარღვითა პერიფერული წინააღმდეგობის პირველადი დაქვეითებისა (მაგ., ეაზოდილაგაციური საშუალებები) და ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობის შემცირების დროს (მაგ., სისხლდენა ან თირკმლების მეშვეობით მარილებისა და წყლის დაკარგვა).

თირკმლისმიერი საპასუხო რეაქცია არტერიული წნევის დაქვეითებაზე

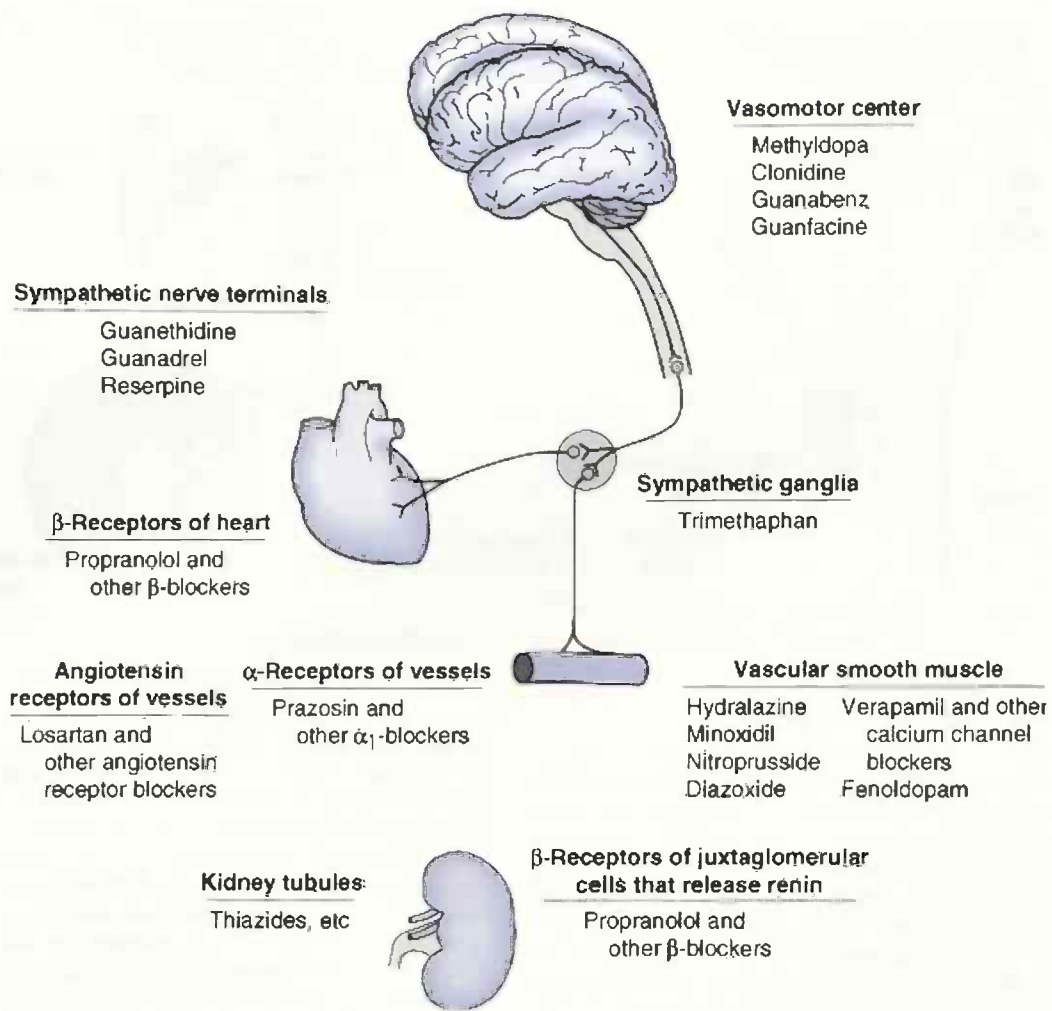
თირკმლები უშუალოდ პასუხისმგებელი არიან არტერიული წნევის ხანგრძლივ კონტროლზე, რასაც ისინი სისხლის

მოცულობის კონტროლის გზით ახორციელებენ. თირკმლების პერფუზიული წნევის დაქვეითება იწვევს სისხლის ნაკადის ინტარენულ რედისტრიბუციას, აგრეთვე წყლისა და მარილის რეაბსორბციის გაზრდას. გარდა ამისა, თირკმლების არტერიოლებში წნევის დაქვეითება და სიმპათიკური აქტივობის გაზრდა (ბეგა ადრენორეცეპტორების მეშვეობით) ასტიმულირებს რენინის პროდუქციას, რის შედეგადაც იზრდება ანგიოტენზინი II-ის სინთეზი (იხ. სურათი 11-1 და თავი 17). ანგიოტენზინი II იწვევს (1) სისხლძარღვების შევიწროვებას და ამის შედეგად პრესორული ეფექტს: (2) თირკმლებზე ჯირკვლის ქერქში ალდოსტერონის წარმოქმნის სტიმულირებას და ამის შედეგად თირკმლების მიერ ნატრიუმის რეაბსორბციისა და მოციკულირე სისხლის მოცულობის გაზრდას. თირკმლებში წყლის რეაბსორბციას ჰიპოფიზის უკანა წილის პორმონი ეაზოპრესინი არეგულირებს. ამიტომ იგი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს არტერიული წნევის კონტროლში (იხ. თავი 15 და 17).

ანტიპიპერტენზული საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

ყველა ანტიპიპერტენზული საშუალება მოქმედებს არტერიული წნევის კონტროლში მონაწილე ერთ ან რამდენიმე ანაგომიურ სტრუქტურაზე (იხ. სურათი 11-1), ახორციელებენ რა თავიანთი ეფექტებს არტერიული წნევის ფიზიოლოგიური რეგულირების მექანიზმებში ჩარევით. სამუშაო კლასიფიკაციის მიხედვით ანტიპიპერტენზული საშუალებები იყოფიან არტერიული წნევის კონტროლში ჩარევის ადგილის ან მექანიზმის მიხედვით (იხ. სურათი 11-3). ფარმაკოლოგიური ჯგუფის მოქმედების საერთო მექანიზმების გამო, ჯგუფის წევრებს გოქსიკრობის მსგავსი საექტრი ახასიათაუთ. ანტიპიპერტენზული საშუალებები შემდეგ კატეგორიებად იყოფა:

- (1) შარდმდენები, რომლებიც აქტიუბენ არტერიული წნევის ორგანიზმიდან ნატრიუმის გამოძეუბება და ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობის შემ-



სურათი 11-3. ანგიოპერტენული საშუალებების ძირითადი ჯგუფების მოქმედების ადგილები.

ცირების გზით. მათ სხვა მოქმედების მექანიზმებიც გააჩნიათ.

(2) სიმპათოპლევური საშუალებები, რომლებიც აქვეითებენ არტერიულ წნევას სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირების, გულის ფუნქციის დათრგუნვის და მოცულობით სისხლძარღვებში ვენური შეგუბების გაზრდის გზით. (ბოლო ორი ეფექტი ამცირებს გულის წუთმოცულობას.)

სიმპათიკურ რეფლექსურ რეაქციაში მათი მოქმედების საფარაულო ადგილის მიხედვით, სიმპათოპლევური საშუალებები ქვეჯგუფებად იყოფიან (იხ. ქვემოთ).

(3) პირდაპირი ვაზოდილატატორები, რომლებიც აქვეითებენ არტერიულ წნევას სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის მოღუბების გზით, რაც იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებას და სხვადასხვა ხარისხით მოცულობითი სისხლძარღვების გეგადობის გაზრდასაც.

(4) ანგიოტენზინის პროდუქციის, ან მისი ზემოქმედების დათრგუნველი საშუალებები, რომლებიც ამცირებენ სისხლძარღვთა პერიფერულ წინააღმდეგობას და (პოტენციურად) სისხლის მოცულობას.

ანგიოპერტენული საშუალებების სხვადასხვა ჯგუფის განსხვავებული მოქმედების მექანიზმები, საჭიროების შემთხვევაში (ეფექტურობის გაზრდისა და ტოქსიკურობის შემცირების მიზნით) ორი ან მეტი ჯგუფის წარმომადგენლის ერთდროულად გამოყენების საშუალებას იძლევა (იხ. პიერტენზიის მკურნალობაში მონოთერაპიის უპირატესობა პოლიფარმაციასთან).

ნატრიუმისა და წყლის ბალანსზე მოქმედი საშუალებები

მრავალი წლის მანძილზე ცნობილია, რომ ჰიპერტენზიის დროს საკვებ რაციონში ნატრიუმის შემცველი აქვეითების არგერიული წნევის. ფიქრობდნენ, რომ მარდმდენების გამოყენების ფონზე ნატრიუმის შემცველი ნაკლებად მნიშვნელოვანია. თუმცა, ამჟამად არსებობს მოსაზრება, რომ არგერიული წნევის ლიგური კონტროლი მკურნალობის შედეგებით არაგაციკური გზა და შესაძლოა პრევენციის მხრივ მნიშვნელოვანი იყოს. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ საკვებ რაციონში ნატრიუმის მცირე შემცველი კი მრავალ ჰიპერტენზიით დაავადებულ პაციენტში იწვევს არგერიული წნევის სხვადასხვა ხარისხით დაქვეითებას.

მარდმდენების მოქმედების მექანიზმები და ჰემოდინამიკური ეფექტები

მარდმდენები არგერიულ წნევას უპირატესად ორგანიზმის ნატრიუმის მარაგის გამოყოფის გზით აქვეითებენ. მკურნალობის დასაწყისში ისინი, სისხლის მოცულობისა და გულის წუთმოცულობას დაქვეითების გზით, იწვევენ არგერიული წნევის შემცირებას; მათი მოქმედებით თავდაპირველად სისხლძარღვთა პერიფერიული წინააღმდეგობა შესაძლოა გაიზარდოს კიდევ. მკურნალობის დაწყებიდან 6-8 კვირის შემდეგ გულის წუთმოცულობა ნორმას უბრუნდება, ხოლო სისხლძარღვთა პერიფერიული წინააღმდეგობა კი მცირდება. ნატრიუმის გარკვეულ რაოდენობის ასრულების სისხლძარღვთა პერიფერიულ წინააღმდეგობაში. იგი ზრდის სისხლძარღვთა სიმძვავრეს და ნერვულ აქტივობას, რაც სავარაუდოდ ნატრიუმ-კალციუმის გაცვლის გაზრდასთან არის დაკავშირებული. რის შედეგადაც იზრდება უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაცია. მარდმდენების მიღება ან ნატრიუმის მოხმარების შემცველი ამ ეფექტების ნიველირებას განაპირობებს.

დაურეგულირებელი ეფექტის გარდა, ზოგიერთ მარდმდენს პირდაპირი ემბოლიზაციური ეფექტიც ახასიათებს. არაბიოლოგიური სულფონამიდური მარდმდენის, ინდაპამიდის გაანალიზებით დაურეგულირებელი, ასევე ემბოლიზაციური მოქმედება. ემბოლიზაციის გამო, გულის წუთმოცულობა უცვლელი რჩება ან მცირედ იზრდება. ამბოლირიდი იწვევს გლუვი კუნთის კონსტრიქციული სტიმულის საპასუხო რეაქციების ინჰიბირებას, სავარაუდოდ გრანსმემბრანული და უჯრედშიდა კალციუმის გრანსმემბრანულ გეგავლენით. ამბოლირიდის ეს ეფექტი და ნატრიუმის ექსკრეციის გაზრდა შეგავსებულია ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი მექანიზმებით ხორციელდება.

უმრავლეს პაციენტში მარდმდენები ეფექტურად აქვეითებენ არგერიულ წნევას 10-15 mmHg-ით, ამიგომ ხშირად, მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობა მხოლოდ მარდმდენებით შემოიფარგლება. ჰიპერტენზიის უფრო მძიმე ფორმის შემთხვევაში მარდმდენები სიმპათოლიზურ და ემბოლიზაციურ საშუალებებთან ერთად გამოიყენება, ნატრიუმის რეაბსორბციის გაზრდილი გენდენციის ნიველირების მიზნით. სიმპათოლიზური და ემბოლიზაციური საშუალებების ზეგავლენით ქვეითდება სისხლძარღვთა რეაქციის უნარი (როგორც შეკუმშვის, ისე გაფართოების უნარი) და ისინი მოუქმედ მიღებს ემსგავსებთან, რის შედეგადაც არგერიული წნევა ძალიან ხდება დამოკიდებული ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობაზე. ამრიგად, ჰიპერტენზიის მძიმე ფორმის საკონტროლოდ რამდენიმე პრეპარატის გამოყენებისას, არგერიული წნევის აღქმადი კონტროლი მხოლოდ იმ შემთხვევაშია შესაძლებელი, როდესაც სისხლის საერთო მოცულობა ნორმალური მოცულობის 95%-ს შეად-

გენს. სისხლის ნორმალური მოცულობის 105%-მდე გაზრდის შემთხვევაში არგერიული წნევის მნიშვნელოვან მაგებას აქვს ადგილი.

მარდმდენების გამოყენება

თირკმლების მილაკოვან აპარატზე სხვადასხვა მარდმდენის მოქმედების ადგილი და მათი ფარმაცოკინეტიკა ლეგალურად მე-15 თავშია განხილული. მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის დროს, თირკმლებისა და გულის ნორმალური ფუნქციის პირობებში, თიაზიდური მარდმდენების გამოყენება რეკომენდებული. უფრო ძლიერი და ეფექტური მარდმდენები (მაგ. ჰენლეს მარყუევზე მოქმედი) მძიმე ჰიპერტენზიისას ინიშნება, ნატრიუმის შემცველი თვისებების მქონე სხვა საშუალებებთან ერთად; ისინი გამოიყენება აგრეთვე თირკმლების უკმარისობისას, როდესაც გლომერული ფილტრაციის სიჩქარე ნაკლებია 30-40 მლ/წთ-ზე, აგრეთვე გულის უკმარისობის ან ლეიშის ციროზის დროს, როდესაც ორგანიზმში ნატრიუმის ძლიერ შეკავებას აქვს ადგილი.

ორგანიზმში კალიუმის მარაგის ძლიერი გამოყოფის თავიდან ასაცილებლად კალიუმის-შემნახველი მარდმდენები გამოიყენება, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ლიგაციის, ან სხვა მარდმდენებს (სხვა მარდმდენების ეფექტურობის გასაძლიერებლად და გვერდითი მოვლენის შესამცირებლად). გულის უკმარისობის დროს ალდოსტერონული რეცეპტორების ანტაგონისტი, მაგ. სპირონოლაქტონი, დადებითად მოქმედებს გულის ფუნქციაზე.

ჰიდროქლოროთიაზიდის ზოგიერთი ფარმაცოლოგიური თვისება, საწყისი და შემანარჩუნებელი ღირებულება მოცემულია ცხრილში 11-1. მსუბუქად და იმისა, რომ თიაზიდური მარდმდენების ნატრიუმზე უფრო ძლიერდება მათი მაღალი ღირებულებით (ჰიდროქლოროთიაზიდის 100-200 მგ) გამოყენებისას, ჰიპერტენზიის მონოთერაპიისას მათი დაბალი (25-50 მგ) და მაღალი ღირებულებით ერთნაირი ეფექტურობით (ანტიჰიპერტენზიულ ეფექტის თვალსაზრისით) ხასიათდება. თიაზიდებისგან განსხვავებით, მარყუევთან მარდმდენების ანტიჰიპერტენზიული ეფექტი თერაპიულ ღირებულებით მაღალი ღირებულების პირობებშიც ძლიერდება.

მარდმდენების გოქსიკურობა

ჰიპერტენზიის მკურნალობისას მარდმდენების (გარდა კალიუმის შემნახველი მარდმდენებისა) ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტია ჰიპოკალიემია. მსუბუქი ხარისხის ჰიპოკალიემია კარგი ამგანობით ხასიათდება მრავალ პაციენტში, გამოსწავლის წარმოადგენენ პაციენტები, რომლებიც იღებენ ლიგაციას, აგრეთვე რომლებსაც აქვთ ქრონიკული არითმია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი ან მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია. ამ კატეგორიის პაციენტთა სიცოცხლისათვის ჰიპოკალიემია შეიძლება საშიში იყოს. კალიუმის იონების გამოძევება ნატრიუმის რეაბსორბციასთან არის შეწყვეტილი, ამიგომ კვების რაციონში ნატრიუმის შემცველი ამცირებს კალიუმის კარგვას. მარდმდენებმა შეიძლება გამოიწვიონ აგრეთვე ჰიპოკალიემია, გლუკოზის მიმართ გოლვრანტობის დარღვევა და მრავალი დამატებითი კონცენტრაციის გაზრდა. მარდმდენები ზრდიან პლაზმაში მარდმდენის კონცენტრაციას და შესაძლოა ხელი შეუწყონ ნიკრისის ქარის (პოლაგრის) გამწვავებას. მათი დაბალი ღირებულებით გამოიყენება ამცირებს ამ შეგებოლურ გვერდით მოვლენებს, ანტიჰიპერტენზიული ეფექტის შენარჩუნებით. შემთხვევების ანალიზზე დაფუძნებული რამდენიმე კვლევის მიხედვით, მარდმდენების გამოყენებისას არსებობს თირკმლების უჯრედების კარცინომის

ცხრილი 11-1.

მოგიერთი ორალური ანტიბიოტიკები საშუალებების ფარმაკოკინეტიკური თვისებები და ღირებულება.

პრეპარატი	ნახევარდაშლის პერიოდი (სთ)	ბიომშელწევალობა (%)	სასრუელი საწყისი დოზა	ჩვეულებრივი შემანარჩუნებელი დოზა	თირკმლის საშუალო სიმძიმის უკმარისობის დროს დოზის შემცირების აუცილებლობა ¹
ამლოდიპინი	35	65	2.5 მგ/დღ	5.5 – 10 მგ/დღ	არა
აგენოლოლი	6	60	50 მგ/დღ	50 – 100 მგ/დღ	კი
ბენაზეპრილი	0.6 ²	35	5 – 10 მგ/დღ	20 – 40 მგ/დღ	კი
კაპტოპრილი	2.2	65	50 – 75 მგ/დღ	75 – 150 მგ/დღ	კი
კლონიდინი	8 – 12	95	0.2 მგ/დღ	0.2 – 1.2 მგ/დღ	კი
დილთიაზემი	3.5	40	120 – 140 მგ/დღ	240 – 360 მგ/დღ	არა
გუანეთიდინი	5 დღე	3 – 50	10 მგ/დღ	25 – 50 მგ/დღ	შესაძლებელია
ჰიდრალაზინი	1.5 – 3	25	40 მგ/დღ	40 – 200 მგ/დღ	არა
ჰიდროქლოროთი აზიდის	12	70	25 მგ/დღ	25 – 50 მგ/დღ	არა
ლიზინოპრილი	12	25	10 მგ/დღ	10 – 80 მგ/დღ	კი
ლოზარტანი	1 – 2 ³	36	50 მგ/დღ	25 – 100 მგ/დღ	არა
მეთილდოპა	2	25	1 გ/დღ	1 – 2 მგ/დღ	არა
მეტოპროლოლი	3 – 7	40	50 – 100 მგ/დღ	200 – 400 მგ/დღ	არა
მინოქსიდილი	4	90	5 – 10 მგ/დღ	40 მგ/დღ	არა
ნიფედინი	2	50	30 მგ/დღ	30 – 60 მგ/დღ	არა
პრაზოზინი	3 – 4	70	3 მგ/დღ	10 – 30 მგ/დღ	არა
პროპრანოლოლი	3 – 5	25	80 მგ/დღ	80 – 480 მგ/დღ	არა
რეზერპინი	24 – 48	50	0.25 მგ/დღ	0.25 მგ/დღ	არა
ვერაპამილი	4 – 6	22	180 მგ/დღ	240 – 480 მგ/დღ	არა

¹ კრეატინინის კლირენსი ≥ 30 მლ/წუთში. კრეატინინის კლირენსი 30 მლ/წუთზე მეტად შემცირების შემთხვევაში ამ პრეპარატების უპრაოდესობა საჭიროებს დოზის კორექციას.² ბენაზეპრილის აქტიური მეტაბოლიტის ნახევარდაშლის პერიოდია 10 სთ.³ ლოზარტანის აქტიური მეტაბოლიტის ნახევარდაშლის პერიოდია 3 – 4 სთ.

განვითარების მცირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი რისკი. კალციუმის შემცირებულმა შარდმტენებმა შეიძლება გამოიწვიონ ჰიპერკალემია, განსაკუთრებით თირკმლების ქრონიკული უკმარისობისა და ანთროპომორფიზმის ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების ფონზე. სტეროიდული შენების მქონე სპირონოლაქტონი იწვევს ვანეკომასიას.

საშუალებები, რომლებიც ცვლიან სიმპათიკური ნერვული სისტემის უნქციონირებას

საშუალო და მძიმე ხარისხის ჰიპერტენზიის დროს მეკონალიზის ევლუაზე ეფექტური რეჟიმი მოიცავს სიმპათიკური ნერვული სისტემის უნქციის მაინვიზირებელ საშუალებებს.

ის გამოყენებას. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის კლასიფიცირება ხდება სიმპათიკურ რეგულაციურ რეალზე მათი მოქმედების ადგილის მიხედვით (იხ. სურათი 11-2). ეს ნეიროანაგომიური კლასიფიკაცია გამოხატავს გულსისხლძარღვთა სისტემაზე პრეპარატების განსხვავებულ ეფექტებს და კლასიფიცირება მათი ერთმანეთთან, თუ სხვა წამლებთან ურთიერთქმედების წინასწარ განსაზღვრაში ეხმარება.

მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ქვეჯგუფებს განსხვავებული გოქსიკურობა ახასიათებთ. ცნს-ზე მოქმედი პრეპარატები იწვევენ სედაციას და ლეპრესიას, შესაძლოა აგრეთვე გამოიწვიონ ძილის დარღვევები, მათ შორის კომპარული სიმშრე ბიცი. განვლილბლოკატორები სიმპათიკურიდან ერთად პარასიმპათიკურ კონტროლსაც აინვიზირებენ, რაც მათი გოქსიკურობის მთავარ მიზეზად გვევლინება. საშუალებები, რომლებიც ძირითადად ნერვული დაბოლოებებიდან ნორეპინეფრინის გამონთავისუფლებას ამცირებენ, ქირურგიული სიმპათექტომი-

ის მსგავს ეფექტებს იწვევენ, როგორცია ეკულისის დარღვევა და ჰიპოტენზია, რომელიც ფეხზე ღვთის და ვარჯიშის დროს უფრო მეტად არის გამოხატული. პოსტინაფსური აღრენორეცეპტორების ბლოკატორები გვერდითი მოვლენების უფრო სელექციურ საექტრს იწვევენ, რაც რეცეპტორთა მამართი მათი განსხვავებული აფინურობით არის განპირობებული.

და ბოლოს, აღნიშნულ უნდა იქნას, რომ სიმპათიკურ ფუნქციამე მოქმედი ექელა ჰიპოტენზიური საშუალება იწვევს კომპენსატორულ რეაქციებს, რომელთა მექანიზმები არ არის დამოკიდებული აღრენერგულ ნეირონებზე. ამ ნიუთიერებებით მონოთერაპიის დროს, თირკმლების მიერ ნატრიუმის შეკავებისა და სისხლის მოცულობის გაზრდის გამო ჰიპოტენზიური ეფექტის დაქვეითებას აქვს ადგილი, ამიტომ შარდმლენებთან ერთად ვამოყენებისას სიმპათოლუგური ანტიპიპერტენზული საშუალებების ეფექტურობა იზრდება.

ცენტრალური მოქმედების სიმპათოკლებიური საშუალებები

მოქმედების მექანიზმები და ადგილი

ცენტრალური მოქმედების სიმპათოლუგური საშუალებები ამცირებენ გვინის ღეროს ვაზომოტორული ცენტრების გავლენას, თუმცა ინარჩუნებენ (ან ზრდიან) ამ ცენტრების მგრძნობელობას ბარორეცეპტორული კონტროლის მიმართ. შესაბამისად, ამ საშუალებების ანტიპიპერტენზული და გვერდითი ეფექტები, პერიფერულ სიმპათიკურ ნეირონებზე მოქმედ საშუალებებთან შედარებით, ნაკლებადია დამოკიდებული სხეულის პოზიციამე.

მეთილდოპა (L-ალფა-მეთილ-3,4-დიჰიდროქსიფენილ-ლანინი) L-დოპას ანალოგია. იგი ალფა-მეთილდოპამისად და ალფა-მეთილნორეპინეფრინად გარდაქმნება; ეს გზა დოპასგან ნორეპინეფრინის სინთეზის პარალელურად მიმდინარეობს, რაც ნაწვევებია სურათზე 6-5. ალფა-მეთილნორეპინეფრინი აღრენერგული ნერეული დაბოლოებების ევბიკულებში დეპონირდება, სადაც ის სტერეოქსიმურად გამოაძეებს ნორეპინეფრინს, დაიკავებს მის ადგილს, ნერეული სტამპლის საპასუხოდ გამოთიადისუფლება და დაუკავშირდება პოსტინაფსურ აღრენორეცეპტორებს. პერიფერულ ნეირონებში „ერეგრანსმიტერიით“ ნორეპინეფრინის ჩანაცვლება მეთილდოპას ანტიპიპერტენზულ ეფექტს არ განაპირობებს, რადგან „ერეგრანსმიტერიით“ – ალფა-მეთილნორეპინეფრინი, ალფა აღრენორეცეპტორების ეფექტურ აგონისტს წარმოადგენს და პერიფერული არტერიოლებისა და ვენულების კონსტრიქციას განაპირობებს. სიმპათიკური ნერეების პირდაპირი ელექტრული სტიმულირება როგორც მეთილდოპათი ნაშკურნალეზ, ასევე ინტაქტურ ცხოველებში ერთიანად სიმპათიკურ რეაქციებს იწვევს.

მეთილდოპას ანტიპიპერტენზული ეფექტი განპირობებულია ალფა-მეთილნორეპინეფრინის ან ალფა-მეთილდოპამის მიერ ცენტრალური ალფა-აღრენორეცეპტორების აგზებით, რაც ემყარება შემდეგ მტკიცებულებებს: (1) ცხოველებში, ანტიპიპერტენზული ეფექტის მისაღწევად, მეთილდოპას გაცილებით ნაკლები დოზაა საჭირო იუ იგი ცენტრალურად შეკავით გვინის პარაკუტებში (ინტრავენურთან შედარებით). (2) ალფა აღრენორეცეპტორების ანტაგონისტები, განსაკუთრებით ალფა-2-ელექციური ანტაგონისტები, აქეითებენ მეთილდოპას ანტიპიპერტენზულ ეფექტს, იმისდა მიუხედავად ცენტრალურადა იგი შეყვანილი, იუ ინტრავენურად. (3) ცენტრალურად შეყვანილი დოპა- დეკარბოქსილაზას აქტიური ინჰიბიტორები აბლოკირებენ მეთილდოპას ანტიპიპერტენზულ ეფექტს, რაც

იმამე მეთითიებს, რომ პრეპარატის ეფექტის მისაღებად „დღა წაბალი“ ცნს-ში აუცილებლად უნდა დაქვემდებაროს მეტაბოლიზმს.

2-მიმდამოლისის ნაწარმის კლონიდინის ანტიპიპერტენზული ეფექტი აღმოსენილ იქნა მისი, როგორც ცხვირის ლორწოვანი გარსის შემუპების საწინააღმდეგო ადგილობრივი საშუალების გამოცდის დროს.

ინტრავენური ინექციის სახით გამოყენების შემდეგ კლონიდინი იწვევს არტერიული წნევის ხანმოკლე მომატებას, რასაც მოსდევს უფრო ხანგრძლივი ჰიპოტენზია. პრესორული ეფექტი დაკავშირებულია არტერიოლების ალფა აღრენორეცეპტორების პირდაპირ სტიმულირებასთან. კლონიდინი კლასიფიცირდება, როგორც ალფა აღრენორეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტია, რადგან იგი სხვა ალფა-აგონისტების პრესორულ ეფექტებსაც აინჰიბირებს.

კლონიდინის ჰიპოტენზიური ეფექტის რეალიზებაში მთვრდო გვინის ალფა-აღრენორეცეპტორების მონაწილეობის შესახებ საქმოდ დამაჯერებელი მტკიცებულება არსებობს. ცენტრალურად შეყვანილი ალფა აღრენორეცეპტორების ანტაგონისტები ცხოველებში იწვევენ კლონიდინის ჰიპოტენზიური ეფექტის ნიველირებას. კლონიდინი ამცირებს სიმპათიკურ, და ზრდის პარასიმპათიკურ ტონუსს, რაც არტერიული წნევის დაქვეითებასა და ბრადიკარდიას განაპირობებს. წნევის დაქვეითებას თან ახლავს მოცირკულარე კატექილამინების კონცენტრაციის შემცირება. ეს დაკავშირებულია იმამე მეთითიებენ, რომ კლონიდინი ხელს უწყობს თავის გვინის ღეროს პრესორული ცენტრების მგძნობელობის მომატებას ბარორეცეპტორული შეკავების მიმართ.

ამრიგად, კლონიდინისა და მეთილდოპას მექანიზმების შემსწავლელი კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ არტერიული წნევის ნორმალური რეგულირება ცენტრალური აღრენერგული ნეირონების მეშვეობით ხორციელდება, რომლებიც ბარორეცეპტორული რეგულაციების მოვლურიებას განაპირობებენ. კლონიდინი და ალფა-მეთილნორეპინეფრინი უფრო მჭიდროდ უკავშირდებიან ალფა, აღრენორეცეპტორს (ალფა-1-თან შედარებით), როგორც მე-2 თავში იქნა აღნიშნული, ალფა, აღრენორეცეპტორები ძირითადად ლოკალიზებულია არიან პრესინაფსურ აღრენერგულ ნეირონებზე და ზოგერთი პოსტინაფსურ უბანზე. ალტერნატიულად, შესაძლოა ეს პრეპარატები მოქმედებენ პოსტინაფსურ ალფა, აღრენორეცეპტორებზე და იწვევენ შესაბამისი ნეირონების აქტივობის დაორგუნებას. და ბოლოს, კლონიდინი უკავშირდება აგრეთვე არააღრენორეცეპტორულ უბანს, იმიდამოლისის რეცეპტორს, რაც შესაძლოა ხელს უწყობდეს მას ანტიპიპერტენზული ეფექტის განსორციელებაში.

მეთილდოპასა და კლონიდინს მცირედ განსხვავებული ჰემოდინამიკური ეფექტები ახასიათებთ: კლონიდინი, მეთილდოპასთან შედარებით, უფრო მეტად ამიუთიებს გულისცემის სიხშირეს და ამცირებს გულის წუთმოცულობას. ეს განსხვავება იმამე მეთითიებს, რომ მათი მოქმედების ადგილები იდენტური არ არის. შესაძლებელია ისინი მოქმედებდნენ გვინის ღეროს ვაზომოტორული ცენტრების ნეირონთა განსხვავებულ პოპულაციებზე.

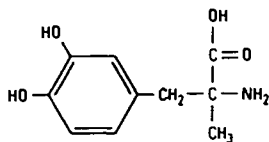
გუანაბენში და გუანფაცინი ცენტრალური მოქმედების ანტიპიპერტენზული საშუალებებია. მათი კლონიდინის მსგავსი ცენტრალური ალფა-აღრენორეცეპტორის მასტიმულირებული მოქმედება ახასიათებთ. კლონიდინთან შედარებით, ისინი არავითარი უმირატესობებით არ გამოირჩევიან.

მეთილდოპა

მეთილდოპა მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ ინიშნება. იგი არტერიულ წნევას ძირით

თაღად სისხლძარღვითა პერიფერული რემისგენგობის შემცირების ხარჯზე აქვეითებს და იწვევს გულისცემის სიხშირისა და გულის წუთმოცულობის ვარიაციულ დამატებას.

მეთილდოპას მიღების შემდეგ გულ-სისხლძარღვითა რეფლექსების უმრავლესობა უცვლელი რჩება. არტერიული წნევის დამატება არ არის მკვეთრად დამოკიდებული სხეულის პოზიციაზე. იშვიათად, განსაკუთრებით სისხლის ღეუფიების პირობებში, მეთილდოპა იწვევს პოსტურულ (ორთოსტატურ) ჰიპოტენზიას. მეთილდოპას პოტენციური უპირატესობა თირკმლების სისხლძარღვების რემისგენგობის დამატებაში მდგომარეობს.



ალფა-მეთილდოპა

(ალფა-მეთილის ჯგუფი ფერით არის აღნიშნული)

ფარმაკოკინეტიკა და ღოზირება

მეთილდოპას ფარმაკოკინეტიკური თვისებები მოცემულია ცხრილში 11-1. თავის გეინში მეთილდოპა არიზაგული ამინოჰეივის გრანსპორტერის მეშვეობით ხელდება. მეთილდოპას ჩვეული ორალური ღოზის მიღების შემდეგ მისი მაქსიმალური ანგიპიპერტენზული ეფექტი 4 – 6 საათში ეითარდება. ეფექტის ხანგრძლივობა 24 საათია. ჰიპოტენზური ეფექტი ნერვული დაბოლოებების ეფექტულებში მეტაბოლიგის (ალფა-მეთილნორეპინეფრინის) დაგროვებასა და ღეპონირებაზეა დამოკიდებული. ამიგომ პრეპარაგის მოქმედება „ღედა წამლის“ ცირკულაციიდან გაქრობის შემდეგაც ვრძელდება.

გოქსიკურობა

მეთილდოპას ყველაზე ხშირი არასასურველი ეფექტია გამოხატული სედაცია, განსაკუთრებით მკერნალობის დასაწყისში. ხანგრძლივი მკერნალობისას პაციენტები უჩივიან მუდმივ გონებრივ დაღლილობასა და გონებრივი კონცენტრირების უნარის დარღვევას. იშვიათად ვლისდება ღამის კოშმარები. გონების დაბინდება, თავბრუსხვევა და ექსტრაპირამიდული დარღვევები. პროლაქტინის სეკრეციის გაზრდით განპირობებულ ღაქტაციას აღვილი აქვს მეთილდოპათი ნამკერნალებ როგორც მამაკაცებში, ასევე ქალებში. საეარაულოდ, ეს გოქსიკურობა ჰიპოთალამუსში ღოპამინერგული მექანიზმების ინჰიბირებასთან არის დაკავშირებული.

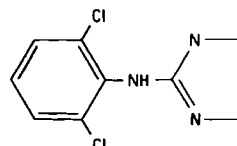
მეთილდოპას სხვა მნიშვნელოვანი არასასურველი ეფექტია კუშბის დაღებით გესტის გამოვლენა (პაციენტთა 10-20%-ში, რომლებიც იღებენ მეთილდოპას 12 თვეზე ღიხანს), რაც ართულებს გრანსფუზიისათვის სისხლის შერჩევას, იშვიათად კი დაკავშირებულია ჰემოლბურ ანემიასთან, ჰეპატიგთან და წამლისმერ ცხელებასთან. ეს დარღვევები პრეპარაგის მიღების მეწყეგისთანავე ქრება.

კლონიდინი

ჰემოდინამიკური კვლევით დაღვანილ იქნა, რომ კლონიდინის ჰიპოტენზური ეფექტი გულის წუთმოცულობის შემცირებით არის განპირობებული; წუთმოცულობის შემცირების მიზეზად კი გულისცემის სიხშირის გაიშეიათება, მოცულობითი სისხლძარღვების გაფართოება და სისხლძარღვითა პერიფერული რემისგენგობის დამატება გვევლინება, განსაკუთრებით თირკმლების სისხლძარღვითა პერიფერული რემისგენგობის შემცირება და თირკმლების პერფუზიის შენარჩუნება. მეთილდოპას მსგავსად, კლონიდინი პოტენციურად არტერიული წნევის დამატებას იწვევს პოსტურულ ჰიპოტენზიას. თერაპიული ღოზით მიღებისას კლონიდინის პრესორული ეფექტი არ ვლისდება, თუმცა ღოზის გადაჭარბება შესაძლოა ვარიულებს მძიმე ჰიპერტენზიით.

იფერული რემისგენგობის დამატება გვევლინება, განსაკუთრებით, სხეულის ვერტიკალურ მდგომარეობაში ყოფნის დროს (როდესაც ჩველებრივ, გაზრდილია სიმპათიკური გონუსი).

არტერიული წნევის კლონიდინით განპირობებულ დამატებასთან ახლავს თირკმლების სისხლძარღვითა რემისგენგობის შემცირება და თირკმლების პერფუზიის შენარჩუნება. მეთილდოპას მსგავსად, კლონიდინი პოტენციურად არტერიული წნევის დამატებას იწვევს პოსტურულ ჰიპოტენზიას. თერაპიული ღოზით მიღებისას კლონიდინის პრესორული ეფექტი არ ვლისდება, თუმცა ღოზის გადაჭარბება შესაძლოა ვარიულებს მძიმე ჰიპერტენზიით.



კლონიდინი

ფარმაკოკინეტიკა და ღოზირება

გიპიური ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები მოცემულია ცხრილში 11-1.

ცხიმში ხსნადობის გამო კლონიდინი ცირკულაციიდან სწრაფად გადადის თავის გეინში.

პრეპარაგს შედარებით ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს; კლონიდინის ანგიპიპერტენზული ეფექტი დამოკიდებულია მის კონცენტრაციაზე სისხლში. ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, არტერიული წნევის „ახვერღოვანი“ (რბილი) კონტროლისათვის კლონიდინი ღეში ორჯერ ინიშება ორალურად (ან კანზე საღბუნის სახით.იხ. ქვემოთ). მეთილდოპასაგან განსხვავებით, რაც უფრო მაღალია კლონიდინის ღოზა, მით მაღალია ეფექტი, თუმცა უფრო გოქსიკურად. ყოველივე ეს დასტურდება კლონიდინის ღოზა-ეფექტის მრუდით.

არსებობს კლონიდინის გრანსდერმული პრეპარაგი, რომლის ერთი აპლიკაცია არტერიულ წნევას 7 ღლის მანძილზე აკონტროლებს. კლონიდინის გრანსდერმული ფორმა, გაბლეგებთან შედარებით, ნაკლებად იწვევს სედაციას, თუმცა ხშირად დაკავშირებულია კანის ადგილობრივ რეაქციებთან.

გოქსიკურობა

კლონიდინის გამოყენებისას ხშირია პირის სიმშრალე და სედაცია, ზოგჯერ ძლიერ გამოხატული. ორივე ეფექტი ცენტრალური წარმოშობისაა, ღოზადამოკიდებულია და ღროში პრეპარაგის ანგიპიპერტენზული ეფექტის თანმხვედრია.

ღეპრესიისაკენ მიდრეკილ პაციენტებში კლონიდინი ღანისშენა რეკომენდებული არ არის. მკერნალობის პერიოდში ღეპრესიის გამოვლენისთანავე პრეპარაგის მიღება უნდა შეწყდეს. გრიციკური ანტიღეპრესიანტების თანმხვედრი მკერნალობა იწვევს კლონიდინის ანგიპიპერტენზული ეფექტის ნიველირებას. საეარაულოდ, ეს წამალთმორისი ურთიერთქმედება გრიციკური ანტიღეპრესიანტების ალფა ადრენორეცეპტორების მახლოკირებელი მოქმედებით არის განპირობებული.

ხანგრძლივი გამოყენების (განსაკუთრებით მაღალი ღოზებით – 1 მგ/ღ და მეტი) შემდეგ კლონიდინის მიღების სწრაფი შეწყვეტა სიცოცხლისათვის საშიში ჰიპერტენზული კრიზისის განვითარების რისკთან არის დაკავშირებული, რაც სიმპა-

ოიკური სერველი აქტივობის გაზრდით აისხნება. პრეპარატის ერთი ან ორი დოზის გამოტოვების შემდეგ პაციენტებს უნეოთარდებით სერველი აგზნებადობა, ტაქსიკარდია, თავის ტკივილი და ოფლიაიზობა. კლონიდინის მიღების შეწყვეტით განპირობებული პიპერტონული კრიზისის გამოვლენის შესაძლებლობა უნეოთარდებით, თუმცა საკმარისად მაღალია იმისათვის, რომ ყველა პაციენტი, ვინც იღებს კლონიდინს, გაფრთხილებულ იქნას შესაძლო გართულების შესახებ. პრეპარატის მიღების შეწყვეტის აუცილებლობის შემთხვევაში, კლონიდინის მოხსნა ეგაპობრივად, სხვა ანტიპიპერტენზული საშუალებების პარალელური ჩანაცვლების გზით უნდა განხორციელდეს. პიპერტონული კრიზისის მკურნალობა გულისხმობს კლონიდინის მიღების განახლებას, ან ალფა და ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენებას.

განვლილობა კატორები

ისტორიულად, პიპერტენზიის სამკურნალო ერთ-ერთ პირველ საშუალებებს ეკუთვნის ნიეთიერებები, რომლებიც აბლოკირებენ აცეტილქოლინის მასტემულარულ შეგავლენას ავტონომურ პოსტგანვლიურ ნიეონებზე. მათი უმრავლესობა კლინიკურად აღარ გამოიყენება, რაც მათი პირველადი მოქმედებით განპირობებულ ძლიერ გოქსიკურობასთან არის დაკავშირებული (იხ. ქვემოთ).

განვლილობა კატორები იწვევენ სიმპათიკურ და პარასიმპათიკურ განვლიებში პოსტგანვლიურ ნიეონების ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორების კონკურენტულ ბლოკადას. გარდა ამისა, ამ საშუალებებს, პირდაპირი მოქმედების მიორლაქსანტების მსგავსად, ნიკოტინური აცეტილქოლინური არსების პირდაპირი ბლოკირების უნარიც ახასიათებთ (იხ. სურათი 27-6).

განვლილობა კატორების გვერდითი ეფექტები მათი ფარმაკოლოგიური ეფექტების პირდაპირ გაგრძელებას წარმოადგენს. ესენია, როგორც სიმპათიკული (ძლიერი ორთოსტატური პიპოტონია და სქესობრივი დისფუნქცია), ისე პარასიმპათიკული (ყაბზობა, შარდის შეკავება, გლაუკომის მიმდინარეობის დამძიმება, მხედველობის დაბინდვა, პირის სიმშრალე, ა.შ.). განვლილობა კატორების ძლიერი გოქსიკურობა პიპერტენზიის სამკურნალოდ მათი გამოყენების შემდგომის მიზეზია.

ალრენერგული ნიეონების ბლოკატორები

აღრენერგული ნიეონების ბლოკატორები იწვევენ არტერიული წნევის შემცირებას პოსტგანვლიური სიმპათიკური ნიეონებიდან ნორეპინეფრინის ფიზიოლოგიური გამოყოფის შეფერხების გზით.

გუანეთილინი

გუანეთილინის მაღალი დოზა ღრმა სიმპათიკული იწვევს. მრავალი წლის მანძილზე იგი მძიმე პიპერტენზიის ამბულატორიული მკურნალობისთვის ძირითად საშუალებად ითვლებოდა. ამჟამ მიზეზით, გუანეთილინს შეუძლია გამოიწვიოს ყველა გოქსიკური ეფექტი, რაც მოხალდნელია "ფარმაკოლოგიური სიმპათიკული მისიზაცია", გამოხატული პოსტურული პიპოტონიის, ფადარაისისა და ეაკულაციის დარღვევის ჩათვლით, ამ არასახერხებელი ეფექტების გამო, ამჟამად გუანეთილინი იშვიათად გამოიყენება.

გუანეთილინი ძლიერ პოლარულია, ამიტომ ცნს-ში ვერ აღწევს, რის გამოც ცენტრალური ეფექტები მას არ ახასიათებს. აშშ-ში რეგისტრირებულია გუანეთილინის მსგავსი პრეპარატი გუანადრელი. გუანეთილინის მსგავსი ანტიპიპერტენ-

ზული საშუალებები ბეთანიდინი და დებრიზოქეინი აშშ-ში ხელმისაწვდომი არ არიან.

მოქმედების მექანიზმი და ადგილი

გუანეთილინის ანტიპიპერტენზიული ნორეპინეფრინის გამონათავისუფლებას სიმპათიკური სერველი დაბოლოებებიდან (იხ. სურათი 6-4) და იწვევს სიმპათიკული გუანეთილინისა და გუანეთილინის გრანსპორტი სიმპათიკური სერვის მეზბრანაში ერთი და იგივე მექანიზმებით სორციელდება (NET, უკუმიტაცება 1). სერველი დაბოლოების მიერ მისი უკუმიტაცება აუცილებელია პრეპარატის ეფექტის გამოსავლენად. სერველ დაბოლოებებში ხდება ნორეპინეფრინის გუანეთილინით ჩანაცვლება, ამიტომ პრეპარატი იწვევს ნორეპინეფრინის მარაგის თანდათანობით გამოფხვებას.

საერთაშორისო, ნორეპინეფრინის გამონათავისუფლების ინჰიბირება სიმპათიკურ სერველ გერმინალბზე გუანეთილინის ადგილობრივი საანესთეზიო გეგავლენით არის განპირობებული. სერველი დაბოლოებებში ხდება პრეპარატის აქტიური უკუმიტაცება და დაგროვება, ამიტომ, მიუხედავად იმისა, რომ გუანეთილინი არ არღვევს აქსონთა გამტარობას სიმპათიკურ ბოჭკოებში, მაინც შესაძლებელია სერველ დაბოლოებებში განვითარდეს მეზბრანის ელექტრული აქტივობის ადგილობრივი ბლოკადა.

გუანეთილინის პიპოტენზური ეფექტის განხორციელება სათვის აუცილებელია მისი ნეირონული უკუმიტაცება, ამიტომ წამლები, რომელიც აბლოკირებენ კატექოლამინების უკუმიტაცების პროცესს, ან იწვევენ სერველი გერმინალიდან ამინების გამოძევებას (იხ. თავი 6), გეგავლენას ახდენენ გუანეთილინის ეფექტურობაზე. ასეთი შედეგების რიცხვს ეკუთვნის კოკინი, ამფეტამინი, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, ფენოთიამინები და ფენოქსიმეზამინი.

გუანეთილინი შრდის მგრძნობელობას ეგზოგენურად შეყვანილი სიმპათიკული ამინების პიპერტენზული ეფექტის მიმართ. ამის მიზეზია ამინების ნეირონული უკუმიტაცების ინჰიბირება. აგრეთვე გუანეთილინით ხანგრძლივი მკურნალობის შედეგად განვითარებული ქირურგიული სიმპათიკული მსგავსი პრეოცესი – ეფექტორული გლუკოკინოზის უკუმიტაცების სუპერმგრძნობელობა (იხ. თავი 6). მკურნალობის დარეულ სტადიაზე გუანეთილინის პიპოტენზური ეფექტი გულის წეთმოცულობის შემცირებით არის განპირობებული და დაკავშირებულია ბრადიკარდიასა და მოცულობითი სისხლძარღვების გაფართოებასთან. ხანგრძლივი მკურნალობისას მცირდება სისხლძარღვთა პერიფერული რეგისტენტობა. გუანეთილინით მკურნალობისას ადგილი აქვს ორგანიზმში წყლისა და ნატრიუმის კომპენსატორულ შეკავებას, რაც მოგვარებს შესაძლოა მნიშვნელოვნად იყოს გამოხატული.

ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

გუანეთილინის ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს (5 დღე), ამიტომ პრეპარატით განპირობებული სიმპათიკული თანდათან ვითარდება (მაქსიმალური ეფექტი 1-2 კვირაში) და მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ გრძელდება. დოზის გაზრდა საფუხერებრივად მძიმდინარეობს, 2 კვირიანი ინტერვალებით.

გოქსიკურობა

გუანეთილინის თერაპიული გამოყენება ხშირად უკავშირდება სიმპტომურ ორთოსტატურ (პოსტურულ) და ვარჯიშით განპირობებულ პიპოტენზიას. განსაკუთრებით პრეპარატის მაღალი დოზით გამოყენებისას, ორკვირიანი ინტერვალზე ნაკლებ პერიოდში დოზის გაზრდის შემთხვევაში, ან პრეპარატის მაღალი დოზით გამოყენებისას, შესაძლებელია მნიშ-

ენელოვნად დაირღვეს გულისა და თავის ტვინის პერეუზია, ზოგჯერ შოკის განვითარებითაც კი. გუანეთილინით განპირობებული სიმპაოთალგია მაშაკცებში იწვევს დაყოვნებულ ან რეტროგრადულ (მარდის ბუშტში) ეაკულაციას. კუჭ-ნაწლავის პერისტალტიკის გაძლიერების გამო გუანეთილინის ხშირი გვერდითი ეფექტია ფაღარათი, რისი მიზეზიცაა ნაწლავთა გლუვი კუნთების კონტრაქტში პარასიმპათიკური ინერვაციის სიჭარბე.

წამალითორისი ურთიერთქმედება არიულებს გუანეთილინის გამოყენებას. გაციების საწინააღმდეგო, აუთიოქიდას ურეცეპტორულ გასაცემი, კომბინირებული საშუალებების ერთერთ კომპონენტი სიმპაოთომიეტური საშუალებაა. გუანეთილინით მკურნალობის პერიოდში მათი მიღება იწვევს არტერიულ ჰიპერტენზიას. ამის მსგავსად ფეოქრომოციტომის დროს გუანეთილინის მიღება იწვევს კატეკოლამინების ჭარბ გამოყოფას და ჰიპერტონულ კრიზს. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ გუანეთილინს, გრიტიკული ანგიოდეპრესანტების გამოყენებას შესაძლოა თან მოჰყვეს ძლიერი არტერიული ჰიპერტენზია.

რებერპინი

რებერპინი ჰიპერტენზიის მკურნალობის ისტორიაში პირველ ეფექტურ პრეპარატად არის შესული. იგი მცენარეული წარმოშობისაა და ისლური მცენარის, *Rauwolfia serpentina*-ს ფესვებიდან მიიღება. ამჟამად, იგი მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის ეფექტურ და შედარებით უსაფრთხო სამკურნალო საშუალებად ითვლება.

მოქმედების მექანიზმი და ლოკალიზაცია

რებერპინი აბლოკირებს ეფიკულების მიერ ბიოგენური ამინების უკუმიტაცებისა და შენახვის უნარს, რაც საფარადოლ. ეფიკულების შემზარანებთან ასოცირებულ გრანსპორტერთან (VMAT, იხ. სურათი 6-4) უნდა იყოს დაკავშირებული. მისი ეს მოქმედება მთელ ორგანიზმში ვლინდება, რის გამოც ნორეპინეფრინის, დოპამინისა და სეროტონინის მარაგის გამოფიტვის აქვს ადგილი როგორც ცენტრალურ, ისე პერიფერულ ნეირონებში. თირქმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის ქრომაფინული გრანულულები იფიჭება კატეკოლამინების მარაგისგან. თუმცა, ნეირონულ ბუშტუკებთან შედარებით უფრო ნაკლებად. ადრენერგულ ეფიკულებზე რებერპინის ეფექტი შეუქცევადია; პრეპარატის მცირე რაოდენობა მრავალი დღის მანძილზე რჩება შეკავშირებული ბუშტუკების მემბრანებთან. ცხოველებში, რებერპინის ძალიან მაღალი დოზები იწვევენ კატეკოლამინების მარაგის მთლიან გამოფიტვას, ხოლო ნაკლები დოზები კი მხოლოდ ნეირონული გაღაცების, ამინებისგან გამოფიტვის პროპორციულ, ინჰიბირებას.

რებერპინის სასურველი ანტიჰიპერტენზული ეფექტის საფარადოლ მიზეზს პერიფერული ამინების მარაგის გამოფიტვა წარმოადგენს, თუმცა არ შეიძლება ცენტრალური კომპონენტის გამორიცხვა. რებერპინის დაბალი, მაგრამ კლინიკურად ეფექტური დოზის ზეგავლენა ცენტრალურად მოქმედი ნივთიერებების ეფექტების (მაგ., მეთილდოპა) მსგავსია – სიმპაოთიკური რეულაციები მეტწილად ხელუხლებელი რჩება, არტერიული წნევა მცირდება როგორც პორსიმონგალურ, ასევე ევრტიკალურ მდგომარეობაში, ორთოსტატური ჰიპოტენზია კი მსუბუქდება გამობრუნება. რებერპინი ადვილად გადადის თავის ტვინში, ამინების ცერებრული გამოფიტვა კი იწვევს ხედავას, გონების დაბნელებასა და პარკინსონიზმის სიმპტომებს.

მსუბუქი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ რებერპინის უფრო დაბალი დოზა გამოიყენება, რომელიც ამცირებს როგორც გულის წუთმოცულობას, ასევე სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენტობას, შედეგადვე აქვეითდება არტერიული წნევა.

ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

იხილეთ ცხრილი 11-1.

გოქსიკურობა

ჩვეულო, ყველაზე დაბალი დოზით გამოყენებისას რებერპინი იწვევს უმნიშვნელო ორთოსტატურ ჰიპოტენზიას. რებერპინის არასასურველი ეფექტების უმრავლესობა დაკავშირებულია თავის ტვინსა და კუჭ-ნაწლავის გრაქტზე მის ზემოქმედებასთან.

რებერპინის მაღალი დოზებისათვის დამახასიათებელია სედაცია, დაღლილობის შეგრძნება, „ღამის კომარები“ და ძლიერი ვონებრივი ღეჟრისა; ერთეულ შემთხვევებში იგივე გვერდითი ეფექტები პრეპარატის დაბალი დოზით (0.25 მგ/დღ) გამოყენებისასაც ვლინდება. ძალიან იშვიათად რებერპინის ჩვეულო დოზა იწვევს პარკინსონის დაავადებისთვის დამახასიათებელ ექსტრაპირამიდულ ეფექტებს. საფარადოლ, ბოლიან სხეულში დოპამინის მარაგის გამოფიტვის გამო, მიუხედავად იმისა, რომ ამ ცენტრალური ეფექტის გამოვლენის სისშირე დაბალია, იგი შეიძლება განვითარდეს ნებისმიერ დროს, მკურნალობიდან რამდენიმე თვის შემდეგაც კი. დაუშვებელია რებერპინის გამოყენება ღეჟრის სიმპტომების მქონე პაციენტებში. რებერპინით მკურნალობის პერიოდში ღეჟრის სიმპტომების გამოვლენისთანავე წამლის მიღება უნდა შეწყდეს.

რებერპინი ხშირად იწვევს მსუბუქ ფაღარათის და კუჭ-ნაწლავის გრაქტის გლუვი კუნთების სპაზმს. იგი ზრდის კუჭის წველის სეკრეციას. პეპტიური წყლულის შემთხვევაში რებერპინის დანიშნვა სასურველი არ არის.

ალერგორესპონსი ანტიჰისტამინური

მე-10 თავში განხილულია ალერგ- და ბეგა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორების ფარმაკოლოგია. ამ თავში კი ძირითადად ევრადლება გამახილებულია ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფების ორ პროტოტიპურ პრეპარატზე, პროპრანოლოლსა და პრაზომინზე, როგორც ანტიჰიპერტენზულ საშუალებებზე. ადრენორეცეპტორთა სხვა ანტაგონისტების კი მხოლოდ მოკლე მიმოხილვაა წარმოდგენილი.

პროპრანოლოლი

ბეგა-ბლოკატორთაგან პროპრანოლოლი არის პირველი ეფექტური პრეპარატი, რომელიც ჰიპერტენზიისა და გულის იშემიური დაავადების სამკურნალოდ იქნა გამოყენებული. ამჟამად ცხადია, რომ მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის დროს არტერიულ წნევას ყველა ბეგა-ბლოკატორი ეფექტურად აქვეითებს. მძიმე ჰიპერტენზიის დროს ბეგა-ბლოკატორების განსაკუთრებული სასარგებლო ეფექტი რეულაციური ტაქიკარდიის მოხსნაში მდგომარეობს, რაც ხშირად ეითარდება პირდაპირი მოქმედების ვაზოდილატატორების გამოყენების შედეგად. გულის უკმარისობის შემთხვევაში ბეგა-ბლოკატორები ამცირებენ ლევალობის სისძირეს, ამიტომ ამ პოპულაციაში ჰიპერტენზიის მკურნალობისას მათ ენიჭებათ უპირატესობა (იხ. თავი 13).

მოქმედების მექანიზმი და ალბილი

ჰიპერტენზიის მკურნალობისას პროპრანოლოლის, როგორც ეფექტურობა, ასევე ტოქსიკურობა მის მიერ ბევრად აღწერული რეცეპტორების არასელექციური ბლოკირების უნარით არის განპირობებული. ძირითადად, პროპრანოლოლი არტერიულ წნევას აქვეითებს გულის წუთმოცულობის შემცირების ხარჯზე. სხვა ბეტა-ბლოკატორები გულის წუთმოცულობასა და სისხლძარღვითა პერიფერულ რეზისტენტობას სხვადასხვა ხარისხით ამცირებენ, კარდიოსელექტურობისა და ნაწილობრივი ავონისტური მოქმედების უნარის მიხედვით.

მიწვეულია, რომ თავის გვინის, თირკმლებისა და პერიფერული აღრენერგული ნერიონების ბეტა აღრენორეცეპტორების ბლოკადა გარკვეულ როლს ასრულებს ბეტა-ბლოკატორების ანტიჰიპერტენზული ეფექტურობაში. მიუხედავად საკმაოდ მტკიცებულებებისა, თავის გვინი არ წარმოადგენს ჰიპოტენზიური მოქმედების პირველად აღფიქსირებულ პემატოენციფაური ბარიერის ძირითად გადამკვეთი ზოგადი ბეტა-ბლოკატორი (მაგ., ნადოლოლი, აღწერილია ქვემოთ). ეფექტური ანტიჰიპერტენზული საშუალებაა.

პროპრანოლოლი აინჰიბირებს რენინის, კატექოლამინების სტიმულირებით (ბეტა-რეცეპტორების აგზნებით) განპირობებული, წარმოქმნას, ამიტომ პროპრანოლოლის ანტიჰიპერტენზული ეფექტი ნაწილობრივ რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის დათრეფიანობა არის დამოკიდებული. პროპრანოლოლი განსაკუთრებით ეფექტურია პლამური რენინის მაღალი აქტივობით მიმდინარე ჰიპერტენზიის დროს, თუმცა რენინის ნორმალური ან დაბალი აქტივობის პირობებში იგი ასევე ამცირებს არტერიულ წნევას. საერთაშორისო, ბეტა-ბლოკატორები მოქმედებენ აგრეთვე პერიფერულ პრესინაფურ ბეტა-აღრენორეცეპტორებზე და ამცირებენ ეაზოკონსტრიქტული სიმპატიკური სერვის აქტივობას.

მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის დროს პროპრანოლოლი მნიშვნელოვნად აქვეითებს არტერიულ წნევას, გამოსაგული პოსტურული ჰიპოტენზიის გარეშე.

ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

იხ. ცხრილი 11-1. პროპრანოლოლის ბეტა-ბლოკატორული ეფექტების მაქსიმუმები მოსვენების მდგომარეობაში ბრადიკარდია და ვარჯიშის დროს გულისცემის გაიშვითობა. პროპრანოლოლის დოზის მერჩევის პროცესი ამ რეაქციების შეფასების მიხედვით ხორციელდება. პროპრანოლოლი შეიძლება მიღებულ იქნას დღეში ერთხელ ან ორჯერ, ხელმისაწვდომია აგრეთვე მისი სწრაფ გამონთავისუფლებადი პრეპარატებიც.

ტოქსიკურობა

პროპრანოლოლის პერიფერული ტოქსიკურობა გულის, სისხლძარღვების ან ბრონქების ბეტა-რეცეპტორების ბლოკადით არის განპირობებული, რაც ლეგალურად მე-10 თავშია აღწერილი. ეს ბეტა-ბლოკატორული მოქმედებით განპირობებული გვერდითი ეფექტები უფრო სშირად ელსდება ბრადიკარდიის ან გულის გამტარებლობის დარღვევის, ასომის, სისხლძარღვითა პერიფერული უკმარისობისა და დიაბეტის დროს.

ხანგრძლივი, რეგულარული გამოყენების შემდეგ პროპრანოლოლის მიღების უეცარი შეწყვეტისას მაღალია მოხსნის სინდრომის განვითარების რისკი, რომლის სიმპტომებია სერეული აგზნებადობა, გაჭიკარდია, სტენოკარდიის ინტენსიუობის გაზრდა, ან არტერიული წნევის მომატება. რამდენიმე პაციენტში აღწერილია მთავარდის ინფარქტიც. მიუხედავად იმისა, რომ ამ გართულების სიხშირე დაბალია, დაუშვებელია პროპრანოლოლის მიღების უეცარი შეწყვეტა. მოხსნის სინდრომი შესაძლოა განპირობებული იყოს ბეტა-აღრენო-

რეცეპტორების ან რაოდენობის (up-regulation) ან მგრძნობელობის (სუპერსენსიტივობა) გაზრდით.

ბეტა აღრენორეცეპტორების სხვა მავლობრივი საშუალებები

მრავალი ბეტა-ბლოკატორი იქნა კლასიკურად გამოცდილი, რომელთა უმრავლესობაც ეფექტურად აქვეითებს არტერიულ წნევას. ზოგიერთ ამ პრეპარატს პროპრანოლოლისგან განსხვავებული ფარმაკოლოგიური თვისებები ახასიათებთ, რაც შესაძლოა უფრო მეტი თერაპიული სარგებლის მომგანი იყოს ზოგიერთ კლასიკურ სიტუაციაში.

მეტოპროლოლი

მეტოპროლოლი და პროპრანოლოლი თითქმის ერთნაირი სიძლიერით აინჰიბირებენ გულის ბეტა-აღრენორეცეპტორებს, ბეტა რეცეპტორებზე ჰემოქმედების მიხედვით კი განსხვავდებიან. კერძოდ მეტოპროლოლი პროპრანოლოლზე 50-100-ჯერ უფრო სუსტია. პრეპარატის შედარებითი კარდიოსელექტურობის გამო, ჰიპერტენზიის მკურნალობისას ასომის, დიაბეტის, ან პერიფერულ სისხლძარღვითა დაავადებების მქონე პაციენტების შემთხვევაში, მეტოპროლოლის ენიჭება უპირატესობა. ასომით დაავადებულ პაციენტთა მცირე ჯგუფში მეტოპროლოლის კვლევის დადგენილ იქნა, რომ იგი, პროპრანოლოლით შედარებით ნაკლებად იწვევს ბრონქოკონსტრიქციას (კვლევის დროს ორივე პრეპარატის ბეტა-აღრენორეცეპტორების მაინჰიბირებელი ექვეივალენტური დოზები გამოყენებულა). თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ კარდიოსელექტურობა არ არის აბსოლუტური ფენომენი, ამიტომ მეტოპროლოლით მკურნალობის ფონზე ასომის სიმპტომების გამწვავება არ არის გამოირიცხული. იხ. ცხრილი 11-1.

ნადოლოლი, კარტეოლოლი, აგენოლოლი, ბეტაქსოლოლი და ბისოპროლოლი

ბეტა აღრენორეცეპტორების არასელექციური ანტაგონისტები ნადოლოლი და კარტეოლოლი, აგრეთვე ბეტა-სელექტური ბლოკატორი აგენოლოლი არ ექვემდებარებიან მნიშვნელოვან შეტაბოლიზმს, ამიტომ მეტწილად მარდიან ერთად უცვლელი სახით გამოიყოფიან. ბეტა-სელექტური ბლოკატორები – ბეტაქსოლოლი და ბისოპროლოლი, ძირითადად ლეიძში შეტაბოლიზდებიან, თუმცა ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებთ, რის გამოც შესაძლებელია მათი დღეში ერთხელ დანიშვნა. საწყისი წვეული სადღეამისო დოზებია: ნადოლოლის – 40 მგ/დ, აგენოლოლის – 50 მგ/დ, კარტეოლოლის – 25 მგ/დ, ბეტაქსოლოლის – 10 მგ/დ და ბისოპროლოლის – 5 მგ/დ. სასურველ თერაპიულ ეფექტამდე დოზის თანდათანობითი, საფეხურებრივი გაზრდა 4-5 დღიანი ინტერვალებით ხორციელდება, თირკმლების ფუნქციის დაქვეითებისას ადექვატურად მცირდება ნადოლოლის, კარტეოლოლისა და აგენოლოლის დოზებიც. დადგენილია, რომ ცხიმში უფრო მეტად ხსნად სხვა ბეტა-ბლოკატორებთან შედარებით, აგენოლოლი ყველაზე ნაკლებად იწვევს ცენტრალური სერეული სისტემის მხრივ ეფექტებს.

პინდოლოლი, აცებუტოლოლი და პენბუტოლოლი

ბეტა რეცეპტორების ნაწილობრივ ავონისტებს პინდოლოლს, აცებუტოლოლს და პენბუტოლოლს გარკვეული მონაგონი სიმპატიკური აქტივობა ახასიათებთ. ისინი აქვეითებენ არტერიულ წნევას სისხლძარღვითა რეზისტენტობის შემცირებით და სხვა ბეტა-ბლოკატორებთან შედარებით უფრო

ნაკლებად ამცირებენ გულის წუთმოცულობას ან გულისცემის სიხშირეს, რაც საფარავლოდ ბეგა-ადრენორეცეპტორებზე უფრო მეტად აგონისტური, ვიდრე ანტაგონისტური გეგაულენით არის განპირობებული. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ბრადიარითმიის ან პერიფერული სისხლძარღვების დაავადების მქონე პაციენტებისთვის. პინდოლოლის საწყისი დღიური დოზაა 10 მგ, აცეზტოლოლისა 400 მგ, ხოლო პენბუტოლოლის კი 20 მგ.

ლაბეგალოლი და კარვედილოლი

ლაბეგალოლი ოთხი იზომერის რაყეული ნარევი (მას ორი ასიმეტრული ცენტრი გააჩნია). ამ იზომერებიდან ორი – (S,S)- და (R,S)-იზომერები – შედარებით არააქტიურია, მესამე – (S,R) – ძლიერი ალფა-ბლოკატორია, ხოლო ბოლო, (R,R)- კი ძლიერი ბეტა-ბლოკატორი. ბეტა-ბლოკატორის თვისებების მქონე იზომერს გააჩნია სელექციური ბეტა-აგონისტური და არასელექციური ბეტა-ანტაგონისტური მოქმედება. ორალური დოზირების შემდეგ ლაბეგალოლის ბეტა- : ალფა-ანტაგონიზმის ფარდობაა 3 : 1. არტერიული წნევა ქვეითდება სისტემური ვასკულური რეზისტენტობის, გულისცემის სიხშირისა და გულის წუთმოცულობის მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე. ლაბეგალოლი გამოიყენება ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ ფეოქრომოციტომის და ჰიპერტონული გადაუდებელი მდგომარეობებისას, მისი კომბინირებული ალფა- და ბეტა-ბლოკატორული მოქმედებების გამო. ლაბეგალოლის ორალური სადღეღამისო დოზა 200 – 2400 მგ-ის ფარგლებში მერყეობს. ჰიპერტენზული გადაუდებელი მდგომარეობების სამკურნალოდ ლაბეგალოლის ინტრავენური ბოლუს-ინექცია ინიშნება, ღოზით 20-80 მგ.

კარვედილოლი, ლაბეგალოლის მსგავსად, რაყეული ნარევის სახით გამოიყენება. მისი S(-) იზომერი არასელექციური ბეტა-ბლოკატორია, ორივე იზომერს კი (როგორც S(-), ისე R(+)) თითქმის თანაბარი ალფა-ბლოკატორული ძალა ახასიათებთ. იზომერები სტერეოსელექციურად მეტაბოლიზდებიან ღვიძლში, და შესაბამისად განსხვავებული ნახევარდაშლის პერიოდები გააჩნიათ. მისი საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდი 7-10 საათია. კარვედილოლის საწყისი, ჰიპერტენზიის სამკურნალო ჩვეული დოზაა 6.25 მგ ორჯერ დღეში.

ესმოლოლი

ბეტა-სელექციური ბლოკატორი ესმოლოლი ადვილად მეტაბოლიზდება ერთიორციტების ესთერაზების მიერ ჰიდროლიზის გზით. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი ხანმოკლეა (9-10 წუთი) და მისი ორგანიზმში შეყვანა ხდება უწყვეტი ინტრავენური ინფუზიის სახით. ჩვეულებრივ ესმოლოლის შეყვანა ღამთვეური დოზით (0.5 – 1 მგ/კგ) იწყება, რასაც მოხდეს უწყვეტი ინფუზია. ინფუზიის საწყისი სიჩქარეა 50-150 მკგ/კგ/წთ, სახურველი თერაპიული ეფექტის მიღწევამდე დოზა იზრდება ყოველ 5 წუთში, მაქსიმუმ 300 მკგ/კგ/წთ-მდე. ესმოლოლი გამოიყენება ინტრაოპერაციული და პოსტოპერაციული ჰიპერტენზიის მართვისთვის და ზოგჯერ, ჰიპერტონული გადაუდებელი მდგომარეობებისას, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, როდესაც ჰიპერტენზია დაკავშირებულია ტაქიკარდიასთან.

პრაზოზინი და სხვა ალფა-ადრენოლოკატორები

მოქმედების მექანიზმი და ადგილი

პრაზოზინის, გერაზოზინისა და დოქსაზოზინის ანგიოპერტენზული ეფექტი ძირითად არტერიოლებისა და ვენულების ალფა-რეცეპტორების სელექციური ბლოკადით არის

განპირობებული. არასელექციურ ალფა-ანტაგონისტებთან (მაგ. ფენტოლამინი) შედარებით, არტერიული წნევის შემცირებისას ისინი ნაკლებად იწვევენ რეფლექსურ ტაქიკარდიას. ალფა-რეცეპტორების სელექციურობის გამო, ნორეპინეფრინის გამოყოფის უკუკავშირის პრინციპით რეგულაცია (პრესინაფური ალფა-რეცეპტორებით განპირობებული) არ ირღვევა (იხ. თავი 6); მისგან განსხვავებით, ფენტოლამინი აბლოკირებს როგორც პრესინაფურ, ისე პოსტსინაფურ ალფა-რეცეპტორებს, რაც იწვევს სიმპათიკური ნეირონების რეფლექსურ აქტივაციას და ნეიროგენისიტიკის გამოთავისუფლებას. ეს კი თავის მხრივ ბეტა-ადრენორეცეპტორების სტიმულაციასა და შესაბამისად, ძლიერ კარდიალ-ქსელარაციას განაპირობებს.

ალფა-ბლოკატორები იწვევენ როგორც რეზისტენტული, ასევე მოცულობითი სისხლძარღვების გაფართოვებას და შესაბამისად არტერიული წნევის დაქვეითებას. როგორც მოსლოდნელია, სისხლის წნევა უფრო მეტად მცირდება ფეხზე დგომისას, ვიდრე მწოლიარე მდგომარეობაში. ამ მედიკამენტების შარდმდენების გარეშე გამოყენებისას ადვილი აქვს მარილისა და წყლის შეკავება. ეს პრეპარატები უფრო ეფექტურია სხვა სამუალებთან, მაგ., ბეტა-ბლოკატორებთან და შარდმდენებთან, კომბინაციაში.

ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

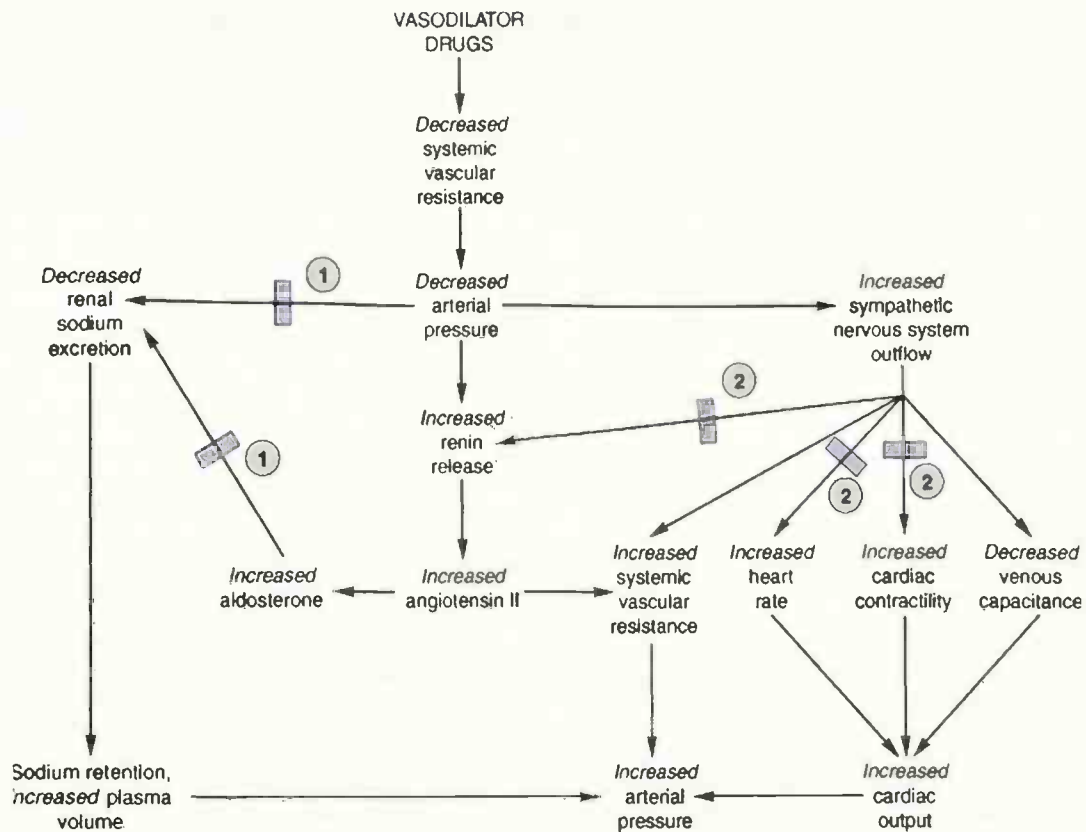
პრაზოზინის ფარმაკოკინეტიკური თვისებები მოცემულია ცხრილში 11-1. გერაზოზინი ასევე გაძლიერებულად მეტაბოლიზდება. მაგრამ მცირედ ექვემდებარება პირველი გადის მეტაბოლიზმს და გააჩნია 12 სთ-იანი ნახევარდაშლის პერიოდი. დოქსაზოზინის საშუალო ბიომეწიკვლობა ახასიათებს და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 22 სთ-ია.

გერაზოზინი ხშირად ინიშნება დღეში ორჯერ, სადღეღამისო დოზით 5-20 მგ. დოქსაზოზინი ჩვეულებრივ ინიშნება დღეში ერთხელ, საწყისი სადღეღამისო დოზით 1 მგ. საჭიროების შემთხვევაში დოზის გაზრდით 4მგ-მდე დღეში ან უფრო მეტად. ალფა-ბლოკატორებით ხანგრძლივი მკურნალობისას აღინიშნება უმნიშვნელო პოსტურული ჰიპოტენზია, თუმცა პირველი დოზების მიღების შემდეგ ზოგიერთი პაციენტი მალევე უნეოთარდება ფეხზე დგომის დროს წნევის უეცარი დაწევა. ამ მიზეზის გამო პირველი დოზა უნდა იყოს დაბალი და მალე ბუღ უნდა იქნას ძილის წინ. თუმცა უცნობია პირველი დოზის ამ ფენომენის მექანიზმი, იგი უფრო ხშირად ვლინდება მარილისა და წყლის დეფიციტის მქონე პაციენტებში.

პირველი დოზის ფენომენის გარდა ალფა-ბლოკატორების გოქსიკურობა იშვიათად ვლინდება და მსუბუქია. ესენია თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი და მოთენიილობა. ზოგიერთი პაციენტი აღინიშნება დადებითი ტესტი მრავლი ანგიონუკლარული ფაქტორზე პრაზოზინით მკურნალობის პერიოდში, მაგრამ ეს არ არის დაკავშირებული რეკომენდებული პოტენციისა. ალფა-ბლოკატორები უარყოფითად არ მოქმედებენ პლაზმის ლიპიდურ სექტორზე, პირიქით, ამ მხრივ ზოგჯერ სასარგებლო ეფექტიც კი ახასიათებთ, თუმცა მათი ეს მოქმედება არ აუმჯობესებს კლინიკურ გამოსავალს.

ალფა-ადრენორეცეპტორის მაბლოკირებელი სხვა საშუალებები

არასელექციური პრეპარატები, ფენტოლამინი და ფენოქსიბენზამინი, გამოიყენება ფეოქრომოციტომისა და კატექოლამინების ჭარბ გამოყოფასთან დაკავშირებული სხვა კლინიკური სიტუაციების დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში (მაგ. ფენტოლამინის კომბინაცია პროპრანოლოლთან კლონიდინის მოხსნის სინდრომის სამკურნალოდ, ადწრილია ბემით). მათი ფარმაკოლოგია განხილულია მე-10 თავში.



სურათი 11-4.

ვაზოდilatატორებით განპირობებული საკომპენსაციო რეაქციები; ბეტა ადრენობლოკატორებთან და შარდმდენებთან კომბინირებული მკურნალობის საფუძვლები. 1-ლი ეფექტის ბლოკირება ხდება შარდმდენებით. მე-2 ეფექტისა კი ბეტა ადრენობლოკატორებით

ვაზოდilatატორები

მოქმედების მექანიზმი და ლოკალიზაცია

მელიკამენტთა ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ორალური ვაზოდilatატორები – ჰიდრალაზინი და მინოქსიდილი, რომლებიც ამბულატორიულ პირობებში ჰიპერტენზიის ხანგრძლივ მკურნალობისთვის გამოიყენებიან; ჰიპერტენზული გადაუღებელი მდგომარეობების სამკურნალოდ მოწოდებული პერიფერიული ვაზოდilatატორები – ნიტროპრუსიდი, დიზოქსიდი და ფენოლდოპამი; აგრეთვე, ორივე სიტუაციისთვის ხელსაყრელი (მწვავე და ქრონიკული ჰიპერტენზული მდგომარეობების) კალციუმის არხების ბლოკატორები.

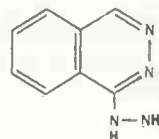
ვაზოდilatატორები ზოგადად მე-12 თავშია განხილული. ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ გამოყენებული ყველა ვაზოდilatატორი აღწერს არტერიოლების გლუვ კუნთებს, რის შედეგადაც აქვითებს სისხლძარღვთა სისტემურ წინააღმდეგობას. ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი ეფენებსაც აფართოვებს, არტერიული რეზისტენტობის შემცირებისა და საშუალო არტერიული წნევის დაქვეითებით განპირობებულ საკომპენსაციო რეაქციებში ბარორეცეპტორები და სიმპათიკური ნერვული სისტემა არიან პასუხისმგებელი (სურათი 11-4). ისევე როგორც რენინი, ანგიოტენზინი და ალდოსტერონი, რამდენადაც სიმპათიკური რეფლექსები ინტაქტურია, ვაზოდilatატორ-

ები მკურნალობა არ იწვევს ორიოსტატურ ჰიპოტენზიას ან სქესობრივ დისფუნქციას.

გულ-სისხლძარღვთა მხრივ კომპენსატორული რეაქციების დამორგუწეულ, სხვა ანგიოპერტენზულ პელიკამენტებთან ერთად გამოყენებისას იმრდება ვაზოდilatატორების ეფექტურობა (იხ. ჰიპერტენზიის მკურნალობაში მონოთერაპია პოლიფარმაციის წინააღმდეგ).

ჰიდრალაზინი

ჰიდრალაზინის ნაწარმი ჰიდრალაზინი მხოლოდ არტერიოლებს აფართოვებს. მრავალი წელია, რაც იგი ხელმისაწვდომია, თუმცა ითავდაპირველად ვარაუდობდნენ, რომ მისი ეფექტურობა დაბალია, რადგან ჰიდრალაზინის ანგიოპერტენზული ეფექტის მიმართ სწრაფად ვითარდება ტაქსილაქსია. ამჟამად, დადგენილია ჰიდრალაზინით კომბინირებული მკურნალობის უპირატესობა და შესაძლებელია მისი უფრო ეფექტურად გამოყენება, განსაკუთრებით მძიმე ჰიპერტენზიის დროს.



ჰიდრალაზინი

პიპერტენზიის მკურნალობაში მონოთერაპია, პოლიფარმაციის წინააღმდეგ

პიპერტენზიის მკურნალობისას მონოთერაპიის (მკურნალობა მხოლოდ ერთი პრეპარატით) უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ საეარაულო პაციენტის მხრივ დადებითი შედეგი იქნება უფრო უკეთესი, ხარჯო-ეფექტური და ზოგ შემთხვევაში ნაკლები გვერდითი ეფექტებით. თუმცა, პიპერტენზიულ პაციენტთა უმრავლესობას ესაჭიროება ორი ან მეტი საშუალება, რომელთაგან თითოეული მოქმედებს განსხვავებული მექანიზმით (პოლითერაპია). პოლითერაპიის გამოყენების ძირითადი მიზეზად გვევლინება ის გარემოება, რომ სისხლის წნევის ნორმალიზებისათვის თითოეული პრეპარატი მოქმედებს განსხვავებულ კომპენსატორულ რეგულატორულ მექანიზმებზე (იხ. სურათი 6-7 და 11-1).

მაგ., ჰიდრალაზინის აღქეცადური ღოზა იწვევს სისხლძარღვების პერიფერული წინააღმდეგობის მნიშვნელოვან შემცირებას. დასაწყისში ადგილი აქვს საშუალო არტერიული წნევის დაქვეითებას, რის შედეგადაც ირთება კომპენსატორული რეაქცია, რაც იწვევს გაქიკარდიას, აგრეთვე მარლისა და წყლის შეკავებას (იხ. სურათი 11-4). ამ საკომპენსაციო რეაქციის შედეგად იზრდება გულის წუთმოცულობა და თითქმის მთლიანად ნიველირდება ჰიდრალაზინის ეფექტი. მკურნალობაში ბეგა-აღრენობლოკატორის ჩართვა ხელს უშლის გაქიკარდიის განვითარებას; მარდმდენის დამატება კი (მაგ., ჰიდროქლოთიადიდის) ხელს უშლის მარლისა და წყლის შეკავებას. საბოლოოდ, სამივე პრეპარატი ზრდის გულისსხლძარღვთა სისტემის მგრძნობელობას მათი მოქმედების მიმართ. ამრიგად, ერთი მარეგულირებელი მექანიზმის ნაწი-

ლობრივი დარღვევა (გულზე სიმპათიკური ნერვის გაფლენა) იწვევს სხვა მექანიზმების დარღვევით (პერიფერულ სისხლძარღვთა წინააღმდეგობა) განპირობებული ანგიოპერტენზიული ეფექტის გაზრდას. საბოლოოდ, ზოგიერთი გარემოების დროს, ნორმალური კომპენსატორული რეაქციები ანგიოპერტენზიული საშუალებების გოქიკურობას განაპირობებენ, ამიტომ გოქიკური ეფექტების თავიდან აცილების მიზნით მეორე ჯგუფის პრეპარატის გამოყენებას მიმართავენ. ჰიდრალაზინის შემთხვევაში, კომპენსატორულმა გაქიკარდიამ და გულის წუთმოცულობის გაზრდამ, კორონარული ათეროსკლეროზის მქონე პაციენტებში, შესაძლოა გამოიწვიოს სტენოკარდია. მრავალ პაციენტში, ბეგა-ბლოკატორისა და მარდმდენის დამატება ხელს შეუშლის ამ ეფექტის განვითარებას.

არტერიული პიპერტენზიის მკურნალობის დროს ერთი პრეპარატის უეფექტობის შემთხვევაში მკურნალობის რეჟიმს სხვა ჯგუფის პრეპარატი ემატება, რომელსაც მოქმედების და გოქიკურობის სხვა მექანიზმები გააჩნია. არაადექვატური საპასუხო რეაქციის შემთხვევაში მკურნალობის რეჟიმში შესაძლოა პრეპარატი ერთი (მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ ცნობილია, რომ წნევის ნორმალიზება შესაძლებელია). ეაზოდილაგატორები ჰიდრალაზინი და მინოქსიდილი მონოთერაპიის დროს ყველაზე ნაკლები ეფექტურობით ხასიათდებიან. სხვა ეაზოდილაგატორები, მაგ., კალციუმის არხების ბლოკატორები, არტერიულ წნევას იგივე მექანიზმით აქეითივენ, თუმცა ნაკლებად იწვევენ გამოხატულ კომპენსატორულ რეაქციებს, რისი მიზეზიც ბოლომდე არ არის შესწავლილი.

ფარმაკოკინეტიკა და ღოზირება

ჰიდრალაზინი კარგად შეიწოვება, თუმცა ღვიძლში პირველი გაყლის გამო სწრაფად მეგაბოლიზდება, რის გამოც მისი ბიომეწვევადობა დაბალია (დაახლოებით 25%) და ეარიბულურიც. იგი ნაწილობრივ ექვემდებარება აცეტილაციებს, რომლის სიქარეც პოპულაციებში ბიომეწვევადობა განაწილებული (იხ. თავი 4), ამიტომ პრეპარატის ერთიდაიგივე ღოზით მიღებისას სწრაფ აცეტილატორებს, ნელ აცეტილატორებთან შედარებით, პრესისტემური მეგაბოლიზმის უფრო მაღალი უნარი, დაბალი ბიომეწვევადობა და ნაკლები ანგიოპერტენზიული ეფექტი ახასიათებთ. ჰიდრალაზინის ნახევარდაშლის პერიოდი 15-დან 3 სთ-მდე მერყეობს, თუმცა მისი სისხლძარღვოვანი ეფექტები გაცილებით ხანგრძლივია და სისხლში მის კონცენტრაციას არ შეესაბამება, რაც საეარაულოდ, სისხლძარღვოვან ქსოვილებთან მისი მჭიდროდ შეკავშირების უნარით არის განპირობებული.

ჩვეული სადღეღამისო ღოზა მერყეობს 40 მგ-დან 200 მგ-მდე. უფრო მაღალი ღოზით გამოყენებისას ჩნდება წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომის განვითარების მცირე ალბათობა, რაც შექმდე ნაწილშია განხილული. თუმცა, მაღალი ღოზებით პრეპარატი ძლიერ ეაზოდილაგაციას განაპირობებს, რაც შესაძლოა არც კი იყოს საჭირო. სადღეღამისო ღოზის ორ ან სამ მიღებაზე გაყოფა არტერიული წნევის „ხავერდოვანი“ კონტროლის საშუალებას იძლევა.

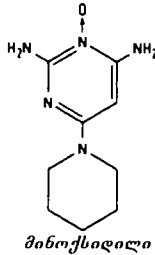
გოქიკურობა

ჰიდრალაზინის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია თავისი გაცილებით, გულისრევა, უმადობა, გულის ურიალი, ოქლინობა და წამოხუცების შეგრძნება. გულის იმეშიური დაავადების დროს პრეპარატი განპირობებული რეულექსური გაქიკარდია და სიმპათიკური სტიმულაცია სტენოკარდიის შეგეის ან იმეშიური არითმიის მაპროვოცირებული ფაქტორებია. 400 მგ, ან მეტი, სადღეღამისო ღოზით გამოყენებისას 10-20%-ით იზრდება წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომის განვითარების ალბათობის სიშირე, განსაკუთრებით ნელ აცეტილატორებში. სინდრომს ახასიათებს ართრალგია, მიაღვია, გამონაყარი კანზე და ცხელება. სინდრომი არ არის დაკავშირებული თირქელების დაზიანებასთან და ჰიდრალაზინის მიღების შეწყვეტის შემდეგ შექმდეად ხასიათის აგარებს. სხვა სერიოზულ, მაგრამ იშვიათ გვერდით ეფექტებს ეკუთვნის პერიფერული ნეიროპათია და წამლისმიერი ცხელება.

მინოქსიდილი

მინოქსიდილი ძალიან ეფექტური, ორალურად აქტიური ეაზოდილაგატორია. მინოქსიდილის აქტიური მეგაბოლიტი მინოქსიდილის სულფატი, ზრდის კალციუმის შემზრანულ განვლადობას გლეე კუნთში. მისი ეს მოქმედება შემზრანისა და მისი მოსვენების პოტენციალის სტაბილიზაციას განაპირობებს, რითაც ხელს უშლის გლევი კუნთის შეკუმშვას.

ჰიდრალაზის მსგავსად, მინოქსიდილიც მხოლოდ არტერიოლებს აფართოვებს. ჰიდრალაზის მაქსიმალური დოზით მკურნალობის უეფექტობის შემთხვევაში შესაძლებელია ჰიდრალაზის ჩანაცვლება მინოქსიდილით, ამ უკანასკნელის მნიშვნელოვნად გამოხატული ანგიოპერტენზული ეფექტის გამო. რეკომენდებულია მინოქსიდილის დანიშვნა თირკმელების უკმარისობისა და ჰიდრალაზისით მკურნალობის მიმართ ტოლერანტული მძიმე ჰიპერტენზიის შემთხვევებში.



ფარმაცოკინეტიკა და დოზირება

მინოქსიდილის ფარმაცოკინეტიკური პარამეტრები მოცემულია ცხრილში 11-1. მინოქსიდილის ჰიდრალაზისზე შეგადახსიათებს სიმპატიკური ნერვული სისტემის რეგულაციური სტიმულირება, აგრეთვე ნაგრუშისა და წელის შეკლება, ამიტომ რეკომენდებულია მინოქსიდილის გამოყენება ბეგადრენობლოკატორთან ან მარეკოვან მარდმდენთან კომბინაციაში.

გოქსიკურობა

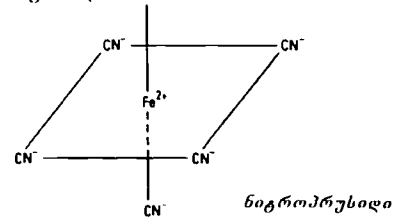
ბეგადრენობლოკატორისა და მარდმდენის არააღქცატური დოზის შერწყმისას აღვლი აქვს ტაქიკარდიას, გულის ფრიალის, სტენოკარდიას და შეშუპებას. შედარებით ხშირია თავის ტკივილი, ოფლიანობა და პირსუბთი. რაც განსაკუთრებით პრობლემურია ქალებში. მინოქსიდილის მაგალითზე შეიძლება ვისჯელოთ, თუ ერთ შემთხვევაში გოქსიკურად აღიარებული ეფექტი როგორ შეიძლება მეორე შემთხვევისათვის იყოს სამკურნალო: მინოქსიდილი გამოიყენება მულოგ ადამიანებში თმის ცვენის საწინააღმდეგო ადგილობრივი პრეპარატის სახით (სახელწოდებით როგანი) თმის ზრდის სტიმულირების მიზნით.

ნაბრეშის ნიტროპრუსიდი

ნაბრეშის ნიტროპრუსიდი ძალიან ძლიერი პარენტული ეპოლილაგატორია. იგი ჰიპერტენზული გადაუღებელი მდგომარეობებისა და გულის მძიმე უკმარისობის სამკურნალოდ გამოიყენება. ნიტროპრუსიდი აფართოვებს როგორც არტერიულ, ისე ვენურ სისხლძარღვებს და იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენტობისა და გულისაკენ ვენური დაბრუნების შემცირებას. მისი მოქმედების მექანიზმი უკავშირდება ფერმენტ გუანილილ ციკლაზას ან უშუალო, ან კი აზოტის მონოქსიდის გამონადავისუფლების შემდგომ გააქტივებას. ფერმენტ გუანილილ ციკლაზას აქტივობის მომატების შედეგად იზრდება უკრედშიდა cGMP რაოდენობა, რაც სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის მოდუნებას განაპირობებს (იხ. სურათი 12-2).

გულის უკმარისობის გარეშე ნაბრეშის ნიტროპრუსიდი იწვევს სისხლძარღვთა რეზისტენტობის შემცირებას და შედეგად, არტერიული წნევის დაქვეითებას, ხოლო გულის წუთმო-

ცულობაზე ან არ მოქმედებს ან უმნიშვნელოდ ამცირებს. გულის უკმარისობისა და დაბალი წუთმოცულობის პირობებში, პოსტდაგეირთის შემცირების გამო, აღვლი აქვს გულის წუთმოცულობის გაზრდას.



ფარმაცოკინეტიკა და დოზირება

ნიტროპრუსიდი ციანიდური ჯგუფთან და ნიტროზო ნაშთთან რკისის კომპლექსურ ნაერთს წარმოადგენს. ის ერთირობითი უკუმიტაცება, სადაც სწრაფად შეგებოლიშდება და ციანიდის ანთავისუფლებს. გოგირდის დონორის არსებობის პირობებში, ციანიდი შეგებოლიშდება მიტოქონდრიული ფერმენტის -როდანიზას მიერ და ნაკლებად გოქსიკურ შეგებოლიშს. თიოციანატს წარმოქმნის. თიოციანატი უკრედგარეთა სითხეში ნაწილდება და თირკმელების მეშვეობით ნელა ელამინირდება.

ნიტროპრუსიდი სწრაფად აქვეითებს არტერიულ წნევას. ორგანიზმში იგი ისტრავენური ინფუზიის სახით შეიყვანება. მისი ეფექტი ქრება ინფუზიის შეწყვეტიდან 1-10 წუთში. ნიტროპრუსიდის წყალხსნარი მტრძნობიარეა სინათლის მიმართ, ამიტომ აუცილებელია ხსნარის დამზადება უშუალოდ მოხმარების წინ. ჭერვლის გაუმჟვირვალე აღუმისის თხელი ფირფიცის (ფოლგის) დაფარვით. საინფუზიო ხსნარი რამოდენიმე საათში ერთხელ უნდა შეიყვანოს. დოზირება იწვება 0.5 მკ/კგ/წუთით და საჭიროების მიხედვით, დასამეხება მისი გაზრდა 10 მკ/კგ/წუთ-მდე. 1 საათზე მეტი ხანგრძლივობის შემთხვევაში ინფუზიის უფრო მაღალი სიქარე ზრდის გოქსიკურობის რისკს. მისი მაღალი ეფექტურობისა და მოქმედების სწრაფი დახაწვისის გამო, პრეპარატის ორგანიზმში შეყვანა საინფუზიო ტუმბოთი ხორციელდება. არტერიული წნევის მუდმივი მონიტორინგით, რეგისტრაციის ისტრაატკერიული აღრისხვის მეთოდით.

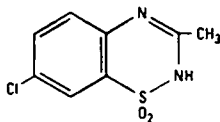
გოქსიკურობა

არტერიული წნევის ძლიერი დაქვეითების გარდა, ყველაზე სერიოზული გოქსიკურობა ციანიდის დაგროვებასთანაა არის დაკავშირებული: ციანიდის დაგროვების შედეგად ვითარდება ვითარდება შეგებოლური აციდოზი, არითმია, მძიმე ჰიპოტენზია და სიკვდილი. რამოდენიმე შემთხვევაში დაფიქსირებულია ნიტროპრუსიდის დაბალი დოზით განპირობებული გოქსიკურობა, რაც ციანიდის შეგებოლიშმის დეფექტზე მიუთითებს. გოგირდის დონორი, ნაბრეშის თიოქსულფატი ხელს უწყობს ციანიდის შეგებოლიშმს, ჰიდროქსიკობალამონი კი უკავშირდება ციანიდს და წარმოქმნის არაგოქსიკურ ციანოკობალამონს, ამიტომ ორივე პრეპარატი რეკომენდებულია ციანიდით მოწამელის პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის. ხანგრძლივი გამოყენებისას (ჩვეულებრივ, რამოდენიმე დღეში) შესაძლებელია ორგანიზმში თიოციანატის დაგროვება, განსაკუთრებით თირკმელების უკმარისობის შემთხვევაში, რადგან ირღვევა თიოციანატის ექსკრეციის ნორმალური სიქარე. თიოციანატის გოქსიკურობა ელინდება სისხსკით, დეზორენგაციით, ფსიქოზით, კენიების სპაზმითა და კრუნჩხვით. დიაგნოზი დასტურდება მრავალი თიოციანატის

10 მგ/ლ-ზე უფრო მაღალი კონცენტრაციით აღმოჩენის შემთხვევაში. იშვიათად, ადგილი აქვს დაყოვნებულ ჰიპოთირეოზს, რის მიზეზადაც ფარისებრი ჯირკვლის მიერ იოდის მოხმარებაზე თითოვანაგის მაინჰიბირებელი მოქმედება გვექმნება. ნიგროპრუსიდის ინფუზიის დროს შეიძლება გლობინემიის შემთხვევებიც არის აღწერილი.

ლიაზოქსიდი

ლიაზოქსიდი ეფექტური და შედარებით ხანგრძლივი პარენტული არტერიული ეაზოდილაგატორია, რომელიც იშვიათად, ჰიპერტონული გადაუდებელი მდგომარეობების სამკურნალოდ გამოიყენება. ლიაზოქსიდის ინექცია სისხლძარღვთა საერთო პერიფერიული რეზისტენტობისა და საშუალო არტერიული წნევის სწრაფ დაქვეითებას განაპირობებს, რაც მნიშვნელოვან ტაქიკარდიასა და გულის წუმოცულობის გაზრდასთან არის დაკავშირებული. მისი გლუვი კუნთების მომადუნებელი მოქმედების მექანიზმი კალიუმის არხების გახსნასა და მოსვენების შემზრანული პოტენციალის სტაბილიზაციაში მდგომარეობს.



ლიაზოქსიდი

ფარმაკოკინეტიკა და ღოზირება

ქიმიურად ლიაზოქსიდი თიაზიდური შარდმდენების მსგავსია, თუმცა დიურეზული მოქმედება მას არ ახასიათებს. ის კარგად უკავშირდება შრატის ალბუმინსა და სისხლძარღვოვან ქსოვილებს. ლიაზოქსიდი ნაწილობრივ მეტაბოლიზდება, დარჩენილი ნაწილი კი უცვლელი სახით გამოიყოფა; მისი მეტაბოლიზმის გზები კარგად შესწავლილი არ არის. ლიაზოქსიდის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 24 საათია, მაგრამ მისი ჰიპოტენზიული ეფექტისა და პლაზმური კონცენტრაციის ურთიერთდამოკიდებულება მკვეთრად განსაზღვრული არ არის. სწრაფი ინექციის შემდეგ ჰიპოთენზიული ეფექტი 5 წუთში ვითარდება და 4-12 საათი გრძელდება.

ფარმაცევტულ ბაზარზე ლიაზოქსიდის პირეული გამოსვლის პერიოდში, სწრაფი ინექციის სახით მისი რეკომენდებული დოზა იყო 300 მგ. მოგვიანებით დადგენილ იქნა, რომ ძლიერი ჰიპოტენზიის თავიდან აცილება შესაძლებელია მკურნალობის შედარებით დაბალი დოზებით დაწყებით (50-150 მგ). საჭიროებისას დასაშვებია 150 მგ-ის გამოწერება, სასურველი ეფექტის მიღებამდე. ყოველ 5 წუთში ერთხელ. უმრავლეს შემთხვევაში საჭირო ხდება მაქსიმუმ სამი ან ოთხი დოზის გამოწერება. ალტერნატიულად, ლიაზოქსიდი შეიძლება გამოიყენებულ იქნას ინტრავენური ინფუზიის სახით, სიჩქარით 15-30 მგ/წთ. თირკმელების ქრონიკული უკმარისობა დროს, ცილებთან შეკავშირების პროცესის დაქვეითების გამო, პრეპარატის დაბალ დოზაზეც მნიშვნელოვან ჰიპოტენზიას ვითარდება, ამიტომ ამ კატეგორიის პაციენტების სამკურნალოდ დაბალი დოზების გამოყენება რეკომენდებულია. ჰიპოტენზიული ეფექტი მაღალაა აგრეთვე ამ პაციენტებში, რომლებიც რეფლექსური ტაქიკარდიისა და მასთან დაკავშირებული გულის წუმოცულობის გაზრდის თავიდან აცილების მიზნით, წინასწარ არიან სამკურნალები ბეტა ადრენობლოკატორებით.

გოქსიკურობა

ადრე, როდესაც რეკომენდებული ფიქსირებული დოზა იყო 300 მგ, ლიაზოქსიდის ეფექტზე მნიშვნელოვან და ხშირ გოქსიკურობად ძლიერი ჰიპოტენზია ითვლებოდა. ეს გვერდითი ეფექტი ინსულტთან და მიოკარდიუმის ინფარქტთან იყო დაკავშირებული. გულის იშემიური დაავადების დროს, რეფლექსურმა საკომპენსაციო სიმპატიკურმა რეაქციამ შესაძლოა გამოიწვიოს სტენოკარდია, ელექტროკარდიოგრაფიულად იშემიის არსებობის დადასტურებით, აგრეთვე გულის უკმარისობაც. იშემიური დაავადების დროს ლიაზოქსიდის გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

ლიაზოქსიდი აისპიბირებს ინსულტის განთავისუფლებას პანკრეასიდან (საყარაულოდ, ბეტა-უჯრედების შემზრანებს კალიუმის არხების გახსნით), ამიტომ ინსულტის მომენტის შემდეგ ჰიპოგლიკემიის სამკურნალოდ გამოიყენება. იშვიათად, ჰიპერგლიკემია ართულებს ლიაზოქსიდის გამოყენებას, განსაკუთრებით თირკმელების უკმარისობის დროს.

სტრუქტურულად ლიაზოქსიდის მსგავსი თიაზიდური შარდმდენებისაგან განსხვავებით, ლიაზოქსიდი იწვევს ნაგრიუმისა და წყლის თირმლისმიერ შეკავებას. თუმცა, იგი მხოლოდ ხანმოკლე პერიოდების განმავლობაში გამოიყენება, ამიტომ მისი ეს ეფექტი იშვიათად წარმოადგენს პრობლემას.

ფენოლდოპამი

არტერიოლების პერიფერიული დილაგატორი ფენოლდოპამი ჰიპერტენზიული გადაუდებელი მდგომარეობებისა და პოსტაპერაციული ჰიპერტენზიის სამართავად გამოიყენება. იგი დოპამინური D_1 რეცეპტორების აგონისტია და პერიფერიული არტერიების დილაგაციასა და ნაგრიუმის განაპირობებს. კომერციული პროდუქტი რაციმული ნარევი, რომლის ფარმაკოლოგიური აქტივობაც (R)-იზომერზეა დამოკიდებული.

ფენოლდოპამი სწრაფად მეტაბოლიზდება, ძირითადად კონიუგაციის გზით. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 10 წუთია. მედიკამენტი ინტრავენური უწყვეტი ინფუზიის სახით ინიშნება. ფენოლდოპამით მკურნალობა დაბალი დოზით იწყება (0.1 მკგ/კგ/წთ), მისი შემდგომი ზრდით ყოველ 15-20 წუთში ერთხელ, სასურველი ეფექტის მიღწევამდე. მაქსიმალური დოზაა 1.6 მკგ/კგ/წთ.

სხვა ვაზოდილაგატორების მსგავსად, ფენოლდოპამის გოქსიკურობაც ძირითადად ელინდება ტაქიკარდიით, თავის ტკივილითა და სიმხურვალის შეგრძნებით. ფენოლდოპამი ზრდის თეაღშიდა წნევას, ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება გლაუკომის დროს.

კალციუმის არხების ბლოკატორები

ანტიანგიანალურ (იხ. თავი 12) და ანგიარითმიულ (იხ. თავი 14) ეფექტებთან ერთად, კალციუმის არხების ბლოკატორები აქვეითებენ სისხლძარღვთა პერიფერიულ რეზისტენტობას და არტერიულ წნევას.

ჰიპოტენზიული ეფექტის (ნაწილობრივ, ანტიანგიანალური-სა) მოქმედების მექანიზმი არტერიების გლუვი კუნთოვან უჯრედებში კალციუმის შესვლის ინჰიბირებაში მდგომარეობს.

ვერაპამილი, დილტიამი და დიჰიდროპირიდინების ოჯახი (ამლოდიპინი, ფელოდინი, ისრადიპინი, ნიკარდიპინი, ნიფედიპინი და ნიზოლდინი) თანაბრად

ეფექტურად იწვევენ არტერიული წნევის დაქვეითებას. ამჟამად, მათი მრავალი სამკურნალო ფორმაა დამტკიცებული. კალციუმის არხების ბლოკატორებს შორის არსებული პემოდინამიკური თავისებურებანი გავლენას ახდენს მკურნალობისათვის კონკრეტული პრეპარატის შერჩევაზე. ნიფედისინი და სხვა დიჰიდროპირიდინები უფრო სელექტიური ემბოლიზატორები არიან და, ევრაპამიდიან და დილგამიზმთან შედარებით, ნაკლებად იწვევენ გულის უუნარიანობას და გულის შეწყვეტას. უმრავლეს შემთხვევაში, მსუბუქი გაქიკარიდით გამოვლენილი დიჰიდროპირიდინებით განპირობებული სიმპტომიკური ინერეაციის რეჟიმული გააქტივება იწვევს გულის წუთმოცულობის შენარჩუნებას ან გაზრდას. ევრაპამიდი ძლიერ თრგუნავს გულის უუნარიანობას და შესაძლოა გააძლიეროს გულის შეწყვეტის სისხრივი და სეპტიკური გულის წუთმოცულობა. დილგამიზმის მოქმედება შეაღებურია. ამ პრეპარატების ფარმაკოლოგია და გოქსიკურობა ლეგალურად მე-12 თავშია განხილული. კალციუმის არხების ბლოკატორების პიპერტენზიის სამკურნალო ღონეები სტენოკარდიის დროს რეკომენდებული ღონეების მსგავსია. ზოგიერთი ეპიდემიოლოგიური კვლევის მიხედვით, პიპერტენზიის სამკურნალო ხანმოკლე მოქმედების ნიფედისინის გამოყენებისას სიბრტეა მთლიანად ინფარქტისა და ლეგალობის რისკი. ამიტომ, პიპერტენზიის სამკურნალო ხანმოკლე მოქმედების დიჰიდროპირიდინების გამოყენება რეკომენდებული არ არის. დაყოვნებული გამოყოფის ან ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე კალციუმის ბლოკატორები არტერიული წნევის უფრო „საუკეთესო“ კონტროლს უზრუნველყოფენ, ამიტომ ქრონიკული პიპერტენზიის სამკურნალო გამოყენებაა. არსებობს ნიკარდიპინის სტრატეგიული ფორმა, რომელიც წაშლის ორალურად მიღების შეუძლებლობის შემთხვევაში ინიშნება. თუმცა, იმავე მასხით შეიძლება პარენტერული ევრაპამიდისა და დილგამიზმის გამოყენებაც. ჩვეულებრივ, ნიკარდიპინის ინფუზიის სიჩქარე 2-15 მგ/სთ. ხანმოკლე მოქმედების ორალური ნიფედისინი ძლიერ პიპერტენზიის გადაუდებელი მდგომარეობის სამართავად გამოიყენება.

ანგიოტენზინის ინჰიბიტორები

რენინი, ანგიოტენზინი და ალდოსტერონი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, განსაკუთრებით ესენციური პიპერტენზიის მქონე ზოგიერთი ინდივიდში. ესენციური პიპერტენზიის მქონე პაციენტს დაახლოებით 20%-ი პლაზმური რენინის შეუსაბამოდ დაბალი აქტივობა აღენიშნებათ, დაახლოებით 20%-ს კი შეუსაბამოდ მაღალი. რენინის მაღალი აქტივობისას არტერიული პიპერტენზია დავილად ექვემდებარება კორექციას ბევრ ადრენორეცეპტორების ბლოკატორებითა (რომლებიც აქტიუბენ პლაზმური რენინის აქტივობას) და ანგიოტენზინის ინჰიბიტორებით, რაც ადასტურებს რენინისა და ანგიოტენზინის სიჭარბის როლს ამ პათოლოგიაში.

მოქმედების მექანიზმი და ადგილი

თირკმელების არტერიული წნევის დაქვეითება, სიმპტომიკური სერული სისხტის აგზნება და თირკმელების დის-ტალურ მილაკებში ნაგრობის მცოდნის შექცევა ან ნაგრობის კონტენტრაციის გაზრდა ასტიმულებს თირკმელების ქერქოვანი შრიდან რენინის გამოსეპისეულებას (იხ. თავი 17). რენინი მოქმედებს ანგიოტენზინოგენზე, რის შედეგადაც არააქტიური ლეკაპეტილი, პრეკურსორი ანგიოტენზინი I წარმოიქმნება. შემდგომში, ანგიოტენზინი I, ენდოთელური აფს (ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის) მეშვეობით არ-

ტერიების ენდოთელურ ტოქსიკოლოგიურ ოქსაქტივად – ანგიოტენზინი II-ად გარდაიქმნება (იხ. სურათი 11-5). რომელიც, თავის მხრივ, თირკმელზედა ჯირკვალში ანგიოტენზინი III-ს წარმოშობს. ანგიოტენზინი II იწვევს სისხლძარღვების შევიწროებას და ნაგრობის შეკუმშვას ორგანიზმში. ორივე კი, ანგიოტენზინი II და III, ასტიმულირებს ალდოსტერონის გამოსეპისეულებას. ანგიოტენზინი ხელს უწყობს სისხლძარღვითა მაღალი რემისტენტობის შენარჩუნებას ისეთი პიპერტენზიის მდგომარეობების დროს, რომლებიც დაკავშირებულია პლაზმური რენინის აქტივობის მომაგებთან, მაგ., თირკმელების არტერიების უნი- ან ბილატერალური სტენოზი, თირკმელების ზოგადი დაზიანება და ავთვისებიანი პიპერტენზია. აგრეთვე ნაგრობის მოხმარების შეზღუდვით, მარდმდენით ან ემბოლიზატორებით ნამკურნალევი ესენციური პიპერტენზია. თუმცა, რენინის დაბალი აქტივობით მიმდინარე პიპერტენზიული მდგომარეობების დროსაც კი ეს შედეგები (მარდმდენებით და ემბოლიზატორებით) აქტიუბენ არტერიულ წნევას (იხ. ქვემოთ).

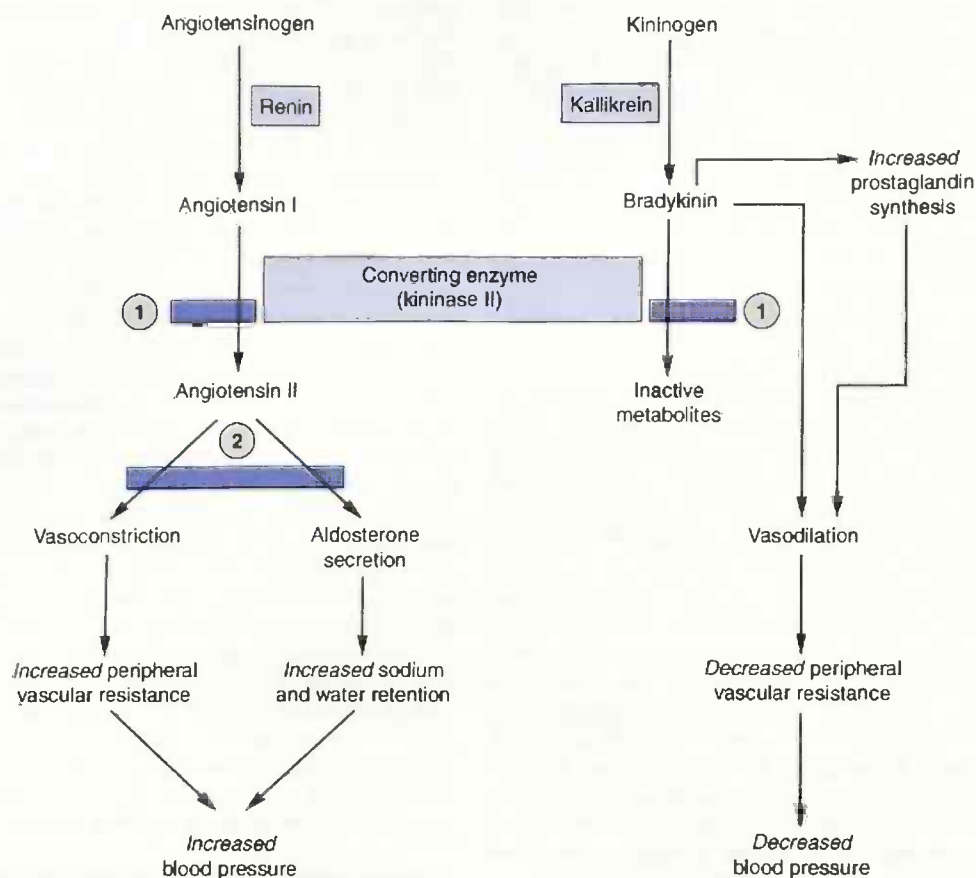
ზოგიერთი სხვა ქსოვილში (მაგ., გულში) არსებობს ანგიოტენზინის წარმოქმნის პარალელური სისტემა, რომელიც გროვულ ცვლილებებზე პასუხისმგებელი, მაგ., გულის პიპერტენზია. აგვ ინჰიბიტორები ირგუნავენ ქსოვილოვანი ანგიოტენზინი II-ის სისეუში მონაწილე გარდაქმნელი ფერმენტსაც.

მედიკამენტოზი ორი ჯგუფი სპეციფიკურად მოქმედებს რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე: აგვ ინჰიბიტორები და ანგიოტენზინური რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტები (ლოზარტენისა და სხვა არაპეტიდური ანტაგონისტები, აგრეთვე პეტიდი სარალაზინი, რომელიც კლასიკურად აღარ გამოიყენება). ორალურად აქტიური რენინის ანტაგონისტი (ალისკირენი, იხ. თავი 17) ამჟამად კვლევის ფაზაშია.

ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის (აგვ) ინჰიბიტორები

კაპტოპრილი (იხ. სურათი 17-2) და ამ ჯგუფის სხვა წარმომადგენლები ინჰიბიტორები ანგიოტენზინის გარდაქმნელ ფერმენტს, პეტიდოლი დიპეტიდაზას. ანგიოტენზინი გარდაქმნელ ფერმენტს მონაწილეობს ანგიოტენზინი I-ის პიპერტენზიაში, რის შედეგადაც ანგიოტენზინი II წარმოიქმნება. იგივე ფერმენტს (პლაზმის კინინაზას სახელწოდებით) მეშვეობით ხდება ძლიერი ემბოლიზატორის, ბრადიკინინის, მეტაბოლიზმიც. ბრადიკინინი ნაწილობრივ მათივე მოქმედების სისხლძარღვებზე, ასტიმულირებს რა აზოტის მონოქსიდისა და პროსტაგლანდინის გამოსეპისეულებას. კაპტოპრილის პიპერტენზიის მოქმედება დაკავშირებულია, როგორც რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ინჰიბიტორებასთან, ასევე კალიკრინ-კინინის სისტემის სტიმულირებასთან (იხ. სურათი 11-5). ეს უკანასკნელი მექანიზმი დადგენილ იქნა ბრადიკინინური რეცეპტორების ბლოკატორის, იცატიბანგის (იხ. თავი 17) უარყოფითი ზეგავლენის კაპტოპრილის პიპერტენზიის ეფექტზე.

ენალაპრილი (იხ. სურათი 17-3) ორალურად აქტიური პროწამალია, რომელიც პიპერტენზიის აქტიური მეტაბოლიტის, ენალაპრილის წარმოქმნით. ენალაპრილი კაპტოპრილის მსგავსი ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორია. თავად ენალაპრილი, პრეპარატის სახით, ხელმძღვანელობს მხოლოდ ინტრავენური გამოყენებისთვის და ძირითადად პიპერტენზიის გადაუდებელი მდგომარეობების სამკურნალო გამოიყენება. ლიმინოპრილი ენალაპრილის ლიმინური ნაწარმაა. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ხანგრძლივი მოქმედების წარმომადგენლებია ბენაპერილი, ფოზინოპრილი, მოქესიპრილი, პერინდოპრილი, ქუინაპრილი, რამიპრილი და გრანდოპრილი. ყველა მათგანი პროწამალია და ენალაპრილის მსგავსად აქტიურ



სურათი 11-5.

აგუ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკატორების მოქმედების აღვლეები. 1 ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების ლოკალიზაცია. 2 რეცეპტორების ბლოკადის ლოკალიზაცია.

მეგაბოლიგად ჰიდროლიზის გზით გარდაქმნება (ძირითადად ლეიდში).

ანგიოტენზინი II-ის ინჰიბიტორები არტერიულ წნეუას ძირითადად, სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენციის დაქვეითების გზით ამცირებენ. მათი ზეგავლენით გულის წუთ-მოცულობა და გულსისხლძარღვთა სისხლძარღვთა მნიშვნელოვნად არ იცვლება. სხვა პირდაპირი ეფექტებისგან განსხვავებით, ეს პრეპარატები არ იწვევენ სიმპათიკური ნერვული სისტემის რეფლესურ გააქტიურებას, ამიტომ უსაფრთხოა მათი გამოყენება გულის იშემიური დაავადების დროს. ის ფაქტი, რომ ეს პრეპარატები არ იწვევენ რეფლესურ გაჭიკრიდის შესაძლოა განპირობებული იყოს ან ბარორეცეპტორთა კლებადი ხელახალი რეგულირებით ან პარასიმპათიკური აქტივობის გაზრდით.

ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ყველაზე მეტად ეფექტურნი არიან პლაზმური რენინის მაღალი აქტივობით მიმდინარე პიპერტენზული მდგომარეობების დროს, თუმცა პლაზმური რენინის აქტივობასა და მათ ანგი-პიპერტენზულ ეფექტს შორის პირდაპირი კორელაცია არ არსებობს, ამიტომ მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად რენინის განსაზღვრა საჭირო არ არის.

ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ამცირებენ პროტეინურიას და ასტაბილიზებენ თირკმელების

ფუნქციას (სისხლის წნევის დაქვეითების გარეშე კი), ამიტომ აგუ ინჰიბიტორები თირკმელების ქრონიკული დაავადებით მიმდინარე არტერიული პიპერტენზიის დროს გამოიყენება. საეარაულოდ, მათი ეს სასარგებლო ეფექტი განპირობებულია თირკმელშიდა ჰემოდინამიკის გაუმჯობესებით – გლომერული ეფერენტული არტერიოლების რეზისტენციის შემცირებითა და ინტრაგლომერული კაპილარული წნევის დაქვეითებით. აგუ ინჰიბიტორები ინიშნება აგრეთვე გულის უკმარისობის სამკურნალოდ და მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ პერიოდში. არსებობს ახალი მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ გულ-სისხლძარღვოვანი დაავადებების მაღალი რისკის ქვეშ მყოფ პაციენტებში აგუ ინჰიბიტორები ამცირებენ დიაბტის განვითარების სიხშირეს (ს. თაფი 13).

ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

კაპტოპრილის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები და რეკომენდებული დოზები მოცემულია ცხრილში 11-1. აქტიური მეგაბოლიგის, ენალაპრილატის კონცენტრაციის პიკი ენალაპრილის ორალური დოზის მიღებიდან 3-4 საათში ეოთარდება. ენალაპრილატის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 11 სთ-ია. ენალაპრილის ჩვეულო დოზაა 10-20 მგ ერთხელ ან ორჯერ დღეში. ლიზინოპრილის ნახევარდაშლის

პერიოდი 12 სთ-ია. უმრავლეს შემთხვევაში მისი ეფექტური დოზაა 10-80 მგ დღეში ერთხელ. ფოზინოპრილისა და მოქესიპრილისა გარდა, ყველა აგუ ინჰიბიტორი ძირითადად თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება; თირკმლის უკმარისობის დროს ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების დოზა უნდა შემცირდეს.

გოქსიკურობა

შარდმლენებით, სუურის შარის მდებარეობის შეზღუდვით ან კუჭ-წალაყის გრატიფიკაციის სიხის დაკარგვით განპირობებული ჰიპოვოლემიის დროს აგუ ინჰიბიტორების პირველი დოზების მიღება ძლიერ ჰიპოტენზიითან არის დაკავშირებული. აგუ ინჰიბიტორების სხვა ხშირი არასასურველი ეფექტებია თირკმელების მწვავე უკმარისობა (განსაკუთრებით თირკმელების არტერიის ბილატერალური სტენოზის, ან ერთი თირკმლის მქონე პაციენტებში არტერიის სტენოზის), ჰიპერკალემია, შშრალი ხეულა (ზოგჯერ მსტეუსაფი ხისინით) და ანგიოედემა. თირკმელების უკმარისობის ან ლიბეგის დროს მაღალია ჰიპერკალემიის განვითარების რისკი. აგუ ინჰიბიტორებით განპირობებულ ხეულასა და ანგიოედემაზე ბრადიკინინი და სუბსტანცია P არიან პასუხისმგებელნი.

ნაყოფის ჰიპოტენზიის, ანუურიისა და თირკმელების უკმარისობის განვითარების მაღალი რისკის გამო (რაც ზოგჯერ დაკავშირებულია ნაყოფის მაღალიმაციასთან ან სიკვდილთან) უკუნაჩვენებია აგუ ინჰიბიტორების გამოყენება ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრში. თანამედროვე მტკიცებულებებს მიხედვით, აგუ ინჰიბიტორების გამოყენება ორსულობის პირველ ტრიმესტრში არ არის სასურველი, გერატოგენობის რისკის გამო. კაპტოპრილმა შესაძლოა გამოიწვიოს ნეფროპენია ან პროტეინურია, განსაკუთრებით თირკმლის უკმარისობის დროს მაღალი დოზებით გამოყენებისას. უმნიშვნელო, გოიური გოქსიური ეფექტებია გემოვნების შეგრძნების დარღვევა, კანზე ალერგიული გამონაყარი და მედიკამენტური ცხელება, რომელიც შემთხვევითაა 10%-ში ვითარდება.

კალიუმის კვებით დანაშაგებითან ან კალიუმის შემცირებულ შარდმლენებითან მათ წაბლიშორის უროთეროქმელებია ახასიათებთ, რაც ჰიპერკალემიაში მდგომარეობს. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები აქვეითებენ აგუ ინჰიბიტორების ჰიპოტენზურ ეფექტს. აბლოკირებენ რა ბრადიკინინურ ვაზოდილატაციას, რომელიც ნაწილობრივ პროსტაგლანდინებით არის განპირობებული.

ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რენინპროდუქტების ბლოკატორები

ანგიოტენზინი II-ის I-ლი გიპის (AT₁) რეცეპტორების ბლოკატორების პირველი წარმომადგენლებია ლობარტანი და ვალზარტანი. უფრო მოგვიანებით შეიქმნენ კანდეზარტანი, ეპროზარტანი, ირბეზარტანი და ტელმისარტანი. ისინი არ მოქმედებენ ბრადიკინინის მეტაბოლიზმზე, ამიგომ, აგუ ინჰიბიტორებთან შედარებით, ანგიოტენზინის მიმართ უფრო მაღალი სელექტიურობით განმარტებულიან. ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკატორები, აგუ ინჰიბიტორებთან შედარებით, უფრო სრულად აინჰიბირებენ ანგიოტენზინის მოქმედებას, რადგან ანგიოტენზინი II-ის წარმოქმნა, აგუ-ს გარდა ფერმენტებსავე შეუძლიათ. გულის უკმარისობისა და თირკმელების ქრონიკული დაავადების დროს ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორების სახარტებლო ეფექტი აგუ ინჰიბიტორების მსგავსია. ლობარტანის ფარ-

მაკოქსიეტიკური პარამეტრები მოცემულია ცხრილში 11-1. მათი გვერდითი ეფექტებიც აგუ ინჰიბიტორების მსგავსია, გერატოგენობისა და ემბრიოტოქსიკურობის ჩათვლით. ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენების დროსაც ადგილი ჰქონდა ხეულასა და ანგიოედემას, მაგრამ გაცილებით ნაკლები სიხშირით, ვიდრე ამას ეხდებოდა აგუ ინჰიბიტორების შემთხვევაში.

ანტიჰიპერტენზული საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

თერაპიისათვის ჰიპერტენზია უნიკალური პრობლემაა. ჩვეულებრივ, იგი ხანგრძლივი, მთელი სიცოცხლის განმავლობაში მიმდინარე დაავადებაა, რომელიც მძიმე სტადიის მიღწევამდე თითქმის არ იწყებს სერიოზულ სიმპტომებს. ამ პათოლოგიური მდგომარეობის ეფექტური მკურნალობისათვის ზოგჯერ საჭიროა საკმაოდ ძვირი და ხშირი გვერდითი ეფექტების მქონე წამლების ყოველდღიური გამოყენება. ამრიგად, ექიმის ეალია ჰიპერტენზიის პერსონალიზაციისა და მკურნალობის საჭიროების დაბეჯითებით დაადგენა. გარდა ამისა მან უნდა გამოიყენოს ჰიპერტენზიის მთავარი მიზეზები, რომელიც მკურნალობაც ქირურგიული გზით არის შესაძლებელი. ჰიპერტენზიის პერსონალიზაციის დადგენა (განსაკუთრებით მსუბუქი არტერიული ჰიპერტენზიის დროს) არტერიული წნევის გამრდილი მასშტაბის სამ სხვადასხვა ეიმიგზე დაფიქსირებას ითვალისწინებს. არტერიული წნევის ამშუალატორული მონიტორინგი მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის არტერიული ჰიპერტენზიის მონიტორინგის რისკისა და მკურნალობის საჭიროების პროგნოზისათვის ყველაზე კარგი საშუალებაა. იმპორტებული სისტოლური ჰიპერტენზია და ხანდაშულ ასაკში არტერიული ჰიპერტენზია ექვემდებარება მკურნალობას.

ჰიპერტენზიის დადგენის შემდეგ, დება საკითხი იმის შესახებ, საჭიროებს თუ არა კონკრეტული შემთხვევა მკურნალობას და რომელი მედიკამენტი (თუ მედიკამენტები) უნდა იქნას ამისათვის გამოყენებული. ამ პრობლემის გადასაწყვეტად მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული არტერიული წნევის დონე, პაციენტის ასაკი და სქესი, ორგანიზმი, არტერიული წნევის გამრდილი განპირობებული, დაზიანების ხარისხი და გულ-სისხლძარღვითი მხრივ რისკ ფაქტორების არსებობა. ამ სკადაში პაციენტს უნდა მიეცოდეს ინფორმაცია ჰიპერტენზიის ბუნებისა და მკურნალობის მნიშვნელობის შესახებ, რათა მან მკურნალობასთან დაკავშირებული გადაწყვეტილება გააზრებულიად მიიღოს.

მკურნალობის დაწყების შესახებ გადაწყვეტილების მიღების შემდეგ შემუშავებულ უნდა იქნას მკურნალობის რეჟიმი. მედიკამენტის შერჩევა დამოკიდებულია არტერიული წნევის მომატების ხარისხზე, სამიზნე ორგანოების დაზიანების არსებობასა თუ ხარისხზე, აგრეთვე თანამხლებ დაავადებებზე. ძალიან მაღალი არტერიული წნევა სიცოცხლისათვის საშიში გართულებებით საჭიროებს ეფექტური პრეპარატებით სწრაფ მკურნალობას. ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტია უმრავლესობას არტერიული წნევის მაჩვენებლები თვეების ან წლების განმავლობაში აღენიშნებათ, ამიგომ მათი მკურნალობის დაწყება უძლებსა თანდათანობით.

მნიშვნელოვანია პაციენტის ინფორმირება ჰიპერტენზიის ბუნებრივი მიმდინარეობის, ასევე მკურნალობაზე დამყოლობის მნიშვნელობისა და მედიკამენტოზი პოტენციური გვერდითი მოვლენების შესახებ. მომდევნო ვიზიტი უნდა იყოს საკმარისად ხშირი პაციენტის დარწმუნებლად იმაში, რომ ექიმს

მის დაავადებას მიიწვევს სერიოზულად. თითოეული სამედიცინო-ფურერო ვიზიტისას უნდა გამოყარდეს მკურნალობის მნიშვნელობა და მედიკამენტოზი ღოზირებისა და გვერდითი მოქმედებების შესახებ გაჩენილ შეკითხვებს უნდა გაცეს პასუხები. სხვა უაქტორები, რომლებიც გააუქმებენ მკურნალობაზე დამყოლობას არის ღოზირების რეჟიმის გამარტივება და პაციენტის მიერ სისხლის წნევის მონიგორირება სახლში.

არტერიული ჰიპერტენზიის ამბულატორიული მკურნალობა

არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის საწყის საფეხურზე ხშირად არაფარმაკოლოგიური (არამედიკამენტური) მკურნალობის მიმართავენ. როგორც აღრე იქნა აღნიშნული, მსუბუქი ჰიპერტენზიის დროს ნაგრიუმის (სუფრის მარილის სახით) მიღების შემლუღვა ბევრ შემთხვევაში საკმარის ეფექტურია. ამერიკული სამუალო დღიური რაციონი ნაგრიუმისათვის დაახლოებით 200 მგ/დღეა. ჰიპერტენზიის მკურნალობისას, დიეტის მიზანია ნაგრიუმის დღიური მოხმარების 70-100 მგ/დღე შემცირება, რაც შესაძლებელია მიღწეულ იქნას საკვების მომზადებისას, ან მომზადების შემდეგ, მარილის დამატების შეწყვეტით და ნაგრიუმის დღიური რაოდენობით შემცველი საკვების მიღების აკრძალვით. არტერიული წნევის დაქვეითებას ხელს უწყობს აგრეთვე ხილითა და ბოსტნეულით, აგრეთვე ცხიმის დაბალი შემცველობის (რომლებშიც შემცირებულია ნაჭერი და ცხიმების საერო რაოდენობა) დიეტური პროდუქტებით მდიდარ კვების რეჟიმზე გადასვლა, ისევე როგორც ალკოჰოლის მიღების შემლუღვა (არა უმეტეს ორი ულუფისა დღეში).

მსუბუქი ან სამუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის მქონე ჭარბი წონის პაციენტთა 75%-ში სხეულის წონის კორექცია, ნაგრიუმის შემლუღვის გარეშეც კი იწვევს არტერიული წნევის სორმალიზებას. ზოგიერთი, მაგრამ არა ყველა, კვლევის მხედვით, რეგულარული ფიზიკური დავერითვა ხელს უწყობს არტერიული წნევის შემცირებას ჰიპერტენზულ პაციენტებში.

მსუბუქი ჰიპერტენზიის ფარმაკოლოგიური მართვა ითვალისწინებს არტერიული წნევის ნორმალიზებას მხოლოდ ერთი პრეპარატის (მონოთერაპია) გამოყენებით გამოყენებით. თუმცა, ხშირ შემთხვევაში, ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტთა უმრავლესობა საჭიროებს ორი ან მეტი ანგიოპერტენზული სამუალების ერთდროულად დანიშნვას. თიაზიდური შარდმდენები, ბეტა ადრენობლოკატორები, აგუ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინური რეცეპტორებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორები ამცირებენ ჰიპერტენზიით განპირობებული გართულებების ალბათობას და მათი გამოყენება შესაძლებელია მედიკამენტური მკურნალობის საწყისი საფეხურზე. არსებობდა მოსაზრება, თითქოსდა შარდმდენები, შრატის ლიმიტური პროფილზე არასასურველი გეგავლენისა და გლეკომის მიმართ გოლერანგომის დარღვევის გამო, ზრდიან კორონარული დაავადებას რისკს, რითაც ანეიგრალებენ არტერიული წნევის დაქვეითებით მიღებულ სარგებელს. თუმცა, საწყისი მკურნალობისათვის განკუთვნილი ანგიოპერტენზული სამუალებების სხვადასხვა ჯგუფების უკანასკნელი პერიოდის ფართომასშტაბიანი შედარებითი კლინიკური კვლევების მიხედვით აღმოჩენილ იქნა, რომ გულის იმეორი დაავადებით განპირობებული სიკვდილიანობისა და არაფატალური მოკარდის შემთხვევების შარდმდენი) სხვა სამუალებების მსგავსი ეფექტურობით ხასიათდება. უფრო მეტიც გულის უკმარისობის პრევენციაში მან ამლოდიპინზე მაღალი მასკენიებული ანეგინა, ხოლო სისულგის პრევენციაში კი ლიმსინორიდზე.

ანგიოპერტენზული სამუალების მერყევაზე გავლენას ახდენს თანმხლები დაავადებების არსებობა, რადგან შესაძლებელია ორი დაავადების ერთი პრეპარატით მკურნალობა. მაგ., აგუ ინჰიბიტორები განსაკუთრებით ეფექტურია თირკმელების ქრონიკული დაავადების დროს (მაგრამ არა ვასკულარული). ბეტა ადრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკატორები ეფექტური არიან თანმხვედრი სტენოკარდიის შემთხვევაში; შარდმდენები, აგუ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორები, ან ბეტა ადრენობლოკატორები - გულის უკმარისობის თანხვედრისას. ალუო ადრენობლოკატორები კი მამაკაცებში, პროსტატის კუთხოლოებისა და ჰიპერპლაზიის დროს. პრეპარატის მერყევაზე გავლენას ახდენს რასაც: აფრო-ამერიკელები, ბეტა ადრენობლოკატორებთან და აგუ ინჰიბიტორებთან შედარებით, უკეთ რეაგირებენ შარდმდენებსა და კალციუმის არხების ბლოკატორებზე; ჩინელები მგრძნობიარენი არიან ბეტა ადრენობლოკატორების მიმართ, ამიტომ უფრო დაბალ ღოზებს საჭიროებენ.

თუ არტერიული წნევის აღქვეავტურ კონტროლს მხოლოდ ერთი წამლის მიღება ვერ განაპირობებს, დასაშვებია მოქმედების განსხვავებული დოკალიზაციის მქონე წამლების კომბინირებული გამოყენება, რაც არტერიული წნევის ეფექტურად დაქვეითებასა და გოქსიკურობის მინიმუმამდე შემცირებას ("საფეხურებრივი მკურნალობა") ემსახურება. თუ მკურნალობის რეჟიმში შარდმდენს არ მოიცავდა, მაშინ მეორე მედიკამენტად სწორედ ის ინიშნება. სამი მედიკამენტის გამოყენების აუცილებლობის შემთხვევაში, ხშირად ეფექტურია შარდმდენის, სიმპათოპლევგური სამუალების (ან აგუ ინჰიბიტორის) და პირდაპირი ვაზოდილატატორის (მაგ., ჰიდრალაზინის ან კალციუმის არხების ბლოკატორის) კომბინაცია. აშშ-ში არსებობს მედიკამენტოზი ფიქსირებული ღოზების კომბინირებული ფორმები: ბეტა-ბლოკატორის, აგუ ინჰიბიტორის (ან ანგიოტენზინური რეცეპტორის ბლოკატორის) და თიაზიდის შემცველი, ან კალციუმის არხების ბლოკატორისა და აგუ ინჰიბიტორის კომბინირებული პრეპარატები. ფიქსირებული ღოზების კომბინირებული პრეპარატების უარყოფითი მხარე ის არის, რომ შეუძლებელია ცალკეული მედიკამენტის ღოზის რეგულირება, უპირატესობა კი თიაზიდ ვაზოდილატატორს, რომ პაციენტს ნაკლები რაოდენობის გაბლევების მიღება უხდება, რაც პრეტენსიურად აუქმობს პაციენტის მიერ მკურნალობის რეჟიმის ზუსტ დაცვას.

არტერიული წნევის შეფასება ექიმთან ვიზიტისას უნდა მოიცავდეს არტერიული წნევის გაზომვას პორიზონტალურ, მჯდომარე და ვერტიკალურ პოზიციებში. მეძლებისდაგვარად უნდა სერსდენოდეს წნევის ნორმალიზება პაციენტისათვის ჩვეული პოზიციის თუ ფიზიკური აქტივობის დონის მიხედვით. ჰიპერტენზიის ოპტიმალური მკურნალობის უახლესი, ფართომასშტაბიანი კვლევის მიხედვით, არტერიული წნევის ოპტიმალური საბოლოო წერტილია 138/83 mmHg. ამ დონეზე დაბლა არტერიული წნევის დაქვეითება აღარ აუქმობს პაციენტს დაავადებით განპირობებული არასასურველ მოვლენათა გრძელი ჯაჭვის შემცირება გრძელდება არტერიული წნევის კიდევ უფრო დაქვეითებისას. 50 წელზე მეტი ასაკის ადამიანებში სხვაგოლური ჰიპერტენზია (> 140 mmHg) ნორმალური დიასტოლური წნევის არსებობისას) გულ-სისხლძარღვითა გართულებების მაღალ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს, რის გამოც ასეთი შემთხვევები საჭიროებენ მკურნალობას. მედიკამენტური მკურნალობის ეფექტობის ყველაზე ხშირი მიზეზია პაციენტის მიერ მკურნალობის რეჟიმის დარღვევა, გარდა ამისა ნაგრიუმის ჭარბი მოხმარება და შარდმდენებით არადაქვეავტური მკურნალობა სითხის მოცულობის სიჭარბის დროს (რის გამოც შეიძლება შესაძლებელია პირდაპირ). წარუმატებელი მკურნალობის ხშირი მიზეზია აგრეთვე ზოგიერთი ანგიოპერტენზული წამლის

მოქმედების ხელის შეშლელი, ან არგერიული წნევის უშუალოდ გამწვანელი სხვა წამლების თანხმეველი გამოყენება. მაგ. გრიციკური ანტიდერეგულაციები, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, აუთიქსიდან ურეცეპტოლ გასაცემი სიმპათომიმეტიკური საშუალებები (გაციების საწინააღმდეგო კომბინირებული პრეპარატების ერთ-ერთი კომპონენტი). ცნს-ის სტიმულანტების არასამედიცინო გამოყენება (კოფეინის, ამფეტამინისა ან კოკაინის) და ორალური კონტრაცეპტივების გადაჭარბებული ღებები.

გადაუღებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობების მართვა

მიუხედავად იმისა, რომ ქრონიკული ჰიპერტენზიის გავრცელების სიხშირე მაღალია, ჰიპერტენზიული გადაუღებელი მდგომარეობები შედარებით იშვიათად გვხვდება. არგერიული წნევის მნიშვნელოვანმა ან უეცარმა მომატებამ შეიძლება სერიოზული საფრთხე შეუქმნას პაციენტის სიცოცხლეს, ამიტომ გადაუღებელი მდგომარეობა საჭიროებს არგერიული წნევის სწრაფი კონტროლს. გადაუღებელ ჰიპერტენზულ მდგომარეობას ყველაზე ხშირად ვხვდებით მძიმე და ძნელად კონტროლირებადი ჰიპერტენზიის დროს და ანგიოპერტენზული საშუალებების მდლების უეცრად შეწყვეტის შემთხვევაში.

კლინიკური გამოვლინება და პათოფიზიოლოგია

ჰიპერტენზულ გადაუღებელ მდგომარეობებს ეკუთვნის სისხლძარღვთა დაზიანებათა (ე.წ. აუთისებიანი ჰიპერტენზია) და ჰემოდინამიკურ ღარღეულებთან (როგორცაა გულის უკმარისობა, ინსულტი ან განმწრეელები ანეკრიზმა) ასოცირებული ჰიპერტენზია. აუთისებიანი ჰიპერტენზიას საუქმეღად უღევს პათოლოგიური პროცესი – პროგრესირებადი არგერიოპათია, არგერიოლების ანთებითა და ნეკროზით. თირკმელების სისხლძარღვების დაზიანების გამო აღვლი აქვს რენინის ჭარბ გამონთავისუფლებას, რაც ასტიმულირებს ანგიოტენზინისა და ალდოსტერონის წარმოქმნას და ხელს უწყობს არგერიული წნევის კიდევ უფრო მეტად გაზრდას.

აუთისებიანი ჰიპერტენზიის კლასიკური გამოვლინებაა ჰიპერტონული ენცეფალოპათია. მისი კლინიკური სურათითა და მისი დამახასიათებელია თავის ძლიერი გვიფილი, გონებ-

ის დაზინღვა და შიმის მეგრძინებას. ხშირია მხედეელობის დაზინღვა, გულისრეევა და ღებინება და ფოკალური ნეკროლოგიური ღეფიციტი. მკერნალობის გარეშე სინდრომი 12-48 საათის განმავლობაში პროგრესირებს, რის მეღეგაღაცეითარღებო კრუნხეა, ხეგუპირი, კომა და სიკედილიც კი.

გადაუღებელი ჰიპერტონული მდგომარეობების მკერნალობა

გადაუღებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობების ზოგადი მართევა საჭიროებს პაციენტის მონიგორირებას ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, არგერიული სისხლის წნევის მღემივი აღრიცხვითა და კონტროლით. მკერნალობის მთელი კერსის მანძილზე ყურადღებით უნდა მოხდეს სითხის მღლებისა და გამოყოფის მონიგორირება. აუცილებელია სხეულის წონის, როგორც ორგანიზმის სითხის საერთო მოცულობის მაჩვენებლის, ყოველღეღური კონტროლი. არგერიული წნევის სწრაფად (რამოღენიშე საათში) დაქეფიების მიზნით პარენტერული ანგიოპერტენზული საშუალებების ინთინება. არგერიული წნევის სასურველ ღონემღე დაქეფიებისთინავე მკერნალობა ორალური საშუალებებით გრძელდება, რაც არგერიული წნევის ხანგრძლივი, „ახეერღოვანი“ მართვის საშუალებას იღლევა. ქრონიკული ჰიპერტენზია დაქეფირებულია თავის გენის სისხლის შიმოქეფის აეგორეგულატორულ ცელებებთან, ამიტომ პირველი რამოღენიშე საათის, ზოგჯერ კი ღღის, განმავლობაში მკერნალობის მიზანს არგერიული წნევის სრული ნორმალღება არ წარმოადგენს. არგერიული წნევის სწრაფმა ნორმალღებამ შეიღლება გამოწევის თავის გენის ჰიპოპერტენზია და ღამიანება. ამრიგად, ამის მაგერიად, სისხლის წნევა უნდა დაქეფილღეს დაახლოებით 25%-ით, ღიასტოლური წნევის შენარწინებით არანაკლებ 100-110 mmHg-ზე. ამის შემღევ, სისხლის წნევა შეიღლება შემცირღეს ნორმალურ ღონემღე პერიორალური მეღკამენგების გამოყენებით რამოღენიშე კეირის განმავლობაში. ჰიპერტონული გადაუღებელი მდგომარეობებისას ყველაზე ხშირად გამოყენებული მეღკამენგებია ნიგროგლიცერინი, ღაბეგალოლი, კალციუმის არხის ბლოკატორები, ღიამოქსიდი და ჰიდრალაზინი. ესმოლოლი გამოიყენება ინგრაოპერაიული და პოსტოპერაიული ჰიპერტენზიისას. მარღმღენიბი, როგორცაა ფუროსემიდი, შეიყვანება მოცულობითი გადაგვირთვის თავიდან ასაცილებლად, რაც ჭეუელღებრე თან ახლავს ძლიერი ეაზოღილაგატორების შეყვანას.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ბება აღრნორმეპატორის ბლოკატორები

აცებუტოლოლი (გენერიკი, სეკტრალი)
 ორალური: 200, 400 მგ კაფსულები
 ატენოლოლი (გენერიკი, ტენორმინი)
 ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები
 პარენტერული: 0.5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ბეტაქსოლოლი (კერლონი)
 ორალური: 10, 20 მგ ტაბლეტები
 ბისოპროლოლი (ზებეგა)
 ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები
 კარტეოლოლი (კარტოლი)
 ორალური: 2.5, 5 მგ ტაბლეტები
 კარვედილოლი (კორევი)
 ორალური: 3.125, 6.25, 12.5, 25 მგ ტაბლეტები
 ესმოლოლი (ბრევიბლოკი)
 პარენტერული: 10, 250 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ლაბეტალოლი (გენერიკი, ნორმოდინი, გრანდაგი)
 ორალური: 100, 200, 300 მგ ტაბლეტები
 პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 მეტოპროლოლი (გენერიკი, ლოპრესორი)
 ორალური: 50, 100 მგ ტაბლეტები
 ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის (გო-
 პროლი-XL): 25, 50, 100, 200 მგ ტაბლეტები
 პარენტერული: 1 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ნადოლოლი (გენერიკი, კორგარდი)
 ორალური: 20, 40, 80, 120, 160 მგ ტაბლეტები
 პენბუტოლოლი (ლევატოლი)
 ორალური: 20 მგ ტაბლეტები
 პინდოლოლი (გენერიკი, ვისკენი)
 ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები
 პროპრანოლოლი (გენერიკი, ინდერალი)
 ორალური: 10, 20, 40, 60, 80, 90 მგ ტაბლეტები; 4, 8 მგ/მლ
 ორალური ხსნარი; ინტენსივი, 80 მგ/მლ
 ხსნარი
 ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (გენერი-
 კი, ინდერალი LA): 60, 80, 120, 160 მგ კაფსულები
 პარენტერული: 1 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ტიმოლოლი (გენერიკი, ბლოკადრენი)
 ორალური: 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები

სენტრალური მოქმედების სიმპათომიკური
მედიკამენტები

კლონიდინი (გენერიკი, კატაპრესი)
 ორალური: 0.1, 0.2, 0.3 მგ ტაბლეტები
 გრანსიდერმული (კატაპრესი-TTS): აპლიკაცია,
 რომელიც გამოყოფს 0.1, 0.2, 0.3 მგ/24სთ
 გუანაბენზი (გენერიკი, ვიტენსინი)
 ორალური: 4, 8 მგ ტაბლეტები
 გუანფაცინი (გენეკსი)
 ორალური: 1, 2 მგ ტაბლეტები
 მეთილდოპა (გენერიკი)
 ორალური: 250, 500 მგ ტაბლეტები
 პარენტერული (მეთილდოპაგი HCl): 50 მგ/მლ
 საინექციო ხსნარი

პოსტგანგლიონური სიმპათომიკური ნარეული
ტარმინალუმის ბლოკატორები

გუანადრელი (ჰილორელი)
 ორალური: 10, 25 მგ ტაბლეტები
 გუანეთიდინი (ისმელინი)
 ორალური: 10, 25 მგ ტაბლეტები
 რეზერპინი (გენერიკი)
 ორალური: 0.1, 0.25 მგ ტაბლეტები

ალფა-სელექტიური აღრნორმეპატორის
ბლოკატორები

დოქსაზოზინი (გენერიკი, კარდურა)
 ორალური: 1, 2, 4, 8 მგ ტაბლეტები
 პრაზოზინი (გენერიკი, მინიპრესი)
 ორალური: 1, 2, 5 მგ კაფსულები
 ტერაზოზინი (გენერიკი, ჰიტრინი)
 ორალური: 1, 2, 5, 10 მგ კაფსულები და ტაბლეტები

განგლიო-ბლოკატორები

მეკამილამინი (ინეერსინი)
 ორალური: 2.5 მგ ტაბლეტები

ჰიპერტონიისას გამოყენებულ პარამოლიტა-
ტორები

დიაზოქსიდი (ჰიპერსტატი IV)
 პარენტერული: 15 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ორალური (პროგლიკემი): 50 მგ კაფსულა; 50
 მგ/მლ პერორალური სუსპენზია (ინსულინომისთვის)
 ფენოლდოპამი (კოროლოპამი)
 პარენტერული: 10 მგ/მლ საინფუზიო ხსნარი
 პიდრალაზინი (გენერიკი, აპრემოლინი)
 ორალური: 10, 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები
 პარენტერული: 20 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 მინოქსიდილი (გენერიკი, ლოსინგენი)
 ორალური: 2.5, 10 მგ ტაბლეტები
 ადგილობრივი (გენერიკი, როგაინი): 2% ლო-
 სიონი
 ნიტროპრუსიდი (გენერიკი, ნიტროპრესი)
 პარენტერული: 50 მგ/ყლაკონი

კალსიუმის არხის ბლოკატორები

ამლოდიპინი (ამეგამი, ნორვასკი)
 ორალური: 2.5, 5, 10 მგ ტაბლეტები
 დილთიაზემი (გენერიკი, კარდიზემი)
 ორალური: 30, 60, 90, 120 მგ ტაბლეტები (აუღნიშნავე
 ჰიპერტენზიის დროს)
 ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (ქარლ-
 იბემი CD, კარდიზემი SR, დილაკორი XL): 60, 90, 120,
 180, 240, 300, 360, 420 მგ კაფსულები
 პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

ფელოდინი (პლენდელი)
ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის: 2.5, 5, 10 მგ ტაბლეტები
ისრაფი პინი (დინაცირი)
ორალური: 2.5, 5 მგ კაფსულები; 5, 10 მგ კონტრ-
ლირებული გამოყოფის ტაბლეტები
ნიკარდიპინი (გენერიკი, კარდენი)
ორალური: 20, 30 მგ კაფსულები
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (კარდე-
ნი SR): 30, 45, 60 მგ კაფსულები
პარენტერული (კარდენი I.V.): 2.5 მგ/მლ ხანგრძლი-
ვითი ხსნარი
ნიზოლდინი (სელარინი)
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის: 10, 20, 30, 40 მგ ტაბლეტები
ნიფედინი (გენერიკი, ადალაგი, პროკარდია)
ორალური: 10, 20 მგ კაფსულები (აუღნიშნავენ პიკ-
ერგენზიის დროს)
ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის (ადა-
ლაგი CC, პროკარდია-XL): 30, 60, 90 მგ ტაბლეტები
ვერაპამილი (გენერიკი, კალანი, იზოპტინი)
ორალური: 40, 80, 120 მგ ტაბლეტები
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (გენერი-
კი, კალანი SR, ვერელანი): 120, 180, 240 მგ ტაბლეტები;
100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 მგ კაფსულები
პარენტერული: 2.5 მგ/მლ ხანგრძლივითი ხსნარი

ანგიოტენზინის ბარაპმენილი შერევის ინ-
ჰიბიტორები

ბენაზეპრილი (გენერიკი, ლოტენზინი)
ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები
კაპტოპრილი (გენერიკი, კაპტენი)
ორალური: 12.5, 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები

ენალაპრილი (გენერიკი, ეამოტეკი)
ორალური: 2.5, 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები
პარენტერული (ენალაპრილაგი): 1.25 მგ/მლ
საინექციო ხსნარი
ფოზინოპრილი (გენერიკი, მონოპრილი)
ორალური: 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები
ლიზინოპრილი (გენერიკი, პრინივილი, ზესტრილი)
ორალური: 2.5, 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები
მოექსიპრილი (გენერიკი, უნიფასი)
ორალური: 7.5, 15 მგ ტაბლეტები
პერინდოპრილი (აქელინი)
ორალური: 2, 4, 8 მგ ტაბლეტები
ქვინაპრილი (აკუპრილი)
ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები
რამიპრილი (ალტაგი)
ორალური: 12.5, 25, 5, 10 მგ კაფსულები
ტრანდოლაპრილი (მაიკიკი)
ორალური: 1, 2, 4 მგ ტაბლეტები

ანგიოტენზინის რეპეპტორის ბლოკატორები

კანდეზარტანი (ატაკანდი)
ორალური: 4, 8, 16, 32 მგ ტაბლეტები
ეპროზარტანი (ტევეკენი)
ორალური: 400, 600 მგ ტაბლეტები
ირბეზარტანი (ავაპრო)
ორალური: 75, 150, 300 მგ ტაბლეტები
ლოზარტანი (კოზაარი)
ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები
ოლმეზარტანი (ბენიკარი)
ორალური: 5, 20, 40 მგ ტაბლეტები
ტელმისარტანი (მიკარდისი)
ორალური: 20, 40, 80 მგ ტაბლეტები
ეალზარტანი (ლიოვანი)
ორალური: 40, 80, 160, 320 მგ ტაბლეტები

REFERENCES

- ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes of high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* 2002;288:2981.
- Appel LJ et al: Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: Main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083. [PMID: 12709466]
- August P: Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:610. [PMID: 12584370]
- Boehm M, Nabel EG: Angiotensin-converting enzyme 2—a new cardiac regulator. *N Engl J Med* 2002;347:1795. [PMID: 12456857]
- Burnier M: Cardiovascular Drugs: Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001;103:904. [PMID: 11171802]
- Chobanian AV et al: The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560. [PMID: 12748199]
- Garg J, Messerli AW, Bakris GL: Evaluation and treatment of patients with systemic hypertension. *Circulation* 2002;105:2458. [PMID: 12034648]
- Garovic VD, Textor SC: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362. [PMID: 16129817]
- Kaplan NM: Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001;135:1079. [PMID: 11747387]
- Ko DT et al: beta-Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351. [PMID: 12117400]
- Murphy MB, Murray C, Shorten GD: Fenoldopam—a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1548. [PMID: 11794223]
- Palmer BF: Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:1256. [PMID: 12393824]
- Psaty BM et al: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534. [PMID: 12759325]
- Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N: Chronic renal diseases: Renoprotective benefits of renin-angiotensin-system inhibition. *Ann Intern Med* 2002;136:604. [PMID: 11955029]

- Stevens VJ et al: Long-term weight loss and changes in blood pressure: Results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1. [PMID: 11187414]
- Verdecchia P et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386. [PMID: 16009786]
- Vermes E et al: Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291. [PMID: 12628950]
- Vollmer WM et al: Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019. [PMID: 11747380]
- Wang TJ, Ramachandran SV: Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2005;112:1651. [PMID: 16157784]
- Wing LMH et al: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583. [PMID: 12584366]
- Wright JT Jr et al: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from AASK Trial. *JAMA* 2002;288:2421. [PMID: 12435255]

ვაზოდოლატაბორები და სტანოკარდიის მკურნალობა

სტენოკარდია არის მდგომარეობა, რომელიც ქსოვილოვანი იშემიით მიმდინარე დაავადებებს შორის ყველაზე ხშირად გვხვდება და რომლის დროსაც მიზანშეწონილია ვაზოდოლატაბორების გამოყენება. გულმკერდის არეში ძლიერი ტკივილის გამო ამ მდგომარეობას გულის ანგინასაც უწოდებენ. ტკივილის მიზეზად მთავარად იშემიის შედეგად დაგროვილი შეგროვებული გემოქმედება გვევლინება. სტენოკარდიის შეტევების მოხსნის ძირითადი სამკურნალო საშუალებას ორგანიზმი ნიტრატები, მაგ., ნიტროგლიცერინი წარმოადგენს. სტენოკარდიის მკურნალობისათვის ასევე მნიშვნელოვანია ვაზოდოლატაბორთა კიდევ ერთი ჯგუფი – კალციუმის არხების მახლობელი საშუალებები, განსაკუთრებით კი სტენოკარდიული შეტევების პროფილაქტიკისათვის. ამასვე მიმართა გამოთქმება ბევრად ეფექტურად მოქმედებს, რომლებიც ვაზოდოლატაბორთა რიგშია. არ მტკივნეულებია, კვლევის პროცესშია შედიკამებია ახალი ჯგუფები, როგორცაა ცხიმიანი შეტევების დაქანების ინჰიბიტორები და გულისცემის სისხლის სელექციური ინჰიბიტორები.

განვითარებული ქვეყნებისათვის გულის იშემიური დაავადება ჯანმრთელობის ყველაზე ხშირი და სერიოზული პრობლემაა. სტენოკარდიის ყველაზე ხშირი მიზეზია მსხვილი კორონარული სისხლძარღვების ათეროსკლეროზული ობსტრუქცია (ათეროსკლეროზული სტენოკარდია, კლასიკური სტენოკარდია). თუმცა, კორონარული სისხლძარღვების გარდაბალი სპაზმი იწვევს მთავარად იშემიის მნიშვნელოვან იშემიასა და ტკივილს, რაც ჩვეულებრივ ამ სისხლძარღვებში ათეროსკლეროზის არსებობისთან არის დაკავშირებული (ვამოსპაზმური, ანუ ვარიანტული სტენოკარდია).

სტენოკარდიის უშუალო მიზეზად მთავარად იშემიის განვითარება და კორონარული სისხლძარღვებითი ვაზოდოლატის მოწოდება შორის შეუსაბამობა გვევლინება. კლასიკური სტენოკარდიის შემთხვევაში, ლიბლანსი მანის ვლინდება, როდესაც იზრდება მთავარად იშემიის განვითარება ვაზოდოლატ (მაგ., ვარჯიშის დროს). რასაც კორონარული სისხლძარღვების მოწოდების შედეგად განვითარებული იშემია ჩვეულებრივ იწვევს ტკივილს. ამის გამო კლასიკური სტენოკარდიას „დაძაბვის სტენოკარდიის“ უწოდებენ (ზოგიერთ ადამიანში იშემიას ყოველთვის არ ახლავს ტკივილი, ამიტომ ამ მდგომარეობას უწოდებ „ჩუმი“. ანუ „აპერსონალური“ იშემია.) ვარიანტული სტენოკარდიის დროს კორონარული, შექცევადი ვამოსპაზმის გამო, ადვილი აქვს ვაზოდოლატის მოწოდების დაქვეითებას. ვარიანტულ სტენოკარდიას უწოდებენ აგრეთვე პრინცმეტალის სტენოკარდიას.

თეორიულად, ვაზოდოლატ მთავარად იშემიის განვითარებასა და მოწოდება შორის ბალანსის დარღვევის გამოსწორება ვაზოდოლატით მოთხოვნილების დაქვეითებით ან ვაზოდოლატის მოწოდების გაზრდით (კორონარული სისხლძარღვების გაფართოება) არის შესაძლებელი. დაძაბვის სტენოკარდიის დროს ვაზოდოლატ მოთხოვნილების შემცირება შეიძლება გულის მუშაობის შემცირებით ან, უკანასკნელი კვლევების მიხედვით, მთავარად იშემიის შემცირებით იმ სუბსტრატებისკენ გადახრით, რომლებიც აგულის ითხოვს წარმოქმნილ ერთეულზე გაცილებით ნაკლებ ვაზოდოლატს.

ბაღს საჭიროებენ. მეორე მხრივ, ვარიანტული სტენოკარდიის დროს, კორონარული სისხლძარღვების სპაზმის მოხსნა შეიძლება ნიტრატებით ან კალციუმის არხის ბლოკატორებით. სისხლში ლიპიდების დონის დაბალეყოფილ საშუალებებს, განსაკუთრებით „სტატინებს“, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ათეროსკლეროზის გრძელვადიანი მკურნალობისათვის (იხ. თავი 35).

არასტაბილური სტენოკარდიის, მწვავე კორონარული სისხლძარღვების დროს სტენოკარდიის ეპიზოდებს ადვილი აქვს მოხვედრულ მდგომარეობაში. ამ დროს იცვლება გულმკერდის ტკივილის ხასიათი, სისხლში და ხანგრძლივობა, იცვლება აგრეთვე სტაბილური სტენოკარდიის თანხმობები ფაქტორებიც. არასტაბილური სტენოკარდიის მიზეზებია ეპიკარდული კორონარული არტერიების ტონუსის მომატების ეპიზოდები ან ათეროსკლეროზული ფოლატების მახლობლად განვითარებული მცირე ზომის ორომბოციტური კოლგები. უმეტეს შემთხვევაში, კორონარული სისხლის ნაკადის შემცირების მიზეზად დაწვეულებული ან დაღარული ფოლატის ადგილზე ლაბილური არათქმობური ორომბოციტების წარმოქმნა გვევლინება. არასტაბილური სტენოკარდიის მიმდინარეობა და პროგნოზი სხვადასხვაგვარია, თუმცა მწვავე კორონარული სინდრომი მთავარად იშემიის ინფარქტის მაღალ რისკთან და ხიკედლიანობის მაღალ სისხრისთან არის დაკავშირებული.

სტენოკარდიის პათოფიზიოლოგია

ვაზოდოლატ მთავარად იშემიის მოთხოვნილების განმსაზღვრელი ფაქტორები

ვაზოდოლატ მთავარად იშემიის მოთხოვნილების განმსაზღვრელი ფაქტორები ცხრილშია 12-1 მოცემული. უწყვეტი მუშაობის გამო, გულის მოთხოვნილება ვაზოდოლატ შედარებით მაღალია და სტრესის არარსებობის პირობებშიც კი, მოწოდებული ვაზოდოლატის მოხმარება დაახლოებით 75%-ის გოლია. გულისცემის სისხრის, კუმშვადობის, არტერიული წნევის ან პარკუჭთა მოცულობის გაზრდისთან ერთად იზრდება მთავარად იშემიის მიერ ვაზოდოლატის მოხმარება. ეს პემოდინამიკური ცვლილებები ხშირად დაკავშირებულია ფიზიკურ დატვირთვისთან და სიმპათიკური ნერვული სისტემის გაზრდისთან. რაც კორონარული არტერიების ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში ხელს უწყობს სტენოკარდიის შეტევების განვითარებას.

ენერგიის წარმოქმნისათვის საჭირო სუბსტრატების სახით გული მოხმარებს ცხიმოვან მჟავებს, თუმცა, ცხიმოვანი მჟავების დაქანება, ნახშირწყლებთან შედარებით, გაცილებით მეტ ვაზოდოლატს საჭიროებს აგულის ყოველ წარმოქმნილ ერთეულზე. ამიტომ, წამლები, რომლებიც ცვლიან მთავარად იშემიის მკურნალობის გულკომის უფრო მეტი მოხმარებისაკენ (ცხიმოვანი მჟავების დაქანების ინჰიბიტორები), იწვევენ ვაზოდოლატ მოთხოვნილების შემცირებას, პემოდინამიკის ცვლილებების გარეშე.

ცხრილი 12-1. მიოკარდიუმის მიერ ქანგბადის მოხმარების განმსაზღვრელი ფაქტორები.

კედლის დაჭიმულობა
პარკუჭშია წნევა
პარკუჭის რადიუსი (მოცულობა)
კედლის სისქე
გულისცემის სიხშირე
კუშმეადლობა

კორონარული სისხლისმიმოქცევისა და მიოკარდიუმთან ქანგბადის მიწოდების განმსაზღვრელი ფაქტორები

ჯანმრთელ გულში ქანგბადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნილებას გაზრდასთან სდევს კორონარული სისხლმიმოქცევის გაძლიერება. კორონარული სისხლმიმოქცევა პირდაპირ კავშირშია პერფუზულ წნევისთან (აორტის დიასტოლურ წნევა) და დიასტოლის ხანგრძლივობასთან. სისტოლის დროს კორონარული ნაკადი ძალიან მცირდება, ამიტომ გაქცევითი განპირობებული დიასტოლის შექცევა მიოკარდიუმის პერფუზიის შემზღუდველ ფაქტორად გვევლინება. კორონარული სისხლმიმოქცევა უკუპროპორციულ დამოკიდებულებას აქვს კორონარული სისხლძარღვების კალაპოტის რეგისტრაციასთან. სისხლძარღვთა რეგისტრაცია ძირითადად დამოკიდებულია შინაგან ფაქტორებზე – მეტაბოლიზმის პროდუქტებსა და ავტონომური აქტივობაზე, აგრეთვე სხეულის სხვა ფარმაკოლოგიურ აგენტებზე. კორონარული სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დაზიანება იწვევს მათი ვაზოკონსტრიქციის უნარის დაქვეითებას და შრდის კორონარული სისხლძარღვების რეგისტრაციას.

სისხლძარღვთა ტონუსის განმსაზღვრელი ფაქტორები

მიოკარდიუმის კედლის დაჭიმულობაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს არტერიოლებისა და ვენების ტონუსი (გლუვი კუნთების დაჭიმულობა) (ცხრილი 12-1). არტერიოლების ტონუსზე დამოკიდებული პერიფერული სისხლძარღვთა წინააღმდეგობა და შესაბამისად, სისხლის არტერიული წნევა. სისტოლის დროს გულიდან სისხლის გადატანისას პარკუჭშია წნევა აუცილებლად უნდა აღემატებოდეს აორტულ წნევას; ამრიგად, სისხლის არტერიული წნევა მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს კედლის *სისტოლურ დაჭიმულობას*. ვენური სისხლმიმოქცევის მოცულობას ვენურ ტონუსზე დამოკიდებული, რომელიც ვენურ სისხტემაში დარჩენილი და გულისაკენ დაბრუნებული სისხლის მოცულობების მაკონტროლებელი ფაქტორია, ამიტომ *დიასტოლური დაჭიმულობა* ვენურ ტონუსზე დამოკიდებული.

სურათზე 12-1 სქემატურად არის გამოსახული გლუვი კუნთების შეკუმშვისა და მოდუნების რეგულირება. როგორც ნაჩვენებია სურათებზე 12-1 და 12-2, წამლები სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის ტონუსის დაქვეითებას რამდენიმე მექანიზმით შეუძლებს ახორციელებს:

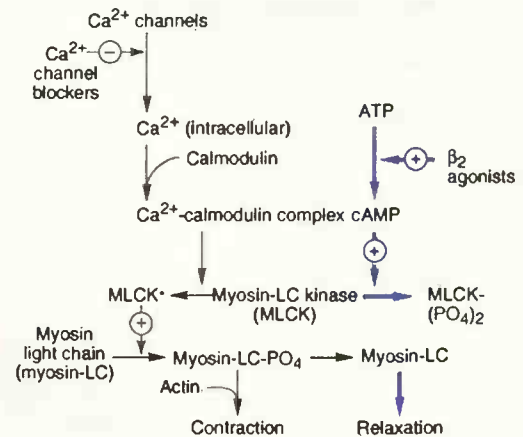
(1) **cGMP-ს** გაზრდა: როგორც ნაჩვენებია სურათზე 12-2, cGMP ხელს უწყობს მيوზინის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორირებას და ხელს უშლის მيوზინისა და აქტინის ურთიერთქმედებას. აზოტის ოქსიდი ხსნადი გუანიდინი ცილაზის ეფექტური აქტივატორია და იგი ძირითადად ამ მექანიზმით

მოქმედებს. აზოტის ოქსიდის მნიშვნელოვანი მოლეკულური ღონისძიება ნიტროპრუსიდი (იხ. თავი 11) და სტენოკარდიის სამკურნალო ორგანული ნიტრატები.

(2) **უჯრედშია Ca^{2+} -ის შემცირება**: კალციუმის არხების ბლოკატორები იწვევენ ეპიკარდიუმის, რადგან ისინი აქტივობის მქონე მيوზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზას აქტივობის ძირითადი მოდულატორი, უჯრედშია Ca^{2+} -ის რაოდენობას (ბეტა-ადრენორეცეპტორებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორები აქტივობის Ca^{2+} -ის შესვლას გულის კუნთში, რის გამოც იწვევენ გულისცემის სიხშირის, კუმულაციისა და ქანგბადის მოხმარების შემცირებას კომპენსატორული მექანიზმების წართვამდე).

(3) **სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის უჯრედების მეტაბოლიზმის სტაბილიზაცია** ან **დეპოლარიზაციის პრევენცია**: ავანგადად უჯრედების მეტაბოლიზმის განვითარების გაზრდა კალციუმის იონებისათვის იწვევს მეტაბოლურ პოტენციალის სტაბილიზაციას (დაახლოებით მოსვენების პოტენციალის დონეზე), კალციუმის არხების გახსნას ხელს უწყობენ ისეთი საშუალებები, როგორებიცაა მინოქსიდილის სულფატი (იხ. თავი 11), რომელიც შრდის K^+ -ის არხების (საეპარაქლო ATP-დამოკიდებული K^+ -ის არხების) განვითარებას. ამჟამად კვლევის ფაზაში მყოფი სტენოკარდიის სამკურნალო მოგიერთი ახალი საშუალებები (მაგ., ნიკორანდილი) შესაძლოა ნაწილობრივ ამ პრინციპით მოქმედებდეს.

(4) **სისხლძარღვთა გლუვი კუნთში უჯრედშია cAMP-ის კონცენტრაციის გაზრდა**: როგორც ნაჩვენებია სურათზე 12-2, cAMP-ის კონცენტრაციის მომატება იწვევს მيوზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზას (ფერმენტის, რომელიც ხელს უწყობს აქტინისა და მيوზინის ურთიერთქმედებას) ინაქტივაციის სიჩქარის გაზრდას. შესაძლოა ბეტა-აგონისტების (რომლებიც სტენოკარდიის სამკურნალოდ არ გამოიყენებიან) ეპიკარდიუმის ეფექტი ამ მექანიზმით იყოს განპირობებული.

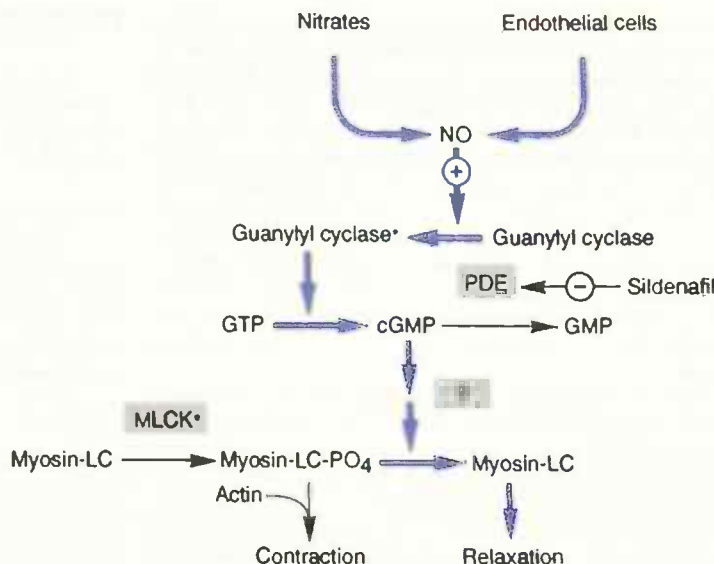


სურათი 12-1.

გლუვი კუნთების შეკუმშვის რეგულირება და კალციუმის არხების ბლოკატორების მოქმედების ლოკალიზაცია. კალციუმის გრან-მემბრანული არხების გავლით კალციუმის შესვლა უჯრედში იწვევს შეკუმშვას (რისი ბლოკირებაც კალციუმის არხების ბლოკატორებით არის შესაძლებელი). კალციუმი უკავშირდება კალმოდულინს. წარმოქმნილი კომპლექსი იწვევს ფერმენტის, მيوზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზას გააქტიურებას (MLCK*), ეს უკანასკნელი კი ახდენს მيوზინის მსუბუქი ჯაჭვების ფოსფორილაციას, რითაც ხელს უწყობს მيوზინისა და აქტინის ურთიერთქმედებას. ბეტა-აგონისტები (და სხვა ნივთიერებები, რომლებიც შრდის cAMP-ის დონეს) იწვევენ გლუვი კუნთების მოდუნებას MLCK-ის ინაქტივაციის დაჩქარებით (შეჯიხვებით) და ხელს უწყობენ კალციუმის "გამოსროლას" უჯრედებიდან (არ არის ნაჩვენები).

სურათი 12-2.

ნიტრატების, ნიტრიტებისა და გლუვი კუნთის უჯრედებში აზოტის ოქსიდის (NO) კონსერვაციის გამწვანების სხვა ნივთიერებების მოქმედების მექანიზმი. (MLCK* – მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზის აქტიური ფორმა [იხ. სურათი 12-1]; გუანილილ ციკლაზა* – გუანილილ ციკლაზის აქტიური ფორმა; ? – უცნობი შუალედური საფეხურები. გლუვი კუნთის მოლეკულების საფეხურები ნაჩვენებია მკვეთრად.)



სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

წამლების მოქმედება სტენოკარდიის დროს

ამჟამად, სტენოკარდიის სამკურნალოდ რეკომენდებული ოთხი ფარმაცოლოგიური ჯგუფიდან სამი (ორგანული ნიტრატები, კალციუმის არხების ბლოკატორები და ბეტა-ბლოკატორები) ეანგზაღმე მოთხოვნილების განმსაზღვრელ ფაქტორებზე (გულისცემის სიხშირე, პარკუჭთა მოცულობა, სისხლის წნევა და კუმულაცია) გემოქმედების შედეგად იწვევენ *მიოკარდიუმის მოთხოვნილების შემცირებას ეანგზაღმე*. ზოგიერთი პაციენტში იშემიური ქსოვილის ეანგზაღმე მომარაგება შესაძლოა გაუმჯობესდეს იქნას კორონარული სისხლის ნაკადის გადანაწილების გზით. ნიტრატებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორების ეამზადილაგაციური ეფექტი ეარიანგული სტენოკარდიის შემთხვევაში *მიოკარდიუმის ეანგზაღმე მომარაგების გამრავლის* საშუალებას იძლევა. მეოთხე ჯგუფი, რომლის წარმოდგენილც რანოლამინია, მომდევნო თავებშია განხილული.

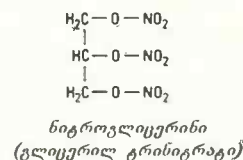
ნიტრატები და ნიტრიტები

ქიმიური თვისებები

ნიტრატები და ნიტრიტები პოლიალკოჰოლების აზოტმკაფასა და აზოტოვანი მკაფას მარტივ ეთერებს წარმოადგენენ. ნიტროგლიცერინი შესაძლებელია განხილულ იქნას, როგორც ამ ჯგუფის პროტოტიპი. მართალია იგი დისაშიდგის წარმოებაში გამოიყენება, მაგრამ მქდიინაში გამოყენებული ნიტროგლიცერინი ფეექებადი არ არის. ნიტროგლიცერინის ენის ქვეშ მისაღებმა ტაბლეტებმა, არასწორი შენახვისას, აქროლალობისა და პლასტიკურ ზედაპირებზე აბსორბციის გამო, შეიძლება დაკარგოს ძალი. ამიგომ, ის შენახულ უნდა იქნას მინის, მჭირდოლ

თაფდახურულ ჭურჭელში. ნიტროგლიცერინი სინათლის სხივების მიმართ მგრძნობიარე არ არის.

ნიტრატების ჯგუფის თერაპიულად აქტიურ ეველა წარმომადგენელს მსგავსი მოქმედების მექანიზმი და გოქსიკური თვისებები ახასიათებთ, ამიგომ .პაციენტისათვის მკურნალობის გიპისა და კონკრეტული პრეპარატის შერჩევისას გადამწყვეტი მნიშვნელობა ფარმაკოკინეტიკურ ფაქტორებს ენიჭება.



ფარმაკოკინეტიკა

ორგანული ნიტრატების საწყისი მოლეკულიდან ნიტრატული ჯგუფების საფეხურებრივი მოცილება და წამლის საბოლოო ინაქტივაცია ფერმენტ რელქტაზას მეშვეობით მიმდინარეობს. ფერმენტის შექცეულობა ლეიძლში ძალზედ მაღალია, ამიგომ ტრადიციული ორგანული ნიტრატების (მაგ., ნიტროგლიცერინი და იზოსორბიდ დინიტრატი) ორალური ბიოშელწვეადობა ძალზე დაბალია (ჩვეულებრივ < 10-20%). ლეიძლში პირველი გავლის ეფექტის თავიდან აცილებისა და სისხლში თერაპიული კონცენტრაციის სწრაფად მიღწევის მზნით, უპირატესობა ეძლევა წამლის ენის ქვეშ მიღებას. ამ გზით მიღებული ნიტროგლიცერინი და იზოსორბიდ დინიტრატი ეფექტურად შეიწოვებიან და სისხლში თერაპიულ დონეს რამოლენიმე წუთში აღწევენ. თუმცა, გადაჭარბებული ეფექტის პრევენციისათვის, სუბლინგვური გზით მიღებული წამლის მთლიანი დოზა მეზღუდული უნდა იყოს. ეფექტის საერთო ხანგრძლივობა ხანმოკლეა (15-30 წუთი). უფრო ხანგრძლივი ეფექტის საჭიროებისას ორალური პრეპარატები გამოიყენებიან, რომლებიც წამლის საკმარის რაოდენობას შეიცავენ იმისათვის, რომ სისხლში ხანგრძლივად იქნას შენარჩუნებული თვითონ მედიკამენტისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტების დონე. ნიტროგლიცერინის ორგანიზმში შეყვანის სხვა გზებიც არსებობს, როგორცია გრანსლერმული და გრანსუკალური.

პრეპარატის ამ ფარმაცევტული ფორმებიდან ნივთიერების გამოსათავისუფლება ნელა ხდება; ისინი განხილულია ქვემოთ.

ამილნიტრიტი და მისი მსგავსი ნიტრიტები აქროლადი სითხეებია. ამილ ნიტრიტი მსხვერველ მისის ამპულაშია მოთავსებული, რომლებიც ქსოვილის დამკავი ვარსით არიან დაფარული. ამპულის მთლიანობის დარღვევა ითვით არის შესაძლებელია, რაც იწვევს დამკავი ვარსიდან საინჰალაციო ნივთიერების სწრაფ გამოსათავისუფლებას. ინჰალაციური გზით მიღება უმრავლესობაში ამილნიტრიტის ძალიან სწრაფ შეწოვას და, ენის ქვეშა გზის მსგავსად, ღვიძლში პირველი გავლის ეფექტის თავიდან აცილების საშუალებას იძლევა. ამჟამად, სტენოკარდიის სამკურნალოდ ამილ ნიტრატი ნაკლებად გამოიყენება, მისი არასასაიმოვნო სუნისა და ხანმოკლე მოქმედების გამო.

თვითონ ნიტრატების შეწოვის შემდომი ნახევარდაშლის პერიოდი მხოლოდ 2-8 წუთია, ნაწილობრივ დენიტრირებული მეტაბოლიტებისა კი გაცილებით ხანგრძლივი (3 სთ-მდე). ნიტროგლიცერინის მეტაბოლიტებიდან (ორი დინიტროგლიცერინი და ორი მონონიტრო ფორმა), დინიტრო ნაწარმებს მნიშვნელოვანი ენდოელაგაციური ეფექტი ახასიათებს; სავარაუდოდ, სწორედ ეს მეტაბოლიტები განაპირობებენ ორალურად მიღებული ნიტროგლიცერინის თერაპიულ ეფექტს. იმისთვის დინიტრატის აქტიური მეტაბოლიტია 5-მონონიტრატული მეტაბოლიტი, რომელიც კლასიკაში იმისთვის მონონიტრატის სახელით გამოიყენება. მისი ბიოშედეგადობა 100%-ია.

იგი თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა ორგანიზმიდან, ძირითადად დენიტრირებული მეტაბოლიტების გლუკურონიდული ნაწარმების სახით.

ფარმაცოლინამიკა

გლუკოკონიტიზმი მიქსიზმის მიქსიზმი

ნიტროგლიცერინის დენიტრირება გლუკოკონიტიზმის 5-გრანს-ფურაზის მეშვეობით მიმდინარეობს. ნიტრატის გამოსათავისუფლებელი იონი ამოტოვს ოქსიდურ (იხ. თავი 19) გარდაქმნება. დაუდგენელი ფერმენტული რეაქციების მეშვეობით, მედიკამენტის საწყისი მოლეკულიდან ამოტოვს მონოთიქსიდის პირდაპირ გამოყოფასაც აქვს ადგილი. როგორც ნაჩვენებია სურათზე 12-2, ამოტოვს ოქსიდი (ან 5-ნიტრობოთიოლ დერივატივი) გლუკოკონიტიზმის მოლეკულის პირველ საფეხურებზე მოქმედებს, რადგან აქტიურებს გუანნილურ ციკლაზას და ზრდის cGMP-ის დონეს. შესაძლოა პროცესში ჩართული იყოს როგორც პროსტაგლანდინი E-ს ან პროსტაგლინის (PGI₂) წარმოქმნა, ასევე მემბრანების პიპეროლიდარობა. ნიტრატებზე პირველად საპასუხო რეაქციებში ავტონომური რეცეპტორების მონაწილეობის შესახებ მტკიცებულება არ არსებობს (თემატა). პიპეროლიდარობა ავტონომურ რეცეპტორ რეაქციებს იწვევს.

როგორც ქვემოთ არის განხილული, ნიტრატების გამოყენებისას მნიშვნელოვანი გასათვალისწინებელი ფაქტორია გოლერანგობა (შეჩვევა). გოლერანგობა (შეჩვევა) შესაძლოა ნაწილობრივ ქსოვილებში სულფჰიდრილური ჯგუფების შემცირებით არის გამოწვეული, მაგრამ მისი თავიდან აცილების ან შეწყვეტისათვის მხოლოდ სულფჰიდრილური ჯგუფების აღმდგენი საშუალებების გამოყენება არ არის საკმარისი. ნიტრატების მიმართ შეჩვევის კიდევ ერთი მექანიზმს შესაძლოა თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის გაძლიერებაც წარმოადგენდეს.

ნიკოტინიზმისა და კელევის ქვეშ მყოფი რამოლენიმი სტენოკარდიის სამკურნალო სხვა საშუალებას ამოტოვს ოქსიდის განთავისუფლებასთან ერთად ენდოელაგაციური დამატებითი მექანიზმის ახასიათებით, კერძოდ ისინი კალიუმის არსებობის გახსნაზე უწეობენ ხელს.

ორგანიზმი სისტემაზე გავლენა

ნიტროგლიცერინი აღწევს ნებისმიერი გიპის გლუკოკონიტიზმის მიხედვით, თუ რა იყო გონივრის გარდას მიღებული (სურათი 12-3). იგი პრაქტიკულად არ მოქმედებს გულსა და ჩონჩხის კუნთებზე.

სისხლძარღვების გლუკოკონიტიზმი

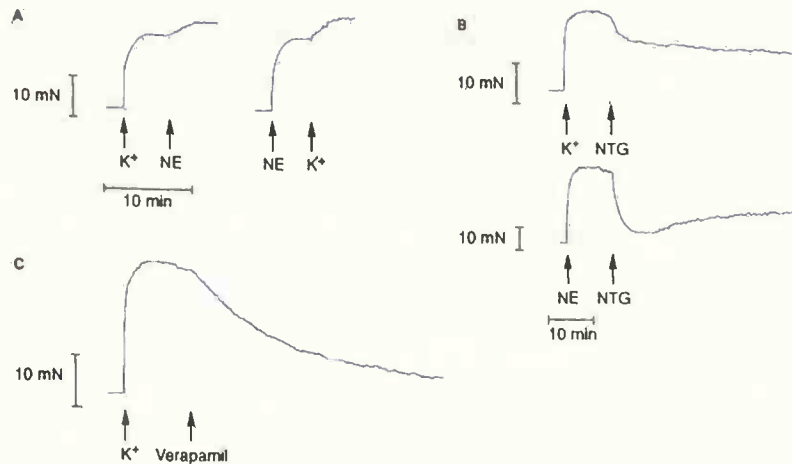
ნიტროგლიცერინი იწვევს სისხლძარღვოვანი სისტემის ყველა სეგმენტის (როგორც მსხვილი არტერიების, ასევე მსხვილი ვენების) მოდუნებას. ვენები უმცირეს კონცენტრაციებზე რეაგირებენ, არტერიები კი შედარებით უფრო მაღალზე. არტერიოლები და პრეკაპილარული სფინქტერები, მსხვილ არტერიებთან და ვენებთან შედარებით, უფრო ნაკლებად ფართოვებიან, რაც განპირობებულია ნაწილობრივ რეგულაციური რეაქციებით, ნაწილობრივ კი სისხლძარღვთა მიერ ამოტოვს ოქსიდის გამოყოფის განსხვავებული უნარით. ნიტროგლიცერინის ეფექტური დოზის პირველადი პირდაპირი ეფექტია ვენების გამოსავალი მოდუნება, რაც ვენური გეგვლობის გარდასა და გულზე პრედაგვირთის შემცირებას იწვევს. ნიტრატების გეგვლეხით მნიშვნელოვნად მცირდება წნევა ფილტვის სისხლძარღვებში და გულის ზომისა. გულის უკმარისობის არარსებობის პირობებში, მცირდება აგრეთვე გულის წუთმოცულობა. ვენების გეგვლობის გარდასა გამო, შეიძლება განვითარდეს ორთოსტატური პიპოტონია და სინკოპე. ზოგიერთი მსხვილი არტერიის დამოკიდების საგრძნობლად გარდასა გამო, შესაძლებელია აგრეთვე მათი მნიშვნელოვანი გაფართოვებაც (აორტის ჩათვლით). საფეხილის არტერიების პულსაცია და მენინგიალური არტერიების პულსაციასთან დაკავშირებული მოპულსირე თავის გაცივლი ნიტროგლიცერინისა და ამილნიტრიტის სმირი ეფექტურია. ხშირად, გულის უკმარისობის დროს, გულზე პრედაგვირთის მნიშვნელოვანი ზრდას აქვს ადგილი; ასევე შემთხვევაში ნიტრატებითა და სხვა ვაზოდილატატორებით განპირობებული პრედაგვირთის შემცირება. შესაძლოა დადებითად აისახოს გულის წუთმოცულობაზე (იხ. თავი 13).

ნიტროგლიცერინის არაპირდაპირი ეფექტების ქვეშ ის კომპენსატორული რეაქციები იგულისხმება, რომლებიც არტერიული წნევის შემცირების გამო ვითარდება ბარორეცეპტორებისა და პორმონული მექანიზმების მეშვეობით (იხ. სურათი 6-7); არაპირდაპირი ეფექტები კლინიკურად ტაქიკარდიისა და გულის შეკუმშვის ძალის გარდასა აღინიშნება. ასევე მნიშვნელოვანია მარილებისა და წყლის შეკავება ორგანიზმში, განსაკუთრებით საშუალო ხანგრძლივობის და ხანგრძლივად მოქმედი ნიტრატების გამოყენებისას. გოლერანგობის განვითარებასაც კომპენსატორული რეაქციები უღევს საფუძვლად.

ჯანმრთელ ადამიანებში (რომლებსაც კორონარული დაავადება არ აღენიშნებათ) ნიტროგლიცერინი იწვევს კორონარული სისტემის საერთო ნაკადის მნიშვნელოვან, გარდასავალ გარდასა. საპირისპიროდ, არ არსებობს მტკიცებულება ნიტროგლიცერინის იგივე ეფექტის შესახებ ათეროსკლეროზული ობსტრუქციული დაავადებით განპირობებული სტენოკარდიის დროს, თუმცა ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, ნიტროგლიცერინის თერაპიულ ეფექტში გარკვეულ როლს ასრულებს კორონარული სისტემის ნაკადის *ხელახლა გადანაწილება* ნორმალური უზენაესი იმპულსის კენ. ნიტროგლიცერინი ასევე ავლენს სუსტ უარყოფით ინოტროპულ ეფექტს, რაც ამოტოვს ოქსიდით არის განპირობებული.

სხვა გლუკოკონიტიზმი ორგანიზმი

ექსპერიმენტულად გამოვლენილ იქნა ნიტრატების მომდევნო გეგვლეხი ბრონქების, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა (ბილიარული სისტემის ჩათვლით) და შარდ-სასქესო სისტემის გლუკოკონიტიზმი. ეფექტი ხანმოკლეა, ამიტომ მას კლინიკური ღირე



სურათი 12-3.

ეპიკარდიული გვერდის გაღება *in vitro* აღიზიანების ექსის სეგმენტების შეკუმშვაზე. A განყოფილებაში ნაჩვენებია ორი ეპიკარდიული სტრუქტურული ნივთიერებით, ნორეპინეფრინით (NE) და კალიუმით (K^+) განზიარებული შეკუმშვა. B განყოფილებაში ნაჩვენებია სიგროვლიერისით, 4 მკმოლ/ლ, გამოწვეული მოღუნება, რაც მკისიერი პროექცია. C განყოფილებაში ნაჩვენებია ეპიკარდიული, 2.2 მკმოლ/ლ, გამოწვეული მოღუნება, რაც შედარებით დაყოფიებულია. მაგრამ უფრო ხანგრძლივი.

ბულება თითქმის არა აქვს. უკანასკნელ წლებში, საზოგადოების გარკვეულ ნაწილში პოპულარულია ახალ სიგრიტისა და იმობილიზაციის სიგრიტის, როგორც რეკრეაციული (სექსუალური პოტენციის გაზრდის მიზნით) საშუალებების ინჰალაციური გამოყენება.

სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების მსგავსად, სიგრიტები საერექციო ქსოვილში იწვევენ აზოტის ოქსიდის გამოყოფას და გუანოზილ ციკლაზის გააქტიურებას. ამ პროცესის შედეგად იზრდება cGMP-ის კონცენტრაცია, რაც იწვევს შიშის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორილირებას და ქსოვილის მოღუნებას (სურათი 12-2), ეს კი აძლიერებს ერექციას. ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები განხილულია ქვეთავში „ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები“.

თრომბოციტებზე გემოქმედება

ნიტროვლიცერინიდან გამონათავისუფლებული აზოტის ოქსიდი, გლუვი კუნთის მსგავსად, თრომბოციტებშიც ასტიმულირებს გუანოზილ ციკლაზს. cGMP-ის მომატება იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციის დაბრუნებას. სამწუხაროდ, უკანასკნელი უარყოფითი მასშტაბიანი კვლევების მიხედვით, მთავარად მწვავე ინფარქტის დროს ნიტროვლიცერინის გამოყენების დადებითი გავლენა სიცოცხლის გადარჩენაზე, არ იქნა დადგენილი.

სხვა ეფექტები

ჰემოგლობინთან (რომელიც შეიცავს ორელენტიან რკინას) სიგრიტის იონის ურთიერთქმედების შედეგად მეთემოგლობინი (რომელიც შეიცავს სამეალენტან რკინას) წარმოიქმნება. კანცერის მიმართ მეთემოგლობინის აფინურობა ძალიან დაბალია, ამიტომ ნიტროვლიცერინის მალაღმა ღებემა შეიძლება გამოიწვიოს ფსევდოციანოზი, ქსოვილთა პიპოქსია და სიკვდილი. საბედნიეროდ, ორგანული და არაორგანული ნიტრატების მალაღმა ღებებით მალევის შემთხვევაში კი, პლაზმაში ნიტრატების საკმაოდ დაბალი დონე აღინიშნება, ამიტომ მრავალჯერ აღიზიანებაში მნიშვნელოვანი მეთემოგლობინეზია თითქმის არ ვითარდება, თუმცა, გასაიყალბისწინებელია, რომ ნიტრატის ნიტრიტი სორის ნაწარმის მაკონსერვირებელ დანამატად გამოიყენება. ძუძუთი კვებაზე მყოფი ჩვილების ნაწლავურ ფლორას არაორგანული ნიტრატების ნიტრიტის იონად გარდაქმნის უნარი აქვს. შესაძლებელია ჩვილის მიერ არაორგანული ნი-

ტრატების დიდი რაოდენობით უნებლიე მიღება. მაგ., სასმელი წყლიდან, რაც სერიოზული ტოქსიკურობის მიზეზად შესაძლოა მოგვევლინოს.

აღმოჩენილია ნიტრიტების ტოქსიკური ეფექტის ერთი თერაპიული გამოყენება: ციანიდით მოწამულის მიზეზი ციტოქრომული რკინის CN^- იონთან დაკავშირება: მეთემოგლობინური რკინა CN^- -ის მიმართ მაღალი აფინურობით სახიფათოა, ამიტომ ციანიდით მოწამულის დროს ნიტრატის ნიტრიტის ($NaNO_2$) დაუყოვნებელი გამოყენება იწვევს აქტიური ციტოქრომის აღდგენას. წარმოქმნილი ციანმეთემოგლობინის დეტოქსიკაცია კი ნიტრატის თიოსულფატის ($Na_2S_2O_3$) ინტრავენური ინექციით არის შესაძლებელი. რადგან ამ სიტუაციებების ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი თიოსულფატის იონი (SCN^-) ნაკლებად ტოქსიკურია და ორგანიზმიდან ადვილად გამოიყოფა. მნიშვნელოვნად გამოხატული მეთემოგლობინეზიის სამკურნალოდ მეთილენის ლურჯის ინტრავენური ინექცია რეკომენდებულია.

ტოქსიკურობა და შეჩვევა (ტოლერანტობა)

მწვავე არასასურველი ეფექტები

ორგანული ნიტრატების მწვავე ტოქსიკურობა ძირითადად თერაპიული ეპიკარდიის პირდაპირი გავრცელებაა: ორთოსტატური პიპოტონია, გაქიკარდია და მოპულსირე თავის ტკივილი. აღრე მისხნული აცო, რომ ნიტრატების გამოყენება უკუწინავენება გლაუკომის დროს. დადგენილი იქნა, რომ გლაუკომის მიმდინარეობა არ უარესდება, ამიტომ მაღალი თევალშიდა წნევის პირობებში ნიტრატების გამოყენება უსაფრთხოა, თუმცა უკუწინავენება მათი გამოყენება ქალაშიდა წნევის მომატების შემთხვევაში.

შეჩვევა (ტოლერანტობა)

იმოლირებულ გლუვი კუნთზე ნიტრატების უწყვეტი ზეგავლენის შედეგად სრულ შეჩვევა (ტაქსიდაქსია) აქვს ადგილი. სიტაქტურ აღიზიანებაში ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატების (ორალური, გრანსლერებული) გამოყენებისას შეჩვევა პროგრესულად ვითარდება. უწყვეტი ინტრავენური ინფუზიის დროს კი რამდენიმე საათში.

მედიკამენტები პრაქტიკულ დისფუნქციის გეგმარებისათვის

დიდი ხანია მამაკაცთა ერექციული დისფუნქცია კელუ-ეის საგანს წარმოადგენს (როგორც მოყვარულების, ასევე პროფესიონალი მეცნიერების მიერ). წარსულში გამოყენებულ და უმეტეს შემთხვევაში დისკრედიტირებულ ნივთიერებებს მიეკუთვნება „ესპანური ბუზი“ (შარდის ბუზისა და შარდსადენის გამაღიზიანებელი), იოპიმბინი (ალფა₁ ანტაგონისტი; იხ. თავი 10), ჯაბზის კაკალი, აგრეთვე გყვიის, დარიშხანისა თუ სტრიქნინის შეშველი ნარევები. ამჟამად, პრაქტიკოსი ექიმები ეწევიან და კაეასაგან მიღებულ მცენარეულ პრეპარატებს ანიჭებენ უპირატესობას.

პროცესის მეცნიერულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ერექცია მღვიმოვანი სხეულის არასისხლძარღვოვანი გლუვი კუნთების მოღუნების შედეგია. გლუვი კუნთის მოღუნების გამო სისხლი, თითქმის არტერიული წნევით, შედის მღვიმოვანი ქსოვილის სინუსებში, სისხლის წნევა კი ერექციას განაპირობებს. ფიზიოლოგიური ერექცია არაადრენერგული არაქოლინერგული ნერვებიდან პარასიმპათიკურ იმპულსაციით განპირობებული ამოტის ოქსიდის გამოყოფის შედეგია (იხ. თავი 6). ამრიგად, ფიზიოლოგიური ერექციისათვის საჭიროა, რომ პარასიმპათიკური ინერვაცია იყოს სინაქტიკური, ამოტის ოქსიდის სინთეზი კი აქტიური (როგორც ჩანს, მსგავსი პროცესი მიმდინარეობს ქალთა ერექციულ ქსოვილებში). გლუვი კუნთების ზოგიერთი სხვა რელაქსანტების, მაგ., PGE₁-ის (პროსტაგლანდინ E₁-ის) ანალოგების ან ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტების, მაღალი კონცენტრაცია დამოუკიდებლად იწვევს მღვიმოვანი სინუსის საკმარის მოღუნებას და ერექციას. როგორც უკვე იყო აღნიშნული, ამოტის მონოქსიდი იწვევს გუანილილ ციკლაზას გააქტიურებას,

cGMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას, მოზონის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორილირებას (იხ. სურათი 12-2) და გლუვი კუნთების მოღუნებას. სილენაფილი (ვიაგრა) იწვევს cGMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას ფოსფოდიესთერაზას იზოფორმ-5-ის ინჰიბირების გზით. მედიკამენტი, გაყიდეების თვალსაზრისით, ძალიან წარმატებულია, რადგან მისი მიღება შესაძლებელია პერორალურად. სილენაფილი ნაკლებად ეფექტურია (ან უეფექტო) მამაკაცებში, რომელთა სექსუალური დისფუნქციაც დაკავშირებულია ზურგის ტერმის დაზიანებითან, ან ინერვაციის სხვა დარღვევებითან, აგრეთვე მათში ეისაც ლიბიდო არ აღენიშნებათ. უფრო მეტიც, სილენაფილი აძლიერებს სტენოკარდიის სამკურნალოდ გამოყენებული ნიტრატების ეფექტურობას, ამიტომ ორივე წამლის ერთდროულად გამოყენებისას აღწერილია ძლიერი ჰიპოტენზია და მიოკარდიუმის ინფარტის რამდენიმე შემთხვევა. რეკომენდებულია, რომ ნიტრატისა და სილენაფილის მიღებას შორის გასული იყოს მინიმუმ 6 საათი. სილენაფილი ასევე გავლენას ახდენს ფერად მხელელობაზე და იწვევს ლურჯ-მწვანე ფერების გარჩევის სირთულეს. არსებობს PDE-5-ის ორი მსგავსი ინჰიბიტორი, გადამაფილი და ვარდენაფილი.

სილენაფილის მიმართ რემისგენულ პაციენტებში ყველაზე ხშირად გამოიყენება PGE₁ ანალოგი ალპროსტადილი (იხ. თავი 18). შესაძლებელია მისი პარენტერული გამოყენება სინექციის სახით უშუალოდ მღვიმოვან ქსოვილში, ან მინისუპოზიტორიის სახით შარდსადენში, საიდანაც იგი მღვიმოვან ქსოვილში დიფუნდირებს. სილენაფილის მიმართ რემისგენულ პაციენტებში ფუნქციონირების არის რეკომენდებული, უშუალოდ მღვიმოვან ქსოვილში საინექციოდ.

ქიმიურ ინდუსტრიაში, განსაკუთრებით ფეთქებადი ნივთიერებების დამამზადებელ საწარმოებში, ნიტრატებით მუდმივ დაბინძურებას აქვს ადგილი. აქროლადი ორგანული ნიტრატებით სამუშაო გარემოს დაბინძურების გამო, სამუშაო კვირის დასაწყისში (ორშაბათს) საწარმოს პერსონალს თავის გაცივები და გარდამავალი თავბრუსხვევა აღენიშნება. ერთი-ორი დღის შემდეგ შეჩვევის (გოლერანგობის) განვითარების გამო, ეს სიმპტომები ქრება. დასვენების დღეებში (მაგ., შაბათ-კვირას) წყდება მუშა-მოსამსახურეების კონტაქტი ორგანულ ნიტრატებთან, ამიტომ გოლერანგობაც ქრება, ყოველი ორშაბათიდან კი სიმპტომები კვლავ შეორდება. ინდუსტრიული დაბინძურება სხვა რისკთანაა არის დაკავშირებული, მათ შორის სამკურნალო საშუალებების მიმართ დამოკიდებულების განვითარებასთანაც. ხანმოკლე მოქმედების ნიტრატების თერაპიული მიზნით გამოყენების დროს ფიზიკური დამოკიდებულების განვითარების შესახებ მტკიცებულება არ არსებობს (მაღალი დოზით მიღების შემთხვევაში კი).

შეჩვევის განვითარების მექანიზმები სრულიად გასაგები არ არის. როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, ნიტროვანიტრატის მიმართ შეჩვევა ნაწილობრივ ამოტის ოქსიდის გამოყოფის შექცევით არის განპირობებული, რაც ქსოვილოვანი თიოლური ნაერთების გამოფიგვას უკავშირდება. სინაქტიკური ორგანიზმის შეჩვევის განვითარებაში გარკვეულ როლს სისტემური კომპენსატორული რეაქციებიც ასრულებენ: თავდაპირველად ადგილი აქვს სიმპათიკური აქტივობის მნიშვნელოვან მომატებას და მარილისა და წყლის შეკავებამ შესაძლოა გააბათილოს ნიტროვანიტრატის სასურველი შეგავლენა პეშოდინამიკაზე, რასაც

ხშირად ეხვდება ხანგრძლივი მოქმედების ნიტრატებით მკურნალობის დაწყებიდან ერთი-ორი დღის შემდეგ.

ნიტრატებისა და ნიტრატთა ღეროვანი ნივთიერების პარსინოგენოზი

ნიტროზამინები R₂-N-NO სტრუქტურის მქონე მცირე ზომის მოლეკულებია, რომლებიც ნიტრატებისა და ნიტრიტების ამინებთან კომბინირების გზით წარმოიქმნებიან. საერთაშორისო, რეაქტიულ ნაწარმებად გარდაქმნის გამო, ზოგიერთი ნიტროზამინი ცხოველებში ძლიერი კანცეროგენობით ხასიათდება. ადამიანებში ამ ნაერთების კანცეროგენობის შესახებ პირდაპირი მტკიცებულება არ მოიპოვება, მაგრამ ეპიდემიოლოგიური კვლევის მონაცემების მიხედვით, სხვადასხვა პოპულაციებში, არსებობს დასაბუთებული კორელაციური კავშირი საკვებში ნიტრატების შემცველობასა და საყლაპავისა და კუჭის კიბოს შორის. ნიტროზამინები აღმოჩენილია თამბაქოში და სივარცის კვამლში. არ მოიპოვება მტკიცებულება ამის შესახებ, რომ ნიტრატების მცირე დოზებს შეუძლიათ ორგანიზმში ნიტროზამინების კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი ღირის შექმნა.

კლინიკური ეფექტის მექანიზმები

ნიტრატებით განპირობებული ვაზოდილატაციის დადებითი და უარყოფითი ეფექტები ცხრილში 12-2 მოცემული.

ნიტრატების ეფექტები ღიაპარკის სტენოკარდიის დროს

ძირითადი ჰემოდინამიკური ეფექტებია გულსიკან ვენური სისხლმიწოდების შემცირება და ამის შედეგად გულშია მოცულობის დაქვეითება. ნიტრატების ზეგავლენით სისხლის არტერიული წნევეც ქვეითდება. პარკუჭთაშია წნევის დაქვეითება და მარცხენა პარკუჭის მოცულობის შემცირება დაკავშირებულია კედლის დაჭიმულობის (ლაბლასის კანონი) და მიოკარდიუმის ენგებადზე მოთხოვნილების შემცირებისა. იშვიათ შემთხვევაში, ჭარბი რეფლექსური ტაქიკარდიისა და კემპელობის გაძლიერების გამო, შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ენგებადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნილების პარადოქსულ გაზრდას.

კონორარულ სისხლძარღვებში, ან ექნაში ნიტრატების შეყვანა, აგრეთვე მათი ენის ქვეშ მიღება, საგრძნობლად ზრდის მსხვილი ეპიკარდული კორონარული არტერიების ელასტ. ნიტრატების ზეგავლენით კორონარული არტერიოლების წინააღმდეგობა მცირდება. თუმცა ნაკლებად, ჩვეულებრივ, სისტემური გზით მიღებისას, ნიტრატები საგრძნობლად ამცირებენ კორონარულ საერთო ნაკლსა და მიოკარდიუმის მიერ ენგებადის მოხმარებას. ეს უკანასკნელი კი დაიძვრის სტენოკარდიის მოხსნის ძირითად მექანიზმს წარმოადგენს.

ნიტრატების ეფექტები პერიანტული სტენოკარდიის დროს

ვარიანტული სტენოკარდიის დროს ნიტრატების დადებითი მოქმედება მდგომარეობს ეპიკარდული კორონარული არტერიების გლუვი კუნთების მოღებებასა და კორონარული არტერიების სპაზმის მოხსნაში.

ნიტრატების ეფექტები არასტაბილური სტენოკარდიის დროს

ნიტრატები გამოიყენება აგრეთვე მწვავე კონორარული სინდრომის – არასტაბილური სტენოკარდიის დროს, თუმცა მათი დადებითი ზემოქმედების ზუსტი მექანიზმი უცნობია. არასტაბილური, ანუ მოხვედრის სტენოკარდია შეიძლება გამოწვეული იყოს როგორც კორონარული სისხლძარღვების ტონუსის მომატებით, ასევე ენგებადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნის გაზრდით, ამიტომ ნიტრატების სასურველი ეფექტების მიზეზი შესაძლოა განპირობებული იყოს როგორც ეპიკარდული კორონარული არტერიების გაფართოებით, ისე ენგებადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნის შემცირებით. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ნიტროგლიცერინი ამცირებს აგრეთვე თრომბოციტების აგრეგაციას, რაც შესაძლოა ძალზე მნიშვნელოვანია არასტაბილური სტენოკარდიის დროს.

ნიტრატების კლინიკური გამოყენება

ნიტროგლიცერინი და ზოგიერთი სხვა ნიტრატი მოყვანილია ცხრილში 12-3. სწრაფი ეფექტის გამო (1-3 წუთი), სტენოკარდიული შეტევის მკურნალობისათვის ყველაზე ხშირად ნიტროგლიცერინის ენოსქვეშა გაბლევები გამოიყენება. შემანარჩუნებელი მკურნალობისათვის ნიტროგლიცერინის მიღების სუბლინგუალური გზა არ არის ხელსაყრელი, რადგან ეფექტის ხანგრძლივობა 20-30 წუთს არ აღემატება. ინტრავენურად მიღე-

ბის ცხრილში 12-2. სტენოკარდიის სამკურნალოდ გამოყენებული ნიტრატების დადებითი და უარყოფითი ეფექტები.

ეფექტი	ნიტრატები
პოტენციურად სასარგებლო ეფექტები	პარკუჭთა მოცულობის შემცირება
არტერიული წნევის დაქვეითება	მიოკარდიუმის მოთხოვნილების შემცირება ენგებადზე
განდენის დროის შემცირება	
ეპიკარდული კორონარული არტერიების დილატაცია	კორონარული არტერიების სპაზმის მოხსნა
კოლაგერალური სისხლმომქცევის გაზრდა	იმეტი მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუმჯობესება
მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური წნევის დაქვეითება	პერფუზიის გაუმჯობესება
პოტენციურად უარყოფითი ეფექტები	
რეფლექსური ტაქიკარდია	მიოკარდიუმის მოთხოვნილების გაზრდა ენგებადზე
კემპელობის რეფლექსური მომატება	
ტაქიკარდიით განპირობებული დიასტოლური პერფუზიის დროის შემცირება	კორონარული პერფუზიის შემცირება

ბული ნიტროგლიცერინის სწრაფად იწყებს მოქმედებას (რამდენიმე წუთში). მაგრამ პრეპარატი განპირობებული ჰემოდინამიკური ეფექტები ინფუზიის შეწყვეტისთანავე ქრება. ამიტომ ნიტროგლიცერინის ინტრავენური გამოყენება მხოლოდ მძიმე, მორეციდირებელ მოხვედრის სტენოკარდიით შემთავრდება. ნიტროგლიცერინის გახანგრძლივებულ, ნელა შეწოვად პრეპარატებს ეკუთვნის ბუკალური ფორმა, ორალური პრეპარატები და რამოდენიმე გრანსლერმული ფორმა. ეს უარმაყვევს ფორმები სისხლში ნიტროგლიცერინის კონცენტრაციის ხანგრძლივად შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. თუმცა, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, მათი გამოყენება იწყებს შეწყვეტის (გოლერანგობას).

იმოსობილ დინიტრატისა და სხვა ორგანული ნიტრატების ენოსქვეშა და საღებუ გაბლევებს ნიტროგლიცერინის ზეგავლენით განპირობებული ეფექტები ახასიათებთ. ნიტრატების ხანგრძლივად მოქმედი ფართოდ გავრცელებული პრეპარატების რეკომენდებული დოზები და მათი მოქმედების ხანგრძლივობა მოცემულია ცხრილში 12-3. ნიტროგლიცერინის გრანსლერმული გამოყენება სისხლში მისი კონცენტრაციის დონის 24 საათიან (და მეტი დროით) შენარჩუნებას უზრუნველყოფს, თუმცა ჰემოდინამიკური ეფექტების ხანგრძლივობა 6-8 სთ-ს არ აღემატება. სტენოკარდიის შემანარჩუნებელი მკურნალობისათვის ნიტროგლიცერინის გახანგრძლივებული ფორმების (რომელიც განსაკუთრებით ნელა გამოთავისუფლებს აქვს ადგილი)

სუნსტანციის ნელა გამოთავისუფლებას აქვს ადგილი) კლინიკური ეფექტურობა შეზღუდულია. შეწყვეტის (გოლერანგობის) განვითარების გამო. ამიტომ, შეწყვეტის ფენომენის შემცირების ან თავიდან აცილების მიზნით, ნიტროგლიცერინის დოზებს შორის ინტერვალის (ნიტრატებისაგან თავისუფალი პერიოდი) 8 სთ-ზე ნაკლები არ უნდა იყოს.

სხვა ნიტრო-პაზოდილატატორები

ნიკორანდილი ნიკოტინამიდის ეთერი. იგი ნორმალურ კორონარულ არტერიებს აფართოებს, სტენოკარდიის დროს კი კომპლექსურ ეფექტებს ავლენს. კლინიკური კვლევებით დადგენილია, რომ ნიკორანდილი ამცირებს გულზე როგორც პრე-

ცხრილი 12-3. სტენოკარდიის სამკურნალო ნიტრატები და ნიტრიტები.

პრეპარატი	დოზა	მოქმედების ხანგრძლივობა
ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატები		
ნიტროგლიცერინი ენისქვეშა გაბლევები	0.15 – 1.2 მგ	10 – 30 წთ
იზოსორბიდ დინიტრატი, ენისქვეშა გაბლევები	2.5 – 5 მგ	10 – 60 წთ
ამილნიტრიტი, სინისპალატი	0.18 – 0.3 მლ	3 – 5 წთ
გახანგრძლივებული მოქმედების პრეპარატები		
ნიტროგლიცერინი ორალური გაბლევები, გახანგრძლივებული მოქმედების	6.5 – 13 მგ ყოველ 6-8 სთ-ში ერთხელ	6 – 8 სთ
ნიტროგლიცერინი 2% მალაქო, გრანსლერმული	1 – 1.5 ინჩი ყოველ 4 სთ-ში ერთხელ	3 – 6 სთ
ნიტროგლიცერინი სუბსტანციის ნელი განთავისუფლებით, ბუკალური	1 – 2 მგ ყოველ 4 სთ-ში ერთხელ	3 – 6 სთ
ნიტროგლიცერინი სუბსტანციის ნელი განთავისუფლებით, სალბუნი, გრასლერმული	10 – 25 მგ ყოველ 24 სთ-ში ერთხელ (დღეში-ღამეში ერთი ხალბუნი)	8 – 10 სთ
იზოსორბიდ დინიტრატი, ენისქვეშა გაბლევები	2.5 – 10 მგ ყოველ 2 სთ-ში ერთხელ	1.5 – 2 სთ
იზოსორბიდ დინიტრატი, ორალური გაბლევები	10 – 60 მგ ყოველ 4-6 სთ-ში ერთხელ	4 – 6 სთ
იზოსორბიდ დინიტრატი, საღეჭი ორალური გაბლევები	5 – 10 მგ ყოველ 2-4 სთ-ში ერთხელ	2 – 3 სთ
იზოსორბიდ მონონიტრატი, ორალური გაბლევები	20 მგ ყოველ 12 სთ-ში ერთხელ	6 – 10 სთ

დაგვირთვას, ასევე პოსტდაგვირთვას. იგი გარკვეულწილად იცავს მიოკარდიუმს და ააქტივებს გულის K_{ATP} არხებს. ერთ-ერთი ფართომასშტაბიანი კლინიკური კვლევის მიხედვით გამოყენებულ იქნა ნიკორანდილის მიერ ფაგალური და არა-ფაგალური კორონარული მოვლენების რისკის მნიშვნელოვანი შემცირება. სტენოკარდიის სამკურნალოდ ნიკორანდილის გამოყენება დაშვებულია ევროპასა და საბოლოოში, აშშ-ში კი ეს პროცედურა ამჟამად მიმდინარეობს.

კალციუმის არხის მაგლოკირებადი საშუალებები

ჯერ კიდევ 1800-იანი წლების ბოლოს ცნობილი გახდა, რომ გულისა და გლუვი კუნთების შეკუმშვისთვის აუცილებელია

კალციუმის იონების არსებობა. გულის კუნთში კალციუმის არხების აღმოჩენის შემდეგ დადგინდა კალციუმის რამოლენიმი გიპის არხების არსებობა სხვადასხვა ქსოვილში (ცხრილი 12-4). რამაც დასაბამი მისცა ამ არხების კლინიკურად მნიშვნელოვანი ბლოკატორების შექმნასა და განვითარებას. დღეისათვის სამკურნალოდ ყველაზე წარმატებული კალციუმის L -ტიპის არხების ბლოკატორებია კალციუმის სხვა გიპის არხების სელექციური ბლოკატორებზე კი ინტენსიური კვლევა მიმდინარეობს.

ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

კალციუმის არხების ბლოკატორებიდან პირველი კლინიკური გამოყენება ვერაპამილის ხედა წილად. იგი მიღებული იქნა საბილყე კაიფოს ვაზოდოლატაციური თვისების მქონე ალკალოიდის, პაპავერინის უფრო აქტიური ანალოგის სინიუმის მცდე-

ცხრილი 12-4. ზოგიერთი ცნობილი პოტენციალ-დამოკიდებული კალციუმის არხის თვისებები

ტიპი	არხის დასახელება	ლოკალიზაცია	კალციუმის ნაკადის თვისებები	ბლოკატორები
L	CaV1.1- CaV1.3	კუნთი, ნეირონები (CaV1.4 ბადურაში არის აღმოჩენილი)	გრძელი, დიდი ზომის, მაღალი ზღვრბლის	ვერაპამილი, DHP-ები, Cd^{2+}
T	CaV3.1- CaV3.3	გული, ნეირონები	მოკლე, პატარა, დაბალი ზღვრბლის	sFTX, ფლუნარიმინი, Ni^{2+}
N	CaV2.2	ნეირონები	მოკლე, მაღალი ზღვრბლის	ω-CTX-GVIA, Cd^{2+}
P/Q	CaV2.1	ნათხების პერკინიფი ნეირონები	გრძელი, მაღალი ზღვრბლის	ω-CTX-MVHC, ω-Aga-IVA
R	CaV2.3	ნეირონები	პეისმეკერული	SNX-482

DHP-ები, დიჰიდროპირიდინები (მზგ-სიუელი პინი); sFTX - საკეპერის ქილის ობობის სინიუმური გოქიხი; ω-CTX, ზოგიერთი *Conus* სახეობის ზღვის ლოკოქსინაჯი-ექსტრაქტირებული კლინიკური; ω-Aga-IVA - საკეპერის ქილის ობობის *Agelenopsis aperta*-ს, გოქიხი; SNX-482 - აფრიკელი გარანგლის *Hysteroecrates gigas*-ს, გოქიხი.

ცხრილი 12-5. კალციუმის არხების ზოგიერთი მახასიათებელი სამუშაოების კლინიკური ფარმაკოლოგია

პრეპარატი	ორალური ბიომედიკალიზაცია	ნახევარ- დაშლის პერიოდი	გამოყენების წესები	დოზირება
ლიპიდოპირიდინები				
ამლოდიპინი	65 - 90	30 - 50	სტენოკარდია, პიპერტონია	ორალურად: 5-10 მგ დღეში ერთხელ
ფელლოდიპინი	15 - 20	11 - 16	პიპერტონია, რეისის ფენომენი	5-10 მგ შიგნით დღეში ერთხელ
ისრადიპინი	15 - 25	8	პიპერტონია	ორალურად: 2.5-10 მგ დღეში ორჯერ
ნიკარდიპინი	35	2 - 4	სტენოკარდია, პიპერტონია	ორალურად: 20-40 მგ ყოველ 8 სთ-ში
ნიფედინი	45 - 70	4	სტენოკარდია, პიპერტონია, რეისის ფენომენი	ინტრავენურად: 3-10 მკ/კგ; ორალურად: 20-40 მგ ყოველ 8სთ-ში
ნიმოდინი	13	1 - 2	სუბარაქნოიდური სისხლჩაქცევა	ორალურად: 40 მგ ყოველ 4 სთ-ში
ნიმოდინი	< 10	6 - 12	პიპერტონია	ორალურად: 20-40 მგ დღეში ერთხელ
ნიგრენდინი	10 - 30	5 - 12	კელევის ქვეშ	ორალურად: 20 მგ დღეში ერთხელ ან ორჯერ
სხვადასხვა				
დილგაბემი	40 - 65	3 - 4	სტენოკარდია, პიპერტონია, რეისის ფენომენი	ინტრავენურად: 75-150 მკ/კგ IV; ორალურად: 30- 80 მგ ყოველ 6 სთ-ში
ვერაპამილი	20 - 35	6	სტენოკარდია, პიპერტონია, არითმიები, შაკიკი	ინტრავენურად: 75-150 მკ/კგ ; ორალურად: 80-160 მგ ყოველ 8 სთ-ში

ლობებისას. მოგვიანებით, იგივე ფარმაკოლოგიური მოქმედების, მაგრამ განსხვავებული სტრუქტურის, მრავალი ნივთიერება იქნა აღმოჩენილი (ცხრილი 12-5). კალციუმის არხების ბლოკატორების ქიმიურად განსხვავებული სამი წარმომადგენელი ნახევრები სურათზე 12-4. ლიპიდოპირიდინების ოჯახის პროტოტიპი ნიფედინი წარმოადგენს; ლიპიდოპირიდინების მრავალი მოლეკულა გამოკვლეული, თუმცა სტენოკარდიის სამკურნალოდ და სხვა წვენებით ამჟამად შეიძლება გამოიყენებოდეს. ამ ჯგუფიდან ყველაზე კარგად ნიფედინია შესწავლილი, თუმცა ლიპიდოპირიდინების ზოგადად მსგავსი თვისებები ახასიათებთ. უმნიშვნელო განსხვავებებით.

კალციუმის არხის ბლოკატორები აქტიურნი არიან ორალურად მიღებისას. მათ ახასიათებთ ლიპიდური პრესისგამქურთ ელემენტისა და ზოგადად მეტაბოლიზმის მაღალი დონე. აგრეთვე პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალი უნარი. ვერაპამილი და დილგაბემი ინტრავენურად გამოიყენება.

ფარმაკოდინამიკა

მოქმედების მექანიზმი

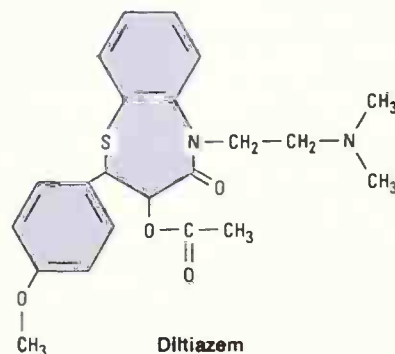
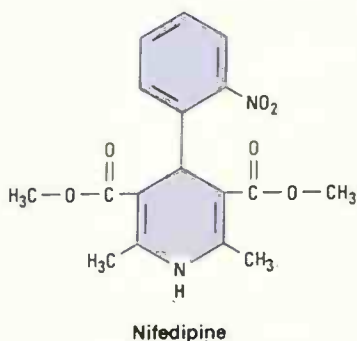
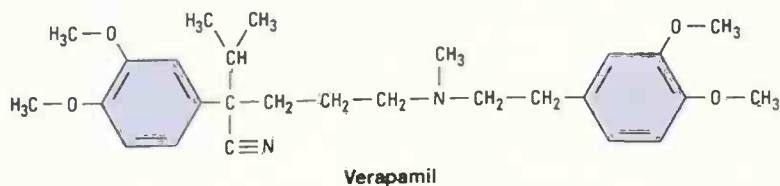
კალციუმის არხებიდან გულსა და გულუკ კენიებში უფრო მეტად L-ტიპის არხებს ეხებათ და ისინი რამდენიმე რეცეპტორის შეიცავენ: დადგენილი იქნა, რომ ნიფედინი და სხვა ლიპიდოპირიდინები არხის ერთ უბანს უკავშირდებიან, ხოლო ვერაპამილი და დილგაბემი კი სხვა უბანზე ლოკალიზებულ მსგავს, მაგრამ არაიდენტიურ, რეცეპტორებს. ვერაპამილის ან

დილგაბემის რეცეპტორთან წამლის შეკავშირება ლიპიდოპირიდინებისა და მათი რეცეპტორების შეკავშირებაზეც ახდენს გავლენას. არხის რეცეპტორული უბნები სტენოკარდიის, ამიგომ ვერაპამილისა და დილგაბემის ენატიომპერებსაგრიეთე ნიფედინის ოპტიკურად აქტიურ ნაწარმებს განსხვავებული სტენოკარდიის აფისურება და ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა ახასიათებთ.

კალციუმის L-ტიპის არხებზე ამ წამლების გეგაგენა ძლიერ პგავს საანესთეზიო სამუშაოებში განპირობებულ ნაგრიუმის არხების ბლოკადის (ხ. თაი 14 და 26). წამლები მოქმედებენ მემბრანის შიდა გედაპირზე და უფრო ეფექტურად ემბან არხებს მემბრანის დეპოლარიზაციის დროს. წამლისა და რეცეპტორის შეკავშირება იწვევს მემბრანის დეპოლარიზაციით განპირობებულ არხის გახსნის სისხლის გაიშვითებას, რის შედეგადაც მკვეთრად მცირდება კალციუმის გრანსმეპრანული ნაკადი, ეს კი განპირობებს გულუკ კენიის ხანგრძლივ მოდუნებას (სურათი 12-3). გულს კენიის კუმულირების შეცირებას, აგრეთვე სინუსის კენიის სისხლისა და აგრიოგენიკულური კენიის გამგარებლობის დაქვეითებას.*

კალციუმის ბლოკატორები ამცირებენ რეცეპტორ-დაპირიდებული კალციუმის არხებით მართვად კალციუმის ნაკადს, თუმცა გულუკ კენიზე ეს გეგაგენა უმნიშვნელოა. კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდის შემთხვევაში არხების ბლოკად შექცევადი ხდება, თუმცა კალციუმის საჭირო დონის მიღწევა არ

* განსაკუთრებული მდებარეობის დროს, ან ძალიან დაბალი დოზის გასაყენებისას ზოგიერთი ლიპიდოპირიდინი მრავალი კალციუმის საკადს მოკლებული სტენოკარდია ლიპიდოპირიდინი, მკვ. ნაყ K 8644. სტენოკარდია ლიპიდოპირიდინის იწვევს კალციუმის დონის გაზრდას



სურათი 12-4.

კალციუმის არხის ბოგერითი ბლოკატორის ქიმიური სტრუქტურა.

არის ადგილი. კალციუმის არხების ბლოკატორი ნაწილობრივ მოხსნა შესაძლებელია ისეთი მედიკამენტების მეშვეობითაც, რომლებიც ზრდიან კალციუმის გრანსმემბრანულ ნაკადს, მაგ., სიმპათომიმეტიკური საშუალებებით.

სხვა გიპის კალციუმის არხები ნაკლებად მგრძნობიარენი არიან კალციუმის ბლოკატორების მიმართ (ცხრილი 12-4), ამიტომ ისინი გაცილებით ნაკლებად მოქმედებენ იმ ქსოვილებზე (მაგ. ნეირონები და სეკრეტორული ჯირკვლები), რომლებშიც ძირითად როლს არხების სხვა გიპები ასრულებენ და მათი ეფექტები ძირითადად გულითა და გლუვი კუნთებით შემოიფარგლება.

ეფექტები ორგანოთა სისტემაზე

გლუვი კუნთი

უმრავლესობა გლუვი კუნთის მოსვენების ტონუსი და შეკუმშვა კალციუმის გრანსმემბრანულ ნაკადზე დამოკიდებული. კალციუმის არხების ბლოკატორები იწვევენ გლუვი კუნთის უჯრედების მოდუნებას (სურათი 12-3). ამ პრეპარატების მიმართ ყველაზე მგრძნობიარეა სისხლძარღვის გლუვი კუნთი, თუმცა ბრონქოლების, კუჭ-ნაწლავის გრაქისა და საშვილოსნოს გლუვი კუნთების მხრივაც შეიძლება ადგილი ჰქონდეს მსგავს საპასუხო რეაქციას. ენებთან შედარებით, არტერიოლები უფრო მაღალ მგრძნობელობას აქვთ პრეპარატების მიმართ; ორთოსტაგური ჰიპოტონია კალციუმის არხების ბლოკატორების ხშირი გვერდითი ეფექტი არ არის. ამ ჯგუფის ყველა წარმომადგენელი იწვევს სისხლის არტერიული წნევის დაქვეითებას. ქალები, მამაკაცებთან შედარებით, უფრო მგრძნობიარენი არიან დილგიაზემის ჰიპოტონური ეფექტის მიმართ. დაძაბვის სტენოკარდიის სამკურნალო ერთ-ერთ დადებით მექანიზმს წარმოადგენს პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირება. ვარიანტული სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში კორონარული არტერიების ტონუსის შემცირებაც არის გამოკლებილი.

სისხლძარღვებზე სელექციური მოქმედების მიხედვით, კალციუმის არხების ბლოკატორები ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან. ზოგადად, დიჰიდროპირიდინები (დილგიაზემთან და ვერაპამილთან შედარებით) გულთან შედარებით, სისხლძარღვთა გლუვი კუნთებზე უფრო მეტად მოქმედებენ. უფრო

მეტიც, დიჰიდროპირიდინების წარმომადგენლები განსხვავებულად მოქმედებენ სხვადასხვა სისხლძარღვზე, მაგ., ნიშნობის განსაკუთრებით სელექციურია ცერებრული სისხლძარღვების მიმართ.

გულის კუნთი

გულის კუნთის ნორმალური მუშაობა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული კალციუმის ნაკადზე. კალციუმის არხების ყველა ბლოკატორი იწვევს სინოატრიულ კვანძში იმპულსის წარმოქმნისა და ატრიოვენტრიკულურ კვანძის გამგარებლობის – ე.წ. ნელი პასუხის, ან კალციუმ-დამოკიდებული პოტენციალის – შემცირებას ან დათრგუნვას. გულის ყველა უჯრედის აგზნება-შეკუმშვის შეწყველება კალციუმს საჭიროებს, ამიტომ ეს პრეპარატები იწვევენ გულის კუნთის კუმშვადობის ღირბადამოკიდებულ დაქვეითებას. ზოგ შემთხვევაში შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს გულის წუთმოცულობის შემცირებასაც. სტენოკარდიის სამკურნალო კიდევ ერთი დადებითი მექანიზმი გულის მექანიკური ფუნქციის დაქვეითება, რის გამოც კალციუმის არხების ბლოკატორები ამცირებენ მიოკარდიოციტების მიერ ენგბალის მოხმარებას.

კალციუმის არხების ბლოკატორების წარმომადგენლები განსხვავებული ეფექტურობა ახასიათებთ. რის მიზეზადაც გულის იონურ არხებთან მათი ურთიერთქმედების თავისებურებები და, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, გულისა და გლუვი კუნთზე მათი განსხვავებული მოქმედება გვევლინება: დილგიაზემთან შედარებით, ვერაპამილი უფრო ძლიერად აისპიბრებს ნატრიუმის არხებს, დიჰიდროპირიდინებს (ნიფედინი და სხვ.) კი ეს მოქმედება თითქმის არ ახასიათებთ.

კალციუმის არხების რეცეპტორებთან ვერაპამილისა და დილგიაზემის კინეტიკური ურთიერთქმედება მნიშვნელოვნად განსხვავდება დიჰიდროპირიდინებისა და ამ რეცეპტორების ურთიერთქმედებისაგან: დიჰიდროპირიდინებთან შედარებით, ვერაპამილი და დილგიაზემი უფრო სელექციურად აბლოკირებენ გაქიკარდიის კალციუმ-დამოკიდებულ უჯრედებში, მაგ., ატრიოვენტრიკულურ კვანძში (დამატებითი ინფორმაციისათვის იხ. თავი 14); მეორე მხრივ, დიჰიდროპირიდინები აისპიბრებენ გლუვი კუნთის კალციუმის არხებს დაბალ კონცენტრაციაში, ხოლო გულზე ეფექტის მისაღწევად კი მათი მაღალი დოზით გამოყენება საჭირო, ამიტომ თერაპიული დოზაში დიჰი-

დროპირიდინებს (ვერაპამილით და ან დილგაიამითან შედარებით) ნაკლებად ახასიათებთ კარდიოდეპრესიული ეფექტი.

ჩონჩხის კუნთები

ჩონჩხის კუნთის აგზნება-შეკუმშვის პროცესი კალციუმის გრანსმემბრანულ ნაკადზე მეტად ამ იონის უჯრედშია მარაგება დამოკიდებული, ამიტომ კალციუმის არხების ბლოკატორები ვერ ახდენენ ზეგავლენას ჩონჩხის კუნთის კუმშვალეობაზე.

ეკრებრული ეპოქსიზმში და სუბარაქნოიდული სისხლჩაქევის შემდგომი ინფარქტი

დიპიდროპირიდინების ერთ-ერთი წარმომადგენელი, ნიმოლიპინს თავის გეინის სისხლძარღვების მიმართ მაღალი აფინურობა ახასიათებს. იგი ამცირებს სუბარაქნოიდული სისხლჩაქევიით განპირობებული ავადობის სისხირეს, რის გამოც ნიმოლიპინი ჰემორაგიული ინსულტის შემდგომ პერიოდში გამოიყენება. კალციუმის არხების ბლოკატორები ექსპერიმენტულ ცხოველებში თრომბოციტული ინსულტის შენიხევეამს ამცირებენ თავის გეინის დაზიანების ხარისხს, თუმცა მათი ეს ეფექტი ადამიანებში ჯერ-ჯერობით დადგენილი არ არის.

სხვა ეფექტები

სხვადასხვა ქსოვილში კალციუმის არხების სხვადასხვა გიპია ლოკალიზებული, ამიტომ კალციუმის L გიპის არხების ბლოკატორები უმნიშვნელო ზეგავლენას ახდენენ ჯირკვლებში და სხვადასხვა დაზოივების სტამულირება-სეკრეციის შეწყვეტებაზე. ვერაპამილი აინჰიბირებს ინსულტის გამოყოფას ადამიანებში, თუმცა ამ ეფექტის გამოსამქლავებლად მისი გაცილებით მაღალი დოზა საჭირო, იმ დოზასთან შედარებით, რომელიც სტენოკარდიის სკონგროლოდ ინიშნება.

დადგენილია, რომ კალციუმის არხების ბლოკატორები აქვეითებენ თრომბოციტების აგრეგაციას *in vitro* და ხელს უშლიან ან ანელებენ ათერომატოზული ფოლაქების წარმოქმნას ცხოველებში. სისხლის შედედებისა და ათეროსკლეროზის მიმდინარეობაზე კალციუმის არხების ბლოკატორების ზეგავლენა ადამიანებში (კლინიკური კვლევების მიხედვით) დადგენილი არ არის.

ვერაპამილი აბლოკირებს P-გლიკოპროტეინს, რომელიც მონაწილეობს მრავალი წამლის გამოქევებაში კიბოსა და სხვა უჯრედებიდან; მსგავსი ეფექტი კალციუმის არხების სხვა ბლოკატორებსაც ახასიათებთ. ეს მოქმედება სტენოკარდიული ანგინის დროს, ვერაპამილი ნაწილობრივ ამცირებს კიბოს უჯრედების მღერადობას მრავალი ქიმიოთერაპიული საშუალების მიმართ *in vitro*. ზოგიერთი კლინიკური კვლევის თანახმად მსგავსი ეფექტი პაციენტებშიც ელანდება (იხ. თავი 55).

გოქსიკურობა

კალციუმის არხების ბლოკატორების მნიშვნელოვანი გოქსიური ეფექტები მათი თერაპიული მოქმედების უშუალო ვაგრძელება. უჯრედში კალციუმის შესვლის მნიშვნელოვანი ინჰიბირება იწვევს გულის სერიოზულ ლეპრესიას – გულის გაჩერებას, ბრადიკარდიას, აგრიოვენტრიკულურ ბლოკადასა და გულის უკმარისობას. იშვიათად, ეს ეფექტები კლინიკურ პრაქტიკაშიც გვხვდება.

შემთხვევითა რეტროსექტული კონგროლის გიპის კვლევიით დადგენილი იქნა, რომ პიპერტონის სამკურნალო დაჯეოვნებული მოქმედების ნიფელიპინის გამოყენება ზრდის მთოკარდიუმის ინფარქტის რისკს. ჩვეულებრივ, აქტიური ნიფიერების ნელად გამოსიავისუფლებადი პრეპარატები და ხანგრძლივად მოქმედი ეპოქსილექსური კალციუმის არხების ბლოკატორები პაციენტების მხრივ კარგი ამტანობით ახასიათდებიან. დადგენილია, რომ არტერიული პიპერტონის (დიაბეტიკი) გარდაღებული ან მის გარეშე) დროს გულთან დაკავშირებული გვერდ-

ითი ეფექტების განვითარების რისკი, აგე-ინჰიბირებითან შედარებით, გაცილებით მაღალია დიპიდროპირიდინების გამოყენებისას, რაც იმაზე მოითხოვს, რომ ხანმოკლე მოქმედების კალციუმის არხების ბლოკატორები აბლოკირებენ კარდიალური გარილვების რისკს, ამიტომ, შეძლებისდაგვარად, სასურველია მათი გამოყენებისათვის თავის შეკავება. პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ბეგა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორებს, კალციუმის არხების ბლოკატორების კარდიოდეპრესიული მოქმედების მიმართ მაღალი მგრძნობელობა ახასიათებთ. კალციუმის არხების ბლოკატორების ჩვეული, მსხუვექი (შემაწვებელი, თუმცა იშვიათად საჭიროებს მკურნალობის შეწყვეტას) გვერდითი ეფექტებია ხახის წამოწილება, თავბრუსხვევა, გულისრევა, ყაზობა და პერიფერიული შეშუპება.

კლინიკური ეფექტების მექანიზმები

კალციუმის არხების ბლოკატორები ამცირებენ მთოკარდიუმის შეკუმშვის ძალას, რაც აქვეითებს მთოკარდიუმის მოთხოვნილებას ენგბაღზე. არტერიების გლევი კუნთის უჯრედებში კალციუმის იონის შესვლის დაირგუნება ამცირებს არტერიოლუბის ტონუსს და პერიფერიულ წინააღმდეგობას, რაც იწვევს არტერიული და პარკუჭშია წნევის დაქვეითებას. ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელი (მაგ., ვერაპამილი, დილგაიამი) არასპეციფიკური ანგიალრენერული ეფექტაც ახასიათებს, რაც პერიფერიული სისხლძარღვების კიდევ უფრო მეტად გაფართოების განპირობებს. ყველა ამ ეფექტის შედეგად მარცხენა პარკუჭის ევლას დაჭიმულობა მცირდება, რაც ამცირებს მთოკარდიუმის მოთხოვნას ენგბაღზე. ვერაპამილით ან დილგაიამით განპირობებული გულისცემის გაიშვიათება იწვევს ენგბაღზე მთოკარდიუმის მოთხოვნილების კიდევ უფრო მეტად შექიერებას. კალციუმის არხების ბლოკატორები ვარიანტული სტენოკარდიის პირველადი მიზეზის – კორონარული არტერიუმის ფოკალური სპაზმის – პრევენციასა და მისხნას ხელს, ამიტომ ისინი სტენოკარდიის ამ ფორმის პროფილაქტიკური მკურნალობის ყველაზე ეფექტურ საშუალებებად არიან მიჩნეულნი.

კალციუმის არხების ბლოკატორების წარმომადგენლები განსხვავებულად მოქმედებენ კალციუმ-დამოკიდებულ ნელი საპასუხო რეაქციის მქონე უჯრედებისგან შემდგარ სინოატრიული და აგრიოვენტრიკულური კვანძების ქსოვილებზე. კერძოდ ძლიერ ზეგავლენას ახდენს ვერაპამილი, საშუალო სიძლიერით მოქმედებს დილგაიამი, ხოლო დიპიდროპირიდინებს კი გაცილებით დაბალი ეფექტი ახასიათებთ. ამრიგად, ვერაპამილი და დილგაიამი ამცირებენ აგრიოვენტრიკულური კვანძის გამგარეუბლიანობას, ამიტომ ეფექტური არიან სუპრავენტრიკულური არევენტრო გაციკარდიის მართვისა და წინაგულბის თროილვით ან ციმციმით განპირობებული პარკუჭოვანი საპასუხო რეაქციის დასაქვეითებლად. ნიფელიპინი არ ახდენს ზეგავლენას აგრიოვენტრიკულურ გამგარობაზე. არასპეციფიკური სიმპათიკური ანგაგონიზმი კარგად აქვს გამოხატული დილგაიამის, უფრო ნაკლებად ვერაპამილის, ნიფელიპინს კი საერთოდ არ ახასიათებს. ამიტომ პიპერტონის საპასუხო რეფლექსური გოქსიკარდია კალციუმის არხების ბლოკატორებს შორის ყველაზე ხშირად ნიფელიპინის გამოყენებას ახასიათებს. ფარმაკოლოგიური ეფექტების ეს განსხვავებები აუცილებლად უნდა იქნას გათვალისწინებული სტენოკარდიის სამკურნალოდ კალციუმის არხების ბლოკატორის შერჩევისას.

კალციუმის არხების ბლოკატორების კლინიკური გამოყენება

სტენოკარდიის გარდა, კალციუმის არხების ბლოკატორების ეფექტურობა დადგენილია აგრეთვე პიპერტონის (იხ. თავი 11) და სუპრავენტრიკულური გაციარისმიების დროს (იხ. თავი

14). დაღებული შედეგებია მიღებული ისეთი სხვადასხვა მდგომარეობის დროს, როგორცაა ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია, შაკიკი და რეინის ფენომენი.

ამ ჯგუფის პერეპარატების ფარმაკოკინეტიკური თვისებები მოცემულია ცხრილში 12-5. ამა თუ იმ კალციუმის არხის ბლოკატორის შერჩევისას გასათვალისწინებელია, როგორც სპეციფიკური შესაძლო გვერდითი ეფექტები, ასევე ფარმაკოლოგიური თვისებები. ნიფედიპინი არ ამცირებს აგრიოვენტრიკულურ გამტარებლობას, ამიტომ ამ კენამში გამტარებლობის შეფერხების დროს მისი გამოყენება უფრო უსაფრთხოა, ვიდრე ვერაპამილის ან დილგიაზემის. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორებთან ერთად ვერაპამილის ან დილგიაზემის კომბინირებულმა გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს აგრიოვენტრიკულური ბლოკადა და პარკუჭების ფუნქციის დათრგუნვა. უარყოფითი ინოტროპული ეფექტის გამო, კალციუმის არხების ყველა ბლოკატორმა შეიძლება დაამძიმოს გულის უკმარისობის მიმდინარეობა, თუმცა გულის უკმარისობის ფონზე ამლოდიპინი არ ზრდის მარცხენა პარკუჭის სისტოლური დისფუნქციით განპირობებულ აეალობის სიმძირს, ამიტომ ასეთ პაციენტებში, სხვა კალციუმის ანტაგონისტებთან შედარებით, მისი გამოყენება უფრო უსაფრთხოა. სისხლის დაბალი არტერიული წნევის შემთხვევაში დიჰიდროპირიდინები კიდევ უფრო მეტად აქვეითებენ ამ მაჩვენებელს, ვერაპამილი და დილგიაზემი კი ნაკლებად იწვევენ ჰიპოტენზიას, ამიტომ დაბალი არტერიული წნევის დროს უკეთესი ამგანობით ხასიათდებიან. ანაშენებში წინაგულოვანი ტაქიკარდიის, თრთოლვისა და ციმციმის არხების შემთხვევაში, ანტიარითმული ეფექტის გამო, უპირატესობა ვერაპამილსა და დილგიაზემს ენიჭება. ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედების გამო ვერაპამილი ზრდის დიგოქსინის კონცენტრაციას სისხლში, ამიტომ საგულე გლიკოზიდებთან ერთად ვერაპამილის გამოყენების დროს დიდი სიფრთხილეა საჭირო. მსგავსი წამალთშორისი ურთიერთქმედება დილგიაზემსა და ნიფედიპინსაც ახასიათებთ, მაგრამ ვერაპამილიან შედარებით ნაკლები ინტენსივობით.

არასტაბილური სტენოკარდიის დროს ხანმოკლე მოქმედების კალციუმის არხების ბლოკატორები ზრდიან გულის მხრივ გვერდითი ეფექტების განვითარების რისკს, ამიტომ უკუნიშვნელობა მათი გამოყენება არასტაბილური სტენოკარდიის დროს (იხ. გოჭიკერობა, ზემოთ). თუმცა, ლახაშეებია დილგიაზემის გამოყენება არა-Q-გალღოვანი მთი კარდიუმის ინფარქტის დროს, რადგან მან შესაძლოა შეამციროს პოსტინფარქტული სტენოკარდიის სიმძირი.

ბეგა-ადრენორეცეპტორის მაგლოპირეპალი აბნებები

ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორები (იხ. თავი 10) ეპოლიდაგატორები არ არიან, თუმცა ისინი ურთოდ გამოიყენებიან ღამბავის სტენოკარდიის სამკურნალოდ. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების დაღებითი ეფექტები ძირითადად მათ მიერ ჰემოდინამიკის ცვლილებით არის განპირობებული: ისინი ამცირებენ გულისცემის სიხშირეს, სისხლის არტერიულ წნევასა და გულის კუნთის კუმშვადობას, რაც აქვეითებს მთი კარდიუმის მოთხოვნილებას ენგაზაბზე, როგორც მოსვენებულ მდგომარეობაში, ასევე დაგვირთვის დროს. გულისცემის გაიშვიათებასთან არის დაკავშირებული დასტოლური პერფუზიის დროის გაზრდაც, რაც თავისთავად აუზოტბესებს კორონარულ პერფუზიას. გულისცემის სიხშირის გაიშვიათება და არტერიული წნევის დაქვეითება იწვევს მთი კარდიუმის მიერ ენგაზადის მოხმარების შემცირებას, რაც სტენოკარდიული შეტევების პროფილაქტიკისა და დაგვირთვისაღმე გოლერანგობის გაზრდის ყველაზე მნიშვნელოვან მექანიზმს წარმოადგენს. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორები

ბი დიდ როლს ასრულებენ წეში ან ამბულატორიული იშემიის მკურნალობაში. ამ მდგომარეობების პაციენტები არ უნდა იყოს ტკივილს და დაავადების გამოვლენა, ჩვეულებრივ ხდება იშემიისათვის დამახასიათებელი ელექტროკარდიოგრაფიული ნიშნების აღმოჩენით. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების ხანგრძლივი გამოყენება ამცირებს „იშემიის დროს“ საერთო პერიოდს დღის მგანმავლობაში. ისინი ამცირებენ პოსტინფარქტული სიკვდილიანობის სიხშირეს და ზრდიან გადარჩენის შესაძლებლობას. ჰიპერტონიის დროს ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორები ამცირებენ ინსულტის განვითარების რისკს. რანდომიზებული კვლევების მიხედვით დაღვნილ იქნა, რომ სტაბილური სტენოკარდიის დროს კალციუმის არხების ბლოკატორებთან შედარებით, ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორები სიმპტომების უფრო მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას იწვევენ და უკეთესი გამოსავლით ხასიათდებიან.

სტენოკარდიის დროს ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების არასტურველ ეფექტებს მიეკუთვნება დასტოლური საბოლოო მოცულობის გაზრდა და განღენის დროის გაზანტრძილება. დასტოლური მოცულობის გაზრდა იწვევს ენგაზაბზე მთი კარდიუმის მოთხოვნილების მომატებას, რაც ნაწილობრივ აბათილებს ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების სასარგებლო ეფექტებს. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების ეს პოტენციურად უარყოფითი თვისება შესაძლოა დაბალანსებული იქნას მათი ნიგრატივთან ერთად გამოყენებით, რაც ქვემოთ არის აღწერილი.

ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების გამოყენების უკუნიშვნელობა ისთა და ბრონქოსპაზმით მიმდინარე სხვა მდგომარეობები, გამოხატული ბრადიკარდია, აგრიოვენტრიკულური ბლოკადა, ბრადიკარდიულ-ტაქიკარდიული სინდრომი და მარცხენა პარკუჭის მიმდებარე არასტაბილური უკმარისობა. პოტენციურ გართოლებებს ეკუთვნის მოთხოვნილობა, ფიზიკური დაგვირთვისაღმე გოლერანგობის დარღვევა, უბილობა, ცუდი სიმძრები, ხანგამოშვებითი კოჭლობის მიმდინარეობის გაუარესება და ერექციული დისფუნქცია.

სტენოკარდიის სამკურნალო ახალი საშუალებები

გავრცელების მაღალი სიხშირის გამო აქტიურად მიმდინარეობს სტენოკარდიის სამკურნალო ახალი საშუალებების ძიება. კვლევის ქვეშ მყოფი ზოგიერთი მედიკამენტი თუ მედიკამენტთა ჯგუფი ცხრილში 12-6 მოცემული.

მეტაბოლური მოღუღატორები (მაგ., რანოლაზინი, გრომეტამიდინი) ცნობილი არიან, როგორც pFOX-ინჰიბიტორები, რადგან ისინი მთი კარდიუმში ნაწილობრივ აინჰიბიტებენ ცხო-

ცხრილი 12-6. სტენოკარდიის სამკურნალო მედიკამენტები და მედიკამენტთა ჯგუფები, რომლებიც კვლევის ქვეშ იმყოფებიან

მეტაბოლური მოღუღატორები, მაგ., რანოლაზინი
ბრადიკარდიის გამომწვევი პირდაპირი საშუალებები,
მაგ., იკაბრადინი

კალციუმის არხების აქტივატორები, მაგ.,
ნიკორანდილი

Rho-კინაზის ინჰიბიტორები, მაგ., ფასუდილი
სულფონილმარღოვანას ნაწარმები, მაგ.,
გლიბენკლამიდი

თიამოლიდინილიონები

ვაზოპეგედაზის ინჰიბიტორები

ამოგის თქილის დონორები, მაგ., L-არგინინი

კაუსაიინი

ამილორიდი

მოქიანი შედეგების დაქანგვის გზას. მიოკარდიუმის იშემიურ უბანში პეტაბოლიზმი იხრება ცსიმოქიანი შედეგების დაქანგვისკენ, რაც ზრდის ATP-ის ყოველი ერთეულის წარმოქმნისათვის საჭირო ენერგიის რაოდენობას. ცსიმოქიანი შედეგების დაქანგვისათვის საჭირო უფრმენგის (გრძელ ჯაჭვიანი პ-კეტოცილ თიოლაზა – LC-3KAT) ნაწილობრივი ინჰიბირება აუმჯობესებს იშემიურ ქსოვილის მეტაბოლურ სტატუსს. თუმცა, რანოლასინის მოქმედება შესაძლოა უფრო მეტად დაკავშირებული იყოს ნაგრიუმის გვიანი ნაკადის ბლოკადისთან, რაც ხელს უწყობს კალციუმის უჯრედში შესვლის დათრგუნვას.

ე.წ. ბრადიკარდიული აგენტები, რომლებიც ს ნაგრიუმის არხების შეღარიბით სელექციური ბლოკატორები არიან (მაგ., იეაბრადინი), თრგუნავენ სინოატორულ კვანძში პიპეროლიდონიზმით გააქტივებულ ნაგრიუმის არხებს და ამცირებენ გულისცემის სიხშირეს. ამ პრეპარატების გამოყენებისას სხვა მნიშვნელოვანი პემოდინამიკური ეფექტები არ აღინიშნება. სტენოკარდიული შედეგების გაიშვითების უნარის მიხედვით, იეაბრადინს კალციუმის არხებისა და ბეგა-აღრეზობლოკატორების მსგავსი ეფექტურობა ახასიათებს.

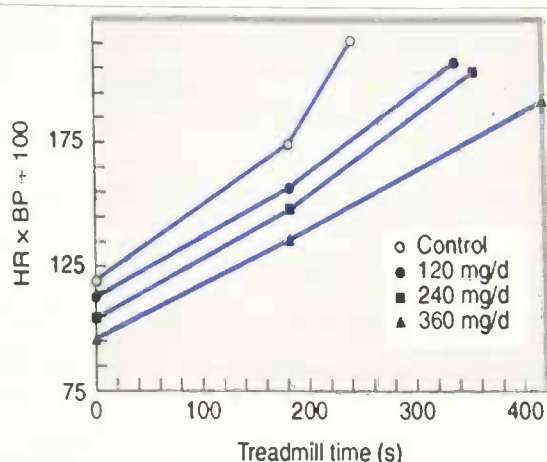
სტანოკარდიის სამკურნალო საშუალებების კლინიკური უარგებლობა

სტენოკარდიის ძირითად მიზეზად კორონარული სისხლძარღვების ათროსკლეროზი გვევლინება, ამიტომ მკურნალობაში მთავარი უნდა იყოს როგორც ამ დაავადების მიზეზების აღმოფხვრისკენ, ასევე სტენოკარდიის სიმპტომების დაუყოვნებლივი მოხსნისკენ. დაავადების ასეთი პირველადი მართვა ამცირებს სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალებების გამოყენებასა და გულის მხრივ ძირითადი გართულების, მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების შესაძლებლობას.

კორონარული სისხლძარღვების ათროსკლეროზის დროს პირველი რიგის სამკურნალო ღონისძიებებია ისეთი რისკ ფაქტორების მოდფიცირება, როგორიცაა თამბაქოს მოხმარება, ჰიპერტონია (თავი 11), ჰიპერლიპიდემია (თავი 35), სიმსუქნე და კლინიკური დეპრესია. ამასთანავე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ანტიაგრეგაციული პრეპარატების (თავი 34) გამოყენებას.

მიოკარდიუმის ინფარქტისა და სოკედლის პრევენციის სპეციფიკური ფარმაცოლოგიური მკურნალობა გულისხმობს ანტიაგრეგაციული (ასპირინი, კლოპიდოგრელი) და ლიპიდების დამაქციელებელი საშუალებების (განსაკუთრებით სტატინების) გამოყენებას. სტატინებით ინტენსიური მკურნალობა ამცირებს დაგვირდვის რისკს გამოვლენილი იშემიის ეპიზოდების სიხშირესა და ინტენსივობას. კლინიკური კვლევების მიხედვით კი გულის მხრივ გართულებების (ინფარქტისა და სოკედლის წაიფლით) სიხშირეს. კორონარული სისხლძარღვების ათროსკლეროზის მალალი რისკის მქონე პაციენტებში ანგიოტენზინის გარდაქმნელი უფრმენგის ინჰიბირებელი ამცირებენ გულთან დაკავშირებული გართულებების სიხშირეს, თუმცა მათ უშუალო ანტისტენოკარდიული ეფექტები არ ახასიათებთ. არასტანდარტული სტენოკარდიისა და ST-სეგმენტის ელევაციის გარეშე მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს რეკომენდებულია აქტიური მკურნალობა კორონარული სტენოკარდით. პეპარინით, ანტიაგრეგაციული და ანგიოტენზინული საშუალებებით.

სტენოკარდიისა და მიოკარდიუმის იშემიის სხვა გამოვლენის მკურნალობა მოიცავს როგორც ზემოთ აღწერილ კორექციულ ღონისძიებებს, ასევე სიმპტომების მოხსნისა ან პრევენციისკენ მიმართულ მკურნალობას. სიმპტომების მკურნალო-



სურათი 12-5.

დაძაბვის სტენოკარდიის მქონე 20 პაციენტისათვის შემდგომ ჯგუფში დილაგიაქსის გაყენა ორმაგ წარმოებულზე (გულისცემის სიხშირე გამოვლენილი სისხლის სისტოლური წნევაზე). ორმაგ-ბრმა კვლევისას სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით. პაციენტები შემოწმებულ იქნენ გრძელდროშე პლაკეტოთი მკურნალობისა და შედეგების საში სხვადასხვა დონის ფონზე. გულისცემის სიხშირე (HR) და სისტოლური სისხლის წნევა (BP) იწერებოდა ვარჯიშის 180-ე წამზე (შუა წერტილები საშუალო) და სტენოკარდიის სიმპტომების დაწყებისას (უკიდურესი მარჯვენა წერტილები) აღინიშნებოდა. რომ შედეგების მკურნალობა შეამცირა ორმაგი წარმოებულის მაჩვენებელი დაგვირდვის ნებისმიერი მომენტისა და გაახანგრძლივა სიმპტომების გამოვლენის დრო

ბა ეფუძნება მიოკარდიუმის ენერგიაზე მოთხოვნილებასა და მოწოდებას მორის დარღვეული ბალანსის აღდგენას, ამიტომ მთავარი პრევენციული იშემიური მიოკარდიუმის ენერგიაზე მოთხოვნილების შემცირებასა და კორონარული სისხლძარღვების გაზრდისკენ.

დაძაბვის სტენოკარდია

მრავალი კვლევის დადგენილ იქნა, რომ დაძაბვის სტენოკარდიის დროს გრძელდროშე გესტის ჩატარებისას ნიგრაგები, კალციუმის არხებისა და ბეგა-აღრეზობლოკატორების ბლოკატორები იწვევენ შედეგის განვითარებისა და ST-სეგმენტის დეპრესიისათვის საჭირო დროის გაახანგრძლივებას (სურათი 12-5). მართალია, იზრდება დაგვირდვისაღმ გოლერანგობა. მაგრამ სტენოკარდიული შედეგის განვითარების ზღურბლი უცვლელი რჩება (ანუ, არ იცვლება გულისცემის სიხშირე-წნევის მონაცემები, რომლის დროსაც ელსდება სიმპტომები).

ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის შემხანგრძლივებელი თერაპიისათვის შეიძლება ხანგრძლივი მოქმედების ნიგრაგების, კალციუმის არხების ან ბეგა-აღრეზობლოკატორების ბლოკატორების გამოყენება; საუკეთესო წამლის შერჩევა პაციენტის ინდივიდუალურ საპასუხო რეაქციაზე დამოკიდებული. ჰიპერტონიის მქონე პაციენტებში შესაძლოა საკმარისი იყოს მონოთერაპია კალციუმის არხების ბლოკატორების აქტიური სუბსტანციის ნელა გამომანთავისუფლებელი (ხანგრძლივი მოქმედების) პრეპარატებით, ან ბეგა-აღრეზობლოკატორებით. ნორმოტონიის შემთხვევაში შესაძლოა უფრო ხელსაყრელი იყოს ხანგრძლივი მოქმედების ნიგრაგების გამოყენება. ბეგა-აღრეზობლოკატორების არხებისა და ბეგა-აღრეზობლოკატორების ბლოკატორების ერთად გამოყენება (მაგ., პროპრანოლოლის ნიფედპინთან). ან ორი კალციუმის ანტაგონისტის (მაგ., ნიფედპინი და ვერაპამილი) ერთდროულად დანიშნა უფრო ეფექტურია, ვ-

ცხრილი 12-7. სტენოკარდიის დროს ნიგრაგებით, ბეგა-ადრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკატორებით მონოთერაპიისა და მათი ერთად კომბინირებული გამოყენების ეფექტები (არასასურველი ეფექტები ნაჩვენებია დახრილი შრიფტით.)

	მხოლოდ ნიგრაგები	მხოლოდ ბეგა-ადრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკატორები	ნიგრაგების კომბინაცია ბეგა-ადრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკატორებთან
გულისცემის სიხშირე	რეფლექსური ¹ მომატება	შემცირება	შემცირება
არტერიული წნევა	შემცირება	შემცირება	შემცირება
ლიპოტოლური საბოლოო მოცულობა	შემცირება	მომატება	არ იცვლება ან მცირდება
კეშმეალობა	რეფლექსური ¹ მომატება	შემცირება	არ იცვლება
განღეწის დრო	შემცირება ¹	მომატება	არ იცვლება

¹პარორეფლექსი.

დრე თიიოიუელი წამლის ინდივიდუალური გამოყენება. თუ ერთი მედიკამენტის გამოყენება არ იძლევა აღუქვადურ შედეგს, გულის მუშაობის შესაბამის დონემდე შემცირებისა და არასასურველი ეფექტების მინიმუმამდე დაყვანის მიზნით, მიზანშეწონილია სხვა ჯგუფის მედიკამენტის დამატება (ცხრილი 12-7). ზოგიერთი პაციენტს შესაძლოა დასჭირდეს სამივე ჯგუფის პრეპარატებით კომბინირებული მკურნალობა.

კორონარულ სისხლის მიმოქცევის სწრაფად აღდგენისა და მიოკარდიუმისათვის ენგბადის მიწოდების გაზრდის ეფექტური სამკურნალო მეთოდებია ქირურგიული რევასკულარიზაცია (მაგ., კორონარული არტერიების შუნტირება [CABG]) და კათეტერული რევასკულარიზაცია (მაგ., პერკუტანური კორონარული ინტერვენცია [PCI]).

ვაზოსპაზმური სტენოკარდია

ვარიანტული სტენოკარდიის დროს იშემიური ეპიზოდების მოხსნისა და პრევენციის ეფექტურ საშუალებებს ეკუთვნის ნიგრაგები და კალციუმის არხების ბლოკატორები. ნიგრაგებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორების ერთდროული გამოყენება შემთხვევითაა 70%-ში იწვევს სტენოკარდიის შეტევების მთლიანად მოხსნას, 20%-ში კი სტენოკარდიის ეპიზოდების სიხშირის მნიშვნელოვან გაიშვიათებას. ვაზოსპაზმური სტენოკარდიის დროს სასურველი ეფექტის ძირითადი მექანიზმი

კორონარული არტერიების სპაზმის პრევენციაა (დადასტურებული კორონარული არტერიების ათეროსკლეროზული დაზიანების არსებობის თუ არარსებობის შემთხვევაში). კალ-

ციუმის არხების ამქამად არსებულ ყველა ბლოკატორს თანაბარი ეფექტურობა ახასიათებთ, ამიტომ მედიკამენტის შერჩევა კონკრეტული პაციენტის ინდივიდუალურ თავისებურებებზეა დამოკიდებული. ვარიანტული სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში ქირურგიული რევასკულარიზაცია და ანგიოპლასტიკა არ არის რეკომენდებული.

არასტაბილური სტენოკარდია და მწვავე კორონარული სინდრომი

მოსვენებულ მდგომარეობაში მორეცხივ იშემიური ეპიზოდებით მიმდინარე არასტაბილური სტენოკარდიის ძირითად მიზეზად არაოკლუზიური, თრომბოციტებითი მდიდარი თრომბის განმეორებითი წარმოქმნა გვევლინება. ასეთ შემთხვევებში ნაჩვენებია აგრესიული ანგიაგრეგაციული მკურნალობა ასპირინისა და კლოპიდოგრელის კომბინაციით. უმრავლეს შემთხვევაში მიზანშეწონილია ბუნებრივი ჰეპარინის ინტრავენური ან დაბალმოლეკულური მასის ჰეპარინის კანქვეშა გამოყენება. კათეტერული რევასკულარიზაციისა (მაგ., პერკუტანური კორონარული ინტერვენცია [PCI]) და სტენტირების საჭიროების შემთხვევაში დამატებით ინიშნება გლიკოპროტეინის IIb/IIIa რეცეპტორების ინჰიბიტორები, როგორცაა აბციქსიმები. გარდა ამისა, განიხილება ნიგროგლიცერინით და ბეგა-ბლოკატორით მკურნალობაც, რეფრაქტერულ შემთხვევებში კი, მიოკარდიუმის იშემიის მოსახსნელ მკურნალობას კალციუმის არხების ბლოკატორებიც ემატება. სასურველია აგრეთვე მკურნალობის დაწყება აფუ-ინჰიბიტორებითა და პიპოლიპიდემიური საშუალებებით.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ნიტრატები და ნიტრიტები

ამილნიტრიტი (გენერიკი)
საინჰალაციო: 0.3 მლ კაფსულები
იზოსორბიდ დინიტრეტი (გენერიკი, იზორლინი)
ორალური: ტაბლეტები 5, 10, 20, 30, 40 მგ; 5, 10 მგ სალუ-
ტი ტაბლეტები
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (იზოქრონი, დი-
ლატრეტი SR): ტაბლეტები და კაფსულები 40 მგ
ენისქვეშ: 2.5, 5 მგ ენის ქვეშ მისაღები ტაბლეტები
იზოსორბიდ მონონიტრეტი (ისმო, სხეები)
ორალური: ტაბლეტები 10, 20 მგ; გახანგრძლივებუ-
ლი გამოყოფის ტაბლეტები 30, 60, 120 მგ.
ნიტროგლიცერინი
ენისქვეშ ან ბუკალური: ტაბლეტები 0.3, 0.4, 0.6 მგ; აერო-
ზოლი 0.4 მგ/დოზის მოწოდების
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (გენერიკი, ნი-
გრო-გამი): კაფსულები 2.5, 6.5, 9 მგ
პარენტერული (გენერიკი): ენაში საინექციო 5 მგ/მლ;
ენაში ინფუზიისათვის 100, 200, 400 მგ/მლ ლექსტრომაში
გრანსდერმული სალბუნი (გენერიკი, ნიტრეტი, ნიტრო-
დერი, გრანსდერმ-ნიტრო): გამოყოფის
სიჩქარეები 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, ან 0.8 მგ/სთ
მალაპო ადგილობრივად წასასული (გენერიკი, ნიტრო-
ბიდი) მალაპო 20 მგ/მლ (25 მმ ან 1 ინჩი მალაპო შეიცავს
დაახლოებით 15 მგ ნიტროგლიცერინის [dx])

პალმიუმის არხების ბლოკატორები

ამლოდიპინი (ნორვასკი, ამეგამი)
ორალური: ტაბლეტები 2.5, 5, 10 მგ
დილტიაზემი (კარდიზემი, გენერიკი)
ორალური: ტაბლეტები 30, 60, 90, 120 მგ
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (კარდიზემი SR,
დილაკორი XL, სხეები): კაფსულები, ტაბლეტები 60, 90, 120, 180,
240, 300, 360, 420 მგ
პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
ფელოდიპინი (პლენდელი)

ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის: ტაბლეტ-
ბი 2.5, 5, 10 მგ
ისრადიპინი (დინაიკრიკი)
ორალური: კაფსულები 2.5, 5 მგ
ორალური კონგრუალური ტაბლეტები გამოყოფის: ტაბლეტ-
ბი 5, 10 მგ
ნიკარდიპინი (კარდენი, სხეები)
ორალური: კაფსულები 20, 30 მგ
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (კარდენი SR): კაფ-
სულები 30, 45, 60 მგ
პარენტერული (კარდენი ინტრავენური): 2.5 მგ/მლ ხს-
ნარი
ნიფედიპინი (ადალატი, პროკარდია, სხეები)
ორალური: კაფსულები 10, 20 მგ
ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის (პროკარ-
დია XL, ადალატი CC): ტაბლეტები 30, 60, 90 მგ
ნიმოდინი (ნიმოტოპი)
ორალური: კაფსულები 30 მგ. (გამოიყენება სუბ-
არაქსოიდული სისხლჩაქცევის და არა
სტენოკარდიის დროს)
ნიმოდინი (სულარი)
ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის:
ტაბლეტები 10, 20, 30, 40 მგ
ვერაპამილი (გენერიკი, კალანი, იზოგინი)
ორალური: ტაბლეტები 40, 80, 120 მგ
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის: ტაბლეტები
ან კაფსულები 100, 120, 180, 240 მგ
პარენტერული: 2.5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

ბეტა-აღრეწვითი ბლოკატორები

იხ. თავი 10.

მეტაბოლიზმის მოდულირებები

რანოლაზინი (რანექსა)
ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფით:
ტაბლეტები 500 მგ

REFERENCES

- Belardinelli L, Shyrook JC, Fraser H: Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle. *Heart* 2006;92 (Suppl 4):iv6. [PMID: 16775092]
- Borer JS et al: Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817. [PMID: 12591750]
- Braunwald E et al: ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002. *Circulation* 2002;106:1893. [PMID: 12356647]
- Carmichael P, Lieben J: Sudden death in explosives workers. *Arch Environ Health* 1963;7:50.
- Chaitman BR: Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462. [PMID: 16717165]
- Chatterjee K: Ischemic heart disease. In: Stein JH (editor). *Internal Medicine*, 5th ed. Little, Brown, 1998.
- DeWitt CR, Waksman JC: Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004;23:223. [PMID: 15898828]
- Gibbons RJ et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159. [PMID: 12570960]
- Lacinova L: Voltage-dependent calcium channels. *Gen Physiol Biophys* 2005;24(Suppl 1):1.
- LaPorte R, Hui A, Laher I: Pharmacological modulation of sarcoplasmic reticulum function in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 2004;56:439. [PMID: 15602008]

გულის უკმარისობა მდგომარეობაა, რომლის დროსაც გულის წუთმოცულობა ეკრ უზრუნველყოფს ორგანიზმის მომარაგებას ადეკვატური რაოდენობის კანცხადით. ამ მდგომარეობას ლეგალობის მაღალი მაჩვენებელი ახასიათებს და 5 წლის მანძილზე მისგან სიკვდილიანობა დაახლოებით 50%-ს შეადგენს. აშშ-ში გულის უკმარისობის ყველაზე ხშირი მიზეზი კორონარული არტერიების დაზიანებაა. განსხვავებენ გულის უკმარისობის ორ ძირითად ტიპს: სისტოლურ და დიასტოლურ უკმარისობას. სისტოლური უკმარისობის დროს დაქვეითებულია როგორც გულის შეკანკერო გუშოს ფუნქცია (კუმშვალობა). ასევე განდევნის ფრაქცია, დიასტოლური უკმარისობის დროს კი გულის წუთმოცულობის შემცირების ძირითად მიზეზად კუნთის სიმკვლე და რელაქსაციის არაადეკვატური უნარი გვევლინება, განდევნის ფრაქცია კი შესაძლოა ნორმალურიც იყოს. ამჟამად, გულ-სისხლძარღვთა სხვა დაავადებების (განსაკუთრებით კი მიოკარდიუმის ინფარქტის) საკმაოდ ეფექტური მკურნალობის გამოგზავნილია პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა, რაც გულის უკმარისობის გამოვლენისა და მისი გავრცელების სიხშირის ერთგვარი ხელის შემწყობი ფაქტორია.

გულის უკმარისობის ადრეულ პერიოდში პირველად აღვლი აქვს გულის აგზნება-შეკუმშვის მექანიზმების დარღვევა, თუმცა ეს კლინიკური მდგომარეობა სხვა მრავალ პროცესსა და ორგანიზმს მოიცავს. როგორცია მაგ, ბარორეფლექსი, სიმპათიკური ნერვული სისტემა, თირკმელები, ანგიოტენზინი II და სხვა პეპტიდები. ალდოსტერონი და გულის უჯრედების აპოპტოზი. ამ ფაქტორების აღმოჩენამ განაპირობა სხვადასხვა სამკურნალო სტრატეგიის ჩამოყალიბება (ცხრილი 13-1).

კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გულის უკმარისობის ხანგრძლივ გრადიენტულ მკურნალობასთან (დადებითი ინოტროპული ეფექტის მქონე საშუალებებით: მაგ, საგულე გლიკოზიდებით [დიგიტალისით]) შედარებით გავილებით ღირებულია სტრატეგია, რომლის საბაზისაც გული არ წარმოადგენს. დეკლარირებული კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა იზრდება ისეთი მედიკამენტებით მკურნალობის დროს, როგორიცაა ანგიოტენზინის გარდაამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორები, ბეტა-ბლოკატორები, ალდოსტერონის რეცეპტორის ანტაგონისტები და ჰიდრალიზინ-ნიტრატების კომბინირებული პრეპარატები. მეორე მხრივ, გულის მწვავე უკმარისობის შემთხვევაში ძალიან ეფექტურია დადებითი ინოტროპული ეფექტის მქონე საშუალებების გამოყენება. ისინი ამცირებენ აგრეთვე გულის ქრონიკული უკმარისობის სიმპტომებსაც.

გულის კუნთის ნორმალური კუმშვალობის კონტროლი

გულის კუნთის შეკუმშვის ძალას განსაზღვრავს იმ პროცესთა ერთობლიობა, რომლებიც გულის სარკომერში უზრუნველყოფენ აქტინისა და მიოზინის ძაფების მოძრაობას (სურათი 13-1). ზოგადად, შეკუმშვა აქტივაციის კალციუმისა (სისტოლის დროს) და აქტინ-გროპონინ-გროპომიოზინის სისტემის ურთიერთქმედების შედეგად, რაც აქტინისა და მიოზინის შემდგომ

ურთიერთქმედებას განაპირობებს. ამ პროცესისათვის აუცილებელი კალციუმი სარკოპლაზმური რეგულაციის (SR) თავისუფლდება. გამონთავისუფლებული კალციუმის რაოდენობა დამოკიდებულია სარკოპლაზმურ რეგულაციურ დეპონირებული კალციუმის რაოდენობისა და მოქმედების პოტენციალის პლატოს დროს უჯრედში შემოსულ ე.წ. ტრიგერულ კალციუმზე.

კუმშვადი ცილების მგრძნობელობა კალციუმის მიმართ

კალციუმის მიმართ მგრძნობელობის განმსაზღვრელი ფაქტორები, ანუ გულის მიოფიბრილების დამოკიდებულება და ციკლოპლაზმაში კალციუმის კონცენტრაციის შორის ურთიერთდამოკიდებულების მრუდი, ჯერ-ჯერობით სრულად შესწავლილი არ არის, თუმცა გამოვლენილია ამ პროცესზე რამდენიმე მედიკამენტის მექანიზმები *in vitro*. ლეკომიშენდანი ყველაზე ახალი პრეპარატია, რომელიც ზრდის კალციუმის მიმართ მგრძნობელობას (მას ფოსფორილირებას დათრგუნვის უნარიც გააჩნია) და გულის უკმარისობის ექსპერიმენტულ მოდელებში ამცირებს სიმპტომებს.

სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან გადმოთავისუფლებული კალციუმის რაოდენობა

მოქმედების პოტენციალის პერიოდში უჯრედში კალციუმის შესვლა იწვევს ციკლოპლაზმური თავისუფალი კალციუმის უმნიშვნელო გაზრდას, რაც ხელს უწყობს გულის უჯრედების სარკოპლაზმური რეტიკულუმის (SR) მემბრანის რიანოდინ-მგრძნობიარე არხების (RyR2) გახსნას და ციკლოპლაზმაში აქტინ-გროპონინ-გროპომიოზინის კომპლექსის მიმდებარე უბანში, კალციუმის იონის ჭარბი რაოდენობით გამონთავისუფლებას. გამონთავისუფლებული იონის რაოდენობა SR-ში არსებული მარაგისა და უჯრედის მემბრანის გავლით გარედან შესული ტრიგერული კალციუმის პირდაპირ პროპორციულია (რიანოდინი ძლიერი ურეყოფითი ინოტროპული ეფექტის მქონე მცენარეული ალკალოიდი, რომელიც მოქმედებს გულის SR არხებზე და ამცირებს SR-იდან კალციუმის გამოყოფას).

სარკოპლაზმურ რეტიკულუმი დეპონირებული კალციუმის რაოდენობა

SR-ის მემბრანა შეიცავს კალციუმის სატრანსპორტო ძალზე ეფექტურ სისტემას, რომელსაც სარკოპლაზმური ენდოპლაზმური ბადის Ca^{2+} -ATPაზა (SERCA) ეწოდება. ეს გუმბო ემსახურება კალციუმის იონის ციკლოპლაზმიდან სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში გადაღვენას. მასზეა დამოკიდებული დიასტოლის ფაზაში ციკლოპლაზმაში თავისუფალი კალციუმის ძალიან დაბალი დონის შენარჩუნება. SR-ში სეკვესტრირებული კალციუმის რაოდენობა ნაწილობრივ ამ სატრანსპორტო სისტემისათვის მისაღები კალციუმის რაოდენობით განისაზღვრება, რაც თავის მხრივ უჯრედში კალციუმის იონების შემოსვლისა (ძირითადად მემბრანის პოტენციალ-დამოკიდებული კალციუმის არხების მეშვეობით) და

ცხრილი 13-1. გულის უკუარისობის სამკურნალო ძირითადი ფარმაკოლოგიური ჯგუფები

შარღმდენები
ალდოსტერონის რეცეპტორის ანტაგონისტები
ანგიოტენზინის გარდაქმნილი ფერმენტის ინჰიბიტორები
ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორები
ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები
საგულე გლიკოსიდები
უაზოდოლატატორები
ბეტა-აგონისტები, ლოფამინი
ბიპირიდინები
ნატრიურეტიული პეპტიდი

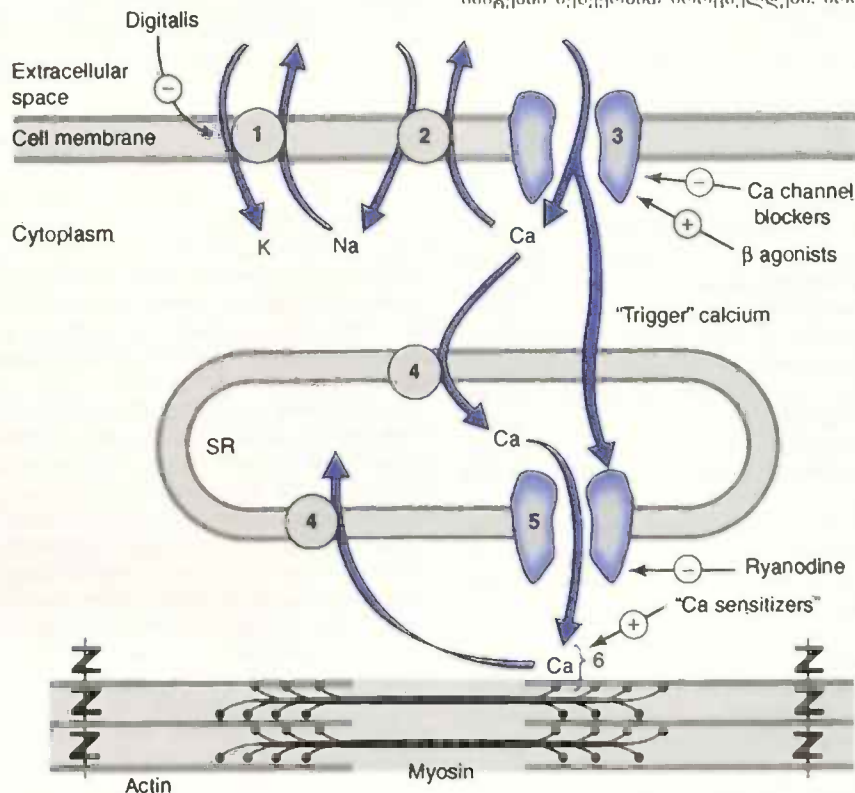
უჯრედისგან გასვლას (ძირითადად უჯრედის მემბრანის ნატრიუმ-კალციუმის გრანსპორტერის მეშვეობით) შორის არსებულ ბალანსზეა დამოკიდებული.

ტრიგერული კალციუმის რაოდენობა

უჯრედში შესული ტრიგერული კალციუმის რაოდენობა კალციუმის მემბრანული არხების (ძირითადად L-ტიპის) რაოდენობასა და მათი გახსნის ხანგრძლივობაზეა დამოკიდებული. როგორც აღწერილი იყო თავებში 6 და 9, სიმპათომიმეტიკური საშუალებები შეგავლენას ახდენენ ამ არხებზე და იწვევენ უჯრედში კალციუმის შესვლის გაზრდას; და პირიქით, კალციუმის არხების ბლოკატორები (იხ. თავი 12) ამცირებენ იონის შესვლას უჯრედში, რის გამოც გულის კუნთის კუმშვადობის დათრგუნვას განაპირობებენ.

ნატრიუმ-კალციუმის სატრანსპორტო სისტემის აქტივობა

კალციუმის ტრანსპორტი ციტოპლაზმიდან უჯრედგარე სივრცეში ნატრიუმ/კალციუმ ანტიპორტერული სატრანსპორტო სისტემის მეშვეობით ხორციელდება. პროცესი კონცენტრაციულ-



სურათი 13-1.

გულის კუნთის სარკომერის სქემატური დიაგრამა, რომელზეც აღნიშნულია კუმშვადობაზე მოქმედი სხვადასხვა წამლის მოქმედების უბანი (დანომრილი სტრუქტურები). უბანი 1 – Na⁺/K⁺ ATPაზა – ნატრიუმის ტუმბო; უბანი 2 (Na⁺/Ca²⁺) – ნატრიუმ კალციუმის მიმოცვლის ადგილი; უბანი 3 – კალციუმის პოტენციალ-დამოკიდებული არხი; უბანი 4 (SERCA) – კალციუმის გრანსპორტერის რეგულირებადი ტუმბო კალციუმის სარკომალაზმური რეციკლუმის (SR) შიგნით. უბანი 5 (RyR) – SR-ის მემბრანის კალციუმის არხი, რომელიც ტრიგერული კალციუმის მეშვეობით აქტივდება და დაეხმარება კალციუმის ანთაგისულობას. უბანი 6 – აქტინ-გროპონინ-გროპომიომისის კომპლექსი, რომელზეც მოქმედებს აქტივატორი კალციუმი, იწვევს აქტინისა და მიოზინის შორის ურთიერთქმედების და შეკუმშვას.

ლი გრადიენტის საწინააღმდეგოლ მიმდინარეობს და ეს ანგიოპორტერი ნაგრიუმის გრადიენტს იყენებს. ფიზიოლოგიურ პირობებში ამ იონების უჯრედგარე კონცენტრაცია, უჯრედში-და კონცენტრაციასთან შედარებით, გაცილებით ნაკლებად ღია-ბილური. ამ საგრანსპორტო სისტემის ნაგრიუმ-კალციუმის მიმომცელის უნარი ორივე იონის, განსაკუთრებით კი ნაგრიუმის, უჯრედშიდა კონცენტრაციამეა ღამოკიდებული.

ნაგრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაცია და Na^+/K^+ ATP-აზას აქტივობა

ნაგრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაცია Na^+/K^+ ATP-აზამეა ღამოკიდებული, რადგან უჯრედიდან ნაგრიუმის გამომეცება ამ გუმბოს მეშვეობით ხორციელდება. ნაგრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციამეა აგრეთვე პოტენციალღამოკიდებული არსებით შესულ ნაგრიუმეც არის ღამოკიდებული, თუმცა მოქმედების თითოეული პოტენციალის წარმოქმნისას შესული ნაგრიუმის რაოდენობა უჯრედშიდა ნაგრიუმის საერთო კონცენტრაციის 1%-მეა გაცილებით ნაკლებია. როგორც ქვემოთ არის აღწერილი, საგულე გლიკომიდების პირველად სამიმზეს სწორედ Na^+/K^+ ATP-აზა წარმოადგენს.

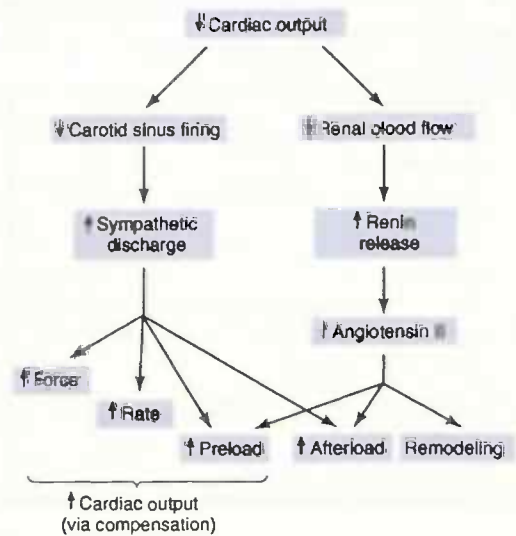
გულის უკმარისობის პათოფიზიოლოგია

სინდრომი გულის უკმარისობა მრავალი მიმზების გამომეცება განვითარდეს. პროცესი შესაძლოა მოიცავდეს როგორც მარჯვენა, ასევე მარცხენა პარკეჯს, ან ორივეს ერთად. ჩვეულებრივ, გულის უკმარისობის დროს წუთმოცულობის მაქმენებული ნორმალურ ზღვარზე დაბალია. გულის მწეავე უკმარისობისათვის (განსაკუთრებით მიოკარდიუმის ინფარქტის შედეგად განვითარებული) დამახასიათებელია სისგოლური დისფუნქცია, გულის წუთმოცულობის შემცირებითა და განდენის ფრაქციის მნიშვნელოვანი დაქვეითებით (< 45%). დიასგოლური დისფუნქციის სიმირი მიმზება მიოკარდიუმის პიპერტროფია და ელასტიურობის დაქვეითება. დიასგოლური დისფუნქციის დროს განდენის ფრაქცია შეიძლება ნორმალურიც კი იყოს. როგორც წესი, დიასგოლური დისფუნქციით განპირობებული გულის უკმარისობა არ ექვემდებარება ინოტროპული საშუალებებით მკურნალობას.

გულის უკმარისობას „მაღალი წუთმოცულობით“ იშვიათად ეხვლება. ამ მდგომარეობის დროს ორგანიზმის მოთხოვნილება ყინებადმე იძლედა მაღალია, რომ მომაგებული წუთმოცულობაც კი ვერ აკმაყოფილებს. გულის უკმარისობა „მაღალი წუთმოცულობით“ ვითარდება პიპერტროფიის, ბერიბერის, ანემიის და არტერიო-ვენური შუნგების დროს. გულის ამ გიპის უკმარისობა ნაკლებად ემორჩილება ამ თავში განხილულ მედიკამენტურ მკურნალობას. ამ შემთხვევაში მკურნალობის სტრატეგია ითვალისწინებს ძირითადი გამომწვევი მიმზების კორექციას.

ნებისმიერი გიპის გულის უკმარისობის პირველადი ნიშნები და სიმპტომები გაციკარდა, ფიზიკური დაგვირავისაღმი გოლურანგობის დაქვეითება, ქოშინი, პერსფირული შემუშება, ფილგვების შემუშება და კარდიომეგალია. გულის წუთმოცულობის შემცირების უშუალო შედეგია ფიზიკური დაგვირავისაღმი გოლურანგობის დაქვეითება კუნთების აღვილად დაღლით. გულის უკმარისობის სხვა ნიშნები და სიმპტომები კი გულის ფუნქციის დაქვეითებით განპირობებული ორგანიზმის საპასუხო, კომპენსატორული რეაქციების გამო ვითარდება.

ნეიროჰუმორული (გარეგანი) კომპენსაცია მოიცავს ორ ძირითად მექანიზმს (როლებიც უკვე აღწერილი იყო სურათზე 6-7): სიმპათიკური ნერვული სისტემისა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის გააქტივებას. ამ კომპენსატორული



სურათი 13-2.

გულის შეგუებითი უკმარისობის დროს განვითარებული ზოგიერთი კომპენსატორული რეაქცია. ნაჩვენებია ეფექტების გარდა, ანგიოტენზინი II ხელს უწყობს ნორეპინეფრინის განთავისუფლებას და ზრდის სიმპათიკურ ეფექტებს.

რეაქციების ზოგიერთი დაღებითი და უარყოფითი მხარეები მოცემულია სურათზე 13-2. გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებს ეცელება ბაროფლექსი – ქვეითდება მისი მგრძნობელობა არტერიული წნევის ცვლილებაზე, რის შედეგადაც ნორმალური წნევის პირობებში კი მცირდება ბარორეცეპტორული სენსორული მგვალება ეამომოგორულ ცენტრზე; სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობა იზრდება, პარასიმპათიკურისა კი მცირდება. სიმპათიკური აქტივობის გაზრდის გამო აღვილი აქვს ტაქიკარდიას, გულის კუნთის კუმშვადობის გაზრდასა და სისხლძარღვთა ტონუსის მომაგებას.

დასაწყისში, გულის შეკუმშვის ძალისა და გულისცემის სიხშირის, აგრეთვე გულზე პრედაგვირთის გაზრდის გამო, იზრდება გულის წუთმოცულობა, ხოლო შემდეგ, არტერიების ტონუსის მომაგება იწვევს პოსტდაგვირთის გაზრდას, აგრეთვე გახსნის ფრაქციის, წუთმოცულობისა და თირკმლების პერფუზიის შემცირებას. შედარებით მოკლე პერიოდში ვითარდება ბეგა-ადრენორეცეპტორ – G ცილა-ეფექტორული სისტემის რთული დაუნ-რეგულატორული ცვლილებები, რაც იწვევს მასგმულირებული ეფექტების შემცირებას. ბეგა რეცეპტორები დაუნ-რეგულაციას არ განიცდიან და ასეგომ შესაძლოა გაიზარდოს მათი შეწყვილების უნარი IP_3 -DAG სისტემასთან. არსებობს მოსაზრება, რომ უარყოფითი ინოტროპულ ეფექტს გულის ბეგა რეცეპტორები (რომელთა რაოდენობაც არ მცირდება გულის უკმარისობის დროს) განაპირობებდნენ. ბეგა რეცეპტორების ჭარბ აქტივობას შესაძლოა მოჰქვეყნოს SR-იდან კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდა RyR2 არხების მეშვეობით, რაც პარკეჯების „სიმეფისა“ და არითმიების მიმზება გვევლინება. ანგიოტენზინი II-ის სისთების გაზრდა იწვევს ალდოსტერონის სეკრეციის მომაგებას (ნაგრიუმისა და წყლის შეკავებით), გულზე პოსტდაგვირთის გაზრდას და როგორც გულის, ასევე სისხლძარღვების რემოდელირებას (იხ. ქვემოთ). შესაძლოა აღვილი პქონდეს სხვა პორმონების განთავისუფლებაც, როგორიცაა ნაგრიუმული პეპტიდი და ენდოთელინი (იხ. თავი 17).

მიოკარდიუმის პიპერტროფია ყველაზე მნიშვნელოვანი მსინაგანი კომპენსატორული მექანიზმია. კუნთოვანი მასის გაზრდა ხელს უწყობს გულის ქმედითუნარიანობის შენარჩუნებას. თუმცა, საწყისი დაღებითი ეფექტის შემდეგ, პიპერტროფიამ

შეიძლება გამოიწვიოს იშემიური ცვლილებები, დიასტოლური ანესების დარღვევა და პარკუჭთა გეომეტრიის შეცვლა. რემოდელირება არის გერმინი, რომელიც ასახავს დილატაციას (პასიური დაჰსიმეით განპირობებულია განსხვავებულს) და სტრესით განპირობებულ სხვა ნელა მიმდინარე მოკარდიუმის სტრუქტურულ ცვლილებებს – შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედების და ჩანასახოვანი მოციტების მსგავსი ბიოქიმიური თვისების მქონე მოკარდიუმის ანომალური უჯრედების პროლიფერაციას. საბოლოოდ, დაქვეითებული კუმშვადობის პირობებში, აპოპტოზის შედეგად კარდიომოციტები დაქარბულად ილუპებიან, რაც უფრო დიდ სტრესს უქმნის დარჩენილ მოციტებს.

გულის უკმარისობის სიმძიმის შეფასება ჩვეულებრივ წარმოებს ნიუ-იორკის კარდიოლოგთა ასოციაციის მიერ შემუშავებული შკალის მიხედვით. I კლასის უკმარისობის დროს ჩვეულებრივი აქტივობა შეზღუდული არ არის და სიმპტომები მხოლოდ ფიზიკური დატვირთვის დროს ვითარდება. II კლასი ხასიათდება ჩვეულებრივი აქტივობების მსუბუქი შეზღუდვით, რაც გამოიხატება დაღლილობითა და გულის ურიალით ნორმალური ფიზიკური დატვირთვის დროს. III კლასის უკმარისობას არ ახასიათებს სიმპტომების გამოვლენა მოსვენებულ მდგომარეობაში, მაგრამ ნორმალურზე ნაკლები ფიზიკური დატვირთვის დროს აღინიშნება დაღლა და სხვა ნიშნები. IV კლასის დროს სიმპტომები მოსვენების მდგომარეობაშიც ფიქსირდება.

გულის მუშაობის პათოფიზიოლოგია

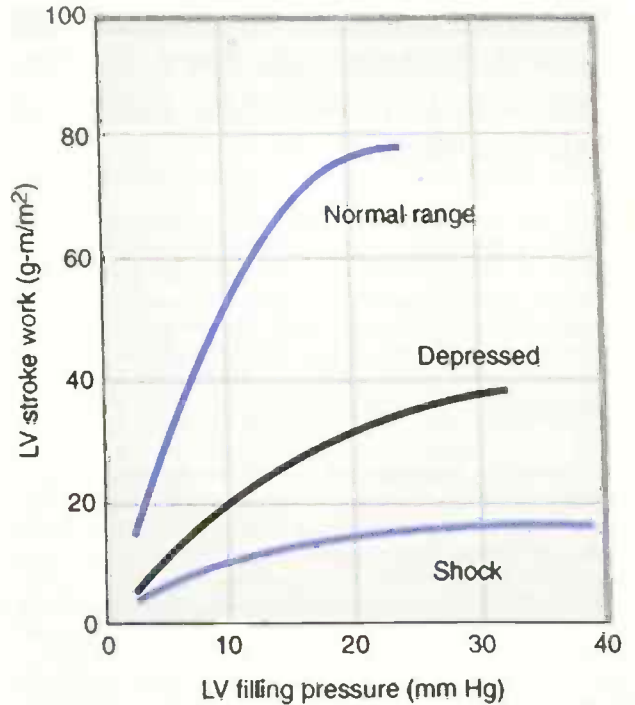
გულის მუშაობა დამოკიდებულია ოთხ ძირითად ფაქტორზე:

(1) პრედაგეირთვა: მრუდს, რომელიც წარმოადგენს მარცხენა პარკუჭის მუშაობის ზოგიერთი მაჩვენებლისა (როგორცაა დარგქითი მოცულობა ან დარგქითი მუშაობა) და მარცხენა პარკუჭის ანესების წნევის ან ბოჭკოების საბოლოო დიასტოლური დაჰსიმეობის ურთიერთდამოკიდებულების გრაფიკული გამოსახება, მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის მრუდი ეწოდება (სურათი 13-3). მისი აღმაჯალი ნაწილი (შეხვევის წნევა < 15 mmHg) ფრანკ-სტარლისგის კლასიკური კანონის ასახავს. დაახლოებით 15 mmHg-ზე ზემოთ აღინიშნება გულის მუშაობის პლატო. 20-25 mmHg-ზე მაღალი პრედაგეირთვა იწვევს ფილტვებში შეგუბებას, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, გულის უკმარისობის დროს პრედაგეირთვა ჩვეულებრივ მომატებულია, რის მიზეზადაც სისხლის მოცულობისა და ვენების ტონუსის გაზრდა გვევლინება.

გულის უკმარისობის დროს მრუდი უფრო დაბალია, პლატო კი დარგქითი მუშაობის ან წუთმოცულობის გაცილებით დაბალი მაჩვენებლების დროს ვითარდება. ბოჭკოების სფეროს ან ანესების წნევის მომატება იწვევს მოკარდიუმის მოთხოვნილების გაზრდას კანცტაბლზე. გულის უკმარისობის დროს, ანესების მაღალი წნევის დაქვეითების მიმართ, ინიშნება შარდმდენებით მკურნალობა და იზღუდება სუფრის მარილის მიღება.

პრედაგეირთვას ევროლაგატორებიც (მაგ. ნიგროვლიც-ერინი) ამცირებენ, იწვევენ რა სისხლის გადანაწილების გულ-მკერდიდან პერიფერული ვენებისაკენ.

(2) პოსტდაგეირთვა: პოსტდაგეირთვა ის წინააღმდეგობაა, რომელიც უნდა გადალახოს გულმა სისხლის გადატანის პროცესში. პოსტდაგეირთვას ქმნის აორტის წინააღმდეგობა და სისტოლური სისხლძარღვების რეზისტენცია. გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს კლებულობს გულის წუთმოცულობა, ამიტომ ადვილი აქვს სისტემური სისხლძარღვების რეზისტენტობის რეფლექსური გაზრდა, რაც ნაწილობრივ სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობისა და მოცირკულარე კატექოლამინების რეაქციების მომატებით არის განპირობებული, ნაწილობრივ



სურათი 13-3.

მოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე პაციენტებში მარცხენა პარკუჭის (LV) მუშაობის და ანესების წნევის ურთიერთდამოკიდებულება, რომელიც გულის უკმარისობის მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს, ბედაზაში უჩვენებს ნორმალური, ჯანმრთელი ადამიანისთვის დამახასიათებელ დიაპაზონს. გულის მწვავე უკმარისობის ფონზე უწყვეტი ინაიცვლებს ქვემოთ და მარჯვნივ. გულის ქრონიკული უკმარისობის დროსაც მსგავსი ლეპრესიას აქვს ადგილი.

კი რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის გააქტივებით. შესაძლოა ამ პროცესში ჩართული იყოს აგრეთვე ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორული პეპტიდი ენდოთელინი. დაავადების ამ სტადიის ლაქროხდება ისეთი მედიკამენტების გამოყენება, რომლებიც შეამცირებენ არტერიოლების ტონუსს.

(3) კუმშვადობა: ქრონიკული, დაბალი წუთმოცულობით მიმდინარე გულის უკმარისობის მქონე პაციენტის ბიოფიზიკურად გულის კუნთის ნიშნულში კუმშვადობის დაქვეითების კუნთისმიერი (მინაგანი) მიზეზების გამოვლენას აქვს ადგილი. კუმშვადობის დაქვეითების გამო მცირდება კუნთის დამოკლების სისქარე. პარკუჭშია წნევის განვითარების სისქარე (dp/dt) და დარგქითი მოცულობის მაჩვენებლები (სურათი 13-3), თუმცა ინოტროპული საშუალებების გამოყენების შემთხვევაში, გულს ჯერ კიდევ მესწავს კუმშვადობის ყველაზე ამ მაჩვენებლის გარკვეული ოდენობით გაზრდას უნარი.

(4) გულის შეკუმშვის სისხრივ: შეკუმშვის სისხრივ გულის წუთმოცულობის ძირითადი განმსაზღვრელია. უკმარისობის დროს ქვეითდება გულის მინაგანი ფუნქცია და დარგქითი მოცულობა. რასაც გულის წუთმოცულობის შემცირება პირველი, ძირითადი კომპენსატორული მექანიზმი მოჰყვება – სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივება და გულისცემის სისხრის ბეჭადრეზორეცეპტორებით განპირობებული გაზრდა.

გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული საშუალებების ბაზისური ფარმაცოლოგია

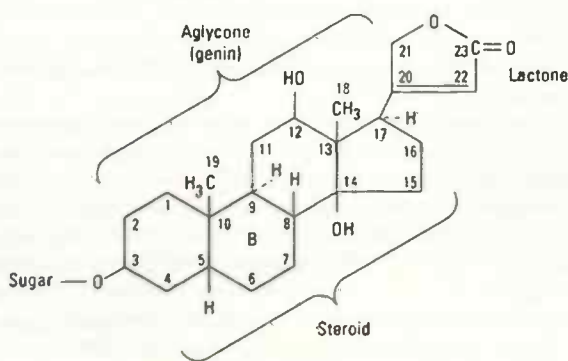
სათითურა (დიგიტალისი) არ არის გულის უკმარისობის სამკურნალო პირველი და ერთადერთი საშუალება, თუმცა ჩვენ განხილვას ამ ჯგუფით ეიწებები, რადგან გულის უკმარისობის სხვა საშუალებები დეტალურად განხილულია სხვა თავებში. საგულე გლიკოზიდების უფრო დეტალური დახასიათება მკითხველმა შეიძლება იხილოს წიგნის წინა გამოცემაში.

სათითურა (დიგიტალისი)

სათითურა (დიგიტალისი) მცენარეთა ოჯახის სახელია, რომელიც სამედიცინო თევზსაბრისით გამოხადევი საგულე გლიკოზიდების, მაგ., დიგოქსინის, წყაროს წარმოადგენს. ეს მცენარეები ათასობით წლების მანძილზე ცნობილი, მაგრამ 1785 წლამდე მათი გამოყენება არარეგულარული და წარუმატებელი იყო. 1785 წელს ინგლისელმა ექიმმა და ბოტანიკოსმა უილიამ უითერინგმა (*William Withering*) გამოაქვეყნა მონოგრაფია, რომელშიც აღწერილი იყო მცენარე ძოწისებური სათითურასაგან (*Digitalis purpurea*) შიღებული ექსტრაქტის კლინიკური ეფექტები.

ქიმიური აგებულება

ყველა საგულე გლიკოზიდი (ანუ კარდენოლიდები), რომელთა პროტოტიპია დიგოქსინი, შედგება სტეროიდულ ბირთვის მე-17 პოზიციასთან შეკავშირებული ლაქტონური რგოლისაგან და ბირთვის მე-3 პოზიციასთან ნახშირბადის შემცველით შეკავშირებული შაქრების სერიისაგან. გლიკოზიდებს არ გააჩნიათ ადვილად იონიზებადი ჯგუფი, ამიტომ მათი ხსნადობა არ არის დამოკიდებული გარემოს pH-ზე. დიგოქსინი მიიღება ბალანოვან სათითურასაგან (*Digitalis lanata*), თუმცა საგულე გლიკოზიდებს მრავალი ცნობილი მცენარე შეიცავს.



ფარმაცოკინეტიკა

აბსორბცია და ბანაწილება

დიგოქსინი, ერთადერთი საგულე გლიკოზიდი, რომელიც გამოიყენება აშშ-ში, ორალური მიღებისას მისი 65-80% შეიწოვება. სხვა გლიკოზიდების შეწოვა მერყეობს 0-დან თითქმის 100%-მდე. ყველა საგულე გლიკოზიდი სისხლში მოხვედრის შემდეგ კარგად ნაწილდება სხეულის სხვადასხვა ქსოვილში, მათ შორის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაშიც.

დიგოქსინი აღამიანებში არ განიცდის ძლიერ მეტაბოლიზმს; თირკმელების მიერ მისი თითქმის ორი მესამედი უცვლელად გამოიყოფა. დიგოქსინის თირკმლისმიერი კლირენსი კრეატინინის კლირენსის პროპორციულია. თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების დროს მოწოდებულია დიგოქსინის დოზის შესარჩევი სხვადასხვა განცხადება და ნომოგრამა.

ფარმაცოკინეტიკა

გულისხსნადრეცა სისტემაზე დიგოქსინის მრავალი პირდაპირი და არაპირდაპირი ეფექტი ახასიათებს, რომლებიც მის როგორც თერაპიულ, ასევე ტოქსიკურ მოქმედებაზე არიან პასუხისმგებელი. გარდა ამისა, დიგოქსინი არასასურველად მოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე.

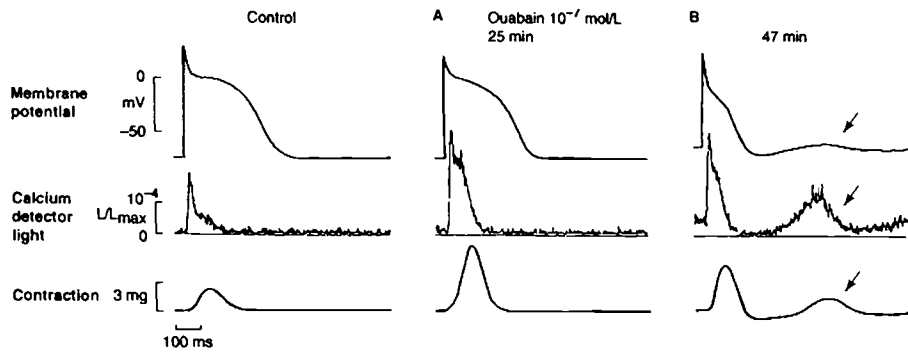
თერაპიული მიზნით გამოყენებული ყველა საგულე გლიკოზიდის მოქმედების მოლეკულური დონე *ნატრიუმის გუმბოს*, ანუ მეტაბოლიზმთან შეკავშირებულ სატრანსპორტო სისტემის Na^+/K^+ ATP-აზას აქტივობის დათრგუნვაში მდგომარეობს. მეცნიერულად დადასტურებულია გლიკოზიდის სხეულის სხვადასხვა ლიზის დამთრგუნველი ზეგავლენა ყველა გამოკვლეულ ქსოვილში ამ სატრანსპორტო სისტემაზე. საერთაშორისო, რომ სწორედ ეს მოქმედება წარმოადგენს დიგიტალისის, როგორც თერაპიული (დადებითი ინოტროპული მოქმედება), ასევე ტოქსიკური ეფექტების ძირითად საფუძველს. გულზე დიგიტალისის მოქმედების მოლეკულური დონის სხვა ეფექტებიც არის შესწავლილი, რომლებიც ქვემოთ არის განხილული. ნატრიუმის გუმბოზე საგულე გლიკოზიდების რეცეპტორის არსებობის ფაქტის გამო, ზოგიერთი მეკვლევარის აზრით ორგანიზმში უნდა არსებობდეს „დიგიტალისის-მაგარი“ ენდოგენური სტეროიდი, რომელიც სავარაუდოდ ოუბაინი შეიძლება იყოს.

ეფექტები გულზე

მექანიკური ეფექტები

სისტოლის პერიოდში საგულე გლიკოზიდები იწვევენ თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდას კემშიაღი ცილების მახლობლად, რის გამოც აძლიერებენ გულის სარკომერის შეკუმშვას (სურათი 13-3). კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდა ორსაფეხურიანი პროცესია: თავდაპირველად, Na^+/K^+ ATP-აზას ინჰიბირების გამო, იზრდება ნატრიუმის უჯრედშია კონცენტრაცია (/ სურათზე 13-1); ხოლო შემდეგ, ნატრიუმ-კალციუმის მიმოსვლელი სატრანსპორტო სისტემის ფუნქციის შედარებით დაქვეითებისა და ნატრიუმის უჯრედშია კონცენტრაციის გაზრდის გამო, მცირდება უჯრედიდან კალციუმის გამოძევება (Na^+X სურათზე 13-1). ციტოპლაზმური კალციუმის ჭარბი რაოდენობა SERCA-ს (სარკოპლაზმურ/ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ATP-აზა) მიერ სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში სეკვესტრირდება, შემდგომში მისი ხელახალი გამონთავისუფლებისათვის. გულის კუნთის კუმშიაღობაზე გლიკოზიდების ზეგავლენის სხვა მექანიზმებიც არის მოწოდებული, მაგრამ ისინი კარგად არ არიან დასაბუთებული.

საგულე გლიკოზიდების თერაპიული კონცენტრაციის საბოლოო ეფექტია გულის კუმშიაღობის დამახასიათებელი გაზრდა (სურათი 13-4, ქვედა რიგი). მოკარდიუმის ობოლირებულ პრეპარატებში იზრდება როგორც დაძაბვის, ისე მოღუნების სიქარეები, რისაც არ ახლავს (ან უმნიშვნელო) დაძაბვის პიკის დროის ცვლილება. ეს ეფექტი ვითარდება როგორც ნორმის, ისე მოკარდიუმის ფუნქციის დაქვეითების პირობებში, თუმცა ინტაქტურ ცხოველებსა და ჯანმრთელ აღამიანებში ამ რეაქციებზე



სურათი 13-4.

საგულე გლიკომიდებისა და ოუბაინის ზეგავლენა გულის იზოლირებულ ქსოვილზე. ზედა რიგში მოცემულია მოქმედების პოტენციალის ცვლილებები საკონტროლო პერიოდში, ადრეულ „ოუბაინულ“ ფაზასა და მოგვიანებით, გამოსხაველ გოქსიკურ ფაზაში. შუა რიგში ნაჩვენებია კალციუმის აღმოჩენის ცილის, აქციორინის მიერ სინათლეს გამოსხივება (L) (მაქსიმალურ შესაძლებელთან $[L_{max}]$ შედარებით), რომელიც თითქმის პროპორციულია უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციისა. ქვედა რიგში მოცემულია მოქმედების პოტენციალი განპირობებული დაძაბულობა. ოუბაინის მოქმედების ადრეული ფაზაში (A) ადგილი აქვს მოქმედების პოტენციალის მცირედ დამოკლებას, უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციისა და შეკუმშვის დაძაბვის მკვეთრ გაზრდას. გოქსიკური ფაზა (B) დაკავშირებულია მოსვენების პოტენციალის დეპოლარიზაციასთან, მოქმედების პოტენციალის მნიშვნელოვან დამოკლებასთან, ოსცილატორული დეპოლარიზაციის გამოსხივასთან, კალციუმის ღონისა და კუმშვა-ღონის მაგებასთან (იხილეთ).

ის მოდულირებას აქვს ადგილი გულ-სისხლძარღვთა რეგულაციების მიერ, აქადმოყვება და ცხოველთა ექსპერიმენტულ მოდელებში კი გულის უპარისოზისათვის დამახასიათებელი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესაბამისად.

ელექტრული ეფექტები

გულის ელექტრულ თვისებებზე დიფიკალტის ზეგავლენა პირდაპირი და ავტონომურ წერეულ სისტემაზე ზემოქმედების ჯამური შედეგია. გულის უჯრედების შემზრანებზე საგულე გლიკომიდების პირდაპირი მოქმედება იწვევს მოვლენათა განსაზღვრულ პროგრესულ თანმიმდევრობას: ნაწიის ეგაპზე ადგილი აქვს მოქმედების პოტენციალის ხანმოკლე გახანგრძლივებას, მისი შემდგომი დამოკლებით (განსაკუთრებით პლაგოს ფაზის). მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის შემცირება საყარაულოდ კალციუმის განვლადობის გაზრდის შედეგია, რაც უჯრედშიდა კალციუმის მომაგებით არის განპირობებული (იხ. თავი 14). ყველა ეს ეფექტი დამახასიათებელია საგულე გლიკომიდების თერაპიული კონცენტრაციისათვის, ყოველგვარი გოქსიკურობის გარეშე (ცხრილი 13-2).

უფრო მაღალი კონცენტრაციების დროს მეზრანის მოსვენების პოტენციალი (ხდება ნაკლებ უარყოფითი) ქვეითდება, რაც ნაგრიუმის ტუმბოს ინჰიბირებისა და კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციის შემცირების შედეგია. გოქსიკურობის ზრდასთან ერთად ნორმალურად აღძრულ მოქმედების პოტენციალს თან ახლავს ოსცილატორული დეპოლარიზაციული პოსტ-პოტენციალები (სურათი 13-4, პანელი B). პოსტ-პოტენციალები (ანუ დაყოფილი პოსტ-დეპოლარიზაცია, DAD) დაკავშირებულია კალციუმის უჯრედშიდა მარაგის სიჭარბესა და უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმის ოსცილების კონცენტრაციის მერყეობასთან. ზღურბლის მდწვეის შემოსხევაში პოსტ-პოტენციალი იწვევს წინამორბედი მოქმედების ნორმალურ პოტენციალთან შეწყვილებული მოქმედების პოტენციალის აღძვრას (პარკუჭების ნაადრევი დეპოლარიზაციის ანუ ექტოპურ „ადრეგმას“). პურკინის გამტარ სისტემაში პოსტ-პოტენციალების ზღურბლოვანი ღონის რეგულარული მდწვევა ელექტროკარდიოგრამაზე ბიგემინიის სახით გამოიხატება (სურათი 13-5). ინგოქსიკაციის პროგრესთან ერთად თითოეული პოსტ-პოტენციალი გან-

პირობებული მოქმედების პოტენციალი თავისთავად აღძვრავს ქვეზღურბლოვან პოსტ-პოტენციალს და თვით-შენარსუნებადი ტაქიკარდია ვითარდება. პროცესის პროგრესირების შემოსხევაში ამგვარი ტაქიკარდია ფიბრილაციაში გადაიზრდება. მარცხენა პარკუჭის ფიბრილაციის შემოსხევაში დროული კორექცია სასიცოცხლოდ აუცილებელია, რადგან არითმიის ეს ფაზა უკუდასრუდება.

საგულე გლიკომიდებს გულზე არაპირდაპირი გავლენაც ახასიათებს, რომელიც ავტონომური წერეული სისტემის მეშვეობით ხორციელდება და მოიცავს როგორც პარასიმპათიკურ, ისე სიმპათიკურ ეფექტებს. გლიკომიდების დაბალი დოზები უმარაგესად კარდიოსელექტიურ პარასიმპათიკურ ეფექტებს განაპირობებენ, ფაქტობრივად, აგრომინით ბლოკირებადი ეს ეფექტები დიფიკალტის ადრეული ელექტრული ეფექტების მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენენ (ცხრილი 13-2). ამგვარ მოქმედებას ეკუთვნის

ბარორეცეპტორების სენსიბილიზაცია, ვაგუსის ცენტრალური სტიმულაცია და გულის კუნთის უჯრედებში მუსკარინული ქოლინერგული გადაცემის გააძლიერება. გულის საკნებს შორის წინაგულე ეფექტზე მდიდარია ქოლინერგული ინერვაციით, ამიტომ პურკინის ბოჭკოებსა და პარკუჭებზე მეტად ეს ეფექტები უფრო წინაგულებისა და აგროივენტრიკულური კვანძის უწყვეტებზე აისახება. ზოგიერთი ქოლინომიმეტიკური ეფექტი სხვადასხვა სახის არითმიის სამკურნალოდ გამოიყენება. დიფიკალტის გოქსიკური კონცენტრაცია იწვევს სიმპათიკური გადაცემის გაძლიერებას. დიფიკალტის გოქსიკურობისათვის ეს ეფექტი არ არის მნიშვნელოვანი, თუმცა ხელს უწყობს მოკარდულის სენსიტიზაციას და აძლიერებს ყველა გოქსიკური ეფექტის გამოვლენას.

გულზე დიფიკალტის გოქსიკური ზემოქმედების ყველაზე ხშირი გამოვლენებაა აგროივენტრიკულური რითმი. პარკუჭების ნაადრევი დეპოლარიზაცია, ბიგემინია და მეორე ხარისხის აგროივენტრიკულური ბლოკადა, თუმცა მნიშვნელოვან, რომ დიფიკალტის შეუძლია გამოიწვიოს ნებისმიერი სახის არითმია.

ცხრილი 13-2. დიგოქსინის ზეგავლენა გულის ქსოვილის ელექტრულ თვისებებზე.

ქსოვილი (ან მარეგულირებადი)	თერაპიული ღოგის უწყვეტება	ტოქსიკური ღოგის უწყვეტება
სინუსის კენაძი	↓ გულის შეკუმშვითა სისხშირე	↓ გულის შეკუმშვითა სისხშირე
წინაგულის კენთი	↓ რეფრაქტორული პერიოდი	↓ რეფრაქტორული პერიოდი, არითმიები
აგრიოვენტრიკულური კენაძი	↓ გამგარებლობის სიჩქარე, ↑ რეფრაქტორული პერიოდი	↑ რეფრაქტორული პერიოდი, არითმიები
პურკინიეს სისგემა, პარკუჭის კენთი	რეფრაქტორული პერიოდის მცირედ ↓	ექსტრასისტოლები, ტაქიკარდია, ფიბრილაცია
ელექტროკარდიოგრამა	↑ PR ინტერვალი, ↓ QT ინტერვალი	ტაქიკარდია, ფიბრილაცია, ძალიან მაღალი ღოგის დროს კი გულის გაჩერება

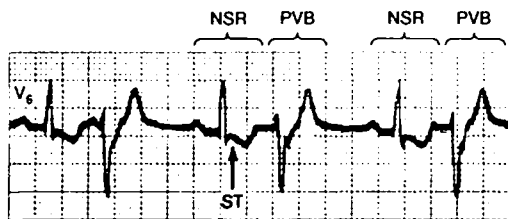
სხვა ორგანოებზე მოქმედება

საგულე გლიკომიდები მოქმედებენ ყველა აგზნებად ქსოვილზე, მათ შორის გულე კენთებსა და ცენტრალურ ნერეულ სისტემაზე. გულის გარდა დიგოქსინის გოქსიკურობის ყველაზე ხშირ საშიშვს კუჭ-ნაწლავის გრაქტი წარმოადგენს. გოქსიკური მოქმედება ელისდება უმაღლობით, გულისრევიით, ღებინებით და ფაღარათით. ეს გოქსიკურობა შესაძლებელია ნაწილობრივ კუჭ-ნაწლავის გრაქტზე გლიკომიდების პირდაპირი ზეგავლენით იყოს გამოწვეული, თუმცა იგი ცენტრალურ ნერეულ სისტემაზე მოქმედების შედეგიცაა.

ცენტრალურ ნერეულ სისტემაზე გლიკომიდების ზეგავლენა ეაგუსისა და ქემორეცეპტორების გრივერ ზონის სტიმულირებაში მდგომარეობს. შედარებით იშვიათად აღინიშნება ღებორი-ენტაცია და პალუცინაციები, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში, აგრეთვე დაფიქსირებულია მხედველობის მოშლაც ფერის აღქმის უნარის დარღვევით. დიგოქსინით მკურნალობის დროს მამაკაცებში იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს გინეკომასტია.

კალიუმთან, კალციუმთან და მაგნიუმთან ურთიერთქმედება

კალიუმის და დიგოქსინის ურთიერთქმედება ორმხრივია: პირველი, ეს ორი იონი ურთიერთდამირგუნავად მოქმედებს Na^+/K^+ ATP-აზასთან ერთმანეთის შეკუმშვების უნარზე, ამიტომ, პიპერკალიემიის დროს ქვეითდება საგულე გლიკომიდების



სურათი 13-5.

ელექტროკარდიოგრაფული ჩანაწერი, რომელზეც ასახულია დიგოქსინით განპირობებული ბიგემინია. NSR-ით აღნიშნული კომპლექსები წარმოადგენენ ნორმალურ სინუსურ რითმს; აღინიშნება ისევეცხირებული T კბილი და ST სეგმენტის ღებრე-სია. PVB-ით აღნიშნულია ნაადრევი პარკუჭოვანი დარგემები, რაც დაფიქსირებული მერევე პოსტ-მოტენცილებით განპირობებული ღებოლარიაზიის ელექტროკარდიოგრაფული გამოვ-ლინებაა, როგორც ნაჩვენებია სურათზე 13-4.

მაინპიბირებელი ზეგავლენა ფერმენტგუ-ხოლო პიპოკალიემია კი ხელს უწყობს ამ პროცესს. მეორე, პიპერკალიემია იწვევს გულის არანორმალური ავტომატიზმის დაირგუნების (იხ. თავი 14). ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, K^+ -ის უკრედგარეთა კონ-ცენტრაციის ზომიერი მომატება აძირებს დიგოქსინის ეფექ-ტურობას, განსაკუთრებით კი მის გოქსიკურ ეფექტებს.

კალიუმის ხელს უწყობს საგულე გლიკომიდების გოქსიკური ეფექტების გამოვლენას. იგი აჩქარებს კალიუმის უკრედშიდა მარაგის დაგროვებას, რაც დიგოქსინით განპირობებული არა-ნორმალური ავტომატიზმის მიზეზია. ამიტომ, პიპერკალიემია ზრდის დიგოქსინით განპირობებული არითმიების რისკს.

მაგნიუმის იონებს კალიუმის იონების საპირისპირო მო-ქმედება ახასიათებთ. განხილული ურთიერთქმედების გამო, დიგოქსინით განპირობებული არითმიის შემთხვევაში, ბუეი-ლებულია შრატში ელექტროლიტების შემცველობის მონიგორ-ინგი.

გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული სხვა ღებოვითი ინოტროპული მოქმედებ-ის მქონე საშუალებები

გულის უკმარისობის სამკურნალოდ დიდი ხანია გამოიყ-ენება ფოსფორილესთერაზას ინჰიბიტორები. ფოსფორილესთერა-ზები ფერმენტოა ოჯახია, რომელიც მონაწილეობას იღებს cAMP-სა და cGMP-ს ინაქტივაციაში. ფოსფორილესთერაზას ინჰიბი-ტორებს დადებითი ინოტროპული ეფექტი ახასიათებთ, თუმცა, როგორც ქვემოთ არის ნაჩვენები, მათი ძირითადი მოქმედების მექანიზმი ვაზოდილატაცია არის.

განპირობებული ბიპირიდინები, ინამრინონი და მილრინო-ნი ამ ჯგუფის ყველაზე წარმატებული წარმომადგენლებია, მა-გრამ მათი გამოყენება საკმაოდ შეზღუდულია. კელეის ქვემ-მეოფი პრეპარატი ღებოზიმენდანი, ფოსფორილესთერაზას ინჰი-ბირებასთან ერთად იწვევს გროპინისური სისტემის სენსიბი-ლიზებას კალიუმის მიმართ. ინოტროპულ ეფექტთან ერთად მას გარკვეული ვაზოდილატაციაც ახასიათებს. ზოგიერთმა ადრეულმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ეს პრეპარატი შესაძლოა გამოსადეგი იყოს გულის უკმარისობის მქონე პა-ციენტებში. დიგოქსინის ნაცვლად ზეგა-ადრენორეცეპტორებ-ის მასტიმულირებული საშუალებების გამოყენების მცდელობა იყო, თუმცა დადგენილ იქნა, რომ ისინი ზრდიან სიკვდილიანობას (იხ. ქვემოთ).

ბიპირიდინები

ბიპირიდინული ნაერთები ინამრისონი (აღრე ამრინონალ წოდებული) და მილრინონი იწვევენ ფოსფოდიესთერაზას იზოფერმენტ 3-ის (PDE-3) ინჰიბირებას. ისინი აქტიურნი არიან როგორც ორალურად, ასევე პარენტერულად, თუმცა ხელმისაწვდომია მათი მხოლოდ პარენტერული ფორმები. მათი ნახევარდაშლის პერიოდი 3-6 საათია. პრეპარატების 10-40% მარდიან ერთად გამოიყოფა.

ფარმაკოდინამიკა

ბიპირიდინები მრდიან მოკარდიუმის კუმშვადობას, რადგან ხელს უწყობენ კალციუმის ნაკადის შესვლას გულში მოქმედების პოტენციალის განმავლობაში; ისინი ცვლიან აგრეთვე კალციუმის უჯრედშია გადაადგილებას სარკოპლაზმურ ბალებზე გეომქმედების გზით. მათ მნიშვნელოვანი ემოლიდაგაციური მოქმედება ახასიათებთ. ფოსფოდიესთერაზას დათრგუნვა იწვევს cAMP-ის მომატებას, გულის კუნთის კუმშვადობის გაზრდასა და ემოლიდაგაციას.

ინამრისონის გოქსიკური ეფექტებია გულისრევა და ლებინება; პაციენტების მნიშვნელოვან ნაწილში აღინიშნება არითმია, თრომბოციტოპენია და ლეიშის ფერმენტების ცვლილებები. ეს პრეპარატი ზოგიერთი ქვეყანაში ამოღებულია ხმარებიდან. მილრინონი ძელის გვინისა და ლეიშის მმართი ნაქლებ გოქსიკურობას აელენს, მაგრამ ისიც იწვევს არითმიებს. ამჟამად, ინამრისონი და მილრისონი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება და მხოლოდ გულის მწვავე უკმარისობის ან გულის ქრონიკული უკმარისობის გამწვავების მძიმე მომდინარეობის დროს.

ბეტა-აღრენორმეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებები

ამ ჯგუფის პრეპარატების ზოგადი ფარმაკოლოგია განხილულია თავში 9. დობუტამინი სელექციური ბეტა-აგონისტია, რომელიც გულის უკმარისობის დროს ფართოდ გამოიყენება. ეს პარენტერული პრეპარატი იწვევს გულის წუთმოცულობის გაზრდას და პარკუჭთა ავსების წნევის დაქვეითებას. დაფიქსირებულია დობუტამინით განპირობებული ტაქსიკარდია და მოკარდიუმის მიერ ენგბალის მოხმარების გაზრდა, ამიგომ კორონარული არტერიების დაავადების ფონზე პრეპარატის დანაშენისას გათივლისწინებული უნდა იყოს სტენოკარდიის ან არითმიების განვითარების რისკი. გასათივლისწინებელია აგრეთვე ის ფაქტი, რომ ნებისმიერი ბეტა-აღრენო მასტიმულირებელი საშუალების გამოყენებას თან ახლავს ტაქსიფილასიის ფემომენი. გულის ქრონიკული უკმარისობის ზოგიერთი შემთხვევაში დადებითი შედეგი მოაქვს დობუტამინის ხანგამოქეებით გამოყენებას. გულის მწვავე უკმარისობის დროს დოფამინიც გამოიყენება. იგი განსაკუთრებით ეფექტურია იმ შემთხვევაში, როდესაც საჭიროება მოითხოვს სისხლის არტერიული წნევის გაზრდას.

გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული საშუალებები, რომლებსაც არ ახასიათებთ დადებითი ინოტროპული ეფექტი

პარადოქსულია, მაგრამ გულის ქრონიკული უკმარისობის პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებებს დადებითი ინოტროპული მოქმედება არ ახასიათებთ. გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკურნალოდ ეყვლება ხშირად გამოიყენება მარდმენები, აგუ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინური რეექტორები

ის ანგაგონისტები და ბეტა-აღრენოლოკატორები (იხ. ცხრილი 13-1). მწვავე უკმარისობის მკურნალობაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ მარდმენებსა და ემოლიდაგატორებს.

მარდმენები

მარდმენები ღეგალურადაა განხილული თავში 15. მათი გულის უკმარისობის სამკურნალო მოქმედების ძირითადი მექანიზმია ვენური წნევისა და პარკუჭთა პრედაგვირთვის შემცირება. ეს მოვლენები განპირობებენ შემუქებისა და მასთან დაკავშირებული სიმპტომების მოხსნას, აგრეთვე გულის ზომების შემცირებას, რაც გულის ტუმბოს ეფექტურობას აუმჯობესებს. გულის მძიმე უკმარისობის აგუ ინჰიბიტორებისა და სხვა სტანდარტული პრეპარატებით მკურნალობის ფონზე აღდოსტერონის ანგაგონისტი მარდმენების, სპირინოლაქტონისა და ეპლერენონის გამოყენება იწვევს ავადობისა და სიკვდილობის სისხმრის შემცირებას (იხ. თავი 15). დაგროვილი მტკიცებულებების თანახმად, ამ დადებითი ეფექტის ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმში იმაში მღვომარეობს, რომ აღდოსტერონი, გარდა თირკმლებზე თავისი ძირითადი ზეგავლენისა, იწვევს აგრეთვე მოკარდიუმის და სისხლძარღვების ფიბროზსა და ბარორეექტორულ დისფუნქციას.

ანგიოტენზინის ბარაქმენელი ზერმენტის ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინური რემეპტორის ბლოკატორები და სხვა მსგავსი საშუალებები

აგუ ინჰიბიტორები, როგორცაა მაგ., კაპტოპრილი, განხილულია თავში 11 და 17. ეს მრავალმხრივად მოქმედი საშუალებები ამცირებენ სისხლძარღვთა პერიფერიულ წინააღმდეგობას, რის შედეგადაც აქვეითებენ გულზე პოსტაგვირთვას; ისინი ამცირებენ აგრეთვე მარისისა და წელის შეკავენებს (აღდოსტერონის სექრეციის შემცირების გზით) და ამგვარად აქვეითებენ გულზე პრედაგვირთვასაც. ქსოვილებში ანგიოტენზინის ღონის შემცირება იწვევს სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობის დაქვეითებასაც, რაც სავარაუდოდ ნორეპინეფრინის გამოყოფაზე ანგიოტენზინის პრესინაფური ზეგავლენის შემცირებით არის განპირობებული. და ბოლოს, აგუ ინჰიბიტორები ამცირებენ გულისა და სისხლძარღვების ხანგრძლივ რემოდელირებას, რაც ამ პრეპარატებით განპირობებული ავადობისა და ლეგალიობის სისხმრის გათმეითების მომზად გვევლისება (იხ. კლასიკური ფარმაკოლოგია).

ანგიოტენზინური AT₁ რეექტორების ბლოკატორებს, მაგ., ლობარტანს (იხ. თავები 11 და 17), მსგავსი, მაგრამ უფრო ღმეტირებული ხასურელი ეფექტები ახასიათებთ. ანგიოტენზინური რეექტორის ბლოკატორები ისინება აგუ ინჰიბიტორების რემოდელირების შემთხვევაში. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, დადებითი შედეგი იქნა მიღებული აგუ ინჰიბიტორებისა და კანდე-სარტანის ერთად გამოყენებისას.

ეაგოლიდატატორები

ეაგოლიდატატორები იწვევენ გულზე პრედაგვირთვის (ვენების გაფართოების გზით), ან პოსტაგვირთვის (არტერიოლების გაფართოების გზით) შემცირებას, ან ორივეს ერთად (არტერიო- და ვენოლიდატატორები), ამიგომ მათი გამოყენება ეფექტურია გულის მწვავე უკმარისობის დროს. არსებობს მტკიცებულება იმის თაობაზე, რომ ჰიდრალაზინისა და იზოსორბიდ დინიტრატის ხანგრძლივ გამოყენება ამცირებს გულის რემოდელირებით განპირობებულ დამიანებას.

გულის მწვავე უკმარისობის სამკურნალოდ მოწოდებულია

აგრეთვე ენდოგენური ლიგანდის თავის გვინის ნაგრიურმული პეპტიდის (BNP) სინთეზური ანალოგი ნეზირიტიდი. ეს რეკომბინანტული პროდუქტი ექსპერიმენტში იწვევს გულუკუნეთებში cGMP-ის გაზრდას, ამიტომ ამცირებს ვენებისა და არტერიოლების ტონუსს. იგი ზრდის ღერეზისა. პეპტიდის ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. დაახლოებით 18 წთ. იგი პარენტერულად გამოიყენება – ინტრავენური ბოლუს-ინექციით, რომელსაც მოსდევს უწყვეტი ინფუზია. ნეზირიტიდის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტია არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი დაქვეითება. არსებული ინფორმაცია ნეზირიტიდის მიერ თირკმლების მნიშვნელოვანი დაზიანებისა და ლეგალობის შესახებ მღუდავს ამ პრეპარატის გამოყენებას. მისი დანიშვნა განსაკუთრებული სიფრთხილით არის რეკომენდებული.

მოწოდებულია თავის გვინის ნაგრიურმული პეპტიდის (BNP) განსაზღვრა სადიაგნოსტიკო გეგმის სახით, რადგან გულის უკმარისობის მქონე პაციენტთა უმრავლესობას პლაზმაში მისი გაზრდილი დონე აღენიშნება.

ორალურად აქტიური პრეპარატი ბოსენგანი ენდოთელის კონკრეტული ინჰიბიტორია (იხ. თავი 17). ცხოველების ექსპერიმენტულ მოდელებში იგი დადებითად მოქმედება გულის უკმარისობის მიმდინარეობაზე. თუმცა აღამიანებზე ჩატარებული კლინიკური კვლევების შედეგებმა იმედგაცრეცება გამოიწვია. პრეპარატი მცირე წრის პიპერტინგითაა დროს გამოიყენება (იხ. თავი 11). მას მნიშვნელოვანი გერატოგენური და ჰეპატოტოქსიკური ეფექტები ახასიათებს.

ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები

პაციენტთა უმრავლესობა, რომლებსაც გულის ქრონიკული უკმარისობა აღენიშნებათ, კარგად რეაგირებენ ზოგიერთი ბეტა-ადრენობლოკატორით მკურნალობაზე. მიუხედავად იმ ფაქტისა, რომ ბეტაბლოკატორები თავისთავად იწვევენ გულის ფუნქციის მწვავე დეკომპენსაციას (იხ. თავი 10). ბისოპროლოლის, კარვედილოლისა და მეტოპროლოლის კლინიკურმა კვლევებმა დაადგინა ლეგალობის შემცირება გულის უკმარისობის სტაბილურად მძიმე მიმდინარეობის დროს, თუმცა ეს ეფექტი არ იქნა დადგენილი სხვა ბეტაბლოკატორის, ბუტინდოლოლის კვლევისას. ბეტა-ადრენობლოკატორების დადებითი მოქმედება ბოლომდე ნათელი არ არის, თუმცა სავარაუდო მექანიზმებია კატექოლამინების მაღალი კონცენტრაციით განპირობებული გვერდითი ეფექტების შეუფერხება (აპოპტოზის ჩათვლით), კატექოლამინების მიგოგენური აქტიუბის ინჰიბიტორების გამო რემოდელირების შემცირება, ბეტა-რეცეპტორების უპრეგულაცია და გულისცემის სიხშირის დაქვეითება.

გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული სამკურნალო საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

წარსულში, გულის ქრონიკული უკმარისობის თითქმის ყველა შემთხვევაში ავტომატურად ინიშნებოდა შარდმღებები და საგულე ფლიკობილები, სხვა სამკურნალო საშუალებების გამოყენებას კი იშვიათად მიმართავდნენ. ამჟამად, შარდმღებები კვლავ რჩებიან გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებად, მაგრამ დიდიგალისმა სარგებერო ჯგუფში გადაინაცვლა და მათი გამოყენება რეკომენდებულია იმ პაციენტებისათვის, რომლებიც გოლერანგულნი არიან შარდმღებებით, აფუ ინჰიბიტორებითა და ბეტა-ბლოკატორებით მკურნალობის მიმართ (იხ. ცხრილი 13-1).

ცხრილი 13-3. გულის ქრონიკული უკმარისობის მკურნალობის საფეხურები.

1. დაგვირითის შემცირება გულზე
 - ა. ფიზიკური აქტიუბის შემღუდა, მოწოდება, მოსვენებით მდგომარეობაში ყოფნა
 - ბ. წონაში დაკლება
 - გ. პიპერტინის კონტროლი
2. ნატრიუმის მღების შემღუდა
3. სითხის მღების შემღუდა (იშვიათად ხდება საჭირო)
4. შარდმღების დანიშვნა
5. აფუ ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორის დანიშვნა
6. დიდიგალისის დანიშვნა, თუ ისინი გულის სისტოლური მუკ-გონი ან არის მოცემიყ არიომია
7. ბეტა ბლოკატორების დანიშვნა პაციენტებში II-IV კლასის გულის უკმარისობით
8. ეამოდილაგატორების დანიშვნა
9. გულის რეისქრისინზაფია, თუ სორმალური სინუსური რითმის ფონზე აღინიშნება ფართო QRS ინტერვალა

გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვა

გულის ქრონიკული უკმარისობით დაავადებულ პაციენტთა მართვის ძირითადი საფეხურები მოცემულია ცხრილში 13-3. უმრავლეს შემთხვევაში ეფექტურია გულზე დაგვირითის შემცირება, რისი მიღწევეც შესაძლებელია ფიზიკური აქტიუბის შემცირებით, წონაში დაკლებით და – რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია – პიპერტინის კონტროლით.

ნატრიუმის შემცირება

შემღვ მნიშვნელოვან საფეხურს წარმოადგენს ნატრიუმის შემცირება, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში თუ შემუშავდა აქვს ადგილი. არსებობს ნატრიუმის შემცირების ორი გზა: სუფრის მართვის მღების შემღუდა ან შარდმღების დანიშვნა. მსუბუქი უკმარისობის დროს მიზანშეწონილია მკურნალობის დაწყება თიაზიდური შარდმღებით, შემდგომში, საჭიროების მისეფით, ფუროსემიდზე გადასვლით. ორგანიზმიდან ნატრიუმის გამომიქვებას მუორადად კალეუმის დაკარგვაც მოჰყვება, რაც განსაკუთრებით ხაშიშია იმ პაციენტთათვის, რომლებიც იღებენ დიდიგალისს. პიპოკალეუმის მკურნალობა შეიძლება კალეუმის დანაშაგებით ან აფუ ინჰიბიტორის და კალეუმის შემნახველი შარდმღების (როგორცაა სპირონოლაქტონი) გამოყენებით. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, გულის საშუალო ან მძიმე უკმარისობის ნებისმიერ შემთხვევაში სასურველია სპირონოლაქტონის ან ეპლერენონის დანიშვნა, რადგან ისინი ამცირებენ როგორც ავადობის, ასევე ლეგალობის სიხშირეს. ამ პრეპარატებით მკურნალობისას აუცილებელია შრატში კალეუმის დონის მონიტორინგი.

აფუ ინჰიბიტორები და ანგიოტენზინური რეცეპტორის ბლოკატორები

პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ მარცხენა პარკეტის დისფუნქცია შემუშავების გარეშე, პირველ რიგში ენიშნებათ აფუ ინჰიბიტორები. რამოლენიზე დიდი მოცულობის კლინიკური კვლევა დიოქსინთან და გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკურნალო სხვა გრადიციულ მეთოდებთან აფუ ინჰიბიტორების შედარების მიზნით ჩატარდა. კვლევის შედეგებმა ნათლად უჩვენა, რომ პლატელოსა და ეამოდილაგატორებთან შედარებით, აფუ ინჰიბიტორები გაცილებით უფრო ეფექტური არიან.

დადგინდა, რომ შარდმსღებრეთა ერთად აგვი ინჰიბიტორებიც უნდა მოითხოვებოდნენ, როგორც გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკურნალო პირველი რაიის პრეპარატები. თუმცა, საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ თუ პაციენტი იღებდა დიოქსინს, მისი ჩანაცვლება აგვი ინჰიბიტორებით დაუშვებელია, რადგან საგულე ფლოკობლის მიღების შეწყვეტის შემდეგ ასეთი პაციენტების ელდომარობა მძიმდება. მიუხედავად აგვი ინჰიბიტორით მკურნალობისა.

აგუ ინჰიბიტორები ამცირებენ გულზე პრედატორიუჲსა და პოსტადატორიუჲს, ამიტომ ახიმპტომურ პაციენტებში ახანგრძლივებენ პარაკეტოლ დიაგნოზის პროცესს და ხელს უშლიან გულის უკმართობის კლინიკურ გამოვლენას. ამრიგად, აგუ ინჰიბიტორების გამოყენება ხელსაყრელია გულის უკმართობის მქონე პაციენტთა ნებისმიერ ჯგუფში, დაწყებული ახიმპტომური პაციენტებით და დამთავრებული გულის მძიმე ქრონიკული უკმართობის მქონე პაციენტებით. ზემოთ აღწერილი სახარგებლო ეფექტი აგუ ინჰიბიტორების ჯგუფის ყველა წარმომადგენელს ახასიათებს.

ანგიოტენზინი II AT₁ რეცეპტორების ბლოკატორებს [ARBs] (მაგ., ლოზარტანი, კანდესარტანი, ა.შ.) აგუ იმპიბიოტორების მსგავსი დაღებითი პქმოდინამიკური ეფექტები ახასიათებთ. თქმცა, ფართომასშტაბიანმა კლინიკურმა კვლევამ დაადგინა, რომ ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორების დანიშვნა მსოლილ ამ პაციენტებშია რეკომენდებული, რომლებიც ვერ ზგუვიან (ჩვეულებრივ, სეულის გამც) აგუ იმპიბიოტორებით მკურნალობას.

ვაგოლილატატორები

ვაზოდილაგატორების დაყოფა შეიძლება არგერიოლებსა და ევენებზე ხელექციურად ან არასელექციურად მოქმედ პრეპარატებად. ამ ასპექტით, აგუ ინჰიბიტორები განისაზღვება, როგორც არასელექციური ვაზოდილაგატორები, რადგან ისინი იწვევენ არგერიოლებისა და ევენების გაუარსიოებას. კონკრეტულ შემთხვევაში პრეპარატის შესრეცე დამოკიდებულია დაბადების ნიშნუხსა თუ სიმპტომებზე. აგრეთვე ჰეპოდინამიკურ მანევრებლებზე. ამროგად, მალალი ავსების წწევის მქონე პაციენტებში, რომელთა ძირითადი სიმპტომი ქოშინია, რეკომენდებულია ევენური დილაგატორები მაგ., ხანგრძლივი მოქმედების ნიტრატები, ევინადი ისინი ყველაზე კარგად შეიმტირებენ ავსების წწევისა და ფლტკების შეგუებას; პაციენტებში, რომლებსაც მარცხენა პარკუფის დაბადე წუთმოცულობა აღინიშნებათ და რომელთა ძირითად სიმპტომს ადგილად დაღლა წარმოადგენს, რეკომენდებულია არგერიოლების დილაგატორის, მაგ., პიდრალაზინის დანიშვნა, რადგან იგი ხელს შეეწყობს გულის წუთმოცულობის გაზრდას. მკურნალობის მიმართ მდგრადი გულის მძიმე ქრონიკული უკმარისობის დროს ორ პრობლემებს ავწყადებით: ავსების წწევის მომატებასა და გულის წუთმოცულობის შემცირებას. ასეთ შემთხვევაში საჭიროა როგორც ევენების, ასევე არგერიოლების გაუარსიოება. კვლევამ, რომელიც ჩატარდა აგუ ინჰიბიტორებით მკურნალობის ქვეშ მყოფ აფროამერიკელ პაციენტებზე, აჩვენა, რომ მკურნალობის რეჟიმში პიდრალაზინისა და იზოსორბიდ დინიტრატის ჩარიუა ამცირებს ლეიკალობას.

**ბეჩა-აღრენო რეცეპტორებისა და
კალციუმის არხების ბლოკატორები**

გულის უკმარისობის სამკურნალოდ ბეგა-ადრენობლოკატორების გამოყენება ეფუძნება ჰიპოთეზას, რომ ძლიერი გაციკარდია და სისხლში მაღალი კონცენტრაციით მოცირკულირე კატექოლამინებით განპირობებული გვერდითი ეფექტები ამისებენ გულის უკმარისობის მიმდინარეობას. კატექოლამინებით განპირობებული საკომპენსაციო რეაქციებით შვებად დათრგუნენ შეიძლება დაამსიმოს გულის უკმარისობის მიმდინარეობა, მიუხედავად ამისა, კვლევის შედეგებს ნათლად უჩვენებს ბეგა-ადრენობლოკატორებით მკურნალობის დადებითი შიარდ. მს-

დიგობაღისი

დოვოქსინის გამოყენება რეკომენდებულია მოცემიყე არითმიით გართულებული გულის უკმარისობის დროს. იგი განსაკუთრებით ეფექტურია იმ პაციენტებისათვის, რომლებსაც აღენიშნებათ გულის დილაგაცია და გულის მესამე ტონი. დოვოქსინი ჩვეულებრივ შარდღუნებთან და აგუ ინჰიბიტორებთან მკურნალობის მისართი მღვრდა შემთხვევებში ინიშნება. დიფიტალისი ეფექტურია სორბალური ხინჯური რითმის მქონე (დოკუმენტირებული სისტოლური დისფუნქციით) პაციენტთა მხოლოდ 50%-ში, მოციმციმე არითმიის მქონე პაციენტებში კი დიფიტალისის გამოყენება უკეთეს შედეგებს იძლევა. საგულე გლიკოზიდების დანიშნვის გადაწყვეტილების მიღების შემთხვევაში დოვოქსინი ინიშნება (ამ-ში ის ერთადერთი ნებადართული გლიკოზიდია). მსუბუქი სიმპტომების დროს დოვოქსინის ერთჯერადი სადღეღამისო დოზით 0.125 - 0.25 ნელი დაგვირთვა (დიფიტალიზაცია) ისევე ეფექტურია და უფრო უსაფრთხო, ვიდრე სწრაფი დიფიტალიზაცია (3 მიღება 0.5 - 0.75 მგ-ისა ყოველ 8 საათში ერთხელ, რასაც მოსდევს ერთჯერადი სადღეღამისო დოზა 0.125 - 0.25 მგ).

დღეიგალობის ოპტიმალური ეფექტურობის განსაზღვრა ძნელია. მოცემოთ არიითმის მქონე პაციენტებში პარკუთა შეკუმშვების სისძირე გლკობდის ეფექტურობის საუკეთესო კრიტერიუმი. ნორმალური სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში კი მოცარლემში წაძლის ოპტიმალური დონის ნიშნუბად შეიძლება გასოყენებულ ოქნას გულის ზომის, ფიბიკური დატვირთვის დროს გულისცემის სიხშირის, ენური წნეკის ან შეშუბების შექიურება. სამწუხაროდ, შესაძლოა გოქსიკური ეფექტები განვიოთარდეს საბოლოო თერაპიული მიზნის მიღწეკდე, ნელო დღეიგალობიგის შემისეეეეე, ერთი დობის გამოკვლევა და შემანარუნებელი დობის განახეერება სშირად ხაკ მარიბია სუბოპტიმალურ და გოქსიკურ დონეკბს შორის დღეიგის კონენკრეტიის შესანარუნებლად. გლიკოზიდების მიმართ ძალზე მგრძნობიარე, ან ძალზე რეზისტენტულ პაციენტებში აქესლებელი პლაზმაში დღეიგის კონენკრეტიის კონკრული, სისურველი კონენკრეტი გილია ან ნაკლები 1 ნგ/მლ.

თეორიულად, დიფერენციალური ეკონომიკის უკუპარობის ეფექტები ნიშნისა და სიძველის გამოვლენაზე, რადგან იგი იწვევს *სამუშაო ხილვის* მატერიალურ დადებით ინტეგრირებულ ეფექტს. მუშაობაზე იმისა, რომ გლობალიზაცია არ ახდენს გავლენას საერთო ლეგალიზაციაზე, ისინი ამტკიცებენ გლობალიზაციის სირთულე უკუპარობით განპირობებულ პოსტივობაზე და უკუპარობის სიძველის სიხშირის. უნდა აღინიშნოს, რომ შრომა დიფერენციალის კონსტრუქციის შენარჩუნებაზე 0.9 სკ.მ.ზე ნაკლებ დონით ამოქმადებს ეს კვლევის მიზანშეწონიერებას, და პრაქტიკაში, 1.5 სკ.მ.ზე მაღალი ბრძლის ლეგალიზაცია.

დიგიტალისის სხვა კლინიკური გამოყენება

ლიგეალის კარდოსელექციური პარასიმპათომიკური მოქმედება ახასიათებს, ამიტომ იგი წინაგულოვანი არითმიების მართვისათვის გამოიყენება. წინაგულების თრთოლვისა და

ცხრილი 13-4. მთიკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ქვეჯგუფების თერაპიული კლასიფიკაცია.

ქვეჯგუფი	სისტოლური არტერიული წნევა (mmHg)	მარცხენა პარკუჭის აფხების წნევა (mmHg)	გულის ინდექსი (ლ/წთ/მ ²)	შეკრძალვა
1. პიპოვოლემია	< 100	< 10	< 2.5	სითხის მიცემა
2. ფილტვების შევლები	100-150	> 20	> 2.5	შარდმდენები
3. პერიფერული ვაზოდილატაცია	< 100	10-20	> 2.5	არ საჭიროებს, ან ვაზოაქტიური საშუალებები
4. ძალის დაქვეითება	< 100	> 20	< 2.5	ვაზოდილატატორები, ინოტროპული საშუალებები
5. ძლიერი შოკი	< 90	> 20	< 2.0	ვაზოაქტიური საშუალებები, ინოტროპული საშუალებები, სისხლმომოქცევის გამაუმჯობესებელი დამხმარე აღჭურვილობა
6. მარჯვენა პარკუჭის ინფარქტი	< 100	RVFP > 10 LVFP < 15	< 2.5	სითხის მიცემა LVFP-სთვის, ინოტროპული საშუალებები. არ შეიძლება შარდმდენების დანიშვნა
7. მიტრალური რეგურგაციის, პარკუჭთაშუა ძვლის დაზიანება	< 100	> 20	< 2.5	ვაზოდილატატორები, ინოტროპული საშუალებები, სისხლმომოქცევის გამაუმჯობესებელი დამხმარე ქირურგიული ჩარევა

ციფრები მანევრებზე ემსახურება ზოგად გაილასისებს და არ წარმოადგენს აბსოლუტურ მღერულ წერტილებს. არტერიული წნევის მანევრები
ბელი უნდა იმ პაციენტებს, რომლებიც ეპიზოდის ვასოთორებაზე ნორმოტონური იყვნენ. პიკეტაგნული პაციენტებისათვის აუცილებელია ამ მანევრების
მისაღება. (RVFP და LVFP = მარჯვენა და მარცხენა პარკუჭის აფხების წნევა.)

ციმციმის დროს აგრიოვენტრიკულურ გამგარებლობაზე
გლიკომიდების დამორგუნელი მოქმედება იწვევს პარკუჭების
შეკუმშვითა სისხლის გაიშვითა. დიგიტალისი გამოიყ-
ენება აგრეთვე წინაგულეანი ან აგრიოვენტრიკულური კვან-
ძივანი პაროქსიზმული ტაქიკარდიის შეშვებებში, თუმცა, ასე-
თი შეშვებების მკურნალობისათვის ამჟამად უპირატესობა
ენიჭებათ კალციუმის არხების ბლოკატორებსა და ადენოზინს.

დიგიტალისი გამოიყენება დაუშვებელია ეოლუ-პარკინსონ-
უიგის (WPW) სინდრომთან ასოცირებული არითმიების დროს,
რადგან იგი ზრდის სწრაფგამგარ ალგერნაგულ აგრიოვენ-
ტრიკულური გზებში არითმული წინაგულეანი იმპულსების
გაგარების ალბათობას. გლიკომიდების გამოიყენება ცალსახად
უკუნაჩვენებია ეოლუ-პარკინსონ-უიგის სინდრომისა და
წინაგულეების თრთოლვის დროს (იხ. თავი 14).

გოქსიკურობა

მიუხედავად შეზღუდული სარგებლობისა და დადგენი-
ლი საფრთხეებისა, დიგიტალისი კელაე ფართოდ გამოიყენება,
ამიგომ ხშირად გოქსიკურობის შემთხვევებზე. ისეთი გოქსიკური
სიმპტომების მოსახსნელად, როგორცაა მხედულობის ან საჭმ-
ლის მოშლულები გრაქტის მხრიე ღარღვევები, ჩვეულებრივ,
სრულად საკმარისია პრეპარატის დოზის შემცირება. თუ სახ-
ეზა ართმისა და იგი ნამდვილად დიგიტალისით არის გან-
პირობებული, შესაძლოა საჭირო გახდეს უფრო აქტიური მკერ-
ნალობა. დიგიტალისით განპირობებული მნიშვნელოვანი
გოსიკურობის შემთხვევაში აუცილებელია შრატში პრეპარატ-
ის და კალციუმის დონის, აგრეთვე ელექტროკარდიოგრაფიული
მონიტორინგი. ღარღვევების გამოვლენის შემთხვევაში აუცილ-
ბელია ელექტროლიტური ბალანსის აღდგენა (იხ. ზეპოთ).

ზონჩხის კუნთებისა და სხვა ქსოვილების უჯრედშიდა საჩე-
ბიდან კალციუმის დანაკარგის გამო, დიგიტალისით მძიმე ინტო-
ქსიკაციის დიაგნოსტიკის მოქმედისათვის კალციუმის დონე
შრატში უკვე მომავებულია. უფრო მეტიე, ამ დროს, ჩვეულებრივ
აეგომავში ღათრგუნულია, ამიგომ არითმიის სამკურნალო
საშუალებებში შესაძლოა გულის გაჩერება გამოიწვიოს. ასეთი
პაციენტების მკურნალობის საუკეთესო მეთოდაა გულის დრო-
ბითი რითმის წამყვანი კათეტერის დაუყოვნებლივ დაყენება
და დიგიტალისის ანგისხეულების შეყენა (დიგოქსინის იმე-

ნური პრეპარატი (fab)). ამ ანგისხეულებს, დიგოქსინთან და
დიგიტოქსინთან ერთად, სხვა მცენარული ბუნების საგულე
გლიკომიდების ამოცნობის უნარი გააჩნიათ. ისინი ძლიერ ეფექ-
ტურნი არიან გლიკომიდით განპირობებული უმრავლესი მძიმე
ინტოქსიკაციის მოსახსნელად.

დიგიტალისით განპირობებული არითმიების დროს კარდიო-
ვერსია ხშირად იწვევს მდგომარეობის გაუარესებას; დიგიტალ-
ისით განპირობებული არითმიის მკურნალობისათვის ამ მეთო-
ლის გამოყენება მხოლოდ პარკუჭოვანი ფიბრილაციის დროს
არის რეკომენდებული.

გულის რესინქრონიზაციული თერაპია

ნორმალური სინუსური რითმისა და განიერი QRS ინტერ-
ვალის მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ პარკუჭთა შეკუმშვის
გარკვეული დესინქრონიზაცია. მარცხენა პარკუჭის სინქრონი-
ზაციის დაბალი დონე იწვევს გულის წეიმოცულობის დაქვეითი-
ბას. გულის ქრონიკული უკმარისობის საწინააღმდეგო ოპე-
რალური მდიკამენტური მკურნალობის ქვეშ მყოფ პაციენტებ-
ში რესინქრონიზაცია, მარცხენა ან ორივე პარკუჭის ელექტრო-
სტიმულირების გზით (რითმის ხელოვნური წამყვანით), იწვევს
ლეტალობის მანევრების შემცირებას.

გულის მწვავე უკმარისობის მართვა

გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს ხშირად აქვს აღ-
ვლილი მდგომარეობის გამწვავება. ამგვარი ეპიზოდები ჩვეუ-
ლდრიე დაკავშირებულია გადაჭარბებულ ფიბიკურ დაგვირ-
ვასთან, ემოციებთან, სუფრის მარდლით მდიდარი საკვების მიღ-
ბასთან, მდიკამენტური მკურნალობის შეუსრულებლობასთან;
ანქმით, სხეულის ტემპერატურის მომავებით ან სხვა მიზეზ-
ბით განპირობებული შეგაბოლური მოთხოვნების გაძლიერ-
ბასთან. გულის მწვავე უკმარისობის (ქრონიკული უკმარისო-
ბის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული) განსაკუთრებით ხში-
რი და მნიშვნელოვანი მიზეზია მთიკარდიუმის მწვავე ინფარქტი.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მკურნალობის საუკეთესო გზა გადაუღებელი რევასკულარიზაციაა, კორონარული ანგიოპლასტიკისა და სტენტის, ან თრომბოლიზური საშუალებების გამოყენებით. რევასკულარიზაციის შემთხვევაში კი ამ პაციენტებს შეიძლება განუვითარდეთ გულის მწვავე უკმარისობა. გულის მწვავე და ქრონიკული უკმარისობას მრავალი საერთო ნიშანი და სიმპტომი ახასიათებთ, მაგრამ ამ ორი მდგომარეობის მკურნალობა განსხვავებულია, რადგან მწვავე უკმარისობის დროს აუცილებელია გადაუღებელი რეაგირება, გარდა ამისა გაცილებით ხშირია ფილტვების შევუება, რომელიც უფრო მძიმედ მიმდინარეობს.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის და გულის მწვავე უკმარისობის შემთხვევაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია არტერიული წნევის, გულის წუთმოცულობის, დარტყმითი მუშაობის ინდექსისა და ფილტვის კაპილარის «ჩაჭედვის» დროს განვითარებული წნევის მონიტორინგი. ამგვარი პაციენტების მდგომარეობის დასახასიათებლად სამი ჰემოდინამიკური პარამეტრი

გამოიყენება: არტერიული წნევა, მარცხენა პარკუჭის ატების წნევა და გულის ინდექსი. ამგვარი ერთი კლასიფიკაცია და ეფექტურად მიჩნეული მკურნალობა წარმოდგენილია ცხრილში 13-4. ლეგალობის რისკი მაღალია, როდესაც ატების წნევა 15 mm Hg-ზე მაღალია, დარტყმითი ინდექსი კი 20 გ/მ²-ზე ნაკლები. ამ ორი კრიტერიუმის საშუალო მაჩვენებლები უკეთეს პროგნოზზე მიუთითებს.

მწვავე დეკომპენსაციის მქონე პაციენტებს შორის გამოყოფილია მცირერიცხოვანი ჯგუფი, რომლებსაც პიპონაგრემია აღენიშნებათ, რაც სავარაუდოდ ვამპირების აქტივობის გამრდით არის გამოწვეული. V_{12} და V_2 რეცეპტორების ახალი ანტაგონისტი, კონიეპტანი, ევოლუტური პიპონაგრემიის მკურნალობის ახალი პარენტერული საშუალებაა. რამოდენიმე კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ეს პრეპარატი, აგრეთვე სხვა მსგავსი V_2 ანტაგონისტები, ზოგიერთ პაციენტში დადებით შედეგს იძლევიან პიპონაგრემიით მიმდინარე გულის მწვავე უკმარისობის დროს.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

მარფაქენი

იხ. თაფი 15.

საბულე გლიოქსიმები

დიგოქსინი (გენერეიკი, ლანოქსიკაფი, ლანოქსინი)

ორალური: 0.125, 0.25 მგ ტაბლეტები; 0.05, 0.1, 0.2 მგ კაფსულა; 0.05 მგ/მლ ელექსირი

პარენტერული: 0.1, 0.25 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

ლითიალსური ანტიბიოტიკები

დიგოქსინის იმუნური ჩხ (ცხერის) (დიგობინდი, დიგოუბი)

პარენტერული: 38 ან 40 მგ ფლაკონში 75 მგ სორბიტოლის ლიოფილიზებულ ფხვნილის ერთად, იხსნება ენაში შესაყვანად. თითოეული ფლაკონი იკავშირებს დაახლოებით 0.5 მგ დიგოქსინს ან დიგოქსინს.

გულის შეზღუდვითი უკუარსებობის დროს ყველაზე ხშირად გამოყენებული სინამდისიმიტიკური საშუალებები

დობუტამინი (გენერეიკი, დობუტრეკსი)

პარენტერული: 12.5 მგ/მლ ენაში ინფუზიისათვის

დოფამინი (გენერეიკი, ინტროპინი)

პარენტერული: 40, 80, 160 მგ/მლ ენაში ინფუზიისათვის; 80, 160, 320 მგ/მლ 5% დექსტროზაში ენაში ინფუზიისათვის

ანგიოტენზინის ბარბამენი ფარმაცეუტიკული ინჰიბიტორები

ბენაპერილი (გენერეიკი, ლოტენზინი)

ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები

კაპტოპრილი (გენერეიკი, კაპოტენი)

ორალური: 12.5, 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები

ენალაპრილი (ეპოტეკი, ეპოტეკი I.V.)

ორალური: 2.5, 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები

პარენტერული: 1.25 მგ ენალაპრილატი/მლ საინექციო ხსნარი

ფოზინოპრილი (გენერეიკი, მონოპრილი)

ორალური: 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები

ლიზინოპრილი (გენერეიკი, პრისილი, ზესტრილი)

ორალური: 2.5, 5, 10, 20, 30, 40 მგ ტაბლეტები

მოქსიპრილი (გენერეიკი, უნიკსიკი)

ორალური: 7.5, 15 მგ ტაბლეტები

პერინდოპრილი (აქუონი)

ორალური: 2, 4, 8 მგ ტაბლეტები

ქვინაპრილი (აკუპრილი)

ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები

რამიპრილი (ალტაკი)

ორალური: 12.5, 2.5, 5, 10 მგ კაფსულები

გრანდოლპარილი (მაიკი)

ორალური: 1, 2, 4 მგ ტაბლეტები

ანგიოტენზინური რეპარატორების ბლოკატორები

კანდესარტანი (ატაკანსი)

ორალური: 4, 8, 16, 32 მგ ტაბლეტები

ეპროსარტანი (ტექვერეი)

ორალური: 400, 800 მგ ტაბლეტები

ირბესარტანი (აეპარო)

ორალური: 75, 150, 300 მგ ტაბლეტები

ლოზარტანი (კოზარო)

ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები

ოლმეზარტანი (ბენიკარი)

ორალური: 5, 20, 40, 80 მგ ტაბლეტები

ტელმისარტანი (მიკარდისი)

მიწითი მისაღები: 20, 40, 80 მგ ტაბლეტები

ვალსარტანი (დისოვანი)

ორალური: 40, 80, 160, 320 მგ ტაბლეტები

ბეტა-ადრენოგლობატორები, რომლებიც ამჟამად სიმპტომურ ინოვაციურ გულის უკუარსებობის დროს ბისპროლოლი (ზეტეკა, არალისკინი) გამოიყენება (ჩვენება)

ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები

კარვედილოლი (კორეგი)

ორალური: 3.125, 6.25, 12.5, 25 მგ ტაბლეტები

მეტოპროლოლი (ლოპრესორი, გოპროლი XL)

ორალური: 50, 100 მგ ტაბლეტები; 25, 50, 100, 200 მგ სუბტანგისის

ნეულად გამომართვისთვის გამოიყენება ტაბლეტები

პარენტერული: 1 მგ/მლ ენაში საინექციო

სსპ საშუალებები

ბოსენტანი (გრაკლეური)

ორალური: 62.5, 125 მგ ტაბლეტები

ინამრინონი

პარენტერული: 5 მგ/მლ ენაში საინექციო ხსნარი

მილრინონი (გენერეიკი, პრისიკარი)

პარენტერული: 1 მგ/მლ ენაში საინექციო ხსნარი; 200 მგ

მლ წინასწარი ხარვეზი IV საინფუზიო

ნეხირიტიდი (ნატრეკი)

პარენტერული: 1.58 მგ ფხვნილი ენაში საინექციო ხსნარის

დასამზადებლად

*დიგოქსინის კაფსულები (ლანოქსიკაფი), ტაბლეტებიან შედარებით, უფრო მაღალი ბიომეფექტულობა ახასიათებთ.

REFERENCES

- Cleland JCF et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539. [PMID: 15753115]
- Cohn J et al: A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in heart failure. *N Engl J Med* 2002;345:1667.
- CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429.
- Dec GW: Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin North Am* 2003;87:317. [PMID: 12693728]
- Foody JM, Farrell MH, Krumholtz H: Beta blocker therapy in heart failure. *JAMA* 2002;287:883. [PMID: 11851582]
- Hunt SA et al: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1116.
- Klein L et al: Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: Review of trials and practical considerations. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl 9A):18F.
- Mann DL et al: New therapeutics for chronic heart failure. *Annu Rev Med* 2002;53:59. [PMID: 11818463]
- McMurray JJ et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking ACE inhibitors: The CHARM-Added Trial. *Lancet* 2003;362:767. [PMID: 13678869]
- Pitt B et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309. [PMID: 12668699]
- Post SR, Hammond HK, Insel PA: β -Adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:343. [PMID: 10331088]
- Rathbone SS et al: Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871.
- Ryan TJ et al: 1999 Update ACC/AHA Guidelines for the management of acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;100:1016. [PMID: 10468535]
- Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577. [PMID: 10451464]
- Taur Y, Frishman WH: The cardiac ryanodine receptor (RyR2) and its role in heart disease. *Cardiol Rev* 2005;13:142. [PMID: 15831148]
- Taylor AL et al: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049. [PMID: 15533851]

გულის არითმიებს ძალიან ხშირად ვხვდებით კლინიკურ პრაქტიკაში. მათ აღვნიშნავთ აქტიური ლიგანდისით მკურნალობის შემთხვევათა 25%-ში, ანესთეზიის ქვეშ მყოფ პაციენტთა 50%-ში და მთავარდროშის მწვავე ინფარქტის შემთხვევათა 80%-ზე მეტში. ძალიან სწრაფმა, ძალიან ნელმა ან ასინქრონულმა რითმმა შესაძლოა გამოიწვიოს გულის წუთმოცულობის შემცირება, ამიგომ ხშირ შემთხვევაში არითმიას მკურნალობა სჭირდება. ზოგიერთმა არითმიამ შესაძლოა ბიძგი მისცეს რითმის უფრო სერიოზულ, ლეტალური გამოხატვლით, მაგ., პარკუჭთა აღრეული დეპოლარიზაცია იწვევს პარკუჭების ფიბრილაციას. ასეთ პაციენტებში ანტიარითმული საშუალებების გამოყენებას სასიცოცხლო მნიშვნელობა გააჩნია. მეორე მხრივ, თვითონ ანტიარითმულ საშუალებებს შეუძლიათ ხელი შეუწყონ ფაგალური არითმიის განვითარებას. ზემოთიქმულიდან გამომდინარე, ანტიარითმული მკურნალობის დანიშნულზე აუცილებელია რისკისა და სარგებლის შეფასება. ზოგადად, ასიმპტომური ან მინიმალური სიმპტომებით მიმდინარე არითმიის მკურნალობა რეკომენდებული არ არის.

არითმიის მკურნალობა შესაძლებელია როგორც ფარმაკოლოგიური საშუალებებით, ასევე მკურნალობის არაფარმაკოლოგიური მეთოდებით, როგორცაა მაგ., რითმის ხელოვნური მაგარებელი, კარდიოვერსია, კათეტერული აბლაცია და ქირურგია. ამ თავში განხილულია იმ სამკურნალო საშუალებების ფარმაკოლოგია, რომლებიც თერგუნავენ არითმიებს გულის კუნთის შემბრანაზე პირდაპირი ზემოქმედებით. მკურნალობის სხვა მეთოდები მოკლედ არის განხილული (იხ. გულის არითმიების არაფარმაკოლოგიური მკურნალობა).

■ გულის ნორმალური რითმის ელექტროფიზიოლოგია

გულის ნორმალურ შეკუმშვისაგვის აუცილებელი ელექტროული იმპულსი რეგულარული ინტერვალებით წარმოიქმნება სინოატორულ კვანძში (ხერათი 14-1), ხვეულებრივ, სიხშირით 60-100 ღარცე/მ/წუთში. იგი სწრაფად ვრცელდება წინაგულეებზე და აღწევს აგრიოვენტრიკულურ კვანძამდე, რომელიც ერთადერთი გამარგზას წარმოადგენს წინაგულეებსა და პარკუჭებს შორის. აგრიოვენტრიკულური კვანძში გამგაროებლობა ნელია და დაახლოებით 0.15 წამის გოლია (ეს დაეოვნება უბრუნელებოფს დროს, რომელიც საჭიროა წინაგულეების შეკუმშვისათვის პარკუჭებში სისხლი გადასატორნად). შემდეგ, პის-პურკინის სისტემით იმპულსი პარკუჭების ყველა ნაწილზე ვრცელდება – მწვერვალის ენდოკარდული ზედაპირიდან, გულის ფუძის ეპიკარდული ზედაპირის წათვლით. პარკუჭთა სრული აქტივი-

ისათვის საჭიროა დაახლოებით 0.1 წამი; შესატყვისად, პარკუჭის მთელი კუნთის შეკუმშვა თითქმის სინქრონულია და პემოლინამი კერად ეფექტური.

არითმიის დროს ლეპოლარიზაციები ერთი ან მეტი ასპექტით განსხვავებულიან ზემოთ განხილული აღწერილობიდან – ანუ, აღვნიშნავთ აქეს ან იმპულსის წარმოქმნის ავგილის, მისი რეგულარობის და სიხშირის, ან მისი გაგარების დარღვევას.

მემბრანის ელექტრული აქტივობის იონური საფუძვლები

გულის უჯრელების გრანსმემბრანული პოტენციალი დამოკიდებულია მემბრანის ორივე მხარეს შექმნილ რაბმოლენიზე იონის კონცენტრაციებზე [ძირითადად ნატრიუმის (Na^+), კალიუმის (K^+), კალციუმის (Ca^{2+}) და ქლორის (Cl^-)] და თითოეული ამ იონის მემბრანულ განვლადობაზე. ეს წყალში სხნალი იონები ელექტრული და კონცენტრაციული გრადიენტების მიმართულებით თავისუფლად ვერ დიფუნდირებენ უჯრელის ლიპიდურ მემბრანაში. ამგვარი დიფუზიისათვის მათ ესაჭიროებათ წყლოვანი არხები (სპეციფიკური ფორის შემქმნელი ცილები). ამრიგად, იონები უჯრელის მემბრანის გაელას გრადიენტის მიმართულებით მხოლოდ გულის ციკლის გარკვეულ მომენტებში ახერხებენ, კერძოდ მაშინ, როდესაც ეს იონური არხები ღიაა. იონების გადაადგილებით ნაკალები წარმოიქმნება, რაც გულის მოქმედების პოტენციალის საფუძველს ქმნის. ინდივიდუალური არხები შედარებით იონ-სპეციფიკურნი არიან. იონების მემბრანაში განვლადობა „ჭიმურებით“ (სავარაუდოდ, მოქნილი პეპტიდური ჯაჭვით ან ენერგეტიკული ბარიერებით) კონგროლდება. თითოეული გიპის არხს აქვს საკუთარი გიპის ჭიმკარი (ნატრიუმის, კალიუმის და ზოგიერთ კალიუმის არხს ჭიმკრის ორი გიპი ახასიათებს). ჭიმკრის თითოეული გიპის განსხადახურვა კი რეგულირდება სპეციფიკური გრანსმემბრანული პოტენციალით, იონური ან მეგაბოლური პირობებით.

მოსვენებულ მდგომარეობაში უჯრელების უმრავლესობას განვლადობა ნატრიუმისთვის ძალზე დაბალია, თითოეული მოქმედების პოტენციალის დაწყებისას კი მნიშვნელოვნად იზრდება (იხ. ქვემოთ). ანუ, ელექტროფიზიოლოგიური გერმინოლოგიის მხედვით, მადეპოლარიზებული სტიმულის საპასუხოდ ნატრიუმის სწრაფი არხების განვლადობა უცრად იზრდება. თითოეული მოქმედების პოტენციალის დროს კალციუმიც შედის უჯრელში, კალიუმი კი უჯრელიდან გამოდის, ამიგომ, იონური არხების გარდა, უჯრელს სგაბილური იონური გრანსმემბრანული მდგომარეობის შემანარსუნებელი სხვა მექანიზმებიც უნდა გააჩნდეს, რომლებიც მოეხმარება მას იონური გრადიენტების შექმნასა და შენარსუნებაში. ამ აქტიური მექანიზმებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია ნატრიუმის გუმბო, Na^+/K^+ ATP-აზა, რომელიც განხილულია თავში 13. ნატრიუმის გუმბო და სხვა აქტიური იონური სგარანსპორტო სისტემები, ინარსუნებენ რა არხებში დიფუზი-

გულის არითმიების არაფარმაცოლოგიური მეთოდებით მკურნალობა

100 წელზე მეტი ხნის წინ აღმოაჩენილ იქნა, რომ მარტივ *in vitro* მოდელებში (მაგ., გამგარი ქსოვილების რგოლებში) აგზნების წრის გადაკეობის შედეგად იმპულსი წყდება. ეს პრინციპი ამჟამად გამოიყენება განსაზღვრული ანაგონიური გზების მქონე გულის ისეთი არითმიების რადიოსხივური კათეტერით აბლაციით წარმატებული მკურნალობის დროს. როგორცაა მაგ., ატრიოვენტრიკულური „*re-entry*“ (ატრიოვენტრიკულური კეანძში აგზნების გალდის განმეორებითი შესვლა დამატებითი გზებით), წინაგულთა თრთოლვა და პარკუჭოვანი არითმიების ზოგიერთი ფორმა. უკანასკნელმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ პაროქსიზმული და მუდმივი ფორმის წინაგულოვანი ფიბრილაცია შესაძლოა მომდინარეობდეს ფილტვის ერთ-ერთი ვენიდან. წინაგულთა ფიბრილაციის ორივე ფორმის მკურნალობა ხდება ფილტვის ვენების ელექტრული იზოლირებით რადიოსხივური კათეტერით აბლაციის მეთოდის გამოყენებით ან გულის მიმდინარე ქირურგიული ჩარევის დროს.

არაფარმაცოლოგიური მკურნალობის კიდევ ერთი მეთოდია კარდიოვერსიისათვის დეფიბრილატორის ინპლანტაცია (ICD), მოწყობილობის, რომელსაც შეუძლია ავტომატურად ამოიცნოს და გამოასწოროს პოტენციურად უბედურად არითმიები, როგორცაა პარკუჭოვანი ფიბრილაცია. ამჟამად, ICD ფართოდ გამოიყენება ამ ტიპის არითმიებიდან რეანიმირებულ პაციენტებში. რამდენიმე კვლევამ უჩვენა, რომ ICD მკურნალობა ამცირებს ლეტალობას კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში, რომელთა განდევნის ურაცია 30%-ზე ნაკლებია და პაციენტებში გულის II ან III ხარისხის უკმარისობით, რომლებსაც ანამნეზში არ აღენიშნებათ არითმიები. არაფარმაცოლოგიური ანტიარითმიული მკურნალობის სულ უფრო ფართო გამოყენება ასახავს როგორც მნიშვნელოვან გეგმარებად გულის უპირატესობებს, აგრეთვე ამჟამად არსებული შედეგების განხილვით მკურნალობასთან დაკავშირებული საფრთხის გაუმჯობესებას.

სათვის საჭირო გრადიენტს, არაპირდაპირად მონაწილეობენ გრანისმემბრანული პოტენციალის განვითარების პროცესში. გარდა ამისა, ზოგიერთი ტუბოლ და მიომეცელითი სისტემა წარმოქმნის „ელექტროგენურ“ ჯამურ ნაკადს (მაგ., Na^+ -ის სამი იონის გატეხა K^+ -ის ორ იონში).

როდესაც გულის უჯრედის მემბრანა სპეციფიკური იონისთვის განვითარებულია (ანუ, როდესაც ამ იონისათვის სელექციური არხები ღიაა), ამ იონის მემბრანაში გადაადგილება ომის კანონის შესაბამისად მიმდინარეობს: იონური ნაკადი = ძაბვა რემისგენობა, ან იონური ნაკადი = ძაბვა $\times$ გამტარობა. გამტარობა თითოეული იონური არხის ცილის თვისებებზეა დამოკიდებული. ძაბვა არის მემბრანის პოტენციალი და ამ იონის შეტრუნებულ პოტენციალს (მემბრანის პოტენციალი, რომლის დროსაც გატეხილი არხების პირობაშიც კი იონური ნაკადის დინება არ აქვს ადგილი) შორის არსებული სხვაობა. მაგ., მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ გულის უჯრედში ნატრიუმისათვის შექმნილია მნიშვნელოვანი კონცენტრაციული (მემბრანის გარეთ 140 მმოლ/ლ Na^+ ; მემბრანის შიგნით 10-15 მმოლ/ლ Na^+) და ელექტრული გრადიენტები (მემბრანის გარეთ - 0 მვ; მემბრანის შიგნით - 90 მვ), რომლებიც ნატრიუმის იონურ ნაკადს უჯრედისაკენ მიმართავენ. მოსვენებულ მდგომარეობაში ნატრიუმის არხები დახურულია, ამიტომ ეს იონი არ შედის უჯრედში; არხების გახსნა იწვევს ნატრიუმის იონების დიდი რაოდენობით შესვლას უჯრედში და დეპოლარიზაციის სულოვანი (0) ფაზის აღმოცენებას.

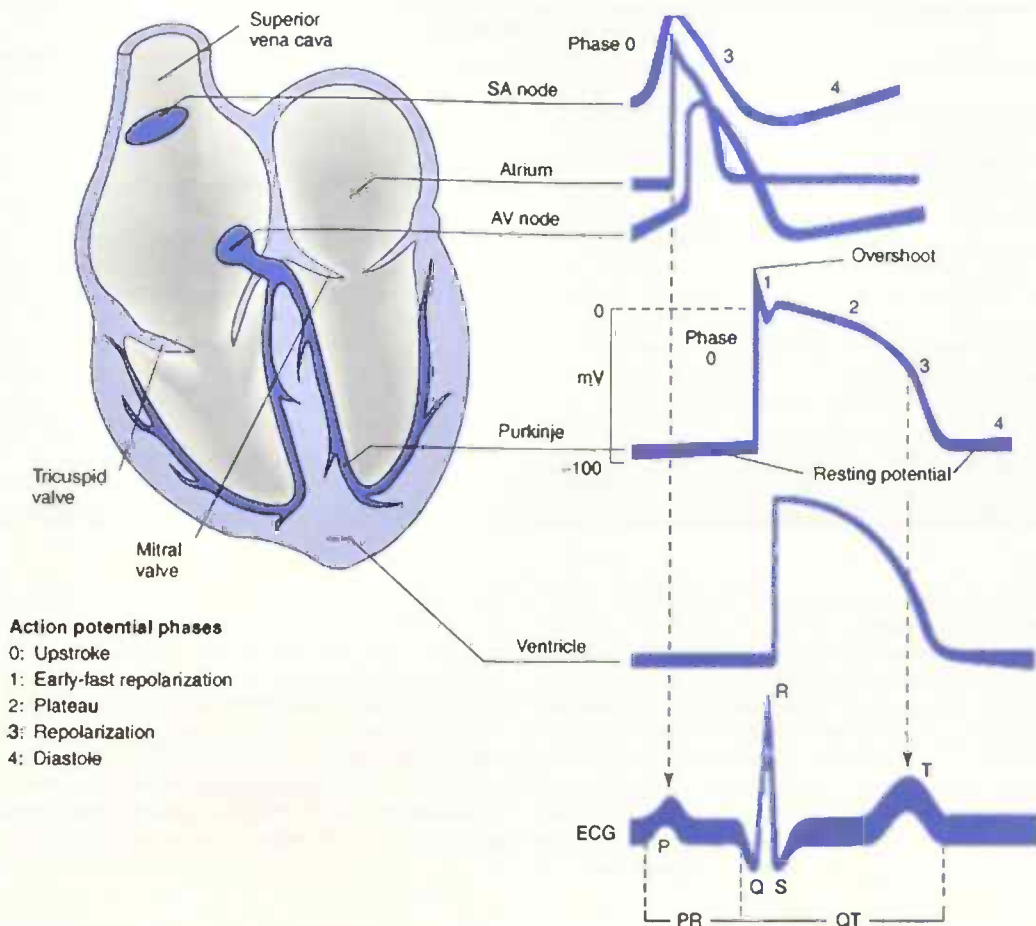
მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ გულის უჯრედებში K^+ იონებისათვის შექმნილი მდგომარეობა საკმაოდ განსხვავებულია: კონცენტრაციული გრადიენტი (უჯრედის შიგნით 140 მმოლ/ლ; უჯრედის გარეთ 4 მმოლ/ლ) კალიუმის იონს უჯრედშიდან გარეთ უბიძგებს, ელექტრული გრადიენტი კი უჯრედში შეიჭრის; ანუ, შიგნით მიმართული გრადიენტი წინასწარობაშია გარეთ მიმართულ გრადიენტთან. ფაქტურად, მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი უჯრედის კალიუმის ზოგიერთი არხი („შიგნითიკენ მიმართული“ არხი) ღიაა, მაგრამ გრადიენტების ბალანსის გამო მათში კალიუმის მხოლოდ მცირე ნაკადი მოძრაობს. ამ იონებისათვის წინასწარობის, ანუ შეტრუნებული პოტენციალის განსაზღვრისათვის ნერვსის განგოლებათა მოწოდებული:

$$E_{\text{ion}} = 61 \times \log \left(\frac{C_o}{C_i} \right)$$

სადაც C_o და C_i იონის უჯრედგარე და უჯრედშიდა კონცენტრაციებია, შესაბამისად, გამრავლებული თაიანი მოქმედების კოეფიციენტებზე. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციის გაზრდა E_K -ს უარყოფით მნიშვნელებს აქვეითებს და ახალი E_K -ს მიღწევამდე მემბრანა დეპოლარიზებულია. ამრიგად, გულის მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი უჯრედის მემბრანული პოტენციალი ძირითადად დამოკიდებულია კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციისა და შიგნითიკენ მიმართული არხების მუშაობაზე. გულის უმრავლესი უჯრედისათვის (რომლებიც რითმის წამყვანი არ არიან) ნერვსის განგოლების აპოქსიმაცია შესაძლებელია „ოვერ-შეტის პიკისა“ (ნატრიუმის კონცენტრაციის გამოყენებით) და მოსვენებული მდგომარეობისათვის (კალიუმის კონცენტრაციის გამოყენებით). თუ კალიუმისა და ნატრიუმის იონებისათვის მემბრანა განვლილია, მაშინ ნერვსის განგოლების მიხედვით მემბრანის პოტენციალის ზუსტი გამოთვლა ძნელდება. ამ სიტუაციისათვის მოწოდებულია გოლდმან-ჰოჯკინ-კაცის განგოლება:

$$E_{\text{mem}} = 61 \times \log \left(\frac{P_K \times K_o + P_{Na} \times Na_o}{P_K \times K_i + P_{Na} \times Na_i} \right)$$

რითმის წამყვან უჯრედებში (როგორც ნორმალურში, ისე ექტოპურში) სპონტანური დეპოლარიზაცია (რითმის წამყვანის პოტენციალი) დიასტოლის ფაზაში მიმდინარეობს (ფაზა 4, სურათი 14-1). სპონტანური დიასტოლური დეპოლარიზაციის მიზეზია რითმის წამყვანი უჯრედების სპეციალურ იონურ არხებში (პიპერპოლარიზაციით აქტივირებადი) დეპოლარიზაციის გამოწვევი ნაკადის ნელი, თანდათანობითი გაზრდა. კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციის ცელილებების გეგმარება რითმის წამყვან უჯრედებზე გაცილებით რთულია, რადგან რითმის არამატარებელ უჯრედებთან შედარებით, კალიუმის განვლილობის ცელილებები ამ უჯრედებზე გაცილებით მეტად მოქმედებს (იხ. კალიუმის ეფექტები). პეისმეკერში (რითმის წამყვანის) განსაკუთრებით ექტოპურში, კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციის საბოლოო მომაგება ჩვეულებრივ რითმის წამყვანის შენელებას ან გაჩერებას იწვევს. ამრიგით, პიპოკალურ მია ხშირად ხელს უწყობს ექტოპური პეისმეკერის წარმოშობას.



სურათი 14-1.

გულისა და მისი ელექტრული აქტივობის სქემატური გამოსახულება (უჯრედშიდა ჩანაწერები სხვადასხვა მითითებული უბნიდან და ეკგ). სინოატრიული კვანძი, ატრიოვენტრიკულური კვანძი და პურკინიეს უჯრედები აელექტონ რითმის წამყვანის აქტივობას (ფაზა 4 დეპოლარიზაცია). ეკგ არის გულის დეპოლარიზებისა და რეპოლარიზების გალღების გამოვლინება სხეულის ზედაპირზე. P კბილი წარმოიქმნება წინაგულთა დეპოლარიზებით, QRS – პარკუჭების კუნთის დეპოლარიზებით, ხოლო T კბილი – პარკუჭთა რეპოლარიზებით. ამრიგად, PR ინტერვალი ასახავს იმპულსის გატარების დროს წინაგულებიდან პარკუჭებისაკენ, ხოლო QRS ინტერვალი კი ასახავს პარკუჭთა ყველა უჯრედის აქტივაციისათვის საჭირო დროს (ანუ, პარკუჭშიდა გამგარებლობის დროს). QT ინტერვალი გამოხატავს პარკუჭთა მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობას.

უჯრედის აქტიური მემბრანა

წინაგულების, პურკინიესა და პარკუჭების ნორმალურ უჯრედებში მოქმედების პოტენციალის დაწყება (ფაზა 0) ნაგრიუმის ნაკადზეა დამოკიდებული. ფუნქციური თვალსაზრისით, უფრო მოხერხებულია ნაგრიუმის ნაკადის დახასიათება არსის სამი მდგომარეობის მიხედვით (სურათი 14-2). ამჟამად, კლასიკურია გულის ნაგრიუმის არსის ცილა და ცნობილია, რომ ამ არსების სხვადასხვა მდგომარეობა ცილის კონფორმაციული ცვლილებებზეა დამოკიდებული. გარდა ამისა, გამოვლენილია ცილის ის უბნები, რომლებზეც პასუხისმგებელია არიან სპეციფიკურ ქვეყანაზე, მაგ., ვოლტაჟის აღქმამდე, ფორების წარმოქმნასა და ინაქტივაციამდე. ქვემოთ და სურათზე 14-2 აღწერილი ჭიმკრები ამგვარ უბნებს წარმოადგენენ.

დეპოლარიზაციის პერიოდში ზღურბლოვანი პოტენციალის განვითარება იწვევს ნაგრიუმის არსების აქტივაციის ჭიმკრების (m) გაღებას (სურათი 14-2, შუა). ინაქტივაციის (h) ჭიმკრების დახურვამდე არსები ღია, ანუ აქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებიან, რის გამოც ნაგრიუმის განვალდობა მნიშვნელოვნად იზრდება და ნებისმიერი სხვა იონის განვალდობას საგრძნობლად აჭარბებს, ამიტომ, უჯრედგარე ნაგრიუმი დიფუზიურად უჯრედის შიგნით ელექტროქიმიური გრადიენტის მიმართულებით. მემბრანის პოტენციალი ძალიან სწრაფად აღწევს ნაგრიუმის წონასწორობის პოტენციალს, E_{Na} (დაახლოებით $+70mV$, როდესაც $Na_c = 140$ მმოლ/ლ და $Na_i = 10$ მმოლ/ლ). ნაგრიუმის ეს ინტენსიური ნაკადი ძალიან ხანმოკლეა. რადგან დეპოლარიზაციის დროს m ჭიმკრების გახსნას სწრაფად მოსდევს h ჭიმკრების დროული დახურვა და ნაგრიუმის არსების ინაქტივაცია (სურათი 14-2, მარჯვენა).

ნაგრიუმის არსების მსგავსად, კალციუმის არსებიც ექვემდებარებიან აქტივაციას/ინაქტივაციას პროცესებს, მაგრამ გულში ძირითადად „L“ ტიპის კალციუმის არსებს ეხედებიან, რომელთა სხვადასხვა მდგომარეობაში გადასვლის პროცესი გაცილებით ნელია და უფრო მეტად დადებითი პოტენციალებზეა დამოკიდებული.

ნაგრიუმის არსების მსგავსად, კალციუმის არსებიც ექვემდებარებიან აქტივაციას/ინაქტივაციას პროცესებს, მაგრამ გულში ძირითადად „L“ ტიპის კალციუმის არსებს ეხედებიან, რომელთა სხვადასხვა მდგომარეობაში გადასვლის პროცესი გაცილებით ნელია და უფრო მეტად დადებითი პოტენციალებზეა დამოკიდებული.

პალიუმის უჯრედები

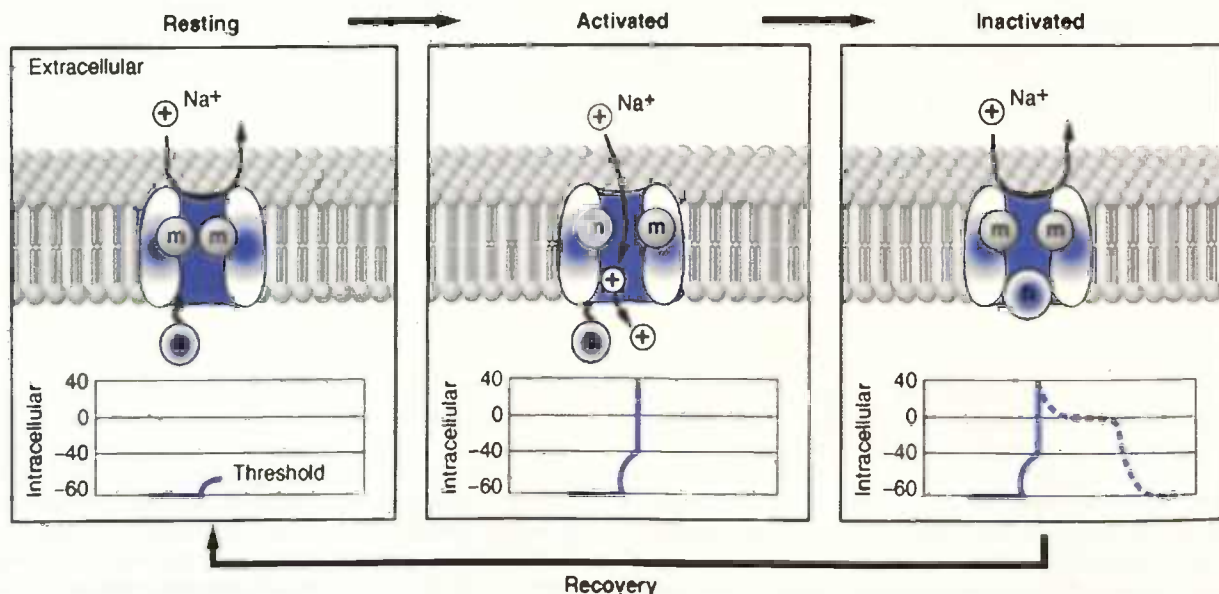
ელექტროქიმიური გრადიენტის ცვლილების მისხედით წინასწარ განსაზღვრა იმისა, თუ რა ზეგავლენას მოახდენს გულის მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობაზე, რითმის წამყვანის სისხირება და არითმიებზე კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილებადობა შრატში, გარკვეულწილად პარადოქსულია. თუმცა, ელექტროქიმიური მამოძრავებელი ძალების მარტივი ძვრებისგან ღამოუკიდებლად, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება გავლენას ახდენს გულის უჯრედში კალიუმის განვლადობაზე (კალიუმის უჯრედგარეთა კონცენტრაციის მომატება იწვევს კალიუმის განვლადობის გაზრდას) და ეს იწვევს სხირად ღმინანსურა. ამიგომ, *პიპერკალიემის* დროს ადვილი აქვს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის შემცირებას, გამგარებლობის შენელებას, რითმის წამყვანის სისხირისა და მისი არითმოგენების შემცირებას. და პირიქით,

პიპოკალიემია იწვევს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის გაზრდას, რითმის წამყვანის სისხირისა და არითმოგენების მომატებას. უფრო მეტიც, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილებების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარეა რითმის წამყვანის სისხირე და ექტოპური კერის უჯრედებთან დაკავშირებული არითმიები (სინოატრიული კვანძის უჯრედებთან შედარებით). სავარაუდოდ, კალიუმის შრატისშიერი კონცენტრაციის ზეგავლენა გულზე საფუძვლად უდევს პიპოკალიემიის პირობებში კალიუმის არხების მამლოკირებული ანგიაირითული საშუალებების (მაგ. ქინი-დინის ან სოგალოლის) მიმართ მგრძნობელობის მომატებას (მაგ. მოქმედების პოტენციალის დაყოვნებული გახანგრძლივება და *torsade de pointes*-ის გიპის არითმის განვითარების გენდენცია).

არხების შემთხვევაში ხორციელდება. მოქმედების პოტენციალის პლაგო (ფაზა 1 და 2) ასახავს ნატრიუმის ნაკადების უმეტესი ნაწილის შეწყვეტას. კალიუმის ნაკადის მერყეობასა და კალიუმის რეპოლარიზებადი ნაკადის ნელ განვითარებას.

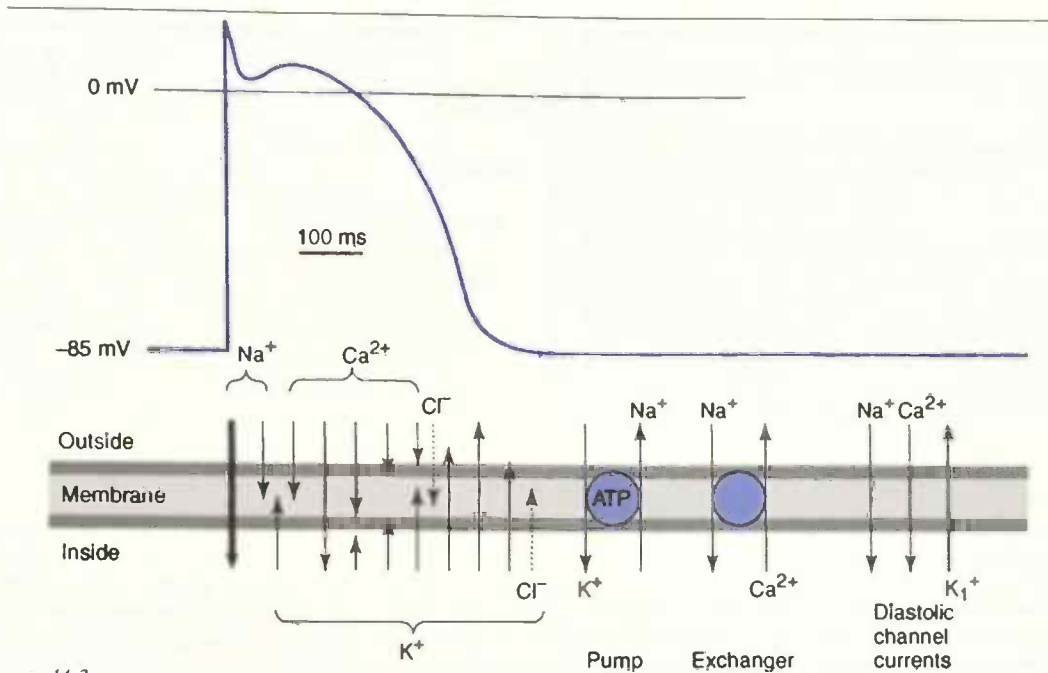
მოქმედების პოტენციალის საბოლოო რეპოლარიზაციის (ფაზა 3) მიზეზია ნატრიუმისა და კალიუმის არხების ინაქტივაციის დასრულება და კალიუმის განვლადობის გაზრდა, ისე რომ მეგზრანის პოტენციალი კიდევ ერთხელ აღწევს კალიუმის წონასწორობის პოტენციალს. ფაზა 3 რეპოლარიზაციაში მონაწილე კალიუმის ძირითადი ნაკადი შედგება კალიუმის გამაქტივებელ სწრაფი (I_{Kr}) და ნელი (I_{Ks}) ნაკადებისგან. კა-

ლიუმის ეს ორი ნაკადი ზოგჯერ განიხილება ერთად, როგორც „ I_K “. ეს პროცესი გამოსახულია სურათზე 14-3. აღსანიშნავია, რომ სინოატრიული კვანძის უჯრედების რეპოლარიზაციას კალიუმის განსხვავებული ნაკადი (არც I_{Kr} და არც I_{Ks}) აკონტროლებს. ამით აიხსნება ის ფაქტი, თუ ზოგიერთი კალიუმის ორივე ნაკადის (როგორც I_{Kr} , ისე I_{Ks}) დამორგუნევი პრეპარატი რაგომ ახანგრძლივებს რეპოლარიზაციას პურკინის ბოჭკოსა და პარკუჭის უჯრედებში, მაგრამ უმნიშვნელო გავლენას ახდენს სინოატრიული კვანძის რეპოლარიზაციაზე (ის. გულის არითმიების მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები).



სურათი 14-2.

გულის მოქმედების პოტენციალის პერიოდში ნატრიუმის არხების კონფორმაციული ცვლილებების ციკლის სქემატური გამოსახულება. არხის მდგომარეობა (მოხვეუტის, აქტიური და არააქტიური) დამოკიდებულია მეგზრანის პოტენციალსა და დროზე. აქტივაციის ზემოკარი ნახევენება, როგორც m , ხოლო ინაქტივაციისა კი, როგორც h . არხის თითოეული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი პოტენციალი, დროის უწყისის სახით, ნახევენება სქემის ქვემოთ. წვეტილი ხაზით აღნიშნულია მოქმედების პოტენციალის ის ნაწილი, რომლის დროსაც ნატრიუმის არხების უმრავლესობა მილიანად ან ნაწილობრივ ინაქტივირებულია და ხელახალი გააქტივებისათვის ხელმისაწვდომი არ არის.



სურათი 14-3.

იონების განვალდობის ცვლილებისა და საგრანსპორტო პროცესების სქემატური დიაგრამა მოქმედების პოტენციალისა და მისი შემდგომი დიასტოლის პერიოდში. ისრების ზომა და სისქე მიახლოებითად მიუთითებს იონურ არხში ნაკადის სიძლიერეზე; ქვემოთ მიმართული ისარი მეტბრანაში შემაჯალ (მაღეპოლარიზებულ) ნაკადზე მიუთითებს, ზემოთ მიმართული კი მეტბრანიდან გამომავალზე (რეპოლარიზების). კალიუმისა და კალციუმის ნაკადის მრავალი ქვეტიპი იქნა აღმოჩენილ. რომლებიც განსხვავებულ მგრძნობელობას აქვთ მაღეპოლარიზებული საშუალებების მიმართ. მოქმედების პოტენციალის დროს ქლორის ნაკადები (წყვეტილი ისრები) წარმოშობენ მეტბრანის როგორც შიგნით, ისე გარეთ მიმართულ ნაკადებს

მოსვენების პოტენციალის ზეგავლენა მოქმედების პოტენციალზე

არითმიების პათოფიზიოლოგიისა და ანგიოტენზინული საშუალებების მოქმედების ძირითად განმსაზღვრელ ფაქტორს უჯრედის მოსვენებისა და მოქმედების პოტენციალების ურთიერთდაპოკიდებულება წარმოადგენს (სურათი 14-4, მარჯვენა პანელი). მოსვენებულ მდგომარეობაში, როდესაც პოტენციალის მასშტაბი -75-დან -55 mV ფარგლებში მერყეობს. მეტბრანის ნაგრეუმის არხების ინაქტივაციის ჭიმკრები იხურება და ამიტომ, თუ მოქმედების პოტენციალის აღძერა ხდება -60 mV-დან, ნაგრეუმის იონების დიფუზიისათვის უფრო მცირე რაოდენობის ნაგრეუმის არხი რჩება „ხელმისაწვდომი“, ვიდრე იმ შემთხვევაში, როდესაც მოქმედების პოტენციალი -80 mV-ის გოლი მოსვენების პოტენციალიდან წარმოიქმნება. ნაგრეუმის განვალდობის პიკის დაქვეითების მნიშვნელოვანი შედეგია აღმასვლის მაქსიმალური სიჩქარის დაქვეითება (ე.წ. V_{max} მეტბრანის მუხტის შეცვლის მაქსიმალური სიჩქარისათვის), მოქმედების პოტენციალის ამპლიტუდის შემცირება, აგზნებალობისა და გამტარებლობის სიჩქარის დაქვეითება.

მოქმედების პოტენციალის პლაგოს პერიოდში ნაგრეუმის არხების უმრავლესობა ინაქტივირებულია. რეპოლარიზაციის პერიოდში ადგილი აქვს ინაქტივაციის მდგომარეობიდან გამოსვლას (სურათი 14-2 გერმინოლოგიის მიხედვით, ხელახლა იდება h არხები) და აღდგენას, რაც არხებს კვლავ ხელმისაწვდომს ხდის აგზნებისათვის. ფაზა 0-სა და ფაზა 3-ის შორის არსებულ დროის მონაკვეთში ხდება ნაგრეუმის არხებისა და

გარეგან სტიმულზე ხელახლა რეაგირების უნარის აღდგენა. დროის ამ მონაკვეთს რეფრაქტორული პერიოდი ეწოდება. ზოგიერთი არითმიის დასაბრუნებლად შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს რეფრაქტორობის ცვლილებები (რაც განისაზღვრება ინაქტივაციის მდგომარეობიდან აღდგენის პროცესის ცვლილებით ან მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის ცვლილებით). ნაკლებად უარყოფითი მოსვენების პოტენციალის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ეფექტია აღდგენის დროის გახანგრძლივება. რაც ნაივნივით სურათზე 14-4 (მარჯვენა პანელი). აღდგენის დროის გახანგრძლივება აისახება ეფექტური რეფრაქტორული პერიოდის გაზრდაში.

მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივება ან გარეთა ელექტროდებით განპირობებული უეცარი, ხანმოკლე მაღეპოლარიზებული სტიმული იწვევს აქტივაციის მრავალი ჭიმკრის გახსნას და კიდევ უფრო მეტი ინაქტივაციის ჭიმკრის დახურვას. ამისაგან განსხვავებით, პიკერალიტისთანაგრეუმის გუმბოს ბლოკადით, ან უჯრედების იმპიური დაზიანებით განპირობებული მოსვენების პოტენციალის ნედი შემცირება (დემოლარიზაცია) იწვევს ნაგრეუმის ნაკადის დათრგუნვას მოქმედების პოტენციალების აღმასვლის პერიოდში. მოსვენების პოტენციალის დემოლარიზაცია -55 mV-ზე უფრო მეტად დადებითი დონეზე იწვევს ნაგრეუმის ყველა არხი ინაქტივაციისა და ნაგრეუმის ნაკადის შეწყვეტას. თუმცა, ამგვარად უკიდურესად დემოლარიზებული უჯრედებისათვის, კალციუმის განვალდობის

კალიუმის პოპერატი

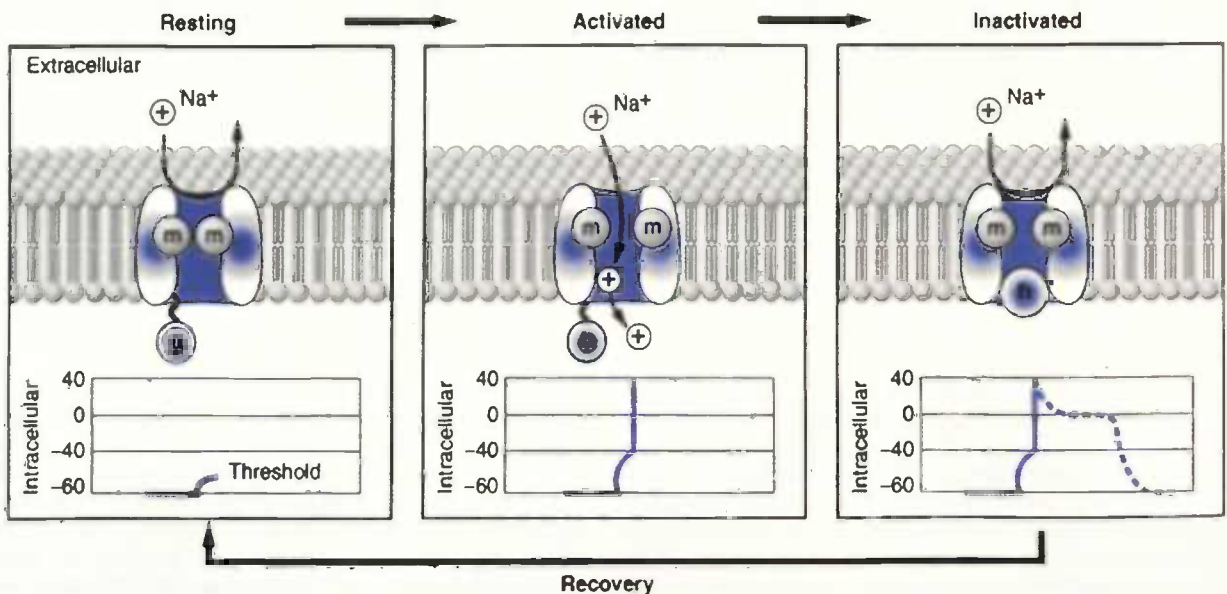
ელექტროქიმიური გრადიენტის ცვლილების მიხედვით წინასწარ განსაზღვრა იმისა, თუ რა გეგავლენას მოახდენს გულის მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობაზე, რითიმის წამყვანის სისხირესა და არითმიებზე კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილებათა შრატში. გარკვეულწილად პარადოქსულია. თუმცა, ელექტროქიმიური მამოდრავებული ძალების მარტივი ძვრებისგან დამოუკიდებლად, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება გავლენას ახდენს გულის უჯრედში კალიუმის განვლადობაზე (კალიუმის უჯრედგარეთა კონცენტრაციის მომატება იწვევს კალიუმის განვლადობის გაზრდას) და ეს ეფექტი სშირად დომინანტურია. ამიტომ, *პიპერკალიემიის* დროს აღვილი აქვს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის შემცირებას, გამტარებლობის შენელებას, რითიმის წამყვანის სისხირისა და მისი არითმოგენეზის შემცირებას. და პირიქით,

პიპოკალიემია იწვევს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის გაზრდას, რითიმის წამყვანის სისხირისა და არითმოგენეზის მომატებას. უფრო მეტიც, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილებების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარეა რითიმის წამყვანის სისხირე და ექტოპური კერის უჯრედებთან დაკავშირებული არითმიები (სინოატრიული კვანძის უჯრედებთან შედარებით). სავარაუდოდ, კალიუმის შრატისმიერი კონცენტრაციის გეგავლენა გულზე საფუძვლად უდევს პიპოკალიემიის პირობებში კალიუმის არსების მამლოკირებული ანტიარითმული საშუალებების (მაგ., ქინიდინის ან სოგალოლის) მიმართ მგრძნობელობის მომატებას (მაგ., მოქმედების პოტენციალის დაყოვნებული გახანგრძლივება და *torsade de pointes*-ის ტიპის არითმიის განვითარების ტენდენცია).

არსებობს შემთხვევაში ხორციელდება. მოქმედების პოტენციალის პლაგო (ფაზა 1 და 2) ასახავს ნატრიუმის ნაკადების უმეტესი ნაწილის შეწყვეტას, კალიუმის ნაკადის მერყეობასა და კალიუმის რეპოლარიზებადი ნაკადის ნელ განვითარებას.

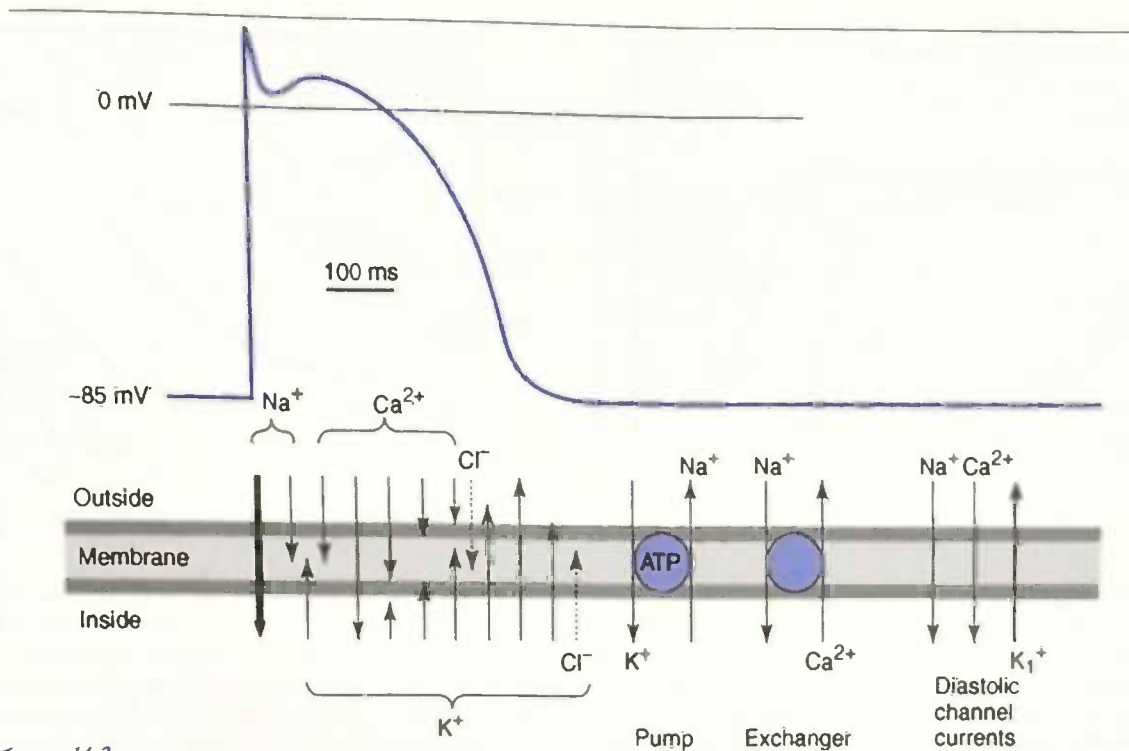
მოქმედების პოტენციალის საბოლოო რეპოლარიზაციის (ფაზა 3) მიზეზია ნატრიუმისა და კალიუმის არსების ინაქტივაციის დასრულება და კალიუმის განვლადობის გაზრდა, ისე რომ მეზბრანის პოტენციალი კიდევ ერთხელ აღწევს კალიუმის წონასწორობის პოტენციალს. ფაზა 3 რეპოლარიზაციაში მონაწილე კალიუმის ძირითადი ნაკადი შედგება კალიუმის გამაქტივებელ სწრაფი (I_{Kr}) და ნელი (I_{Ks}) ნაკადებისგან. კა-

ლიუმის ეს ორი ნაკადი ზოგჯერ განიხილება ერთად, როგორც I_K . ეს პროცესი გამოსახულია სურათზე 14-3. აღსანიშნავია, რომ სინოატრიული კვანძის უჯრედების რეპოლარიზაციას კალიუმის განსხვავებული ნაკადი (არც I_{Kr} და არც I_{Ks}) აკონტროლებს. ამით აისხნება ის ფაქტი, თუ ზოგიერთი კალიუმის ორივე ნაკადის (როგორც I_{Kr} , ისე I_{Ks} -ს) დამთრგუნველი პრეპარატი რაგომ ახანგრძლივებს რეპოლარიზაციას პურკინის ბოჭკოსა და პარკუჭის უჯრედებში. მაგრამ უმნიშვნელო გავლენას ახდენს სინოატრიული კვანძის რეპოლარიზაციაზე (ის. გულის არითმიების მოლექულური და გენეტიკური საფუძვლები).



სურათი 14-2.

გულის მოქმედების პოტენციალის პერიოდში ნატრიუმის არსების კონფორმაციული ცვლილებების ციკლის სქემატური გამოსახულება. არხის მდგომარეობა (მოსვენების, აქტიური და არააქტიური) დამოკიდებულია მეზბრანის პოტენციალსა და დროზე. აქტივაციის ჭიშკარი ნახევრებითა, როგორც m , ხოლო ინაქტივაციისა კი, როგორც h . არხის თითოეული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი პოტენციალი, დროის უწყვეტის ხახით, ნახევრებითა სქემის ქვემოთ. წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია მოქმედების პოტენციალის ის ნაწილი, რომლის დროსაც ნატრიუმის არხების უმრავლესობა მთლიანად ან ნაწილობრივ ინაქტივირებულია და ხელახალი გააქტივებისათვის ხელმისაწვდომი არ არის.



სურათი 14-3.

იონების განვლადობის ცვლილებისა და საგრანსპორტო პროცესების სიქემატური დიაგრამა მოქმედების პოტენციალისა და მისი შეძღვრის დიასტოლის პერიოდში. ისრების ზომა და სისიქე მახასიათებელია მისი მნიშვნელობისა და სიხშირის მიხედვით; ქვემოთ მიმართული ისარი მემბრანაში შემაჯავალ (მაღეპოლარიზებულ) ნაკალზე მიუთითებს, ზემოთ მიმართული კი მემბრანიდან გამოშვებულ (რეპოლარიზების). კალციუმისა და კალციუმის ნაკალის მრავალი ქვეყეტი იქნა აღმოჩენილი, რომლებიც განსხვავებულ მგრძნობელობას აქვთ მახასიათებელი საშუალებების მიმართ. მოქმედების პოტენციალის დროს ქლორის ნაკალები (წყვეტილი ისრები) წარმოშობენ მემბრანის როგორც შიგნით, ისე გარეთ მიმართულ ნაკალებს

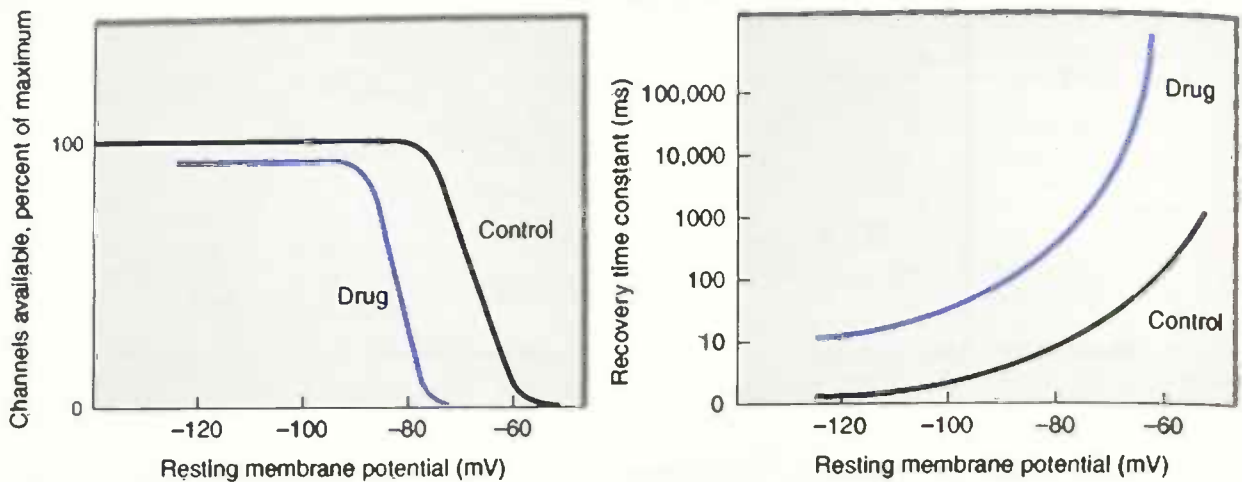
მოსვენების პოტენციალის ზეგავლენა მოქმედების პოტენციალზე

არითმიების პათოფიზიოლოგიისა და ანტიარითმული საშუალებების მოქმედების ძირითად განმსაზღვრელ ფაქტორს უჯრედის მოსვენებისა და მოქმედების პოტენციალების ურთიერთდასაბუთებულობა წარმოადგენს (სურათი 14-4, მარცხენა პანელი). მოსვენებულ მდგომარეობაში, როდესაც პოტენციალის მაჩვენებელი -75 -დან -55 mV ფარგლებში მერყეობს, მემბრანის ნაგრიუმის არხების ინაქტივაციის ჭიმკრები იხურება და ამიტომ, თუ მოქმედების პოტენციალის აღძერა ხდება -60 mV-დან, ნაგრიუმის იონების დიფუზიისათვის უფრო მცირე რაოდენობის ნაგრიუმის არხი რჩება „ხელმისაწვდომი“, ვიდრე იმ შემთხვევაში, როდესაც მოქმედების პოტენციალი -80 mV-ის ტოლი მოსვენების პოტენციალიდან წარმოიქმნება. ნაგრიუმის განვლადობის პიკის დაქვეითების მნიშვნელოვანი შედეგია აღმასვლის მაქსიმალური სიხიარის დაქვეითება (ე.წ. V_{max} მემბრანის მუხტის შეცვლის მაქსიმალური სიხიარისათვის). მოქმედების პოტენციალის ამპლიტუდის შემცირება, აგზნებადობისა და გამგარებლობის სიხიარის დაქვეითება.

მოქმედების პოტენციალის პლატოს პერიოდში ნაგრიუმის არხების უმრავლესობა ინაქტივირებულია. რეპოლარიზაციის პერიოდში აღდგომა აქვს ინაქტივაციის მდგომარეობიდან გამოსვლას (სურათი 14-2 გერმინოლოგიის მისილეთი, ხელახლა იდება h არხები) და აღდგენას, რაც არხებს კვლავ ხელმისაწვდომს ხდის აგზნებისათვის. ფაზა 0-სა და ფაზა 3-ის შორის არსებულ დროის მონაკვეთში ხდება ნაგრიუმის არხებისა და

გარეგან სტიმულზე ხელახლა რეაგირების უნარის აღდგენა. დროის ამ მონაკვეთის რეფრაქტორული პერიოდი ეწოდება. მოგერიით არითმიის დახატურენად შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს რეფრაქტორობის ცვლილებები (რაც განისაზღვრება ინაქტივაციის მდგომარეობიდან აღდგენის პროცესის ცვლილებით ან მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის ცვლილებით). ნაკლებად უარყოფითი მოსვენების პოტენციალის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ეფექტია აღდგენის დროის გახანგრძლივება, რაც ნახევრებით სურათზე 14-4 (მარჯვენა პანელი). აღდგენის დროის გახანგრძლივება აისახება ეფექტური რეფრაქტორული პერიოდის გაზრდაში.

მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივება ან გარეთა ელექტროდებით განპირობებული უეცარი, ხანმოკლე მაღეპოლარიზებული სტიმული იწვევს აქტივაციის მრავალი ჭიმკრის გახსნას და კიდევ უფრო მეტი ინაქტივაციის ჭიმკრის დახურვას. ამისაგან განსხვავებით, პიპერკალიმით ნაგრიუმის ტუმბოს ბლოკადით, ან უჯრედების იმესურნი დაზიანებით განპირობებული მოსვენების პოტენციალის ნელი შემცირება (დეპოლარიზაცია) იწვევს ნაგრიუმის ნაკალის დათრგუნვას მოქმედების პოტენციალების აღმასვლის პერიოდში. მოსვენების პოტენციალის დეპოლარიზაცია -55 mV-ზე უფრო მეტად დაღებითი დონემდე იწვევს ნაგრიუმის ყველა არხი ინაქტივაციასა და ნაგრიუმის ნაკალის შეწყვეტას. თუმცა, ამგვარად უკიდურესად დეპოლარიზებული უჯრედებისათვის, კალციუმის განვლადობის



სურათი 14-4.

ნაგრიუმის არხების ფუნქციის დამოკიდებულება სტიმულამდე არსებულ მემბრანულ პოტენციალზე. მარცხნივ: სტიმულზე საპასუხო გახსნისათვის ხელმისაწვდომი ნაგრიუმის არხების ფრაქცია დამოკიდებულია სტიმულის უშუალოდ წინმსწრებ მემბრანულ პოტენციალზე. წამლის არარსებობის პირობებში, დეპოლარიზაციის პერიოდში ამ ფრაქციის შემცირება (საკონტროლო მრუდი) h ჭიქრების პოტენციალ-დამოკიდებული დახურვის შედეგია. მრუდი, აღნიშნულით *სამკურნალო საშუალება*, გამოხატავს გიპიური ადგილობრივი საანესთეზიკი-ანგიაირითული პრეპარატის ეფექტს. მოქმედების პოტენციალის პლატოს პერიოდში ნაგრიუმის არხების უმრავლესობა ინაქტივირებულია. მარჯვნივ: მოსვენების პოტენციალზეა დამოკიდებული აგრეთვე რემოლარიზაციის შემდგომი ინაქტივაციის აღდგენის დროის მუდმივა. წამლის გარეშე, მოსვენების პოტენციალის ნორმალური მანძილების პირობებში (-85mV - -95mV), აღდგენა 10 მილიწამზე ნაკლებ დროში ხდება. დეპოლარიზებული უჯრედების აღდგენა უფრო ნელა მიმდინარეობს (ლოგარითმული შკალა). ნაგრიუმის არხების ბლოკატორები მრდიან აღდგენისათვის საჭირო დროის მუდმივას და ეს ცვლილება გაცილებით მეტად არის გამოხატული დეპოლარიზაციის პერიოდში, ვიდრე უფრო უარყოფითი პოტენციალის დროს.

გაზრდის ან კალიუმის განვლადობის შემცირების პირობებში, დამახასიათებელია მოქმედების განსაკუთრებული პოტენციალები. ეს „ნელი რეაქციები“ – აღმასვლის ნელი სიჩქარე და ნელი გამგარებლობა – კალციუმის შემავალ ნაკადზეა დამოკიდებული და სინოატრიული და ატრიოვენტრიკულური კვანძების ნორმალური ელექტრული აქტივობის ნაწილს წარმოადგენს, რადგან ამ ქსოვილების ნორმალური მოსვენების პოტენციალი -50 -დან -70 mV -მდე ფარგლებში მერყეობს. ნელი პასუხები მნიშვნელოვანია აგრეთვე ზოგიერთი არითმიის დროს. მოლეკულური ბიოლოგიისა და ელექტროფიზიოლოგიის თანამედროვე მეთოდების მეშვეობით შესაძლებელი გახდა კალციუმისა და კალიუმის არხების მრავალი ქვეგუბის იდენტიფიცირება. არხების ქვეგუბების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თვისებაა წამლების მიმართ განსხვავებული მგრძნობელობა, რის საფუძველზე მომავალში შესაძლებელია არხის ქვეგუბისადმი სპეციფიკური პრეპარატების შექმნა.

ნის დარღვევა, (2) იმპულსის გაგარების დარღვევა, ან (3) ორივე მექანიზმი ერთად.

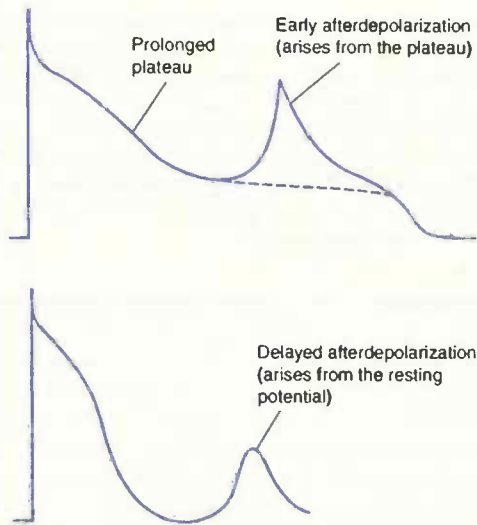
იმპულსის წარმოქმნის დარღვევა

პეისმეიკერის უჯრედების დეპოლარიზაციებს შორის ინტერვალი შედგება მოქმედების პოტენციალისა და დიასტოლური ინტერვალისაგან. რომელიმე კომპონენტის ხანგრძლივობის შემცირება იწვევს პეისმეიკერის სიჩქარის გაზრდას. ამ ორი კომპონენტიდან უფრო მნიშვნელოვანია დიასტოლური ინტერვალი და იგი ძირითადად დეპოლარიზაციის ფაზა 4-ის მრუდით (პეისმეიკერის პოტენციალი) განისაზღვრება. ეგზეზის აგზნება ან ბეგა აღზნო-ბლოკატორების გამოყენება იწვევს პეისმეიკერის ნორმალურ სიჩქარის შესწევას და ფაზა 4-ის მრუდი უფრო ღამრეცი ხდება (აქტივაციის უფრო უარყოფითი ხდის აგრეთვე მაქსიმალურ დიასტოლურ პოტენციალსაც). პეისმეიკერის განმუხტვების გახსნის დროს ხშირად დეპოლარიზაციის ფაზა 4-ის მრუდი უფრო ციცაბო ხდება, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს ჰიპოკალემიით, ბეგა-აღზნო-ბლოკატორების აგზნებით, დაღებითი ქრონოტროპული ეფექტის მქონე პრეპარატების ზეგავლენით, ბოჭკოების დაჭიმვით, აცილობითა და დაზიანების არიდან წამოსული ნაკადით განპირობებული ნაწილობრივი დეპოლარიზაციით.

გემოთ აღწერილი მექანიზმებით იმპულსების წარმოქმნის დანქარების განსაკუთრებულ ტენდენციას აქვსენ ლატენტური პეისმეიკერები (უჯრედები, რომლებიც ნორმალურ პირობებშიც კი ანელებენ დეპოლარიზაციის ფაზა 4-ს, მაგ, ზოგიერთი პურკინის ბოჭკო). აღსანიშნავია რომ, გულის ქველა უჯრედი, მათ შორის წინაგულებისა და პარკუჭების ნორმალურ

არითმიების მექანიზმები

მრავალ ფაქტორს შეუძლია გამოიწვიოს ამა თუ იმ სახის არითმიის განვითარება ან გამწვავება: იშემიას, ჰიპოქსიას, აციდოზს ან ალკალოზს, ელექტროლიტურ დარღვევებს, კატეჟოლამინების სიჭარბეს, ავტონომური ზეგავლენა, წამალთა გოქსიკურობა (მაგ, სათითურა ან ანგიაირითული საშუალებები), გულის ბოჭკოების გადაჭიმვას, გულის ქსოვილის დანაწიბურებას, თუ სხვაგვარ დაზიანებას. თუმცა, ნებისმიერი არითმიის მიზეზად შესაძლოა განხილულ იქნას (1) იმპულსის წარმოქმ-



სურათი 14-5.

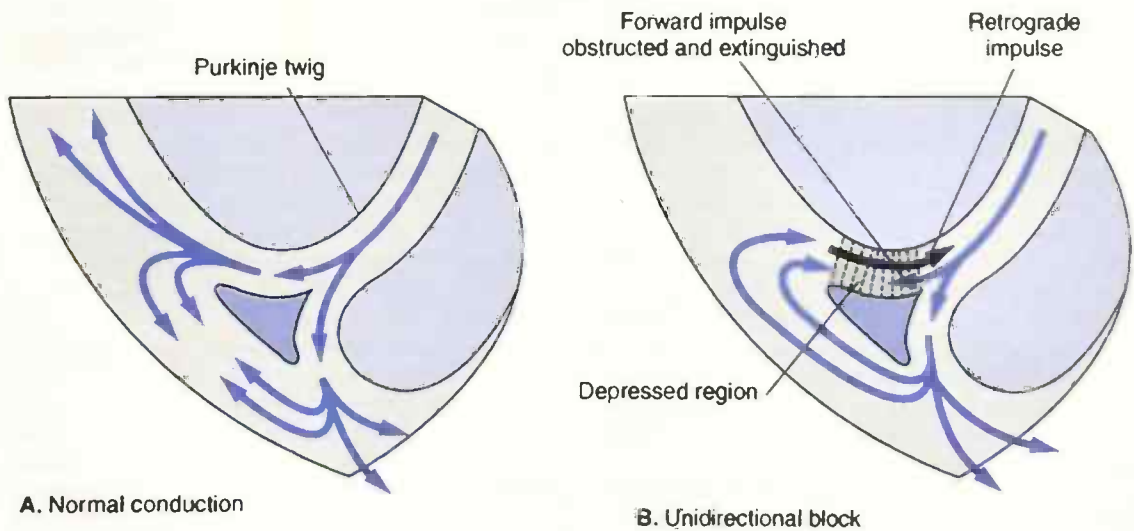
აქტიუობის დარღვევის ორი ფორმა, ადრეული (გემოთ) და დაყოვნებული (ქვემოთ) პოსტდეპოლარიზაციები. ორივე შემთხვევაში, დეპოლარიზაცია ეითარდება ნორმალურად აღმოცენებული მოქმედების პოტენციალის პერიოდში ან მის შემდეგ. ამიტომ, მათ ხშირად უწოდებენ „გრიგერულ“ ავტომატიზმს, რაც იმას ნიშნავს, რომ მათი ინიცირებისათვის საჭიროა ნორმალური მოქმედების პოტენციალი.

რად მორეაგირე უჯრედების, გარკვეული პირობების ქვეშ დეპოლარიზების შემთხვევაში პეისმეიკერულ განმეორებად აქტიუობას აელენენ, განსაკუთრებით კი თუ ჰიპოკალიემიასაც აქვს ადგილი.

დეპოლარიზაციებს, რომლებიც წყვეტენ ფაზა 3-ს (ადრეული პოსტდეპოლარიზაციები, EADs) ან ფაზა 4-ს (დაყოვნებული პოსტდეპოლარიზაციები, DADs) პოსტ-დეპოლარიზაციები ეწოდებათ (სურათი 14-5). ჩვეულებრივ, EADs ეითარდება გულის შეკუმშვითა დაბალი სისხლის დროს და ფიქრობენ, რომ სწორედ ასეთი დეპოლარიზაციები განაპირობებენ „გახანგრძლივებული QT-სთან დაკავშირებულ არითმიებს (იხ. გულის არითმიების მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები). მეორე მხრივ, DADs (რომელც განხილულია თავში 13) ხშირად უჯრედშია კალციუმის მომაგების დროს ეითარდება. DADs აღმოცენდება გულის შეკუმშვითა მაღალი სისხლის დროს და ფიქრობენ, რომ სათითურათი, კატექოლამინებითა და მიოკარდიუმის იშემიით განპირობებულ არითმიებზე სწორედ ეს მექანიზმია პასუხისმგებელი.

იმპულსის გაგარების დარღვევა

გამგარებლობის ძლიერმა დათრგუნვამ შეიძლება გამოიწვიოს მარტივი ბლოკადა, მაგ. აგრიოვენტრიკულური კვანძის ბლოკადა, ან ჰისის კონის რომელიმე ფეხის ბლოკადა. აგრიოვენტრიკულური კვანძის გამგარებლობა მნიშვნელოვნად ექვემდებარება პარასიმპათიკურ კონტროლს, ამიტომ ამ უზნის ნაწილობრივი ბლოკადის მოხსნა ხშირად აგროპინით არის შესაძლებელი. გამგარებლობის დარღვევის კიდევ ერთი ხშირი მიზეზია *reentry* (ეწ. „წრიული მოძრაობა“). რომლის დროსაც ერთი იმპულსი გულის გარკვეულ უბანს ერთზე მეტჯერ აღწევს და მის ხელახალ აგზნებას განაპირობებს (სურათი 14-6).



სურათი 14-6.

პარკუჭის კედელში პურკინის სისტემის მცირე განშტოებების შესვლის ადგილზე განვითარებული *reentry* წრის სქემატური დიაგრამა. **A:** ჩვეულებრივ, წრის გარშემო არსებული განშტოებებიდან ელექტრული აგზნება პარკუჭის გამგარი სისტემის განშტოებებში ვრცელდება და, იმპულსების შეჯახების გამო, წრის მეორე ბოლოს ქრება. **B:** ერთი-ერთი განშტოებაში განვითარებული ბლოკადის გამო, გამგარებლობა ერთი მიმართულებით ფერხდება და ბლოკადის ადგილზე ხელი ეშლება იმპულსის ანტეგროგრადულ გაგარებას, მაგრამ, თუ იმპულსი ამ უბანში იპოვის აგზნებად ქსოვილს, იგი შეიძლება რეტროგრადულად გაერცელდეს; ანუ, რეფრაქტერული პერიოდის ხანგრძლივობა იმპულსის გაგარების პერიოდზე უფრო ხანმოკლეა. შედეგად, იმპულსი ხელახლა ააგზნებს იმ ქსოვილს, რომელშიც მან უკვე გაიარა და *reentry*-ის ციკლის არითმია განვითარდება.

reentry იმპულსის მიერ გავლილი გზა შეიძლება მოიცავდეს როგორც ძალიან მცირე უბანს (მაგ. მხოლოდ აგრიოვენტრიკულური კეანის მიგნით ან მის მახლობლად არსებული უბნით შემოიფარგლებოდეს), ასევე წინაგულებისა და პარაკუპების კედლის დიდ ნაწილს. *reentry*-ს ზოგიერთი ფორმა ანატომიურად მკაცრად არის განსაზღვრული; მაგ., ვოლფ-პარკინსონ-უაიგის სინდრომის (WPW) დროს *reentry*-ს წრე მოიცავს წინაგულების ქსოვილს, აგრიოვენტრიკულურ კეანს, პარაკუპების ქსოვილსა და ღამაგებით აგრიოვენტრიკულურ გზებს („შემოვლით

გრაქტს“). სხვა შემთხვევებში (მაგ., წინაგული ან პარაკუპთა ფიბრილაციის დროს) მრავლობითი *reentry* წრეები, გულის ქსოვილის თვისებების მისხლეით, მიუღწევად შეიძლება იყოს უწესრიგოდ დაქსაქსული. უფრო მეტიც, მოციროკულირე იმპულსი ხშირად იძლევა „შვილულ იმპულსებს“, რომლებიც გულის დანარჩენ ნაწილებზეც ვრცელდებიან. იმის მისხლეით, თუ სრულ გაქრობამდე იმპულსი რამდენ წრეს აკეთებს, არითმია შესაძლოა გამოვლინდეს ერთი ან რამოდენიმე ზედმეტი დარტყმით ან ხანგრძლივი ტაქიკარიდიით.

გულის არითმიების მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები

ამჟამად, უკვე დადგენილია გულის ზოგიერთი თანდაყოლილი თუ შეძენილი არითმიის მოლეკულური საფუძველი. ამის საუკეთესო მაგალითია *torsade de pointes*-ის სახელით ცნობილი პოლიმორფული პარაკუპოვანი ტაქიკარდია (სურათი 14-7), რომელიც ასოცირებულია QT ინტერვალის გახანგრძლივებასთან (განსაკუთრებით ტაქიკარდიის დაწყებისას), სინკოპსა და უეცარ სიკვდილთან. ამ გიპის არითმია პარაკუპების ზოგიერთ უჯრედში მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივების შედეგია (სურათი 14-1). თეორიულად, ეფექტი შესაძლოა აიხსნას მოქმედების პოტენციალის პლაგოს პერიოდში შემაღალი ნაკადის გაზრდით (ფუნქციის მომაგება) ან გამომავალი ნაკადის შემცირებით (ფუნქციის დაკარგვა). უკანასკნელ პერიოდში ჩაგარებული რამოდენიმე გენეტიკური კვლევით გამოვლინდა იქნა თანდაყოლილი „გრძელი QT-ის სინდრომის“ (LQT) გამომწვევი სულ მცირე რვა გენის 300-მდე მუტაცია (ცხრილი 14-1). თითოეული მუტაციას შესაძლოა კლინიკურად განსხვავებულად გამოვლინდეს. კალიუმის არხების ფუნქციის დაკარგვით მიმდინარე გენური მუტაციები ამცირებენ გამომავალ მარეპოლარიზებულ ნაკადს და განაპირობებენ LQT-ს 1, 2, 5, 6 და 7 ქვეტიპებს. *HERG* და *KCN2 (MirP)* გენებით კოდირებულია (კალიუმის ნაკადის სწრაფი დაყოვნების გამმართავი) სუბერთიულები (I_{Kr}), ხოლო *KCNQ1* და *KCNE1 (minK)* გენებით კი - კალიუმის ნაკადის ნელი დაყოვნების გამმართავი სუბერთიულები (I_{Ks}). *KCNJ2* ვადააქვს ინფორმაცია შემაღალი გამმართავი კალიუმის ნაკადის თაობაზე (I_{KATP}). მისგან განსხვავებით, ნაგრიუმის არხის გენის (*SCN5A*) ან კალციუმის არხის გენის (*CACNA1c*) მუტაციები იწვევენ შემაღალი პლაგო ნაკადის გაზრდას და განაპირობებენ LQT-ს 3 და 8 ქვეტიპებს, შესაბამისად.

მოლეკულური გენეტიკის კვლევებით დადგენილი იქნა *torsade de pointes* თანდაყოლილი და შეძენილი შემთხვევების მსგავსების მიზეზები. *torsade de pointes* იწვევს აგრეთვე მრავალი წამლით (მაგ., ქინიდინის, სოტალოლის) ან ელექტროლიტური დარღვევებით (ჰიპოკალემია, ჰიპომაგნიემია, ჰიპოკალცემია) განპირობებული კალიუმის არხების I_{Kr} (*HERG* მიერ კოდირებული) მოდულირება ან ბლოკადა. ამრიგად, LQT-ს სინდრომის სხვადასხვა ფორმის ზუსტი მოლეკულური მექანიზმის დადგენა განსაზღვრული მოლეკულური ანომალიის მქონე პირებისათვის სპეციფიკური მკურ-

ნალობის შემუშავების საშუალებას იძლევა. მართლაც, წინასწარი მონაცემების თანხმად, ნაგრიუმის არხების ბლოკატორ მექსილეგინს შეუძლია გამოასწოროს თანდაყოლილი LQT სინდრომის მე-3 ქვეტიპის კლინიკური გამოვლინება. საფარადლოდ, *torsade de pointes* საწყისის იღებს გრიგერული ალმაგალი იმპულსებიდან, რომელიც აღრეულ პოსტდეპოლარიზაციულ პერიოდში აღმოცენდება (სურათი 14-5). ამრიგად, მკურნალობა მიმართული უნდა იყოს ჰიპოკალემიის გამოსწორებისაკენ. გრიგერული ალმაგალი იმპულსების თავიდან აცილებისაკენ (მაგ., ბეგა-ბლოკატორების ან მაგნიუმის გამოყენებით), მოქმედების პოტენციალის შემოკლებისაკენ (მაგ., იზოპროტერენოლით ან ხელოვნური პეისმეკერიით გულისცემის სისხირის გაზრდით), ან ყველა შემთხვევაში ჩამოთვლილით.

უკანასკნელ პერიოდში აღმოჩენილი იქნა უეცარ სიკვდილთან დაკავშირებული რამოდენიმე სხვა თანდაყოლილი არითმიის მოლეკულური საფუძველებიც. დადგენილი იქნა კალიუმის არხის სამ სხვადასხვა გენში (*KCNH2*, *KCNQ1*, და *KCNJ2*) ფუნქციის მომაგების მუტაციებთან დაკავშირებული „ხანმოკლე QT სინდრომის“ სამი ფორმა. კალციუმის უჯრედშიდა ჰომეოსტაზის მაკონტროლებელი სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ორი სხვადასხვა ცილის გენეტიკური მუტაციით შესაძლოა გამოწვეული იყოს კატეკოლამინერგული პოლიმორფული პარაკუპოვანი ტაქიკარდია, დაავადება, რომელიც იწვევს სგრესიით ან ემოციით განპირობებულ სინკოპსს. „სინუსის კეანის სისუსტის სინდრომის“ თანდაყოლილი ფორმები დაკავშირებულია ორი განსხვავებული იონური არხის გენების მუტაციებთან (*HCN4* და *SCN5A*). ნაგრიუმის არხების გენის (*SCN5A*) რამოდენიმე ფუნქციის დაკარგვით მიმდინარე მუტაციასთან დაკავშირებულია ორი გიპის არითმია: „ბრუგადას სინდრომი“, რომლის დროსაც პარაკუპოვანი ფიბრილაციის თანახმად ST სეგმენტის მყარი ელევაცია, და „გულის გამგარობის პროგრესული დარღვევა“ (PCCD), რომელიც ხასიათდება ჰისის კონის სისტემაში გამგარობის დარღვევითა და მარჯვენა ან მარცხენა ფეხის ბლოკადით, რაც საბოლოოდ სრულ აგრიოვენტრიკულურ ბლოკადას იწვევს. ოჯახური წინაგულეპანი ფიბრილაციის მისიმე ერთი ფორმა გამოწვეულია კალიუმის არხის გენში (*KCNQ1*) ფუნქციის მომაგებით მიმდინარე მუტაციით.

ცხრილი 14-1. გულის ზოგიერთი არითმიის მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები.

ტიპი	მონაწილე ქრომოსომა	ლეჟენდური გენი	დაზიანებული იონური არხი ან ცილა	შედეგი ¹
LQT-1 ²	11	KCNQ1	I _{Ks}	LF
LQT-2	7	KCNH2 (HERG)	I _{Kr}	LF
LQT-3	3	SCN5A	I _{Na}	GF
LQT-4	4	ანკირინი-B	³	LF
LQT-5	21	KCNE1 (minK)	I _{Ks}	LF
LQT-6	21	KCNE2 (MiRP1)	I _{Kr}	LF
LQT-7 ⁴	17	KCNJ2	I _{Kir}	LF
LQT-8 ⁵	12	CACNA1c	I _{Ca}	GF
SQT-1 ⁶	7	KCNH2	I _{Kr}	GF
SQT-2	11	KCNQ1	I _{Ks}	GF
SQT-3	17	KCNJ2	I _{Kir}	GF
CPVT-1 ⁷	1	hRYR2	რიანოდინური რეცეპტორი	GF
CPVT-2	1	CASQ2	კალსეკესტრინი	LF
სინუსის კეანძის სისუსტის სინდრომი	15 ან 3	HCN4 ან SCN5A	⁸	LF
ბრუგადას სინდრომი	3	SCN5A	I _{Na}	LF
PCCD ⁹	3	SCN5A	I _{Na}	LF
ოჯახური წინაგულუვანის ფიბრილაცია	11	KCNQ1	I _{Ks}	GF

¹LF- ფუნქციის დაკარგვა; GF - ფუნქციის შეძენა.

²LQT- ავანახგრძლივებული QT-ს სინდრომი.

³ანკირინები სხვადასხვა საგრანსპორტო ცილებთან (მათ შორის Na⁺-ის არხები, Na⁺/K⁺ ATPაზა, Na⁺/Ca²⁺ მიმოტეხელები, Ca²⁺ გამომანთავისუფლებელი არხი) ასოცირებული უჯრედშიდა ცილებია

⁴ცნობილია აგრეთვე, როგორც ანდერსენის სინდრომი.

⁵ცნობილია აგრეთვე, როგორც გიმოთის სინდრომი; მულტიორგანული დისფუნქცია აუცილებელია ჩათვალით.

⁶SQT- ხანმოკლე QT-ს სინდრომი.

⁷CPVT- კატეკოლამინერგული პოლიმორფული პარკუჭოვანი გაქიკარდია; უჯრედშიდა რიანოდინის Ca²⁺-ის გამომანთავისუფლებელი არხის ან Ca²⁺-ის ბუფერული ცილის, კალსეკესტრინის, შეკავიებმა შესაძლოა გამოიწვიოს სარკოლამზური ბაიდან Ca²⁺-ის გამონთავისუფლების გაძლიერება ან აღრუნერგული სტიმულირებისას Ca²⁺-ის გამონთავისუფლების გაძლიერება, რაც არითმოგენურ გრადუალ გვევლინება.

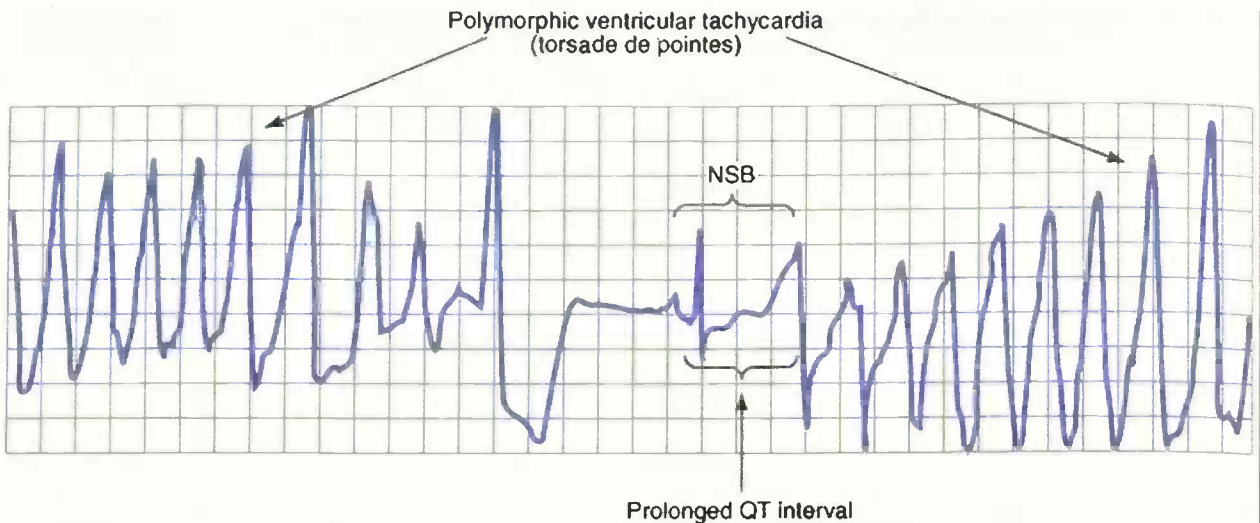
⁸HCN4-ით კოდირებულია ხსნოგრული კეანძის უჯრედებში რითმის წამყვანი ნაკადი; ნაგრეუმის არხის გენის (SCN5A)

შეკავია გამოიწვევს გამგარებლობის დარღვევას.

⁹PCCD-გულის გამგარებლობის პროგრესული დარღვევა.

როგორც ნახვენებია სურათზე 14-6, reentry-ის განვითარებისთვის აუცილებელია სამი პირობის თანაარსებობა: (1) პომოცესური გამგარებლობის დაბრკოლება (ანაგომიური ან ფომიოლოგიური), რაც ხელს უწყობს წრული გაღლის გავრცელებას; (2) წრის რომელიმე მონაკვეთში ერთიმპაროულეზიანი ბლოკადის არსებობა, ანუ გამგარებლობის ერთი მიმართულებით შეფერხება, მაგრამ საპირისპირო მიმართულებით გავრცელება (როგორც ნახვენებია სურათზე 14-6, საბოლოო დაორგუნვაში, იმპულსი შესაძლოა თანდათან შემცირდეს დეპოლარი-

ზებულ ქსოვილში პროგრესულად შეღწევისთან ერთად. ეს პროცესი ცნობილია, როგორც ლეკრემენტული გამგარებლობა; და (3) წრის გარშემო იმპულსის გაგარების დრო საჭმარისად ხანგრძლივი უნდა იყოს, რათა რეგროგრადული იმპულსი არ შევიდეს რეფრაქტერულ ქსოვილში, ანუ გამგარებლობის დრო უნდა აღემატებოდეს ეფექტურ რეფრაქტერულ პერიოდს. მნიშვნელოვანია იმის ცოდნა, რომ ჩვეულებრივ reentry-ის განვითარება განპირობებულია დაზიანებით ან იმპიით გამოწვეული გამგარებლობის კრიტიკული ხარისხით დაორგუნვით. გამგარებლობის სიჩქარის ძალიან დაქვეითების შემთხ-



სურათი 14-7.

«გახანგრძლივებული QT სინდრომის» მქონე პაციენტის ელექტროკარდიოგრამა, ჩაწერილი *torsade de pointes* ორი ეპიზოდის დროს. ამ ჩანაწერის დასაწყისში აღინიშნება პოლიმორფული პარკუტოვანი ტაქიკარდია, რაც სპონტანურად წყდება პანსელის შუა ნაწილში. მას მოსდევს ერთადერთი ნორმალური სინუსური დარეკვა (NSB) ძლიერ გახანგრძლივებული QT ინტერვალით. რომელსაც დაუყოვნებლივ თან სდევს გორსადის ტიპის პარკუტოვანი ტაქიკარდიის შემდგომი ეპიზოდი. ჩვეულებრივ, სიმპტომებია თავბრუსხვევა და გონების გარდამავალი დაკარგვა.

ვევაში ორმხრივ (და არა ცალმხრივ) ბლოკად ვითარდება; სუსტი წრიული იმპულსის შემთხვევაში კი ფერხდება მისი გავრცელება, ან იმდენად გვიანდება, რომ იგი შემდეგ რეგულარულ იმპულსს ვეახება. მეორე მხრივ, გამგარებლობის ძალიან დაქარბის შემთხვევაში (თითქმის ნორმალურის მსგავსი) შესაძლებელია ცალმხრივი ბლოკადის ნაცვლად ორმხრივი გამგარებლობის არსებობა.

დაბრკოლების გარშემო იმპულსის ძალიან სწრაფად მოძრაობის დროს, ცალმხრივი ბლოკადის შემთხვევაშიც კი, იგი რეფრაქტერული ქსოვილამდე აღწევს. გამგარებლობის შენელება შესაძლოა განპირობებული იყოს ნაგრიუმის ან კალციუმის ნაკადის (ეს უკანასკნელი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია აგროფენკრიკულურ კვანძისათვის) ან ორივეს ერთდროულად დათრგუნვით. ჩვეულებრივ, პრეპარატები, რომლებიც ასუსტებენ *reentry*-ს, კიდევ უფრო აძნელებენ ისედაც დათრგუნულ გამგარებლობას (თრგუნავენ ნაგრიუმისა და კალციუმის ნაკადებს) და იწვევენ ორმხრივ ბლოკადას. თეორიულად, *reentry*-ს ტიპის არითმიის სამკურნალოდ ეფექტური უნდა იყოს გამგარებლობის გაძლიერება (ნაგრიუმისა და კალციუმის ნაკადის გაზრდით), მაგრამ მხოლოდ იშვიათ შემთხვევაში არის შესაძლებელი წამლის მოქმედების ამ მექანიზმით ახსნა.

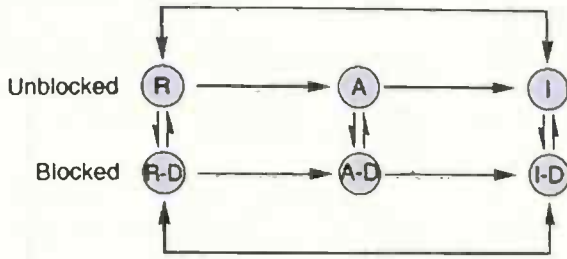
რეფრაქტერული პერიოდის გახანგრძლივება (ან შემოკლება) ამცირებს *reentry*-ს განვითარების ალბათობას. რაც უფრო ხანგრძლივია რეფრაქტერული პერიოდი ბლოკადის მახლობელ ქსოვილში, მით უფრო დიდია შანსი იმისა, რომ *reentry*-ის განვითარებისას ქსოვილი კვლავ რეფრაქტერული იქნება (საპირისპიროდ, რაც უფრო მოკლეა რეფრაქტერული პერიოდი დათრგუნულ უბანში, მით უფრო ნაკლებია ცალმხრივი ბლოკადის განვითარების ალბათობა). ამრიგად, რეფრაქტერობის დისპერსიის გაზრდა *reentry*-ის ხელისშემწყობ ფაქტორს წარმოადგენს. ასეთი დისპერსიის შემცირების გზით წამლები იწვევენ არითმიების დათრგუნვას.

ანტიარითმული საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

მოქმედების მექანიზმები

არითმიების ძირითად მიზეზად რითმის წამყვანის არანორმალური ფუნქციონირება, ან იმპულსის გავრცელების დარღვევა გვევლინება, ამიტომ არითმიების მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს ექტოპური რითმის წამყვანების აქტიუბის დაქვეითება, ან *re-entry* წრეებში გამგარებლობისა თუ რეფრაქტერობის შეცვლა (აგზნების წრიული მოძრაობის თავიდან აცილების მიზნით). ამჟამად, არითმიების სამკურნალო ძირითადი ხელმისაწვდომი მექანიზმებია (1) ნაგრიუმის არხების დათრგუნვა, (2) გულზე სიმპათიკური ავტონომური გეგავლენის დათრგუნვა, (3) ეფექტური რეფრაქტერული პერიოდის გახანგრძლივება და (4) კალციუმის არხების დათრგუნვა.

ანტიარითმული საშუალებები, სინოატრიული კვანძთან შედარებით, უფრო მეტად ექტოპური რითმის წამყვანების ავტომაგიზმს აქვეითებენ. აგრეთვე, ისინი ნორმალურად პოლარიზებულ ქსოვილთან შედარებით, დემოლარიზებულ ქსოვილებში უფრო მეტად ამცირებენ გამგარებლობასა და აგზნებადობას და ზრდიან რეფრაქტერულ პერიოდს, რაც ძირითადად, დემოლარიზებული უჯრედების ნაგრიუმისა და კალციუმის არხების სულექციური ბლოკადით არის განპირობებული (სურათი 14-8). არხების დათრგუნვითი კლასიკურად მნიშვნელოვანი საშუალებები ადვილად უკავშირდებიან გააქტივებულ (ანუ, ფაზა 0-ის დროს) ან ინაქტივირებულ არხებს (ანუ, ფაზა 2-ის დროს), ხოლო მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ არხებს კი ისინი სუსტად, ან საერთოდ არ უკავშირდებიან. ამის გამო ანტიარითმული საშუალებები ელექტრულ აქტიუბობას თრგუნავენ სწრაფი ტაქიკარდიის (დროის მოცემულ ერთეულში მრავალი არხის



სურათი 14-8.

ნაგრიუმის არხებზე ანტიარითმული საშუალებების სელექციურად ღამთრგუნეული მოქმედების მექანიზმის დეტალურად აღწერას ნაწილზე წარმოდგენილია მოქმედების პოტენციალის აქტიუობის ციკლის პერიოდში არხების მოქმედების მოდრაობა წამლის გარეშე პირობებში: R (მოსვენების მდგომარეობა) → A (გააქტივებული მდგომარეობა) → I (არააქტიური მდგომარეობა). აღდგენა ხდება I → R გზის გავლით.

ნაგრიუმის არხების ღამთრგუნეული ანტიარითმული საშუალებები (D) უკავშირდებიან არხებში არსებულ თავიანთ რეცეპტორებს (რაც უკავშირდება იხრებით არის აღნიშნული) და წარმოქმნიან წამლის-არხის კომპლექსებს (რაც R-D, A-D და I-D-ით არის აღნიშნული). რეცეპტორისა და წამლის შეკავშირება არხის მდგომარეობაზეა დამოკიდებული. ნაგრიუმის არხების ბლოკატორების შესახებ არსებული მოსაზრებების თანახმად, მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი არხების რეცეპტორებიან შედარებით, პრეპარატები უფრო კარგად უკავშირდებიან აქტიურ და არააქტიურ მდგომარეობაში მყოფი არხების იგივე რეცეპტორებს. უფრო მეტი, I-D მდგომარეობის R-D მდგომარეობაზე აღდგენა გაიძლიერებული უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, ვიდრე I-ს R-მდე. ამის შედეგად, სწრაფი გააქტიურება (აქტიურ და არააქტიურ მდგომარეობაში მყოფი სწრაფი არხი) და მოსვენების პოტენციალის დეპოლარიზება (უფრო მეტი არხის I მდგომარეობაში ყოფნა) ხელს უწყობს არხების ბლოკადისა და არითმული უჯრედების სელექციურ ღამთრგუნვას.

გააქტივებისა და ინაქტივირების დროს, ან მოსვენების პოტენციალის მნიშვნელოვანი შემცირების შემთხვევაში (მოსვენების პერიოდში მრავალი არხის არააქტიურ მდგომარეობაში ყოფნის გამო). წამლის მოქმედების ამ გზის ხშირად უწოდებენ გამოყენებაზე დამოკიდებულს ან მდგომარეობაზე დამოკიდებულს, რაც იმას ნიშნავს, რომ პრეპარატების ღამთრგუნეული მოქმედება უფრო მეტად ამ არხებზე ვრცელდება, რომელია მოხმარებაც უფრო ხშირია, ან რომლებიც არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებიან. ჩვეულებრივ, ანტიარითმული საშუალებების ზეგავლენა ნორმალური უჯრედების არხების გააქტიურება-ინაქტივირების ციკლებზე სწრაფად წყდება, ციკლის მოსვენების ფაზაში წამლისაგან რეცეპტორების სწრაფად განთავისუფლების გამო (სურათი 14-8). ქრონიკულად დეპოლარიზებული მთლიანობის არხები (ანუ, -75 mV-ზე უფრო მეტად დაღებიანი მოსვენების პოტენციალის შემთხვევაში) ძალიან სწრაფად, ან საერთოდ არ ექვემდებარებიან ღამთრგუნეული მდგომარეობიდან აღდგენას (იხ. მარჯვენა პანელი, სურათი 14-4).

ნაგრიუმის ან კალციუმის არხების ღამთრგუნვის გამო, ამ წამლების უმრავლესობა ამცირებს ფაზა 4-ის მრუდის დახრის არანორმალური აგომპაგმიზმის მქონე უჯრედებში, რასაც მოჰყვება ნაგრიუმის (ან კალციუმის)/კალიუმის განვლადობის ფარდობის შემცირება, რის შედეგადაც ფაზა 4-ის პერიოდში ხდება მეტბრანის პოტენციალი სტაბილიზაცია კალციუმის წონასწორობის პოტენციალისკენ. გარდა ამისა, ზოგიერთ პრეპარატს ზღერბლის გაზრდის (უფრო დაღებიანისკენ გადახრის)

უნარიც გააჩნია. ბეგა-ადრენოლიკატორები, თრგუნავენ რა ნორეპინფრინის დაღებით ქრონიკოპულ ექსტრის, არაპირდაპირი გზით ამცირებენ ფაზა 4-ის დახრას.

გამტარებლობის კრიტიკული ღამთრგუნვით განპირობებული *reentry* არითმიების დროს, ანტიარითმული საშუალებების უმრავლესობა კიდევ უფრო აწილებს გამტარებლობას ქვემოთ მოყვანილი ერთი ან ორივე მექანიზმით: (1) ხელმისაწვდომი დაუთრგუნავი არხების რაოდენობის სტაბილური, სტაციონარული შემცირების გზით, რის შედეგადაც აგმნებადი ნაკადების დონე გაერცხლებსაიივის საჭირო დონისთან შედარებით გაიძლიერებული დაბალი ხდება (სურათი 14-4, მარჯვენა); და (2) ამ არხების აღდგენის პერიოდს გახანგრძლივებით, რომლებსაც ჯერ კიდევ შეუძლიათ მიაღწიონ მოსვენებულ, და შესაბამისად ხელმისაწვდომ, მდგომარეობას. ეს კი იწვევს ექსტრურ რეურატორული პერიოდის (სურათი 14-4, მარჯვენა) გაზრდას, რის გამოც ხელი ეშლება აღრეული ექსტრასისტოლების გაერცხვებას; შედეგად იმპულსები უფრო ნელა გარდება, რაც ორმხრივი ბლოკადის მსგეის წარმოადგენს.

ანტიარითმული საშუალებები ამ მექანიზმებით დეპოლარიზებულ უჯრედებს ელექტრულად მუქმარეს ხდიან და თრგუნავენ ექსტრურ აგომპაგმიზმსა და არანორმალურ გამტარებლობას, ხოლო გულის ნორმალური პოლარიზებული ნაწილების ელექტრულ აქტიუობაზე კი მინიმალურ გავლენას ახდენენ. თუმცა, დამის გაზრდასთან ერთად, ისინი იწვევენ ნორმალური ქსოვილის გამტარებლობის ღამთრგუნვასაც, რაც საბოლოო ჯამში წამლით განპირობებული არითმიების მიზეზად გვევლინება. უფრო მეტი, წამლის ის კონცენტრაცია, რომელიც მეურნალობის დახაწვისში თერაპიულად (ანტიარითმული) არის მისინეული, გარკვეულ პირობებში – გულისცემის აჩქარების (იზრდება ბლოკადის განვითარების შესაძლებლობა). აციდოზის (მუდკამეტა უმრავლესობით განპირობებული ბლოკის ნელი აღდგენა), ჰიპერკალემიისა თუ სიმეის დროს – შესაძლოა „პროარითმული“ (არითმიოგენურად) მოგვევლინოს.

სპეციფიკური ანტიარითმული საშუალებები

ანტიარითმული საშუალებების ყველაზე უარყოფით გავრცელებული კლასიფიკაცია პრეპარატების მოქმედების მექანიზმებს ეყრდნობა. ამ კლასიფიკაციის მსხველით ანტიარითმული საშუალებები ოთხ ჯგუფად არის წარმოდგენილი:

1. ჯგუფი I-ის მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს ნაგრიუმის არხების ღამთრგუნვაში. ქვეჯგუფებად წარმოდგენილია მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობისა (APD) და ნაგრიუმის არხების ღამთრგუნვის კინეტიკის მისელებით. ჯგუფი IA მოქმედების მექანიზმის მქონე პრეპარატები ახანგრძლივებენ APD-ს და ნაგრიუმის არხიდან დისოციაციის საშუალო კინეტიკა ახასიათებთ: ჯგუფი IB-ს წარმომადგენლები გულის ზოგიერთ ქსოვილში ამოკლებენ APD-ს და ნაგრიუმის არხიდან დისოციაციის სწრაფი კინეტიკა ახასიათებთ; ჯგუფი IC-ში გავრთიანებული პრეპარატები უმნიშვნელოდ მოქმედებენ APD-ზე და ნაგრიუმის არხიდან დისოციაციის ნელი კინეტიკა ახასიათებთ.

2. ჯგუფი 2-ს წარმომადგენლებს სამპათოლიზური მოქმედება ახასიათებთ. ისინი ამცირებენ გულის ბეგა-ადრენერგულ აქტიუობას.

ცხრილი 14-2. ანგარიშითული საშუალებების მოქმედება მეტებრანაზე

პრეპარატი	ნაგრიუმის არხების ბლოკადა		რეურაქტურული პერიოდი		კალციუმის არხების ბლოკადა	რითმის წამყვან აქტიულობაზე გეგაულენა	სიმპაოთ-ლიზური აქტიუობა
	ნორმალური უჯრული	დეპოლარიზებული უჯრული	ნორმალური უჯრული	დეპოლარიზებული უჯრული			
აღწილობი	0	0	0	0	+	0	+
ამიოდარიონი	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
ბრეგილიუმი	0	0	↑↑↑	↑↑↑	0	↑↓	++
ლილიგამეტი	0	0	0	0	+++	↓↓	0
ლიზოპირამიდი	+	+++	↑	↑↑	+	↓	0
დოფეტილიდი	0	0	↑	?	0	0	0
ესმოლოლი	0	+	0	NA ²	0	↓↓	+++
ფლეკაინიდი	+	+++	0	↑	0	↓↓	0
იბუტილიდი	0	0	↑	?	0	0	0
ლილოკაინი	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
მექსილეგინი	0	+++	0	↑↑	0	↓↓	0
მორიციზინი	+	++	↓	↓	0	↓↓	0
პროკაინამიდი	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
პროპაფენონი	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
პროპრანოლოლი	0	+	↓	↑↑	0	↓↓	+++
ქინიდი	+	++	↑	↑↑	0	↓↓	+
სოგალოლი	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++
ვერაპამიდი	0	+	0	↑	+++	↓↓	+

¹ კატეგორიზაციის განთავსების გამო, ბრეგილიუმმა შეხადლოა გამოიწვიოს რითმის წამყვანის სიჩქარის გარდაბნევა.

² მონაცემები არ მოგვეპოვება.

3. ჯგუფი 3 მოქმედება APD-ს გახანგრძლივებით ელანდე-ბა. ამ მოქმედების მქონე პრეპარატების უმრავლესობა თრ-გუნავს კალციუმის დაყენებული გამჭარბული ნაკადის სწრაფ კომპონენტს – IK_r-ს.

4. ჯგუფი 4-ის მოქმედება კალციუმის ნაკადის დათრგუნ-ვაში მდგომარეობს. ამ მექანიზმით ნელდება გამტარებლობა იმ უბნებში, სადაც მოქმედების პოტენციალის აღმოცენება კალ-ციუმზე დაბოკებული, მაგ, სინოატრიულ და ატრიოვენტრიკუ-ლურ კეანსებში.

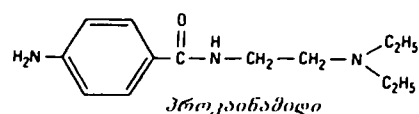
მოვიერთ პრეპარატი რამოდენიმე ჯგუფისათვის ღამაბა-სიათებელი მექანიზმით მოქმედებს, რაც მათ მეტებრანულ და ელექტროკარდიოგრაფულ (ეკგ) ეფექტებზეც აისახება (ცხრილები 14-2 და 14-3). მაგ, ამიოდარიონს ანგარიშითული სა-შუალებების ოთხივე ჯგუფის მოქმედება ახასიათებს. ჩვეუ-ლებრივ, პრეპარატების ამა თუ იმ ჯგუფისადმი მიკუთვნება მათი მოქმედების უპირატესი მექანიზმის მიხედვით ხდება. გარკვეული ანგარიშითული საშუალება, მაგ, აღწილობი და მაგ-ნიუმი, ამ სქემაში სრულად ვერ თავსდება, ამიტომ ისინი ცალკე განიხილება.

ნაგრიუმის არხების ბლოკატორები (ჯგუფი 1)

პროკაინამიდი (ქვეჯგუფი 1A)

მოქმედება გულზე

ნაგრიუმის არხების დათრგუნვის გამო, პროკაინამიდი იწვევს მოქმედების პოტენციალის შენელებას, აქვეითებს გამტარებლობას და ეკგ-ზე ახანგრძლივებს QRS-ს. იგი არასპეციფიკურად აბლოკირებს კალციუმის არხებს, რაც მო-ქმედების პოტენციალის გახანგრძლივებას განაპირობებს. ქინიდიდან (იხ. ქვემოთ) შედარებით, პროკაინამიდი გარკვეულ-წილად ნაკლებად ეფექტურია ექტოპური პეისმეკერის აქტიუ-ობის დათრგუნვის თვალსაზრისით, თუმცა დეპოლარიზებულ უჯრედებში ნაგრიუმის არხების დათრგუნვის უნარი მას უფრო მაღალი აქვს.



ცხრილი 14-3. ანტიარითმული საშუალებების კლინიკურ-ფარმაკოლოგიური თვისებები.

პრეპარატი	სინო-ატრიულ-ი კვანძის სინქრაზე მეტაველება	AV კვანძის რეფრაქტორულ პერიოდზე მეტაველება	PR ინტერვალი	QRS ხანგრძლივობა	QT ინტერვალი	არითმიის სამკურნალოდ გამოყენება		ნახევარ-დაშლის პერიოდი
						სუპრავენტრიკულური	ვენტრიკულური	
აღენოზინი	↓↑	↑↑↑	↑↑↑	0	0	++++	?	<10 წმ
ამიოდარიონი	↓↓↓	↑	სხვადასხვა	↑	↑↑↑↑	+++	+++	(კვირები)
ბრეტილიუმი	↑↓2	↑↓2	0	0	0	0	+	
დილტაზემი	↑↓	↑↑	↑	0	0	+++	-	4-8 სთ
დიმორფინი	↑↓1,3	↑↓3	↑↓3	↑↑	↑↑	+	+++	7-8 სთ
დოფეტილიდი	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	არ გამოიყ.	7 სთ
ესმოლოლი	↓↓	↑↑	↓↓	0	0	+	+	10 წთ
ფლეკანიდი	არ აქვს, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	++	++++	20 სთ
იბუტილიდი	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	?	6 სთ
ლიდოკაინი	არა აქვს	არა აქვს	0	0	0	არ გამოიყ.	+++	1-2 სთ
მექსილეტისი	არა აქვს	არა აქვს	0	0	0	არ გამოიყ.	+++	12 სთ
მორცინი	არა აქვს	არა აქვს	↑	↑↑	0	არ გამოიყ.	+++	2-6 სთ
პროკაინამიდი	↓1	↑↓3	↑↓3	↑↑	↑↑	+	+++	3-4 სთ
პროპაფენონი	0, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++	5-7 სთ
პროპრანოლოლი	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	5 სთ
ქინიდი	↑↓1,3	↑↓3	↑↓3	↑↑	↑↑	+	+++	6 სთ
სოტალოლი	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	7 სთ
ვერაპამიდი	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+++	-	7 სთ

¹ შეიძლება დათრგუნოს დაავადებული სინუსური კვანძი.

² ენდოკერული ნორადრენალინის განთავსების შემდეგ ხაჭუთის სტიმულირება, შემდგომი დათრგუნვით.

³ ანტიეპილეფტიკური ეფექტი და პირდაპირი დამთრგუნველი მოქმედება.

⁴ განსაკუთრებით ეფექტური პარკის-პარკის ხანგრძლივობის.

⁵ შესაძლოა ეფექტური იყოს დიფტერის განპირობებული წინაგულვანი არითმიების.

⁶ აქტიური მეტაბოლიტების ნახევარდაშლის პერიოდი გაცილებით ხანგრძლივია.

პროკაინამიდი პირდაპირ მოქმედებს სინოატრიულ და ატრიოვენტრიკულურ კვანძებზე და თრგუნავს მათ. ეს ეფექტი მცირედ არის დაბალანსებული ცლომილი ნერვის პრეპარატით განპირობებული ბლოკადით.

ექსტრაკარდიული მოქმედება

პროკაინამიდს განვლილ კატორული თვისება ახასიათებს, რის გამოც ამცირებს სისხლძარღვთა რეზისტენტობას და აქვეითებს არტერიულ წნევას. განსაკუთრებით ინტრავენურად გამოყენებისას. თერაპიულ კონცენტრაციაში პერიფერიულ წინააღმდეგობაზე პროკაინამიდის გავლენა, ქინიდინთან შედარებით, ნაკლებად არის გამოხატული. პროკაინამიდით განპირობებული ჰიპოტენზია წვეულებრივ დაკავშირებულია ან პროკაინამიდის ძლიერ სწრაფ ინჰიბიციასთან, ან მარცხენა პარკის დისფუნქციის არსებობასთან.

გოქსიკურობა

პარლიუმი

პროკაინამიდის კარდიოტოქსიკურ ეფექტებს ეკუთვნის მოქმედების პოტენციალის გადაჭარბებული გახანგრძლივება.

QT ინტერვალის გახანგრძლივება *Torsade de pointes* გიჟის არითმია და სინკოპე. შესაძლოა აღივილი პქონდეს აგრევიუ გამოვარდლობის ძლიერ შეცელებას. პრეპარატის გამოყენებასთან ახლავს ახალი არითმიის განვითარების რისკი.

მექსტრაპარლიუმი

პროკაინამიდის ხანგრძლივი გამოყენების ეფექტზე სახიფათო გვერდითი ეფექტია წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომი, რაც ხშირად ართრალგიითა და ართრიტით ვლინდება. ზოგიერთ პაციენტში სინდრომი პლევრიტის, პერიკარდიტის, ან ფილგეების პარენქიმული დაავადების სახითაც შესაძლოა გამოვლინდეს. პროკაინამიდი იმპიდად იწვევს «თირკმლისმებრ მგლურას». ხანგრძლივი მკურნალობისას თირკმლის ეფექტა პაციენტს უვითარდება სეროლოგიური დარღვევები (მაგ. ანტინუკლეური ანტისხეულების ტიტრის მომატება), რაც სიმპტომების არარსებობის შემთხვევაში მკურნალობის შეწყვეტის აუცილებლობას არ წარმოადგენს. წითელი მგლურას მსგავსი შეცევა სიმპტომები პროკაინამიდით ხანგრძლივად ნამკურნალე პაციენტთა დაახლოებით ერთ მესამედს აღენიშნება.

სხვა გვერდითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია გულისრევა და უფარაითი (შემთხვევითა დაახლოებით 10%-ში); გაბონიყარი, სხეულის გემპერაგურის მომატება, პეპატი (1-5%) და აგრანულოციტოზი (დაახლოებით 0.2%).

ფარმაკოინეგია და დოზირება

პროკაინამიდი კარგად შეიწოვება ორალურად მიღების დროს, უსაფრთხოა აგრეთვე მისი ორგანიზმში შეყვანა ინტრავენურად და კუნიებში. პროკაინამიდის მეტაბოლიტის (N-აცეტილპროკაინამიდის, NAPA) ჯგუფი 3-ის ანტიარითმული აქტიუბა ახასიათებს. პროკაინამიდით მკურნალობის დროს NAPA-ს ჭარბად ღაგროვება იწვევს *torsade de pointes*-ის გიპის არითმიას, განსაკუთრებით კი თირკმელების უკმარისობის დროს. ზოგიერთი ორგანიზმში პროკაინამიდი სწრაფად აცეტილირდება, რის გამოც NAPA დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება. ასეთ პაციენტებში წითელი მგლურას მსგავსი შექცევადი სინდრომი შედარებით იშვიათად ვითარდება.

პროკაინამიდის ელიმინაცია ლეილისმიერი მეტაბოლიზმით (NAPA-მდე) და თირკმლისმიერი ექსკრეციით მიმდინარეობს. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი მხოლოდ 3-4 საათია, რაც აუცილებელს ხდის მის მრავალჯერად მიღებას, ან მისი ნელი-გამოყოფის ფარმაცევტული ფორმების გამოყენებას (რაც ჩვეულებრივ ხდება). NAPA თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება. ამრიგად, თირკმელების უკმარისობის დროს პროკაინამიდის დოზა უნდა შეუმცირდეს. გულის უკმარისობით განპირობებული განაწილების მოცულობისა და თირკმლისმიერი ექსკრეციის დაქვეითება ასევე საჭიროებს დოზის შემცირებას. პროკაინამიდთან შედარებით, NAPA-ს ნახევარდაშლის პერიოდი გაცილებით ხანგრძლივია, ამიტომ მისი ღაგროვება უფრო ნელა მიმდინარეობს. ამრიგად, პროკაინამიდით მკურნალობისას აუცილებელია როგორც პროკაინამიდის, ისე NAPA-ს პალმამი კონცენტრაციის მონიტორინგი, განსაკუთრებით სისხლის მიმოქცევის ან თირკმელების ფუნქციის დარღვევის შემთხვევებში.

პროკაინამიდის ეფექტის სწრაფად მისაღებად დასაშვებია პრეპარატის 12 მგ/კგ-მდე დარგვითი დოზის ინტრავენურად შეყვანა, სიხშირით 0.3 მგ/კგ/წთ, ან უფრო ნელა. დარგვითი დოზის შემდეგ მკურნალობა გრძელდება შემანარჩუნებელი დოზით 2-5 მგ/წთ, პალმამი კონცენტრაციის კონტროლით. პროკაინამიდის საჭმლის მოსნელებელ გრატებზე ან გულზე გოქსიკურობის რისკი იმაგებს, როდესაც პალმამი თვითონ პრეპარატის კონცენტრაცია აღემატება 8 მგ/მლ-ს, ან მისი მეტაბოლიტის NAPA-ს კონცენტრაცია შეგია 20 მგ/მლ-ზე.

პარკუტოვანი არითმიების კონტროლისათვის ჩვეულებრივ, საჭირო ხდება პროკაინამიდის 2-5 გ/დღეში გოგალური დოზის გამოყენება. პროკაინამიდი დოზირების ნაკლები სიხშირით ენიშნებათ იმ იშვიათ პაციენტებს, რომლებსაც გაზრდილი აქვთ NAPA-ს ღაგროვების უნარი, აგრეთვე მათ, ვისაც თირკმელების დაავადების გამო დაქვეითებულია აქვთ პროკაინამიდის ელიმინაციის უნარი.

თერაპიული გამოყენება

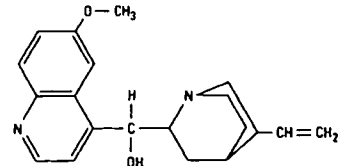
პროკაინამიდი ეფექტურია უმრავლესი წინაგულოვანი და პარკუტოვანი არითმიების დროს, თუმცა, ხშირი დოზირების საჭიროებისა და წითელი მგლურას მსგავსი ეფექტების ხშირი გამოვლენის გამო, მრავალი კლინიკისტი თავს იკავებს მისი გამოყენებისაგან. უმრავლესი კლინიკების კარდიოლოგურ განყოფილებებში პროკაინამიდი ითვლება მთავარ დოზის მწვავე ინფარქტით განპირობებული მღვრადი პარკუტოვანი არითმიის სამკურნალო მეორე რიგის პრეპარატად (ლიდოკაინის შემდეგ).

ქიმიური (ქიმიკატური 1A)

მოქმედება გულზე

ქინილის პროკაინამიდის მსგავსი მოქმედება ახასიათებს: ირგუნავს რა ნაგრიუმის არხებს, ანელებს მოქმედების პოტენციალის აღმასვლასა და გამგარებლობას, ეკგ-ზე კი ზრდის QRS-

ის ხანგრძლივობას. კალიუმის არხების არასპეციფიკური ბლოკირების გამო, ქინილის ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციალს. გულზე ანტიმუცკარინული გავლენა ქინილის, პროკაინამიდთან შედარებით, უფრო მეტად აქვს გამოხატული. ქინილის კარდიოგოქსიკურ ეფექტებს ეკვთვნის QT ინტერვალის ძლიერი გახანგრძლივება და *torsade de pointes* გიპის არითმია. ქინილის გოქსიკური კონცენტრაცია იწვევს ნაგრიუმის არხების ჭარბად დათრგუნვასა და გულშიდა გამგარებლობის შენელებას.



ქინილინი

ექსტრაკარდიული მოქმედება

პაციენტთა ერთ მესამეს ან ნახევარს აღენიშნება კუჭ-ნაწლავის მხრივ გართულებები, რაც ფაღარათის, გულისრევისა და ლებინების სახით ელინდება. ქინილის გოქსიკური კონცენტრაციის დროს შეიძლება განვითარდეს სინდრომი (ცინქონიზმი), რომელსაც ახასიათებს თავის გაცივლი, თავბრუსხვევითა და კურებში მუილი. იშვიათად აღინიშნება იდიოსინკრბული ან იმუნოლოგიური რეაქციები თრომბოციტოპენიის, პე-ატიგის, ანგიონევროზული შეშუპების და ცხელების წათვლით.

ფარმაკოინეგია

ორალურად მიღებული ქინილინი კარგად შეიწოვება, პლამამი უკავშირდება ალბუმინსა და ალფა-მკავა გლიკოპროტეინს, ელიმინირდება მეტწილად ლეილისმიერი მეტაბოლიზმით. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 6-8 სთ-ია. ქინილინი, ჩვეულებრივ ორალურად მიიღება, აქტიური სუბსტანციის ნელა გამანთავისუფლებელი გაბლექების სახით (მაგ., გლუკონატის მარილის).

თერაპიული გამოყენება

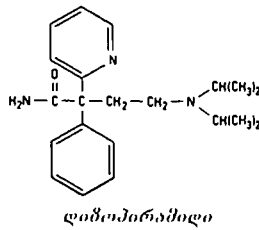
წინაგულების თრთოლვის/ციმციმის დროს სორმალური სინუსური რითმის შესანარჩუნებლად ქინილინი მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში გამოიყენება. კარდიული და ექსტრაკარდიული გვერდითი ეფექტების გამო, მისი გამოყენება მკერად არის შეზღუდული ჯანმრთელი (მაგრამ არითმული) გულის მქონე პაციენტებში. რანდომიზებული, კონტროლირებული კვლევების მიხედვით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ქინილინით ნამკურნალევი პაციენტები ორჯერ მეტად ინარჩუნებენ სინუსურ რითმს, თუმცა ქინილინით მკურნალობის ფონზე სიკვდილის რისკი ორჯერ ან სამჯერ იზრდება. ქინილინი იშვიათად გამოიყენება პარკუტოვანი გაციკარდიის სამკურნალოდ. ქინილინი ქინაქინის ოპტიკურ იზომერია და იგი ზოგჯერ მწვავე, მძიმე მალარიის სამკურნალოდ ინიშნება ინტრავენურად (იხ. თავი 53).

ლიზოპირამიდი (ქიმიკატური 1A)

მოქმედება გულზე

ლიზოპირამიდის ეფექტები ძალიან ჰგავს პროკაინამიდისა და ქინილის ეფექტებს. ანტიმუცკარინული მოქმედება გულზე მას ქინილინზე კიდევ უფრო მეტად აქვს გამოხატული, ამიტომ

წინაგულების თრიაოლვის ან ციმციმის დიზოპირამიდით მკურნალობის დროს აუცილებელია აგრეთვე კრუკლური გამგარელობის შეძენილი რთმელმე საშუალების გამოყენება.



გოქსიკურობა

პარლიული

დიზოპირამიდის გოქსიკური კონცენტრაცია ხელს უწყობს ყველა იმ ელექტროფიზიოლოგიური დარღვევის განვითარებას, რაც განხილული იყო ქინიდის შემთხვევაში. უარყოფითი ინოტროპული ეფექტის გამო, დიზოპირამიდი შესაძლოა გამოიწვიოს გულის უკმარისობა *de novo*, ან იმ პაციენტებში, ვისაც უკვე აღენიშნებოდა მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის დათრგუნვა. ამ ეფექტის გამო, აშშ-ში დიზოპირამიდი არ ითვლება პირველი რიგის ანტიარითმულ საშუალებად. დაუშვებელია მისი გამოყენება გულის უკმარისობის დროს.

მქსტრაპარლიული

დიზოპირამიდის ძირითადი სიმპტომური გვერდითი ეფექტების მიმეზად აგროპინის მაგვარი მოქმედება გვევლინება: მარდის შეკავება (რაც უფრო ხშირად, მაგრამ არა აუცილებლად, პროსტაგის ჰიპერლაბიის მქონე პაციენტებში გვხვდება), პრის სიმშრალე, მხედველობის დაბინდვა, კაბზობა და გლაუკომის მძიმდინარეობის გაუარესება. ამ ეფექტების გამოვლენისას შესაძლოა საჭირო გახდეს პრეპარატის მიღების შეწყვეტა.

უარმაკოკინეტიკა და ღობირება

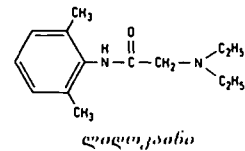
აშშ-ში, დიზოპირამიდი მხოლოდ ორალური ფორმით არის ხელმისაწვდომი. დიზოპირამიდის ჩვეული ორალური ღობაა 150 მგ სამჯერ დღეში, თუმცა გამოიყენება აგრეთვე 1 გ/დღეში. თირკმელების ფუნქციის დარღვევის შემთხვევაში ღობა უნდა შემცირდეს. გულის უკმარისობის ხელის შემწყობი თვისების გამო, პრეპარატის დარგებითი ღობით გამოიყენება რეკომენდებული არ არის.

თერაპიული გამოყენება

მიუხედავად იმისა, რომ დიზოპირამიდი ეფექტურია მრავალი სუპრავენტრიკულური არითმიის დროს, აშშ-ში მისი გამოყენების ჩვენება მხოლოდ პარკუჭოვანი არითმიით შემოიფარგლება.

ლილოკაინი (ქვეჯგუში 1B)

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტიან ასოცირებული არითმიების შემთხვევაში ლილოკაინის გოქსიკურობის დაბალი ხის-შირე და ეფექტურობის მაღალი ხარისხი ახასიათებს. იგი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება.



მოქმედება გულზე

ლილოკაინი იწვევს როგორც აქტიურ, ასევე არააქტიურ მღვთმარობაში მყოფი სწრაფი კინეტიკის მქონე ნაგრიუმის არხების დათრგუნვას (ხერათი 14-9); წინაგულების უჯრედებისაგან განსხვავებით, იგი უფრო მნიშვნელოვნად თრგუნავს ხანგრძლივი მოქმედების პოტენციალის მქონე უჯრედების, მაგ. პურკინისა და პარკუჭოვანი უჯრედების, ინაქტიურებულ არხებს. ნორმალური მოხვეწების პოტენციალის დროს სწრაფი კინეტიკა ხელს უწყობს მოქმედების პოტენციალებს შორის ბლოკადის აღდგენას და არ მოქმედებს გამგარებლობაზე. ინაქტიურების გაზრდა და ბმის შეწყვეტის ნელი კინეტიკა იწვევს დეპოლარიზებულ უჯრედების გამგარებლობის ხელექციურ დათრგუნვას.

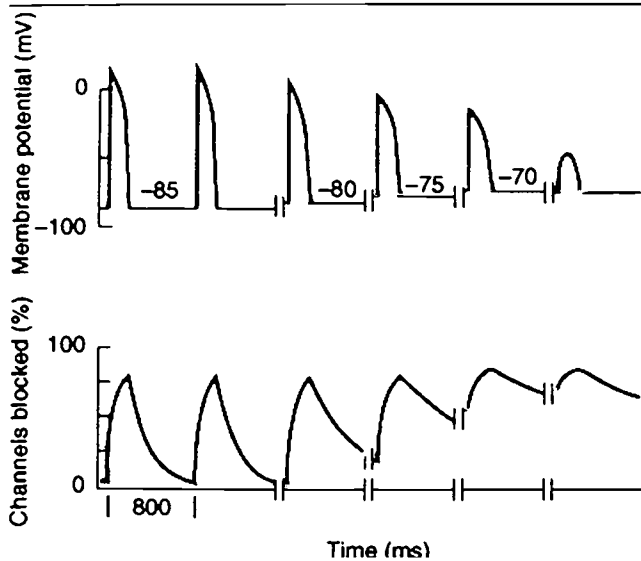
გოქსიკურობა

გული

ამჟამად გამოყენებულ ნაგრიუმის არხების ბლოკატორებს შორის ლილოკაინს ყველაზე ნაკლებად ახასიათებს კარდიოტოქსიკურობა. ლილოკაინის გამოყენების დროს იშვიათია ისეთი პროდრომული ეფექტები, როგორიცაა სინოატრიული კვანძის განერება, დარღვეული გამგარებლობის გაუარესება და პარკუჭოვანი არითმიები. ლილოკაინის ღობა ღობებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ჰიპოტონია, განსაკუთრებით გულის უკმარისობის ფონზე, რის ნაწილობრივ მიზეზადაც მიოკარდიუმის კუმშვადობის დათრგუნვა გვევლინება.

მქსტრაპარლიული

სხვა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მგავსად, ლილოკაინის გვერდითი ეფექტებიდან ყველაზე ხშირია ნევროლოგიური გართულებები: პრესიუმიები, გრემორი, ცენტრალური წარმოშობის გულისრევა, თავბრუსხვევა, სქნის დარღვევა, მეტეველების მოშლა და კრუნხვები. ეს გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირად ხანდაზმულებსა და მათდამი განწყობილ პაციენტებში გვხვდება, ან ძალიან სწრაფი ინტრავენური ბოლუსინექციის შემთხვევაში. ეფექტები ღობა-ღამოკიდებულია და ჩვეულებრივ ხანმოკლე; კრუნხვების დროს რეკომენდებულია დიაზეპამის ინტრავენური ინექცია. ზოგადად, ლილოკაინი კარგი ამგანობით ხასიათდება, თუ პლაგამში მისი კონცენტრაცია არ აღემატება 9 მგ/მლ.



სურათი 14-9.

ლიდოკაინის მიერ ნაგრიუმის არხების დათრგუნვითა და ალდგენით განპირობებული მემბრანის მოსვენების პოტენციალის ცვლილების კომპიუტერული სიმულირება. ზედა ჩანაწერი: პარკუჭის კუნთის უჯრედის მოქმედების პოტენციალები. ქვედა ჩანაწერი: მედიკამენტის მიერ დათრგუნული არხების პროცენტული რაოდენობა. რადგან მემბრანის დეპოლარიზაცია ხდება -80 , -75 და -70 mV-ზე, ამიტომ მოცემულია ამ პერიოდის 800 მილიწამიანი სეგმენტი. დროის დანარჩენი მონაკვეთი ნაჩვენებია ჩანაწერის შეწყვეტის ნიშნებით. მარცხნივ: სორმალური მოსვენების პოტენციალის დროს -85 mV, თითოეული მოქმედების პოტენციალის განმავლობაში პრეპარატი უერთდება როგორც ღია (აქტივირებულ) ისე ინაქტივირებულ არხებს, მაგრამ დიასტოლის პერიოდში ბლოკადა სწრაფად წყდება. რადგან მოსვენების მდგომარეობის დროს, როდესაც პოტენციალი -85 mV-მდე ქვეითდება, ლიდოკაინის მიმართ რეცეპტორის აფისურება ძალიან დაბალია: შუაში: შეგაბოლური დაზიანება, მაგ., კორონარული არტერიის ოკლუზიის შედეგად განვითარებული იშემია, დროთა განმავლობაში იწყებს თანდათანობით დეპოლარიზებას. შემდგომში, უფრო დეპოლარიზებული პოტენციალებიდან წარმოქმნილი მოქმედების პოტენციალების დროს იზრდება დათრგუნული არხების ფრაქცია, რადგან ნაკლებად უარყოფითი პოტენციალის პირობებში ინაქტივირებულ მდგომარეობაში უფრო მეტი არხი რჩება (სურათი 14-4, მარცხენა), უფრო ნაკლებად უარყოფითი მოსვენების პოტენციალის პირობებში კი დიასტოლის პერიოდში დათრგუნვის მოხსნისათვის საჭირო დროის მუდმივად (სურათი 14-4, მარჯვენა) სწრაფად იზრდება: მარჯვნივ: ამ ქსოვილში ლიდოკაინის მნიშვნელოვანი შეკავშირების გამო, ადგილი აქვს გამგარებლობის ბლოკადასა და ავზნებალობის დათრგუნვას, რაც იმას ნიშნავს, რომ დაზიანებული (დეპოლარიზებული) ქსოვილის ხელეჩქიურად დათრგუნება.

განმავლობაში. პლაზმაში ლიდოკაინის თერაპიული კონცენტრაციის (2-6 მკგ/მლ) მისაღწევად, მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს შემანარჩუნებელი ინფუზიით, სინქარით 2-4 მგ/წთ. ინფუზიის სინქარის დასადგენად ძალზე მნიშვნელოვანია პლაზმაში ლიდოკაინის დონის განსაზღვრა. მთავარი ინფარქტის ან სხვა მწვავე დაავადების დროს საჭიროა (და კარგი ამგანობით ხასიათდება) უფრო მაღალი კონცენტრაციის მისაღწევა, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს პლაზმაში მწვავე ფაზის რეაქტული ცილის, ალბუმი-გეა გლიკოპროტეინის მომატებით, რომელიც ლიდოკაინთან შეკავშირების გამო, ამცირებს პრეპარატის თავისუფალ ფრაქციას, რომელიც პასუხისმგებელია ფარმაკოლოგიური ეფექტების განხორციელებაში.

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში დაქვეითებულია, როგორც ლიდოკაინის განაწილების მოცულობა, ასევე კლირენსი, ამიტომ ასეთ შემთხვევაში აუცილებელია, როგორც დამკვირთავე, ასევე შემანარჩუნებელი დოზის შემცირება. რადგან ამ ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების ცვლილებებს შორის დამკვირვებელი ბალანსი, ამიტომ ნახევარდაშლის პერიოდი შესაძლოა იმდენად არც კი გაიზარდოს, რამდენადაც ამას მხოლოდ კლირენსის ცვლილების შემთხვევაში ეხედებით. ღვიძლის დაავადების დროს კლირენსი მკვეთრად შემცირებულია, განაწილების მოცულობა კი ხშირად გაზრდილი; ასეთ შემთხვევაში ნახევარდაშლის პერიოდი შეიძლება სამჯერ, ან უფრო მეტად, გაიზარდოს. ღვიძლის დაავადების ფონზე შემანარჩუნებული დოზა უნდა გაიზარდოს, დამკვირთავე დოზა კი შესაძლოა იგივე დარჩეს. პლაზმაში სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების დრო ნახევარდაშლის პერიოდზე დამოკიდებულია. აბრეგად, მაშინ, როდესაც ნორმალურ ან გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში მუდმივი კონცენტრაციის მისაღწევად საჭიროა 8-10 საათი, ღვიძლის დაავადებების ფონზე ეს პერიოდი შესაძლოა 24-36 საათამდე გახანგრძლივდეს. სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც იწყებენ ღვიძლის სისხლძარღვრებას შემკვრებას (მაგ., პროპრანოლოლი, ციმბალონი), ლიდოკაინის კლირენსსაც აქვეითებენ, ამიტომ, გოქსიკელობის თავიდან აცილების მიზნით, აუცილებელია ინფუზიის სინქარის შემცირება. თუ ინფუზიის ხანგრძლივობა 24 საათს აღემატება, მაშინ კლირენსის დაქვეითებას და პლაზმაში კონცენტრაციის მომატებას აქვს ადგილი. თირკმელების ფუნქციის დარღვევა ლიდოკაინის ელემინაციას მნიშვნელოვნად არ ცვლის.

თერაპიული გამოყენება

კლინიკების მწვავე იშემიის განყოფილებაში ლიდოკაინი კარდიოვერსიის შემდგომი პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის სამკურნალო და პარკუჭების ფიბრილაციის პრევენციის არჩევის პრეპარატია. თუმცა, სავარაუდოდ, მწვავე იშემიის დროს ლიდოკაინის რეგისტული, პროფილაქტიკური გამოყენება ზრდის ასისტოლის სისხშირესა და სიკვდილიანობას, ამიტომ მისი გამოყენება მკურნალობის სტანდარტს არ წარმოადგენს. ექიმთა უმრავლესობა ლიდოკაინის ინტრავენურად მხოლოდ არითმიის დროს იყენებს.

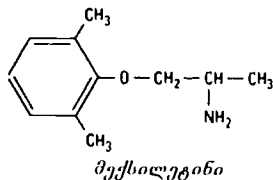
მექსილეგინი (ქვეჯგუში 1B)

მექსილეგინი ლიდოკაინის მსგავსი ორალური პრეპარატია. მისი ელექტროფიზიოლოგიური და ანგარიშითული მოქმედებები ჰგავს ლიდოკაინისას. (კრენსხეის საწინააღმდეგო საშუალებებს, ფენიგონისა [იხ. თავი 24], მსგავსი ელექტროფიზიოლოგიური ეფექტები ახასიათებს, ამიტომ იგი ანგარიშითულად გამოიყენებოდა.) მექსილეგინი პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალოდ ინიშნება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 8-20 საათია და მისი მძლავრ დღეში ორჯერ ან სამჯერ არის შესაძლებელი. მექსილეგინის ჩვეული სადღეღამისო დოზაა 600-

ფარმაკოკინეტიკა და ღებრება

ძლიერი ღვიძლისმიერი პრესისტემური მეტაბოლიზმის გამო, ორალურად მიღებისას ლიდოკაინის მხოლოდ 3% ხვდება პლაზმაში, ამიტომ იგი მხოლოდ პარენტერულად გამოიყენება. ლიდოკაინის ნახევარდაშლის პერიოდი 1-2 სათ-ია. ზრდასრულ ადამიანებში ლიდოკაინის დამკვირთავე დოზა 150-200 მგ-ია, რომელსაც ერთჯერადი ინფუზიის ან ნელი ბოლუსების თანამდევრობის სახით შეჰყავთ ორგანიზმში 15 წუთის

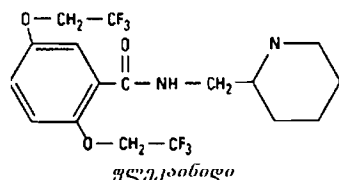
1200 მკ/დლ. დოზადასოცდებული გვერდითი ეფექტები ხშირად თერაპიული დოზებით მკურნალობის დროსაც ელვინდება და მათი უმრავლესობა ნეკროლოგიური ხასიათისაა – გრემორი, მხედველობის დაბინდვა და ლეიარგია; ხშირია აგრეთვე გულისრევა.



ანტიარითმული მოქმედების გარდა მექსილეგინს მნიშვნელოვანი ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტიც ახასიათებს. განსაკუთრებით დაბეჭური ნეიროპათიით ან ნერვის დაზიანებით განპირობებული ქრონიკული ტკივილის შემთხვევაში. მექსილეგინის ჩვეული სადღეღამისო დოზაა 450-750 მკ ორალურად მისაღებად. მექსილეგინის გამოყენება ტკივილების მოსახსნელად ნებადართული არ არის.

ფლეკაინიდი (ჰეპეგუმი 1C)

ფლეკაინიდი ნაგრიუმისა და ნელი კინეგისის მქონე კალიუმის არხების ძლიერი ბლოკატორია. (ალსინიშნავია, რომ მიუხედავად იმისა, რომ პრეპარატი თრგუნავს კალიუმის ზოგადი არხის, იგი არ იწვევს მოქმედების პოტენციალისა და QT ინტერვალის გაზანგრძლივებას.) ფლეკაინიდი ანტიმუსკარინული მოქმედება არ ახასიათებს. ჩვეულებრივ, ფლეკაინიდი გამოიყენება სუპრავენტრიკულური არითმიის სამკურნალოდ. იმ პაციენტებში, რომლებსაც სხვა თერაპიების დეკლარაციით უკვე ჯანმრთელობა აღუდგენია.



ფლეკაინიდი განსაკუთრებით ეფექტურად თრგუნავს პარკუჭოვან ნაადრევ შეკუმშვებს. თუმცა, გაღატანილი მსოკარდის ინფარქტის შემდგომი პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის დროს, პარკუჭოვანი ექტოპიის არსებობის შემთხვევაში, პრეპარატის თერაპიულმა დოზამაც კი შეიძლება გამოიწვიოს არითმიის ძლიერი გამოწვევა. ეს ფაქტი გულის არითმიების დათრგუნვის კლასიკური (CAST) იქნა დადგენილი, რომელიც ნაადრევად შეწყდა იმის გამო, რომ ფლეკაინიდი და ანტიარითმული საშუალებების ჯგუფი 1C-ს წარმომადგენლების გამოყენებისას სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ორნახევარჯერ გაიზარდა. ფლეკაინიდი კარგად შეიწოვება და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 20 სთ-ია. მისი ელიმინაცია ლეიქსიმური მეტაბოლიზმითა და თირკმლისმიერი ექსკრეციით მიმდინარეობს. ფლეკაინიდის ჩვეული დოზაა 100-200 მკ ორჯერ დღეში.

პროპაფენონი (ჰეპეგუმი 1C)

პროპაფენონი სტრუქტურულად პროპრანოლოლის მსგავსია და სუსტი ბეტა-ადრენოგლოკატორული აქტივობით ხასიათდება. მისი მოქმედების სპექტრი ქინინის მსგავსია, ნაგრიუმის არხების დათრგუნვის კინეტიკა კი – ფლეკაინიდის. პროპაფენონი ლეიქსიმურ მეტაბოლიზმდება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი საშუალოდ 5-7 სთ-ია. პროპაფენონის ჩვეული სა-

დღეღამისო დოზაა 450-900 მკ, დაყოფილი სამ მიღებაზე. პროპაფენონი ძირითადად სუპრავენტრიკულური არითმიების დროს გამოიყენება. პრეპარატის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია ლაიქსიმის გემო და ყაბზობა; პროპაფენონმა შესაძლოა გამოიწვიოს არითმიის გამოწვევა.

მორისინი (ჰეპეგუმი 1C)

პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალო პრეპარატი მორისინი უნოთიამინის ნაწარმია. იგი ნაგრიუმის არხების ძლიერი ბლოკატორია, რომელიც მოქმედების პოტენციალს არ ახანგრძლივებს.

მორისინის მრავალი მეტაბოლიტი გაიხსნა, რომელთაგანსა დათრგუნვის ზოგადი ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე აქტიური ნაერთია. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია თავბრუსხვევა და გულისრევა. ნაგრიუმის არხების სხვა ძლიერი ბლოკატორების მსგავსად, მასაც შეუძლია არითმიების გამოწვევა. მორისინის ჩვეული ორალური დოზაა 200-300 მკ სამჯერ დღეში.

ბეტა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორები (კლასი 2)

მოქმედება გულზე

პროპრანოლოლსა და მის მსგავს პრეპარატებს ანტიარითმული მოქმედება ახასიათებს, რაც ძირითადად ბეტა-ადრენორეცეპტორების დათრგუნვისა და უჯრედის შემზარანაზე პირდაპირ ზეგავლენასთან არის დაკავშირებული. როგორც განხილული იყო თავში 10, ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელი სელექციური გულის ბეტა რეცეპტორების მიმართ. ზოგ მათგანს მინიგანის სიმპატიომიმეტიკური აქტივობა ახასიათებს. ზოგიერთი პირდაპირ მოქმედებს შემზარანაზე, ზოგი კი გულის მოქმედების პოტენციალს ახანგრძლივებს. ბოლომდე ცნობილი არ არის, თუ ბეტა-ადრენოგლოკატორების ანტიარითმული ეფექტები რა როლს ასრულებს მათი ბეტა-ადრენორეცეპტორების დათრგუნვის უნარი და შემზარანაზე უშუალო ზემოქმედება. პაციენტების ამგვანობა ბეტა-ბლოკატორების მიმართ საკმაოდ კარგია. ნაგრიუმის არხების ბლოკატორებთან შედარებით, ბეტა-ბლოკატორებს პარკუჭოვანი ექტოპური ლეიქსიმოზაციების დათრგუნვის გათვლით დაბალი უნარი ახასიათებს, თუმცა არსებობს მტკიცებულება, რომ ისინი იწვევენ მორეცეპტორული ინფარქტისა და უეცარი სიკვდილის პრევენციას მსოკარდის მსგავს ინფარქტის შემდგომ პერიოდში (იხ. თავი 10).

ესმოლოლი ხანმოკლე მოქმედების ბეტა ბლოკატორია, რომელიც ძირითადად ინტრაოპერაციული და სხვა მწვავე არითმიების დროს გამოიყენება. დამატებითი ინფორმაციისათვის იხ. თავი 10.

არასელექციური ბეტა-ბლოკატორი სოტალოლი იწვევს მოქმედების პოტენციალის გაზანგრძლივებას (კლასი 3 მოქმედება).

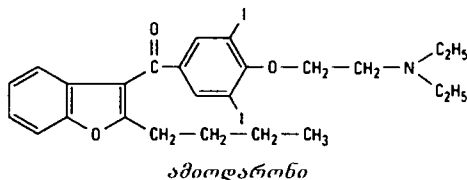
ანტიარითმული საშუალებები, რომლებიც ახანგრძლივებენ ეფექტურ რეპრაქტერულ პერიოდს მოქმედების პოტენციალის ბახანგრძლივების გზით (ჯგუფი 3)

ეს პრეპარატები ახანგრძლივებენ მოქმედების პოტენციალს, იწვევენ რა გულის კუნთის კალსების არხების დათრგუნვას. ან შემომაყალი ნაკადის გაძლიერებას, მაგ. ნაგრიუმის არხებში. ამ ჯგუფის წარმომადგენლებით განპირობებულ მოქმედებას

პოტენციალის გახანგრძლივებას ხშირად თან ახლავს ისეთი არასასურველი მოვლენა, როგორიცაა შებრუნებული „ღამოკიდებულია გამოყენებაზე“ გულისცემის მაღალი სიხშირის დროს მოქმედების პოტენციალი ნაკლებად ხანგრძლივდება (როდესაც ეს სასურველია), ხოლო დაბალი სიხშირის დროს კი ძალიან ხანგრძლივდება და იმრდება *torsade de pointes* განვითარების რისკი.

ამიოლარონი

ამ-ში ამიოლარონი დაშვებულია, როგორც რთული პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალო საშუალება, თუმცა იგი ძალიან ეფექტურია სუპრავენტრიკულური არითმიების დროსაც, როგორცაა მოცემულ ანოთიზაცია. იგი გამოიყენება როგორც ორალურად, ასევე ინტრავენოზურად. ამიოლარონს ახასიათებს გულზე მოქმედების ფართო სპექტრი, უჩვეულო ფარმაკოკინეტიკა და მნიშვნელოვანი ექსტრაკარდიული გვერდითი ეფექტები.



მოქმედება გულზე

ამიოლარონი თრგუნავს I_{Kr} -ს, რის შედეგადაც შეეშობა ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციალს (და QT ინტერვალს ეკგ-ზე). ქრონიკული გამოყენებისას I_{Kr} -ს დათრგუნვასაც აქვს ადგილი. მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობა ერთგვაროვანად იმრდება გულისცემის სხვადასხვა სიხშირის პირობებში, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ პრეპარატს არ ახასიათებს „გამოყენებაზე-დამოკიდებული შებრუნებული“ მოქმედება. მიუხედავად იმისა, რომ თანამედროვე კლასიფიკაციის თანახმად ამიოლარონი მე-3 ჯგუფს მიეკუთვნება, იგი ინაქტივირებულ ნაგრიუმის არხებსაც მნიშვნელოვნად აბლოკირებს. მოქმედების პოტენციალზე მისი გამახანგრძლივებელი ზეგავლენა კიდევ უფრო აძლიერებს ამ ეფექტს. ამიოლარონს სუსტი ალტერნატიული და კალციუმის არხების მაბლოკირებელი თვისებებიც გააჩნია. ამ მოქმედებების შედეგად იგი იწვევს გულისცემის სიხშირისა და აგრიოვენტრიკულური კვანძის გამტარებლობის შენელებას. ამიოლარონის მოქმედების ფართო სპექტრი განაპირობებს მის შედარებით მაღალ ეფექტურობასა და *torsade de pointes* განვითარების დაბალ სიხშირეს, მიუხედავად QT ინტერვალის მნიშვნელოვანი გახანგრძლივებისა.

ექსტრაკარდიული ეფექტები

ამიოლარონი იწვევს პერიფერულ ვაზოდილატაციას. ეს მოქმედება განსაკუთრებით გამოხატულია ინტრავენოზური გამოყენებისას და შესაძლოა გამხსნელთან იყოს დაკავშირებული.

გოქსიკურობა

გულში

სინუსური ან აგრიოვენტრიკულური კვანძის პათოლოგიური მდგომარეობის დროს ამიოლარონმა შეიძლება გამოიწვიოს სიმპტომური ბრადიკარდია და გულის ბლოკადა.

მესტრაპარლიუმი

ამიოლარონს ახასიათებს კუმულაცია სხვადასხვა ქსოვილში, მათ შორის გულში (10-15-ჯერ მეტი, ვიდრე პლაზმაში). ფილტვებში, ღვიძლსა და კანში. იგი მაღალი კონცენტრაციით გროვდება აგრეთვე ცრემლში. ყველაზე გამოხატული გვერდითი ეფექტია ღოზა-დამოკიდებული გოქსიკური ზეგავლენა ფილტვებზე – დაბალი დოზით გამოყენების დროსაც კი (სადალემისო დოზა <200 მგ), პაციენტთა 10%-ს შესაძლოა განუვითარდეს ფილტვების ფაგალური ფიბროზი. ამიოლარონით მკურნალობისას ასევე შესაძლებელია გამოვლინდეს ღვიძლის ფუნქციური სინჯების ცვლილებები და ჰეპატიტი. კანში დეპონირების გამო ვითარდება ფოტოლერმატიტი და მონაცრისფრო-მოლურჯო შეფერილობის ლაქები მზის სხივების ზემოქმედებისაგან დაუცველ უბნებში, მაგ., ღაწვებზე. ამიოლარონით მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე კვირაში თითქმის ყველა პაციენტს აღენიშნება ასიმპტომური მიკროდემპომები რქოვანაზე. ზოგ პაციენტს კი მხედველობის პერიფერული ველის ნათება, ჩვეულებრივ, ამ ეფექტების გამოვლენისას არ არის აუცილებელი პრეპარატის მიღების შეწყვეტა. იშვიათად, შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს მხედველობის ნერვის ნევრიტის პროგრესირებას სიბრძნეებზე.

ამიოლარონი თრგუნავს თიროქსინის (T_4) პერიფერულ გარდაქმნას გრიოლოთირონიზად (T_3). იგი აგრეთვე ღლი რადენობით არაორგანული იოდის პოტენციურ წყაროს წარმოადგენს. ამ მიზეზების გამო, ამიოლარონმა შეიძლება გამოიწვიოს როგორც ჰიპო-, ასევე ჰიპერთიროიდიზმი. აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის მონიტორინგი მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის პერიოდში. იმის გამო, რომ გვერდითი ეფექტები თითქმის ყველა ორგანოთა სისტემას მოიცავს, ახალი სიმპტომების გამოვლენის ნებისმიერი შემთხვევაში (მათ შორის არითმიის გაუარესების დროს) უნდა გადამხიჯოს ამიოლარონით მკურნალობის გაგრძელების საკითხი.

ფარმაკოკინეტიკა

ამიოლარონის შეწოვა არაერთგვაროვანია და მისი ბიო-შეღწევადობა 35-65%-ს შორის მერყეობს. მისი ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოიქმნება ძირითადი მეტაბოლიტი, ღებეთილამიოლარონი, რომელიც ბიოაქტიურია. ამიოლარონი რთული ნახევარდაშლის პერიოდით ახასიათებს, რომლის სწრაფი კომპონენტი შეადგენს 3-10 ღვს (მელიკამენგის 50%). უფრო ნელი კომპონენტი კი რამდენიმე კვირას. პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ მოქმედება 1-3 თვის განმავლობაში გრძელდება, მიღების შეწყვეტიდან 1 წლის შემდეგ კი ქსოვილოვანი დონე კვლავ ექვემდებარება გამოშვას. საერთო დამგვირთავი დოზის, 10 ღვის მისაღწევად, ჩვეულებრივ 0.8-1.2 გ სადალემისო დოზა ინიშნება. შემახარჩეველი სადალემისო დოზა 200-400 მგ-ს გოლია. ფარმაკოლოგიური ეფექტების სწრაფად მღწევა შესაძლებელია ამიოლარონით ინტრავენოზური დაგვითვით. პრეპარატის ამ გზით გამოყენებისას QT-ინტერვალის უმნიშვნელო გახანგრძლივება აქვს ადგილი, მაგრამ მაღალი მნიშვნელოვანი ბრადიკარდიისა და აგრიოვენტრიკულური ბლოკადის განვითარების რისკი.

ამიოლარონს მნიშვნელოვანი წამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს, ამიტომ მისი გამოყენების დაწყებამდე ან დოზის მერყევისას აუცილებელია ყველა სხვა დანიშნული მედიკამენტის გადასინჯვა. ამიოლარონი ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმში მონაწილე ციკლოპროპილური ფერმენტის CYP3A4-ის სუბსტრატია, ამიტომ ამ ფერმენტის მაინჰიბირებელ პრეპარატებთან (მაგ., H_2 პისტამისური რეცეპტორის ბლოკატორი ციმეტიდინი) ერთად გამოყენებისას პლაზმაში ამიოლარონის კონცენტრაცია იმრდება, CYP3A4-ის ინჰიბიტორებთან (მაგ., რიფამ-

ბინი) ერთად გამოყენებისას კი შეიძლება. თვითონ ამიოდარონსაც აქვს ლეიშმის სხვა ციტოქრომული ფერმენტების ინჰიბირების უნარი, ამიტომ იწვევს ამ ფერმენტების სუბსტრატ-პრეპარატების კონსენსტრაციის გაზრდას, მაგ., დიგოქსინის და ეარფარინის.

თერაპიული გამოყენება

წინაგულების ფიბრილაციის დროს, ნორმალური სინუსური რითმის შეხანარსებლად, ეფექტურია ამიოდარონის დაბალი დოზების (საღლეამისო დოზა 100-200 მგ) გამოყენება. პრეპარატი ეფექტურია აგრეთვე მორეციდივე პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის პრევენციისათვის. კორონარული არტერიების დაავადების ან გულის უკმარისობის დროს ამიოდარონის გამოყენება არ იწვევს ლეგალობის სისხლის გაზრდას. მრავალ კლინიკაში, პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის დროს, მედიკამენტურ მკურნალობაზე შეტად უპირატესობა იმპლანტირებულ კარდიოვერსიულ დეფიბრilaტორს (ICD) ენიჭება, თუმცა პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის ამიოდარონით აღიუქმების მკურნალობა ICD-ს არაკომფორტული განმუხტვების სისხლის შემცირების საშუალებას იძლევა. ამიოდარონი ზრდის რითმის წამყვან და დეფიბრilaტორულ ზღურბლებს, ამიტომ მისი შემანარსებელი დოზის მიღწევის შემდეგ აუცილებელია რითმის წამყვანი მოწყობილობების ხელახალი ტესტირება.

ბრეტილიუმი

თავდაპირველად, კლინიკურ პრაქტიკაში ბრეტილიუმი დაინერგა როგორც ანგიოპერტენული საშუალება. იგი ხელს უშლის ნეირონებიდან კატექოლამინების გამონთავისუფლებას, თუმცა პრეპარატს პირდაპირი ანგიოარითმული თვისებებიც გააჩნია.

გულზე და ექსტრაკარდიული ეფექტები

ბრეტილიუმი ზრდის მხოლოდ პარკუჭების (და არა წინაგულების) მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობას და ეფექტურ რეფრაქტორულ პერიოდს, რაც ეფექტურად შეტად გამოხატულია იმეშიურ უჯრედებში, რომლებსაც ხანმოკლე მოქმედების პოტენციალი ახასიათებთ. ამრიგად, ბრეტილიუმი ხსნის მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის იმეშიით განპირობებულ დაბოკლებას.

საწყის ეტაპზე ბრეტილიუმი აძლიერებს კატექოლამინების გამონთავისუფლებას, ამიტომ პირველი მიღებისას გარკვეულ დადებით ინოტროპულ მოქმედებას ამჟღავნებს, რამაც შესაძლოა ხელი შეუწყოს პარკუჭოვანი არითმიის განვითარებას. ზემოთიქმულიდან გამომდინარე, მკურნალობის დაწყებისას აუცილებელია მკაცრი მეთვალყურეობა პაციენტზე.

ბრეტილიუმის სიმპათოლიზმურმა ეფექტმა შესაძლოა გამოიწვიოს ორთოტოტაგული (პოსტურალური) ჰიპოტენზია. გრძელვადიანი ანტიდებრეცანტი პროტრიპილისი მილიანად აბათილებს ამ ეფექტს. ბრეტილიუმის ინტრავენური ბოლუს-ინექციის დროს შესაძლოა განვითარდეს გულისრევა და ლებინება.

ფარმაკოკინეტიკა და ღებრება

ბრეტილიუმი აშშ-ში მხოლოდ ინტრავენური საინექციო ფორმის სახით არის ხელმისაწვდომი. მოზრდილებში ბრეტილიუმის გორბილატის ნელი ინტრავენური ბოლუსი ინიშნება, ღებრით 5 მგ/კგ. ინექციის ხანგრძლივობა 10 წუთია. დასაწყებია ღებრის გამეორება 30 წუთის შემდეგ. შემანარსებელი მკურ-

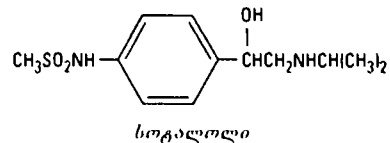
ნალობისათვის რეკომენდებულია მსგავსი ბოლუსის დანიშნა ყოველ 4-6 საათში ერთხელ, ან შეუძლია ინფუზიის სახით გამოყენება, სინქრით 0.5-2 მგ/წთ.

თერაპიული გამოყენება

ბრეტილიუმი იშვიათად გამოიყენება და ისიც მხოლოდ გაბაულებული თერაპიის განყოფილებებში, ლიდოკაინისა და კარდიოვერსიის მიმართ მღვრადი პარკუჭოვანი ფიბრილაციის დროს. კლინიკათა უმრავლესობა ამ წვენებისათვის უპირატესობას ამიოდარონს ანიჭებს.

სოტალოლი

სოტალოლი, მოქმედების პოტენციალის გამახანგრძლივებელ (ჯგუფი 3) მოქმედებისათვის ერთად, ბეგა-ადრენორეცეპტორების მბლოკირებელი (ჯგუფი 2) თვისებას ახასიათებს. იგი *D*- და *L*-სოტალოლის რაცემული ნარევი. ბეგა-ადრენორეცეპტორების დამორგუნა მოქმედებაზე მისი *L*-იზომერია პასუხისმგებელი, მოქმედების პოტენციალის გამახანგრძლივებელი ეფექტი კი ორივე *D*- და *L*-იზომერისათვის არის დამახასიათებელი. სოტალოლის ბეგა-ადრენორეცეპტორული აქტიუბა არ არის კარდიოვლექტიური და მაქსიმალურად ვლინდება მოქმედების პოტენციალის გასახანგრძლივებლად საჭირო დოზების გამოყენებისას.



ორალური მიღებისას სოტალოლი კარგად შეწოვება. მისი ბიოშეწავლობა დაახლოებით 100%-ია. იგი არ უკავშირდება პლაზმის ცილებს და არ მეტაბოლიზდება ლეიშმში. პრეპარატი ითიქმის უცვლელი სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან თირკმელების მეშვეობით. სოტალოლის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 12 სა-ია. შედარებით მარტივი ფარმაკოკინეტიკის გამო, მას უმნიშვნელო წამალიშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. გულზე ეფექტურ მნიშვნელოვანი დოზა-დამოკიდებული გვერდითი ეფექტი – *torsade de pointes* – მისი ფარმაკოლოგიური ეფექტის გაგრძელებაა. რეკომენდებული დოზის მაქსიმალური დოზის გამოყენებისას ამ გვერდითი ეფექტის სისხშირე 6%-ს აღწევს. გულის ძლიერი უკმარისობის დროს სოტალოლი იწვევს მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის გაღრმავებას.

სოტალოლი გამოიყენება სიცოცხლისათვის საშიში პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალოდ, აგრეთვე სინუსური რითმის შეხანარსების მიზნით მოციმციმე არითმიის შემთხვევაში. დასაშვებია სოტალოლის გამოყენება სუპრავენტრიკულური და პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალოდ პედიატრიულ პრაქტიკაში. სოტალოლი ამცირებს გულის დეფიბრilaტის ზღურბლს.

ლოფეტილილი

ლოფეტილილი ამჟღავნებს ჯგუფი 3-სათვის დამახასიათებელ მოქმედების პოტენციალის გამახანგრძლივებელ ეფექტს, რაც კალციუმის ნაკადის დაყოვნების მაკორეცირებელ საწრაფო კომპონენტს, I_{Ca} -ის, დოზა-დამოკიდებული ბლოკადით არის განპირობებული. ლოფეტილილის მიერ I_{Ca} -ის დაორგუნვა იწვევს პიპოკალიემიას, ლოფეტილილი არ მოქმედებს კალციუმის სხვა არხებზე და ნატრიუმის არხებზე. ბლოკადის აღდგენის ნელი

გემის გამო, ღაირგუნის ხარისხი ნაკლებად აღმოჩნდება სტიმულაციის სიმძლავრეზე, თუმცა, ღოუგელი ნაკლებად ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციალს გულსისხლძარღვოვანი სისტემის დროს, რადგან ამ პირობებში კალიუმის სხვა არსებობა (მაგ., I_{K1}) უფრო მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

ორალურად მიღებული ღოუგელი ბიომედიკალიზაცია 100%-ია. ვერაპამილი აბსორბირებს ნაწლავების სისხლისძარღვოვან ქსელში. ამიტომ ზრდის ღოუგელი პიკურ კონცენტრაციას პლაზმაში. ღოუგელი ორალურად მიღებული დოზის 80% თირკმლის მეშვეობით უცვლელი სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან: დანარჩენი ნაწილი კი, არააქტიური მეტაბოლიტის სახით, შარდში ელემინირდება. თირკმელების კათიონური სეკრეციის მექანიზმების ინჰიბიტორები (მაგ., ციმეტიდინი) ახანგრძლივებს ღოუგელის ნახევარდაშლის პერიოდს. QT-ს გამახანგრძლივებელი ეფექტი და პარკუჭოვანი პროარიითმიის რისკი პირდაპირპროპორციულ დამოკიდებულებას აქვს პარკუჭოვანი კონცენტრაციასთან პლაზმაში. ამიტომ ღოუგელის დოზა კრეატინინის კლირენსის მიხედვით უნდა შეირჩეს. ღოუგელი მკურნალობა სტაციონარში იწვება, სისხლ-ქოროციის (rate-corrected) (QT_c) QT-ინტერვალისა და შარდში ელექტროლიტების საბაზისო დონის განსაზღვრის შემდეგ. ღოუგელის გამოყენების შედეგებით უკუწვევებებს ეკუთვნის QT-ს ბაზისური მაჩვენებელი > 450 მწ (500 მწ პარკუჭოვანი შორის გამგარობის შეფერხების არსებობისას), ბრადიკარდია < 50 ღარტყმა/წთ და პიპოკალიემია.

ღოუგელი გამოიყენება მოცემულ არითმიის დროს, როგორც ნორმალური სინუსური რითმის შენარჩუნების, ასევე აღდგენის მიზნით.

იბუტილიდი

იბუტილიდი იწვევს კალიუმის გამმართივი დაყოფილებული ნაკადის სწრაფი კომპონენტის ღაირგუნის და ანელების გულს რეპოლარიზაციას. საგარაუდოდ, მას კიდევ ერთი, დამატებითი მოქმედების მექანიზმი ახასიათებს. კერძოდ კალიუმის უჯრედში შემავალი ნელი ნაკადის გააქტივება. ინტრავენურად გამოყენებისას, ლეიქსმიური მეტაბოლიზმის შედეგად სისხლის პლაზმა იბუტილიდისგან სწრაფად იწმინდება. მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან თირკმლისმიერი ექსკრეციით გამოიყოფან. პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდი საშუალოდ 6 სთ-ია.

იბუტილიდი გამოიყენება ინტრავენურად ნორმალური სინუსური რითმის აღსადგენად წინაგულეების თრთოლისა და ციმბიზის დროს. ციმბიზთან შედარებით, პრეპარატი წინაგულეების თრთოლის შემთხვევაში უფრო ეფექტურია და არითმიის შეწყვეტას საშუალოდ 20 წთ ესაჭიროება. იბუტილიდის ეფექტურობა მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტების QT ინტერვალის ძლიერ გახანგრძლივება და *torsade de pointes* გემის არითმიის განვითარება. აუცილებელია ეკგ-ს უწყვეტი მონიტორინგი იბუტილიდის ინჟექციიდან 4 საათის განმავლობაში, ან QT-ს ბაზისურ დონეზე დაბრუნებამდე.

კალციუმის არხების ბლოკატორები (კლასი 4)

ანტიარითმიული ეფექტის მქონე კალციუმის არხების ბლოკატორების პროტოტიპს ვერაპამილი წარმოადგენს. კალციუმის ანტაგონისტები საშუალოდ პრაქტიკაში პირველად სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალებების სახით იქნენ დანერგული. ამიტომ პრეპარატები დეკლარადა განხილული თავში 12. ამ ჯგუფის წარმომადგენლებს ვერაპამილი და დილგათამს ანტიარითმიული ეფექტები ახასიათებთ.

ვერაპამილი

მოქმედება გულზე

ვერაპამილი ორგანოს როგორც აქტიური, ისე არააქტიური მდგომარეობაში მყოფ L-ტიპის კალციუმის არხებს, ამიტომ მისი მოქმედება უფრო მეტად არის გამოხატული იმ ქსოვილზე, რომელიც ხშირად აქტიურდება, მოხვეწილ მდგომარეობაში სრულად არ პოლარიზდება და გააქტივების პროცესი მხოლოდ კალციუმის ნაკადზე დამოკიდებულია. ასეთ უბნებს ეკუთვნის სინოატრიული და ატრიოვენტრიკულური კვანძები. ვერაპამილის თერაპიული კონცენტრაციები იწვევენ ატრიოვენტრიკულური გამგარებლობისა და ეფექტური რეფრაქტორული პერიოდის ვარიაციულ გახანგრძლივებას. ჩვეულებრივ, ვერაპამილი, პირდაპირი გემოქმედებით, ანელებს სინოატრიული კვანძის აქტივობას, თუმცა, პიპოტენზური ეფექტის გამო, შესაძლოა გამოიწვიოს სინოატრიული კვანძის სინუსური რეფლექსური, უმნიშვნელო გაზრდა.

ვერაპამილი ორგანოს როგორც ნაღრვე, ასევე დაყოფილებული მოსტეპოლარიზაციებს და ძლიერ ღეპოლარიზებულ ქსოვილში ხელს უშლის ნელი საპასუხო რეაქციების აღმოცენებას.

ექსტრაკარდიული ეფექტები

ვერაპამილი იწვევს პერიფერულ ვაზოდილაციას, რაც დადებითად არტერიული პიპერტენზიისა და პერიფერული სისხლძარღვების დაბადებების დროს. მისი გეგავლენა გლუვ კუნთზე უმრავლესი ექსტრაკარდიული ეფექტების მიზეზად გვევლინება (იხ. თავი 12).

ტოქსიკურობა

ბული

ჩვეულებრივ, ვერაპამილის კარდიოტოქსიკური ეფექტები დოზა-დამოკიდებულია და შესაძლებელია მათი თავიდან აცილება. არარაციონალური მკურნალობის ყველაზე ხშირი შედეგია ვერაპამილის ინტრავენური გამოყენება პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის დროს, იმ პაციენტებში რომლებსაც შეცდომით დაესვათ სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის ღაიგნობა. ამ შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს პიპოტენზია და პარკუჭების ფიბრილაცია. ვერაპამილისათვის ჩვეული უარყოფითი ინოტროპული ეფექტი ზღუდავს მის კლინიკურ სარგებელს გულის დაბადებების მქონე პაციენტებში (იხ. თავი 12). დიდი დოზებით გამოყენებისას ან ატრიოვენტრიკულური კვანძის დაბადების დროს ვერაპამილი შეიძლება გამოიწვიოს ატრიოვენტრიკულური ბლოკი, რომლის მოხსნა შეიძლება ატროპინითა და ბეგა-ადრენორეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებებით. დაზიანებული სინუსის კვანძის შემთხვევაში ვერაპამილი შესაძლოა გამოიწვიოს სინუსური კვანძის გაჩერება (arrest).

ექსტრაკარდიული

ვერაპამილის სხვა გვერდით ეფექტებს მიეკუთვნება ყაბზობა, მოთენთილობა, ნევროზული მდგომარეობა და პერიფერული შეშუპება.

ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

ვერაპამილის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 7 სთ-ია. იგი ღეიძლის მიერ აქტიურად მეტაბოლიზდება; ორალურად მიღების შემდეგ მისი ბიომედიკალიზაცია მხოლოდ 20%-ია.

ამიგომ, ლეიძლის ფუნქციის დარღვევის შემთხვევაში ვერაპამილი სიფრთხილით ინიშნება. სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის შეწყვეტის მიზნით, ვერაპამილი პარენტერულად ენიშნებათ იმ მოზრდილ პაციენტებს, რომლებსაც ანამნეზში არ აღენიშნებათ გულის უკმარისობა, ან სინოატრიული და ატრიოვენტრიკულური კვანძების დაავადება. თუმცა, სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის სწრაფად შეწყვეტის პირველი რიგის პრეპარატად აღენიშნება ალიარეზული. ვერაპამილის საწყისი დოზაა 5 მგ ნული ბოლუს-ინექციით, ხანგრძლივობით 2-5 წუთი. საჭიროებისას, რამოდენიმე წუთის შემდეგ, დასაშვებია 5 მგ-იანი მეორე ბოლუს-ინექციის გამოყენება. მკურნალობა გრძელდება 4-6 საათიან ინტერვალში 5-10 მგ-ის ორგანიზმში შეყვანით, ან მუდმივი ინფუზიით, რომლის სიმძლავრე ტოლი უნდა იყოს 0.4 მკ/კგ/წთ.

ლეიძლში პრესისტემური მკვებლობის გამო, ორალური დოზა ინტრავენურზე უფრო მაღალია. ორალური სადღეღამისო დოზა 120-640 მგ-ის ფარგლებში მერეობს (დაყოფილი სამ ან ოთხ მიღებად).

თერაპიული გამოყენება

ვერაპამილი, როგორც ანტიარითმული საშუალება, ძირითადად სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის დროს ინიშნება. არითმიის ამ ტიპის შესაწყვეტად ადრე გამოყენებულ სხვა სამკურნალო საშუალებებთან შედარებით (პროპრანოლოლი, დიგოქსინი, ედროფონიუმი, ეაზოკონსტრიქტორული საშუალებები და კარდიოგენი) უპირატესობა აღენიშნება ვერაპამილს ენიჭება. წინაგულების ციმციმის ან თრთოლვას დროს ვერაპამილი შესაძლოა შეამციროს პარკუჭების შეკუმშვითა სისხრივ, წინაგულების ციმციმსა და თრთოლვას ვერაპამილი მხოლოდ იშვიათ შემთხვევაში გარდაქმნის სინუსურ რითმად. იგი ეროიულ შემთხვევებში გამოიყენება პარკუჭოვანი არითმიების დროს, თუმცა, გახანგრძლივებული პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის დროს ვერაპამილის ინტრავენურად გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს პეიზმალური კოლაფსი.

დილტიაზემი

დილტიაზემს ვერაპამილის მსგავსი ეფექტურობა ახასიათებს. იგი სუპრავენტრიკულური არითმიების მართვისათვის (მაგ., მოციმციმე არითმია) ინტრავენურად გამოიყენება. რადგან პიპოტონიას ან ბრადიკარდიის შედარებით იშვიათად იწვევს.

სხვადასხვა ანტიარითმული საშუალებები

არითმიის სამკურნალოდ გამოყენებული ზოგიერთი საშუალება კლასიფიკაციის მიხედვით განხილული ოთხი ჯგუფადან არც ერთს არ ეკუთვნის. ასეთი პრეპარატებია დიგიტალისი (განხილული თავში 13), აღენიშნის, მაგნიუმი და კალციუმი.

აღენიშნენი

მოქმედების მექანიზმი და კლინიკური გამოყენება

აღენიშნის ორგანიზმში არსებული ბუნებრივი ნუკლეოტიდია. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 10 წამია. აღენიშნის მოქმედების მექანიზმი კალციუმის ვაშპაროვი შემაჯავლი ნაკადის გააქტიურება და კალციუმის ნაკადის დათრგუნვაში მდგომარეობს, რის გამოც იგი იწვევს გამოსხაველ პიპეროლარ-

იზმებსა და კალციუმ-დამოკიდებული მოქმედების პოტენციალების დათრგუნვას. ბოლუსის სახით ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ აღენიშნის თრგუნვას ატრიოვენტრიკულურ გამტარებლობას (უშუალოდ კვანძში) და ზრდის ატრიოვენტრიკულური კვანძის რეფრაქტერულ პერიოდს, თუმცა გაცილებით ნაკლებად მოქმედებს სინოატრიულ კვანძზე. აღენიშნის ახასიათებს მაღალი ეფექტურობა (90-95%) და მოქმედების ძალიან ხანმოკლე პერიოდი. ამგვამად, იგი პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის დროს სინუსური რითმის აღდგენის არჩევის პრეპარატად არის აღიარებული. იგი ჩვეულებრივ ბოლუს-ინექციის სახით გამოიყენება, დოზით 6 მგ. საჭიროებისას დასაშვებია 12 მგ-ის გამოყენება. აღენიშნის მიმართ მგრძნობიარეა პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის იშვიათი ფორმა, პრეპარატის ეფექტურობა ქვეითდება აღენიშნის რეცეპტორების ბლოკირებითან ერთად გამოყენებისას (მაგ., თიოფინი ან კოფეინი). აღენიშნის უკუმიტაცების სიმპტომები (მაგ., დიპრიდამოლი) კი აღენიშნის ეფექტურობას ზრდის.

გოქსიკურობა

პაციენტთა დაახლოებით 20%-ში აღენიშნის იწვევს წამოხურების შეგრძნებას, 10%-ზე მეტში კი სუნთქვის გაძნელებას, ან წვის შეგრძნებას გულმკერდის არეში (საეარალოდ ბრონქოსპაზმის გამო). აღენიშნის გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს მაღალი ხარისხის ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა, თუმცა ეს ეფექტი ძალიან ხანმოკლეა. შესაძლოა აგრეთვე, მოციმციმე არითმიის აღმოცენება. იშვიათად, გოქსიკურობა ელვინდება თავის ტკივილით, პიპოტონიით, გულსრეცითა და პარესთეზიებით.

მაგნიუმი

მაგნიუმი თავდაპირველად დიგიტალისით განპირობებული არითმიების სამკურნალოდ გამოიყენებოდა პაციენტებში, რომლებსაც პიპოტონიში აღენიშნებოდათ. მოგვიანებით დადგინდა იქნა, რომ, შრატში მაგნიუმის ნორმალური შემცველობის პირობებშიც კი, მაგნიუმის ინფუზია ავლენს ანტიარითმულ ეფექტს, რომლის მექანიზმზე ბოლომდე შესწავლილი არ არის. თუმცა ცნობილია, რომ მაგნიუმი გავლენას ახდენს Na^+/K^+ ATP-აზაზე, ნატრიუმის არხებზე, კალციუმის ზოგიერთი არხისა და კალციუმის არხებზე. მაგნიუმი ვაშპაროვი პიპოტონიის ფონზე განვითარებული დიგიტალისური არითმიის დროს; იგი გამოიყენება *torsade de pointes* ზოგიერთ შემთხვევაში, შრატში მაგნიუმის ნორმალური შემცველობის პირობებშიც. მაგნიუმი (სულფატის სახით) ორგანიზმში ინტრავენურად შეყვანილი, დოზით 1 გ, ისექციის ხანგრძლივობით 20 წუთი, საჭიროებისას დასაშვებია დოზის გამოყენება. მაგნიუმის, როგორც ანტიარითმული საშუალების, მოქმედების მექანიზმისა და წყენებების სრულად შესწავლა საჭიროებს დამატებით კვლევას.

კალიუმი

ამ თავის დასაწყისში განხილულია გულის უჯრედის მემბრანის შიგნით და მის გარეთ კალიუმის იონების კონცენტრაციების მნიშვნელობა. შრატში K^+ -ის კონცენტრაციის გაზრდის ეფექტები შეიძლება მოკლედ შემდეგნაირად ჩამოყალიბდეს: (1) მოსვენების პოტენციალის დეპოლარიზება და (2) მემბრანის პოტენციალის სტაბილიზაცია; ეს უკანასკნელი კალიუმის განვითარების გამტარის არის განპირობებული. პიპოტონი ზრდის ადრეულ და გვიან პოტენციალდამოკიდების რისკს და რითმის ექტოპური წამყვანების აქტიუბას, განსაკუთრებით დიგიტალისით მკურნალობის პერიოდში; პიპოტონი პიპოტონი ორგანიზმში რითმის ექტოპურ წამყვანებს (სინოატრიული კვან-

ანტიარითმული საშუალებების გამოყენების პრინციპები წინაგულოვანი სიმბიომის დროს

ხანგრძლივად მიმდინარე არითმიებს შორის კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირად მოცემი არითმიას ვხვდებით. მისი გაერელების სიხშირე ასაკთან ერთად მაგულობს – 65 წლამდე დაახლოებით 0.5%-ში გვხვდება, 80 წელს ზეით კი 10%-მდე იზრდება. დიაგნოზი ძირითადად ელექტროკარდიოგრაფული გამოკვლევის საშუალებით ისმება. ეკგ-ს მეშვეობით შესაძლებელია აგრეთვე მიოკარდიუმის გადაგანილი ინფარქტის, მარცხეა პარკეტის ჰიპერტროფიისა და პარკეტოვანი ექსტრასისტოლის აღმოჩენა. წინაგულების ციმციმის მნიშვნელოვან და განკურნებად მიზეზად ხშირი ჰიპერთირეოიდიზმი გვევლინება, ამიგომ დიაგნოზის დიფერენცირების მიზნით, აუცილებელია ფარისებრი ჯირკელის ფუნქციის შესწავლა. კლინიკური ანამნეზი და გამოკვლევის ფიზიკური მეთოდები გულის თანხმლები დაავადების არსებობისა და ხარისხის დადგენაში გვეხმარება. ამ მზნით უმჯობესია არაინვაზიური მეთოდების გამოყენება (მაგ., ექოკარდიოგრაფია).

დასაწყისში, მოციმციმე არითმიის მკურნალობა მიმართულია არსებული სიმპტომების მოხსნისაკენ, თრომბოემბოლური გართულებებისა და გაქიკარდიით განპირობებული გულის უკმარისობის (რომელიც გულის რითმის სისხირის ხანგრძლივი, უკონგროლო დარღვევის შედეგად ეითარდება) პრევენციისაკენ. საწყისი მკურნალობის მიზანია პარკეტების საპასუხო რეაქციის კონგროლი, რისი განხორციელებაც ჩვეულებრივ, შესაძლებელია კალციუმის არხების ბლოკატორებით მონოთერაპიით, ან მათი და ბეგა-აღრნორეცეპტორების ბლოკატორების კომბინირებული

გამოყენებით. გულის უკმარისობის არსებობისას ინიშნება დიოქსინი.

მკურნალობის მეორე მიზანია ნორმალური სისუსური რითმის აღდგენა და შენარჩუნება. რამოდენიმე კვლევაჩვენა, სიცოცხლის ხანგრძლივობის თვალსაზრისით სარგებელი/რისკი შეფასების მიხედვით, რითმის აღდგენასთან (ნორმალურ სისუსურ რითმად გარდაქმნას) შედარებით გაცილებით უკეთესი გამოსავალი აქვს სისხირის კონგროლს (პარკეტო შეკუმშვების სისხირის შენარჩუნება 60-80 დარგემა/წუთში ფარგლებში). თუ მკურნალობის მიზანი რითმის კონგროლია, მისი აღდგენა აშშ-ში ჩვეულებრივ ხდება DC კარდიოვერსიით; ზოგიერთი ქვეყანაში თავდაპირველად გამოიყენება ჯგუფი 1 ანტიარითმული საშუალებები. პაროქსიზმული წინაგულოვანი გაქიკარდიის დროს ნორმალური სისუსური რითმის აღდგენა შესაძლებელია პროპაფენონის ან ფლეკანიდის ერთჯერადი, მაღალი დოზით ორალური მიღებით. ასეთი მკურნალობა გარდება უსაფრთხო დაწესებულებაში, სადაც თავიდანვე დასაბუთებულია მკურნალობის ეფექტურობა და უსაფრთხოება და სადაც ხდება პაციენტის მონიგორირება. იბუგლიდის ვენაში შეყვანამ შეიძლება სწრაფად აღადგინოს სისუსური რითმი. გადაუღებელი მდგომარეობების დროს, მაგ., როდესაც მოციმციმე არითმიას თან ახლავს ჰიპოტონია ან სტენოკარდია, სისუსური რითმის აღდგენისათვის უპირატესობა DC კარდიოვერსიას ენიჭება. ნორმალური სისუსური რითმის შენარჩუნებისათვის გამოიყენება ჯგუფი 1 ან ჯგუფი 3 ანტიარითმული საშუალებები.

მის დასათრგუნად საჭიროა ძლიერი ჰიპერკალემია) და ანულებს გამგარებლობას. კალციუმის, როგორც არასაკმარისი, ისე ჭარბი რაოდენობა პოტენციურად არაიშოგენურია, ამიგომ კალიუმით მკურნალობა მიმართულია ამ იონის გრადიენტებისა და ორგანიზმში მისი მარაგების ნორმალიზებისაკენ.

იყოს მედიკამენტური მკურნალობა და თამხსლები დაავადება. მაგ., ჰიპერთირეოიდიზმი ან გულის დაავადებები. მნიშვნელოვნია ამ პათოლოგიური სუსტარგის განცალკევება გრეგერული ფაქტორებისაგან, როგორიცაა მიოკარდიუმის იშემია ან გულის მწვავე დილატაცია, რომლებიც ექვემდებარება მკურნალობას და შესაძლოა შექცევედ ხასიათისაგ აგარებდეს.

(2) სწორი დიაგნოზის დასმა. აუცილებელია არითმიის დიაგნოზის შესგად განსაზღვრა. მაგ., არასწორი ინტერპრეტაციის გამო, პარკეტოვანი გაქიკარდიის სუპრავენტრიკულურ გაქიკარდიად მიჩნევამ და მის საამკურნალოდ ვერაპამილის გამოყენებამ შეიძლება სამედიცინო შეცდომამდე მიგვიყვანოს, რაც ძლიერი ჰიპოტონიისა და გულის გაჩერების მიზეზად შესაძლოა მოგვევლინოს. არითმიის შექანისმგების შემსწავლელმა თანამედროვე, დახვეწილმა მეთოდებმა ხელი შეუწყო უშუალოდ არითმიის შექანისმგისაკენ მიმართული მედიკამენტური მკურნალობის დაჩერგვას.

(3) ბაზისური მდგომარეობის განსაზღვრა. ნებისმიერი ანტიარითმული ჩარევის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის აუცილებელია ბაზისური მდგომარეობის სწორად შეფასება. ამჟამად, ბაზისური მდგომარეობის შესაფასებლად რამოდენიმე მეთოდი მოწოდებული. მათ რიცხვს ეკუთვნის ხანგრძლივი ამბულატორიული მონიგორირება, ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევა, რომლებსაც შეუძლიათ სამზნე არითმიის გამოწვევა, სამზნე არითმიის გამოწვევა გრედშილის მეშვეობით, ან გრანსტელეფონური მონიგორირება სპორადული, მაგრამ სიმპტომური, არითმიების აღხარისგად.

(4) მკურნალობის საჭიროების საკითხის დაყენება. გულის რითმის დარღვევის აღმოჩენა ჯერ კიდევ არ ნიშნავს იმას,

ანტიარითმული საშუალებების კლინიკური გამოყენების პრინციპები

ანტიარითმულ საშუალებების ვიწრო თერაპიული ინდექსის გამო აუცილებელია მათი დანიშნვის წინ რისკისა და სარგებლის დეტალური შეფასება (იხ. ანტიარითმული საშუალებების გამოყენების პრინციპები წინაგულოვანი ციმციმის დროს).

მდგომარეობის შეფასება მკურნალობის დაწყებამდე

ნებისმიერი ანტიარითმული მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია რამოდენიმე მნიშვნელოვანი ფაქტორის წინასწარ განსაზღვრა:

(1) შეძლებისდაგვარად გამომწვევი მიზეზის აღმოფხვრა. სასურველია გამომწვევი ფაქტორის დადგენა და შეძლებისდაგვარად აღმოფხვრა. ასეთი ფაქტორებს არ მიეკუთვნება მხოლოდ შინაგანი პათოლოგიის დარღვევა, მაგ., ჰიპოქსია ან ელექტროლიტური ცვლის დარღვევა (განსაკუთრებით ჰიპოკალემია ან ჰიპომაგნიემია). გამომწვევი ფაქტორი შესაძლოა

რომ ეს არითმია საჭიროებს მკურნალობას. კონსერვატული მკურნალობის საჭიროების დამადასტურებელი საუკეთესო კრიტერიუმები მოწოდებულია გულის არითმიების დათრგუნვის კელეკასი (CAST), რომელიც შემოიყვანა განხილული.

სარგებელი და რისკი

ანტიარითმული მკურნალობის სარგებელის დადგენა ძნელია. შეიძლება წარმოვიდგინოთ ორი გიპის სარგებელი: არითმიით განპირობებული სიმპტომების (მაგ., გულის ფრიალი, სინკოპე, ან გულის გაჩერება) შემცირება; ან ასიმპტომურ პაციენტში სიკვდილიანობის შემცირება. შემოიღწეოთ განხილული არითმიის სამკურნალო საშუალებებიდან მხოლოდ ბეგა-ბლოკატორები იწვევენ სიკვდილიანობის სიხშირის სარწმუნო შემცირებას შედარებით ასიმპტომურ პაციენტებში და ამ ეფექტის მექანიზმი ჯერ-ჯერობით დაუგეხილი არ არის (იხ. თავი 10).

ანტიარითმული მკურნალობა მრავალ რისკთან არის დაკავშირებული. ზოგჯერ გვერდითი ეფექტების განვითარების რისკი დაკავშირებულია პრეპარატის მაღალ დოზასთან ან კონცენტრაციასთან (მაგ., ლილოკანიით განპირობებული გრემორი, ან ქინიდილით გამოწვეული მოწამვლა). სხვა შემთხვევაში კი გვერდითი ეფექტების გამოვლენა არ არის დამოკიდებული პლაზმაში პრეპარატის მაღალ კონცენტრაციაზე (მაგ., პროკინამიდით განპირობებული ავრანულაციგოზი). ანტიარითმული საშუალებების გამოყენებასთან დაკავშირებული მრავალი სერიოზული არასასურველი რეაქცია გამოწვეულია *კომბინირებული* მედიკამენტური მკურნალობით, ან გულის თანდაბრთული დაბრუნებით.

აღმოჩენილია აგრეთვე ანტიარითმული საშუალებებით პროვოცირებული არითმიების სპეციფიკური სინდრომები, რომელთაგან თითოეულს საკუთარი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი და რისკ-ფაქტორები გააჩნია. მაგ., ქინიდილის, სოტალოლის, იბუგლიდისა და დოფეტილიდის მოქმედება ნაწილობრივ მაინც დაკავშირებულია რეპოლარიზაციის შენელებასა და გულის მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივებასთან, რის გამოც ისინი იწვევენ QT ინტერვალის მნიშვნელოვან გაზარდვას და *torsade de pointes*-ის გიპის არითმიას. *torsade de pointes* მკურნალობა საჭიროებს არითმიის ამოცნობას, მდგომარეობის დამამძიმებელი ნებისმიერი პრეპარატის მიღების

შეწყვეტას, პიპოკალიმის კორექციასა და გულისცემის სიხშირის გამზრდელ სამკურნალო ღონისძიებებს (მაგ., ხელოვნური პეისმეიკერი ან იზოპროტერენოლი); ეფექტურია მაგნიუმის ინტრავენური დანიშვნაც. სისხლში მაგნიუმის ნორმალური კონცენტრაციის პირობებშიც.

პრეპარატებს, რომლებიც აწელებენ გამტარებლობას (მაგ., ფლეკაინიდი, ან ქინიდილი), მაღალ კონცენტრაციაში *reentry*-ის გიპის არითმიების გამოწვევის მაღალი სიხშირე ახასიათებთ. უმეტესად მთიკარდიუმის გადაგანილი ინფარქტის შემდგომი პარკუჭოვანი ტაქტიკარდიის დროს, რადგან ასეთი პაციენტებს შეუძლია გააჩნდეთ *reentry*-ის წრე. ასეთი შემთხვევების მკურნალობა მოითხოვს არითმიის ამოცნობას, გამოშვები პრეპარატის მიღების შეწყვეტასა და ნატრიუმის ინტრავენურ დანიშვნას.

ანტიარითმული მკურნალობის ჩატარება

ანტიარითმული საშუალებით დაგვირთვის სიმძარე და ორგანიზმში მისი შეყვანის გზას კლინიკური მდგომარეობაზეა დამოკიდებული. პრეპარატის დაუყოვნებელი მოქმედების საჭიროებისას უპირატესობა ინტრავენურ გზას ენიჭება. პრეპარატის თერაპიული კონცენტრაციის მიღწევა პლაზმაში შეიძლება მრავალჯერადად ინტრავენური ბოლუს ინექციით. ანტიარითმული მედიკამენტური მკურნალობა ეფექტურად მამის ფასდება, როდესაც სამიზნე არითმია ითრგუნება (ბაზისური მდგომარეობის რაოდენობრივი შეფასების მისედეით) გოქსიური ეფექტების გამოვლენის გარეშე. და პირაქით, მედიკამენტური მკურნალობა არ ფასდება ეფექტურად, თუ გოქსიკერობა არითმიის დათრგუნვამდე კლინდება.

ანტიარითმული მკურნალობის მართვისათვის მნიშვნელოვანია პლაზმაში პრეპარატების კონცენტრაციის კონტროლი. პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია როგორც ხანგრძლივი მკურნალობისადაც პაციენტის თანხმობის, ასევე წამალიშორის ურთიერთქმედების დადგენის თვალსაზრისით, რადგან წამალიშორის ურთიერთქმედების გამო პრეპარატის დაბალმა დოზამაც კი შესაძლოა პლაზმაში ძალიან მაღალი კონცენტრაცია განავითაროს, და პირაქით, მაღალი დოზებით გამოყენების დროსაც კი შესაძლოა პლაზმაში ძალიან დაბალ კონცენტრაციას ჰქონდეს ადგილი.

თავი გრძელდება მეტლევ გვერდზე

პრეპარატები

ნატრიუმის არხების ბლოკატორები

დიმოქორამიდი (გენერიკი, ნორპასი)
ორალური: 100, 150 მგ კაფსულები
ორალური, კონგრუალური გამოყოფის (გენერიკი, ნორპასი CR): 100, 150 მგ კაფსულები
ფლეკანიდი (გამბოკორი)
ორალური: 50, 100, 150 მგ ტაბლეტები
ლიდოკანი (გენერიკი, ქსილოკანი)
პარენტერული: 100 მგ/მლ კენთუბში ინექციისათვის;
10, 20 მგ/მლ ენაში საინექციო; 40, 100, 200 მგ/მლ ნარევი ენაში ინექციისათვის;

2, 4, 8 მგ/მლ წინასწარ გაზომილი ხსნარი ენაში ინექციისათვის (5% D/W)
მექსილეგინი (მექსიგლი)
ორალური: 150, 200, 250 მგ კაფსულები
მორიციზინი (ეითმოზინი)
ორალური: 200, 250, 300 მგ ტაბლეტები
პროკინამიდი (გენერიკი, პრონესტილი, სხეები)
ორალური: 250, 375, 500 მგ ტაბლეტები და კაფსულები

ორალური, დაყოვნებული გამოყოფის (გენერიკი, პროკანი-SR): 250, 500, 750, 1000 მგ ტაბლეტები
პარენტერული: 100, 500 მგ/მლ ინექციისათვის
პროპაფენონი (რიტმოლი)
ორალური: 150, 225, 300 მგ ტაბლეტები
ქინიდინის სულფატი [83% ქინიდინის ფუძე] (გენერიკი)

ორალური: 200, 300 მგ ტაბლეტები
ორალური, დაყოვნებული გამოყოფის (ქინიდექს ექსტენგაბსი): 300 მგ ტაბლეტები
ქინიდინის გლუკონატი [62% ქინიდინის ფუძე] (გენერიკი)
ორალური, დაყოვნებული გამოყოფის: 324 მგ ტაბლეტები
პარენტერული: 80 მგ/მლ ინექციისათვის
ქინიდინის პოლიგალაქტრონატი [60% ქინიდინის ფუძე] (კარდიოქინი)
ორალური: 275 მგ ტაბლეტები

არითმიის სამკურნალო ბეტა-აღრეწველპრეპარატები

აცებუტოლოლი (გენერიკი, სეკრეტალი)
ორალური: 200, 400 მგ კაფსულები
ესმოლოლი (ბრევიბლოკი)
პარენტერული: 10 მგ/მლ, 250 მგ/მლ ენაში ინექციისათვის

პროპრანოლოლი (გენერიკი, ინდერალი)
ორალური: 10, 20, 40, 60, 80, 90 მგ ტაბლეტები
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის: 60, 80, 120, 160 მგ კაფსულები
ორალური ხსნარი: 4, 8 მგ/მლ
პარენტერული: 1 მგ/მლ საინექციო

მოქმედების მოტენიანის გამახანგრძლივებელი სუპალეზები

ამიოდარონი (კორდარონი)
ორალური: 200, 400 მგ ტაბლეტები
პარენტერული: 150 მგ/3 მლ ენაში ინექციისათვის
ბრეგილიუმი (გენერიკი)
პარენტერული: 2, 4, 50 მგ/მლ ინექციისათვის
დოფეტილიდი (გეიკომინი)
ორალური: 125, 250, 500 მგ კაფსულები
იბუტილიდი (კორევერტა)
პარენტერული: 0.1 გ/მლ ხსნარი ენაში ინექციისათვის

სოტალოლი (გენერიკი, ბეტაპეისი)
ორალური: 80, 120, 160, 240 მგ კაფსულები

კალციუმის არხების ბლოკატორები

დილთიაზემი (გენერიკი, კარდიზემი, დილაკორი)
ორალური: 30, 60, 90, 120 მგ ტაბლეტები; 60, 90, 120, 180, 240, 300, 340, 420 მგ
ორალური, გახანგრძლივებული ან დაყოვნებული გამოყოფის კაფსულები (არ გამოიყენება არითმიების დროს)
პარენტერული: 5 მგ/მლ ენაში ინექციისათვის
ვერაპამილი (გენერიკი, კალანი, იზოპგინი)
ორალური: 40, 80, 120 მგ ტაბლეტები
ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (კალანი SR, იზოპგინი SR): 100, 120, 180, 240 მგ
კაფსულები
პარენტერული: 5 მგ/2 მლ ინექციისათვის

სხვადასხვა

ადენოზინი (ადენოკარდი)
პარენტერული: 3 მგ/მლ ინექციისათვის
მაგნიუმის სულფატი
პარენტერული: 125, 500 მგ/მლ ენაში ინექციისათვის

REFERENCES

- Antzelevitch C, Shimizu W: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:43. [PMID: 11790933]
- Chen YH et al: KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251. [PMID: 12522251]
- Cho H-S, Takano M, Noma A: The electrophysiological properties of spontaneously beating pacemaker cells isolated from mouse sinoatrial node. *J Physiol* 2003;550:169. [PMID: 12879867]
- Duan D et al: Functional role of anion channels in cardiac diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26:265. [PMID: 15715921]
- Dumaine R, Antzelevitch C: Molecular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:36. [PMID: 11790932]
- Echt DS et al for the CAST Investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324:781. [PMID: 1900101]
- Fuster V et al: ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2118. [PMID: 11673357]
- Gollob MH, Seger JJ: Current status of the implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2001;119:1210. [PMID: 11296190]
- Grant AO: Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001;110:296. [PMID: 11239848]
- Grant AO: Recent advances in the treatment of arrhythmias. *Circ J* 2003;67:651. [PMID: 12890903]
- Hohnloser SH, Woosley RL: Sotalol. *N Engl J Med* 1994;331:31. [PMID: 8202100]
- IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri: Gene connection for the heart 2005. Available at: <http://pc4.fsm.it:81/cardmoc>.
- Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001;104:569. [PMID: 11239413]
- Khan IA: Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002;112:58. [PMID: 11812408]
- Mohler PJ, Gramolini AO, Bennett V: Ankyrins. *J Cell Biol* 2002;115:1565. [PMID: 11950874]
- Morady F: Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:124. [PMID: 15028093]
- Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219. [PMID: 11805846]
- Priori SG, Napolitano C: Genetics of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *NY Acad Sci* 2004;1015:96. [PMID: 15201152]
- Splawski I, Tomothy KW, Decher N et al: Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8089. [PMID: 15863612]
- Splawski I et al: Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002;297:1333. [PMID: 12193783]
- Srivatsa U, Wadhani N, Singh AB: Mechanisms of antiarrhythmic drug actions and their clinical relevance for controlling disorders of cardiac rhythm. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:401. [PMID: 12169237]
- Subbiah RN, Campbell TJ, Vandenberg JJ: Inherited cardiac arrhythmia syndromes: What have they taught us about arrhythmias and anti-arrhythmic therapy? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31:906. [PMID: 15659058]
- Tristani-Firouzi M et al: Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001;110:50. [PMID: 11152866]
- van Gelder I et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834.
- Wyse DG et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825. [PMID: 12466506]
- Wehrens XHT, Lehnart SE, Marks AR: Ryanodine receptor-targeted anti-arrhythmic therapy. *NY Acad Sci* 2005;1047:366. [PMID: 16093511]

ორგანიზმის თხევად გარემოს როგორც მოცულობის, ასევე ელექტროლიტური შემადგენლობის დარღვევა ხშირ და მნიშვნელოვან კლინიკურ პათოლოგიას წარმოადგენს. ამ დარღვევების მექანიზმებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თირკმელების მილაკების სპეციფიკური საგრანსპორტო ფუნქციების დამორგუნველი სამკურნალო საშუალებები. შარდის მოცულობის გამზრდიელი (შარდმდენი) საშუალებების აღწერილობას უძველესი დროიდან ეხედებით, თუმცა პრეპარატის სახით ძლიერი შარდმდენი საშუალება (ქლოროთიაზიდი) პრაქტიკული გამოყენებისათვის ხელმისაწვდომი მხოლოდ 1957 წლის შემდეგ გახდა.

გეჟნიკური თეალსაზრისით, „შარდმდენი“ სამკურნალო საშუალებაა, რომელიც შარდის შარდის მოცულობას, „ნაგრიურებულ“ კი აგენტი, რომელიც შარდის ნაგრიუმის თირკმლისმიერ გამოყოფას. ზოგადად, თითქმის ყველა ნაგრიურებულ საშუალება წყლის გამოყოფას შარდის, ამიტომ ჩვეულებრივ მათ შარდმდენებს (დიურეზებს) საშუალებებს უწოდებენ.

სტრუქტურულად და ფუნქციურად ნეფრონი იყოფა რამოდენიმე სეგმენტად (სურათი 15-1, ცხრილი 15-1). ეს სეგმენტები ამ თავის პირველ ნაწილში განხილული. მრავალი შარდმდენი საშუალება გეგმვებებს ახდენს თირკმელების მილაკების ეპითელური უჯრედების სპეციფიკურ მემბრანულ საგრანსპორტო ცილებზე (მარეგულირებელი შარდმდენები, თიაზიდები, ამილორიდი, გრამეტინი). ზოგიერთი შარდმდენი მოქმედებს ოსმოსური მექანიზმით და ხელს უშლის წყლის რეაბსორბციას (მანიტოლი), ზოგი მათგანი თრგუნავს ფერმენტების აქტივობას (აცეტაზოლამიდი), ნაწილი კი ურთიერთქმედებს თირკმელების ეპითელურ უჯრედებში ლოკალიზებულ პორმონულ რეცეპტორებთან (ალდოსტერონის რეცეპტორების ანტაგონისტები). ეს უფექტები განხილულია ამ თავის მეორე ნაწილში. ნეფრონის თითოეული სეგმენტის ფიზიოლოგია მჭიდრო კავშირშია ამ სეგმენტზე მოქმედი პრეპარატის ფარმაცოლოგიასთან.

თირკმელების მილაკების საგრანსპორტო მექანიზმები

პროქსიმალური მილაკი

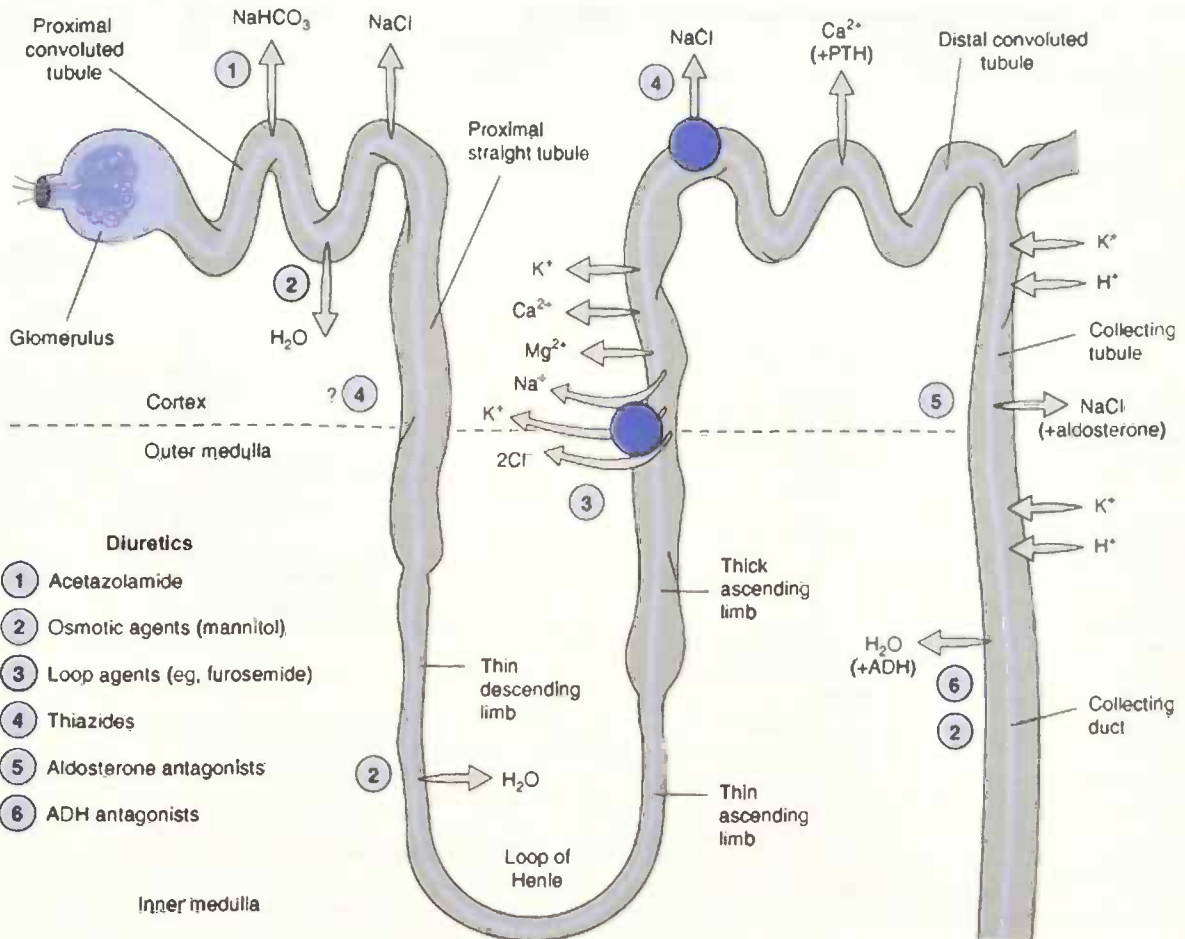
ნაგრიუმის ბიკარბონატის (NaHCO_3), ნაგრიუმის ქლორიდის (NaCl), გლუკოზის, ამინომჟავებისა და სხვა ორგანული ხსნადი ნივთიერებების რეაბსორბცია პროქსიმალური მილაკის ხაწყის ნაწილში (პროქსიმალურ კლანქილ მილაკში, PCT) ხორციელდება, სპეციფიკური საგრანსპორტო სისტემების მეშვეობით. კალციუმის იონები (Ca^{2+}) რეაბსორბცია პარაქსიმალური გზებით მიმდინარეობს. წყალი პასიურად რეაბსორბირდება, რის გამოც პროქსიმალური მილაკების სანათურში სითხის ოსმოსურობის თითქმის მუდმივ დონეზე შენარჩუნებას უწყობს ხელს. პროქსიმალური ნაწილის სანათურში გადისას მილაკიდან სითხეში გახსნილი ნივთიერებების კონცენტრაციები თანდათან ქვეითდება, ინჟლისის კონცენტრაციასთან მიმართებაში. ინჟლისი უკ-

პერიმენტული მარკერია, რომელიც ფილტრაციის გზით ხელბა მილაკის სანათურში, მაგრამ შემდგომ სეკრეციას და რეაბსორბციას არ ექვემდებარება. პროქსიმალურ მილაკებში ხდება ფილტრატში არსებული ნაგრიუმის იონების საერთო რაოდენობის 66%-ის (Na^+ , მაგრამ გაფილტრული NaHCO_3 -ის 85%), K^+ -ის 65%-ის, წყლის 60%-ის და გლუკოზისა და ამინომჟავების თითქმის მილიანსი რამოდენობის რეაბსორბცია.

პროქსიმალურ მილაკებში ფილტრაციდან რეაბსორბირებული ნივთიერებებიდან შარდმდენების გეგმვებზე ყველაზე მეტად NaHCO_3 -სა და NaCl -ზე ერეკლება. ამჟამად არსებული შარდმდენების მხოლოდ ერთი ჯგუფი, კარბონანჟიდრატის ინჟიბიტორები, მოქმედებს უპირატესად PCT-ზე და თრგუნავენ NaHCO_3 -ის რეაბსორბციას. გამომდინარე იქიდან, რომ ამ სეგმენტში NaCl -ის დიდი რაოდენობა შეიწოვება, პრეპარატი, რომელიც სპეციფიკურად დათრგუნავდა NaCl -ის რეაბსორბციას, ძლიერი შარდმდენი იქნებოდა აღჭურვილი. ჯერჯერობით, ასეთი შარდმდენი პრეპარატი ხელმისაწვდომი არ არის.

ნაგრიუმის ბიკარბონატის რეაბსორბცია პროქსიმალურ მილაკებში იწყება მილაკის ეპითელური უჯრედის მემბრანაზე, სანათურის მხრიდან ლოკალიზებული Na^+/H^+ მიმომცელელი (NHE3) (სურათი 15-2). ეს საგრანსპორტო სისტემა ხელს უწყობს მილაკის ნაგრიუმის შესვლას სანათურიდან უჯრედში და უჯრედიდან პროტონის (H^+) გამოსვლას. ნეფრონის ნებისმიერ ნაწილში ბაზოლაგერალური მემბრანა შეიცავს $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATP-}$ აზას, რომელიც რეაბსორბირებულ ნაგრიუმს უჯრედიდან ინჟერსიციულ სივრცეში გეგმავს, რითაც ხელს უწყობს ნაგრიუმის უჯრედშია დაბალი კონცენტრაციის შენარჩუნებას. სანათურში სეკრეტირებული H^+ უერთდება ბიკარბონატს (HCO_3^-) და წარმოქმნის H_2CO_3 -ს (ნახშირმჟავას), რომელიც კარბონანჟიდრატის მიერ სწრაფად დეჟიდრირდება და CO_2 -სა H_2O -ს წარმოქმნის. H_2CO_3 -ის დეჟიდრირებით წარმოქმნილი აირი – ნახშირორჟანგი, მარტივი დიფუზიის გზით შედის პროქსიმალური მილაკის უჯრედში, სადაც შემდგომ კელაზე რეჟიდრირდება H_2CO_3 -ად. ამ პროცესსაც უჯრედშია კარბონანჟიდრატა უწყობს ხელს. H_2CO_3 -ის დისოციაციის შემდეგ H^+ ხელმისაწვდომი ხდება Na^+/H^+ მიმომცელელისათვის და ბაზოლაგერალური მემბრანის გრანსპორტერის მიერ HCO_3^- უჯრედიდან გარეთ გრანსპორტირდება (სურათი 15-2). ამრიგად, პროქსიმალურ მილაკში ბიკარბონატის რეაბსორბცია ფერმენტ კარბონანჟიდრატ-ზაზეა დამოკიდებული. აცეტაზოლამიდი და მსგავსი საშუალებები აინჟიბირებენ ფერმენტ კარბონანჟიდრატს აქტივობას.

პროქსიმალური მილაკის ბოლო ნაწილის სანათურში დარჩენილი მილაკიდან სითხე უპირატესად NaCl -ს შეიცავს, რადგანაც HCO_3^- და სხვა ორგანული ნივთიერებები მეტწილად უკვე რეაბსორბირებული არიან მილაკიდან სითხეში. ამ პირობებში, Na^+ -ის რეაბსორბცია გრძელდება, მაგრამ Na^+/H^+ მიმომცელელის მიერ სეკრეტირებული H^+ უედარ ებმის HCO_3^- -ს, რადგან Na^+ -ის მიერ ნეიგრალდება. თავისუფალი H^+ იწყებს სანათურშია pH-ის შემცირებას, რაც ააქტიურებს Cl^- ფუძე მიმომცელელს (Cl^- -ისა ფუძის მიმოცელის პროცესი ჯერ-ჯერობით არ არის ბოლომდე შესწავლილი; იხ. სურათი 15-2). NaCl -ის რეაბსორბცია ორი პარალელური პროცესის – Na^+/H^+ მიმომცელისა და Cl^- ფუძე მიმომცელის საბოლოო შედეგია. დღემდე არ არის შექმნი-



სურათი 15-1.

მილაკოვანი საგრანსპორტო სისტემები და შარდმდენების მოქმედების ადგილები.

ლი ისეთი შარდმდენი საშუალება, რომელიც ამ შეთანხმებულ პროცესზე მოახდენდა გეგმულენას.

პროქსიმალურ მილაკებში წყლის რეაბსორბცია მარილის რეაბსორბციის პირდაპირპროპორციულად მიმდინარეობს. ამ- იგომ მილის მთელს სიგრძეზე სინათურში არსებული სითხის ოსმოსურობა ითიქმის უცვლელი რჩება. წყლის რეაბსორბცია- ასთან ერთად იზრდება მეტბრანაში ძნელად გამავალი ნივთიერ- ებების, მაგ, ინულინის, კონცენტრაცია. მილაკოვან სითხეში ინ- ულისის მაგვარი ნივთიერების, მაგ, მანიტოლის (ოსმოსური შარდმდენი, სხ. ქვემოთ), დიდი რაოდენობით მოხედრის შემთხ- ვევაში, წყლის რეაბსორბციასთან ერთად ადვილი ექნება ამ ნივთიერების კონცენტრაციისა და მილაკოვანი სითხის ოსმო- სურობის გაზრდას. რაც საბოლოოდ ხელს შეუშლის წყლის შემდგომ რეაბსორბციას.

ორგანული მეაქვების სეკრეტორული სისტემები პროქსი- მალური მილაკის სწორი ნაწილის შუა მესამედში (S_2 სეგმენ- ტი) არიან ლოკალიზებული. მათი ფუნქცია სისხლიდან მილა- კოვან სითხეში სხვადასხვა ორგანული მეაქვების (შარდმეაქვას, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების [NSAIDs], შარდმდენების, ანტიბიოტიკების და ა.შ.) სეკრეციაში მღგომარეობს. ამრიგად, ეს სეკრეტორული სისტემები უმრავ- ლესი შარდმდენი საშუალების მოქმედების ადგილისაკენ (მა- ლაკის სინათურისკენ მიმართული ზედაპირისაკენ) გადაგანას განაპირობებენ. პროქსიმალური მილაკის საწყის (S_1) და შუა

(S_2) სეგმენტებში ორგანული ფუძეების (კრეატინინის, ქოლინის და ა.შ.) სეკრეტორული სისტემებიც არიან ლოკალიზებული.

პენლეს მარეუქი

ნეფრონის გარეთა მეტულარული შრის შიდა და გარე ფენებს შორის საზღვარზე, პროქსიმალური მილაკი პენლეს მარეუქის წერილ, დასწვრივ ნაწილში გადადის. მარეუქის ეს ნაწილი არ იღებს მონაწილეობას მარილის აქტიურ რეაბსორ- ბციაში, თუმცა წყლის რეაბსორბციისათვის მას დიდი მნიშ- ვნელობა გააჩნია. მარეუქის დასწვრივ ნაწილიდან წყლის ექსტრაქცია ამ ოსმოსური ძალების მეშვეობით ხორციელდება, რომლებიც ჰიპეროსმოსურ მეტულარულ ინტერსტიციუმშია განვითარებული. პროქსიმალური მილაკის მსგავსად, მეტბრა- ნაში ძნელად გამავალი ნივთიერებები, მაგ, მანიტოლი, აქც- უშლიან ხელს წყლის ექსტრაქციას. პენლეს მარეუქის წერილი ასწვრივ ნაწილი შედარებით ნაკლებად გამავალია წყლი- სათვის.

პენლეს მარეუქის მსხვილ, ასწვრივ ნაწილში (TAL) NaCl აქტიურად რეაბსორბირდება (გაფილტვრული Na^+ -ის დაახლო- ბით 25%). წყლისთვის კი იგი ითიქმის გაუვალა (პროქსი- მალური მილაკისა და პენლეს მარეუქის წერილი ნაწილისგან განსხვავებით). პენლეს მარეუქის მსხვილ ასწვრივ ნაწილში, მარილის რეაბსორბციის გამო, ადვილი აქვს მილაკოვანი სითხის

ცხრილი 15-1. ნეფრონის ძირითადი სეგმენტები და მათი ფუნქციები

სეგმენტი	ფუნქცია	წყლის განვალგება	საბრანსპორტო ძირითადი სისტემები და წაშლის საშუალებები, რომლებშიც აპიკალურ მემბრანაზე არიან ლოკალიზებული	სეგმენტზე მოქმედი ფარმაცეუტი
გლომერულა	გლომერულური ფილტრატის წარმოქმნა	უალტერატიული მაღალი	არცერთი	არცერთი
პროქსიმალური კლასიკური მილაკი (PCT)	ფილტრატიდან რეაბსორბცია: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} და Mg^{2+} -ის 65%-ის, NaHCO_3 -ის 85%-ის და გლუკოზისა და ამინომჟავების თითქმის 100%-ის; წყლის იზოტონური რეაბსორბცია	ძალიან მაღალი	Na/H^+ (NHE3), კარბონიკდეჰიდრაზა	კარბონიკდეჰიდრაზის ინჰიბიტორები
პროქსიმალური მილაკი, სწორი სეგმენტი	ორგანული მჟავებისა და უწყვეტების (მათ შორის მარდმეჰეზისა და უმრავლესი მარდმეჰეზი საშუალებების) სეკრეცია და რეაბსორბცია	ძალიან მაღალი	მჟავებისა (მაგ. მარდმეჰეზი) და უწყვეტების გადამტანები (გრანსპორტერები)	არცერთი
პენლეს მარყუჟის წერილი დასწერივი ნაწილი	წყლის პასიური რეაბსორბცია	მაღალი	წყლის ფორები	არცერთი
პენლეს მარყუჟის სქელი ასწერივი ნაწილი (TAL)	ფილტრატიდან აქტიური რეაბსორბცია: Na^+ , K^+ , Cl^- -ის 15-25%-ის; მეორადი რეაბსორბცია: Ca^{2+} -სა და Mg^{2+} -ის	ძალიან დაბალი	$\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ (NKCC2)	მარყუჟოვანი მარდმეჰეზები
დისტალური დაკლასილი მილაკი (DCT)	ფილტრატიდან აქტიური რეაბსორბცია: Na^+ -სა და Cl^- -ის 4-8%-ის; პარათჰორმონის კონტროლით მიმდინარე Ca^{2+} -ის რეაბსორბცია	ძალიან დაბალი	Na/Cl (NCC)	თიაზიდები
ქერქული შემკრები მილაკი (CCT)	Na^+ -ის რეაბსორბცია (2-5%), შეწყვეტილი K^+ -ისა და H^+ -ის სეკრეციასთან	სხვადასხვა ²	Na არხები (ENaC), K არხები, ¹ H საგრანსპორტო სისტემები, ¹ წყლის ფორები	K^+ -შეშინაველი მარდმეჰეზები
გეინოვანი შემკრები სადინარი	წყლის რეაბსორბცია ეპიპორეზის კონტროლით	სხვადასხვა ²	წყლის ფორები	ეპიპორეზის ანტაგონისტები

¹ ამჟამად ხელმისაწვდომი პრეპარატებისათვის სამიზნეს არ წარმოადგენს.

² კონსტროლდება ეპიპორეზის მოქმედებით.

განზავებას, ამიტომ მას „განზავებული სეგმენტი“ ეწოდება. მსხვილი ასწერივი ნაწილის გეინოვანი უბანი მედულარულ ჰიპერტონულობას ხელს უწყობს, რის გამოც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს შემკრები სადინარის მიერ შარდის კონცენტრირების პროცესში.

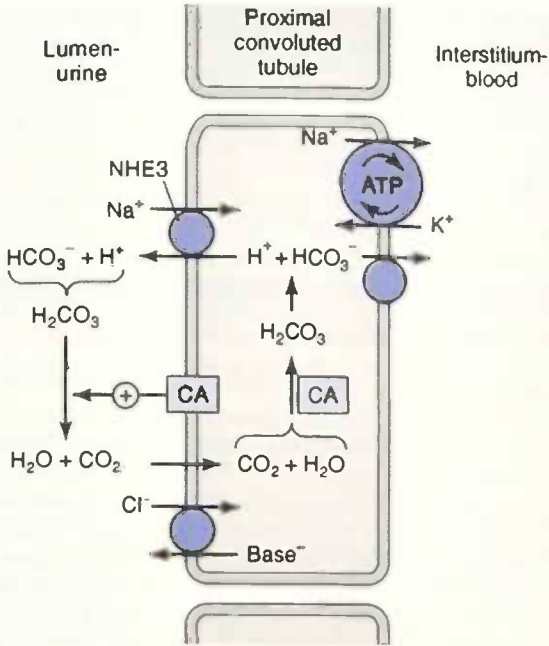
მსხვილი ასწერივი ნაწილის სანათურისკენ მიმართული ზედაპირის მემბრანაში NaCl -ის გრანსპორტის $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ თანაგადამტანის (ე.წ. NKCC2 ან NK2CL) ექსპრესია (სურათი 15-3). „მარყუჟოვანი“ მარდმეჰეზების სახელით ცნობილი დიურეზული საშუალებები სწორედ ამ საგრანსპორტო სისტემის სელექტიურად დათრგუნვას (იხ. ქვემოთ) იწვევენ. $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ საგრანსპორტო სისტემა თავისთავად ელექტრულად ნეიტრალურია (თანაგრანსპორტირდება ორი კათიონი და ორი ანიონი), მაგრამ იგი ხელს უწყობს უჯრედში K^+ -ის ჭარბად დაგროვებას, რადგან ბაზოლატერალური მხრიდან K^+ -ის უჯრედში შემოტანას Na^+/K^+ -ატაქ-აზაქ ემსახურება. ეს იწვევს K^+ -ის უკან, მილაკის სანათურისაკენ, დიფუზიას, რაც სანათურის დადებით ელექტრულ პოტენციალს განაპირობებს. ეს პოტენციალი ხელს უწყობს კათიონების (მათ შორის მაგნიუმისა და კალციუმის) პარაჟერალური გზებით რეაბსორბციისათვის საჭირო

მაშობრავებული ძალების წარმოქმნას. ამრიგად, პენლეს მარყუჟის მსხვილ აღმავალ ნაწილში მარყუჟოვანი მარდმეჰეზების მიერ შარდის გრანსპორტის დათრგუნვა იწვევს სანათურის დადებითი პოტენციალის შემცირებას, რაც NaCl -თან ერთად ორვალენტური კათიონების ექსკრეციის გაძლიერებას განაპირობებს.

დისტალური კლასიკური მილაკი

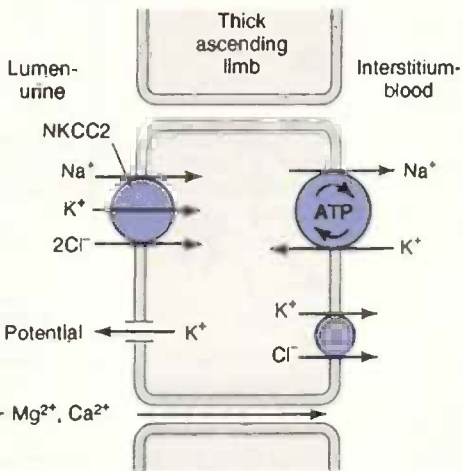
დისტალურ კლასიკურ მილაკში (DCT) ფილტრატიდან NaCl -ის მხოლოდ 10% რეაბსორბირდება. პენლეს მარყუჟის მსხვილ ასწერივი ნაწილის მსგავსად, ეს სეგმენტიც მედულარულია წყლისთვის, ამიტომ NaCl -ის რეაბსორბცია მილაკოვან სითხეს კიდევ უფრო ანზავებს. დისტალურ კლასიკურ მილაკში NaCl -ის საგრანსპორტო ფუნქციის ელექტრულად ნეიტრალური, თიაზიდების მიმართ მგრძნობიარე, Na^+ -ისა და Cl^- -ის თანაგადამტანები ასრულებენ (NCC, სურათი 15-4).

პენლეს მარყუჟის ასწერივი ნაწილისაგან განსხვავებით, დისტალურ კლასიკურ მილაკში K^+ აპიკალური მემბრანის გაუ-



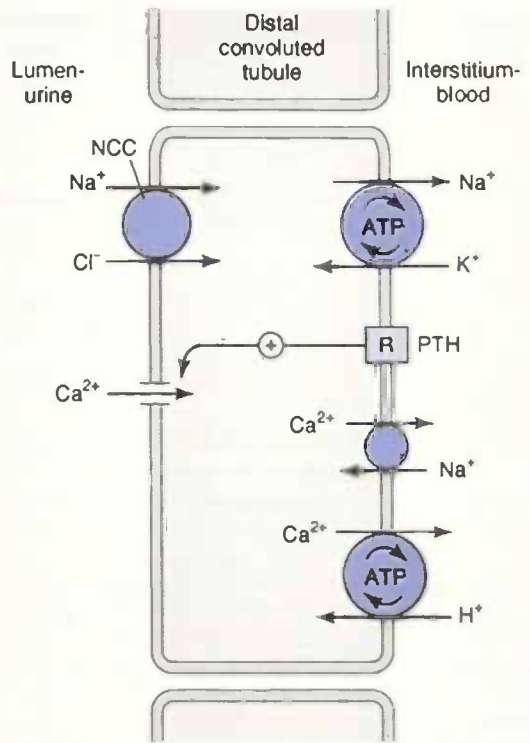
სურათი 15-2.

პროქსიმალური კლასილი მილაკის უჯრედში Na^+/H^+ მიმოცვლა აპიკალურ მემბრანაზე (NHE3-ის გავლით) და ბიკარბონატის რეაბსორბცია. ბაზოლატერალურ მემბრანაზე ლოკალიზებულია Na^+/K^+ ATP-აზა, რომელიც ხელს უწყობს უჯრედშიდა ნაგრიუმისა და კალიუმის დონეების სორმალური დიაპაზონის შენარჩუნებას. წონასწორობის სწრაფად აღდგენის გამო, ინტერსტიცულ სითხეა და სისხლში ნივთიერებების კონცენტრაციები თითქმის თანაბარია. სანათურის მემბრანის ზაოიანი ზედაპირის გარდა, კარბონ-პიდრაზას (CA) სხვა ლოკალიზაციის ადგილებიც არის აღმოჩენილი.



სურათი 15-3.

იონების გრანსპორტი მსხვილი ასწერვი ნაწილის უჯრედების სანათურისკენა და ბაზოლატერალურ მემბრანებში. K^+ -ის უკან დიფუზიით გამოწვეული სანათურის დადებითი ელექტრული პოტენციალი იწვევს ორგანოგენი (და ერთეალ-ენგინი) კათიონების რეაბსორბციას პარაუჯრედული გზებით. სანათურისკენა მემბრანაში NKCC2 ძირითად გადატანს წარმოადგენს.



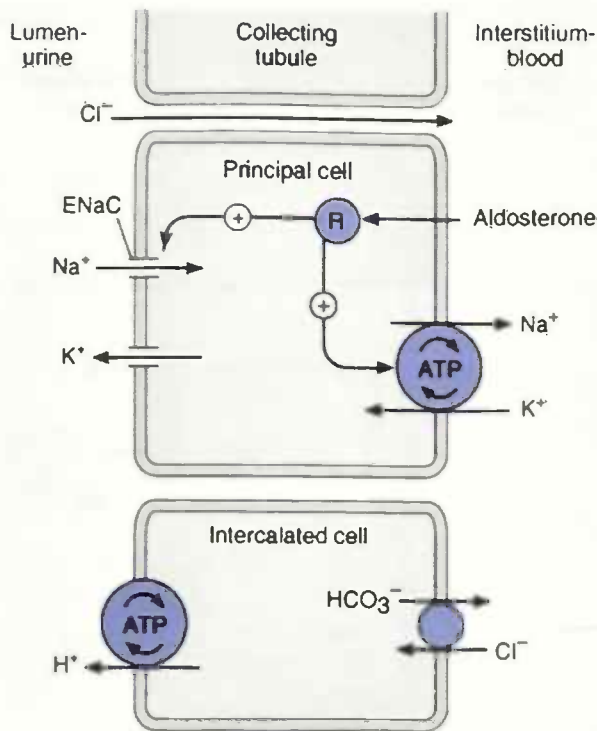
სურათი 15-4.

იონების გრანსპორტი დისტალური კლასილი მილაკების უჯრედების სანათურისკენა და ბაზოლატერალურ მემბრანებში. ისევე, როგორც უჯრედში, Na^+/K^+ ATP-აზა წარმოადგენს ბაზოლატერალურ მემბრანაზე. სანათურისკენა მემბრანაში NCC ნაგრიუმისა და ქლორის ძირითად გადატანს წარმოადგენს. (R, - პარათიროიდული ჰორმონის [PTH] რეცეპტორი.)

ღით უკან არ ბრუნდება, ამიტომ ამ სეგმენტში დადებითი პოტენციალი არ იქმნება და Ca^{2+} და Mg^{2+} ელექტრული ძალების მეშვეობით მილაკის სანათურიდან არ გამოძევდებიან. პირიქით, დისტალურ კლასილი მილაკის ეპითელიური უჯრედებში Ca^{2+} -ის აქტიურ რეაბსორბციას აქვს ადგილი, რაც Ca^{2+} -ის აიკალური არხებისა და ბაზოლატერალური $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ მიმომცელების მეშვეობით მიმდინარეობს (სურათი 15-4). ეს პროცესი პარათიროიდული ჰორმონით რეგულირდება.

შემკრები მილაკი

შემკრები მილაკი (CCT) თირკმელების მიერ რეაბსორბირებული NaCl -ის საერთო ოდენობის მხოლოდ 2-5%-ზე არის პასუხისმგებელი. მიუხედავად ამ მცირე წილისა, შემკრები მილაკი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს თირკმელების ფიზიოლოგიისა და შარდმდენების მოქმედებაში. ეს სეგმენტი NaCl -ის რეაბსორბციის ბოლო წერტილს წარმოადგენს. ამიტომ მას დიდი პასუხისმგებლობა აქვს ორგანიზმის სითხის მოცულობის ზუსტ რეგულირებასა და შარდში Na^+ -ის საბოლოო კონცენტრაციის განსაზღვრაში. უფრო მეტიც, მინერალოკორტიკოიდების ზეგავლენა სწორედ შემკრებ მილაკებზე ვრცელდება. და ბოლოს, შემკრები მილაკი K^+ -ის თირკმლისმიერი სეკრეციის ყველაზე მთავარი ადგილია, ამიტომ K^+ -ის ბალანსის შარდმდენებით განპირობებული ყველა ცვლილება პრაქტიკულად ამ სეგმენტში ხორციელდება.



სურათი 15-5.

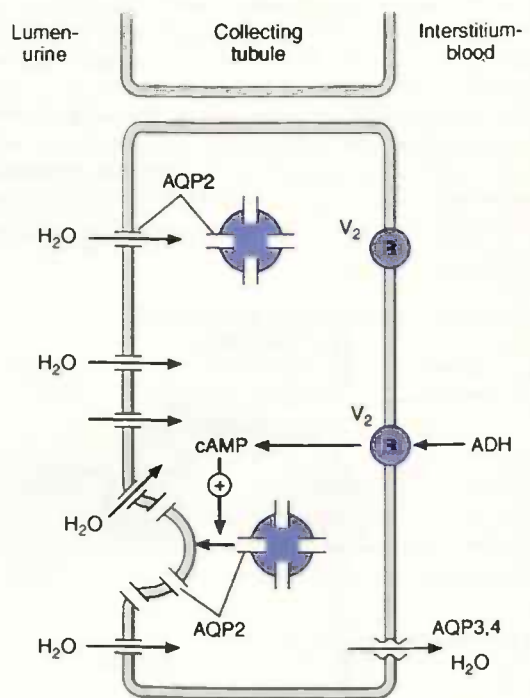
იონების გრანსპორტი შემკრები მილაკის და შემკრები სადინრის უჯრედების სანათურისკენ და ბაზოლაგერალურ მემბრანებში. ეპითელური ნაგრიუმის არხით (ENaC) Na^+ -ის ღიფუბია სანათურის უარყოფითი პოტენციალს განაპირობებს, რაც ხელს უწყობს Cl^- -ის რეაბსორბციას და K^+ -ის გამოძეევას. (R—ალდოსტერონის რეცეპტორი; ADH—ანგიდიურეზული ჰორმონი.)

შემკრები მილაკში NaCl -ის რეაბსორბციის მექანიზმი მევეთრად განსხვავდება სხვა მილაკოვან სეგმენტებში მოქმედი მექანიზმებისგან. Na^+ -ის, K^+ -ისა და წყლის გრანსპორტი ძირითად უჯრედებში მიმდინარეობს (სურათი 15-5), ჩართული უჯრედები კი H^+ -ის სეკრეციას ემსახურებიან. ნეფრონის სხვა სეგმენტების უჯრედებისაგან განსხვავებით, ძირითადი უჯრედების აპიკალური მემბრანები არ შეიცავენ თანასაგრანსპორტო სისტემებს (რომლებიც Na^+ -თან ერთად სხვა იონების გრანსპორტსაც ემსახურება). ძირითადი უჯრედების მემბრანაზე ლოკალიზებული Na^+ -ისა და K^+ -ის იონური არხების მეშვეობით მხოლოდ ამ იონების გრანსპორტი მიმდინარეობს. არხები გაუვალნი არიან ანიონებისათვის, ამიტომ Na^+ -ის, ან K^+ -ის გრანსპორტი იწვევს მემბრანაში მუხგის გადატანას. ძირითად უჯრედში Na^+ -ის შესვლა გაცილებით აჭარბებს K^+ -ის სეკრეციას, ამიტომ იქმნება სანათურის უარყოფითი ელექტრული პოტენციალი 10-50 mV. მილაკოვანი სითხიდან ძირითად უჯრედში შესული Na^+ , ბაზოლაგერალური Na^+/K^+ ATP-აზს მეშვეობით უკანასიხლში გრანსპორტირდება (სურათი 15-5). სანათურის 10-50 mV-ის გოლი უარყოფითი პოტენციალი ხელს უწყობს პირაუჯრედული გზებით Cl^- -ის სისხლში გადატანას, აგრეთვე K^+ -ის იონის უჯრედიდან გამოსვლას აპიკალური მემბრანის K^+ -ის არხების მეშვეობით. ამრიგად, შემკრები მილაკებში Na^+ -ის შესვლასა და K^+ -ის სეკრეციას შორის მნიშვნელოვანი ურთიერთკავშირი არსებობს. შარდმღეები, რომლებიც მოქმედებენ შემკრები მილაკების გზით, მრდიან ამ ადგილზე Na^+ -ის მიწოდებას და აძლიერებენ K^+ -ის სეკრეციას. თუ ადგილი აქვს Na^+ -თან ერთად ისეთი ანიონი მიწოდებასაც, რომელიც Cl^- -ის მსგავსად

ადგილად ვერ რეაბსორბირდება (მაგ., HCO_3^-), მაშინ სანათურის უარყოფითი მუხგი გაიზრდება და K^+ -ის სეკრეციაც გაძლიერდება. ამ მექანიზმისა და სითხის მოცულობის შემცირებით განპირობებული ალდოსტერონის სეკრეციის გაძლიერების ერთობლიობა უმრავლესი შარდმღენით გამოწვეული K^+ -ის კარგვის ძირითად საფუძველს წარმოადგენს.

ეპითელური Na -ის არხებით (ENaC) Na^+ -ის რეაბსორბცია და ამ პროცესთან შეწყვეილებული K^+ -ის სეკრეცია ალდოსტერონით რეგულირდება. ეს სტეროიდული ჰორმონი, გარდა გენის გრანსკრიფციაზე ზეპოქმედებისა, იწვევს აგრეთვე აპიკალური მემბრანული არხებისა და ბაზოლაგერალური Na^+/K^+ ATP-აზს აქტივობის მომატებას, რის შედეგადაც იზრდება გრანსპეითელური ელექტრული პოტენციალი, რაც თავის მხრივ Na^+ -ის რეაბსორბციისა და K^+ -ის სეკრეციის მნიშვნელოვან მაგებას განაპირობებს.

შემკრები მილაკი ის ადგილია, სადაც შარდის საბოლოო კონცენტრაციის განსაზღვრა ხდება. წყლისათვის ამ სეგმენტის განვალაობა ანგიდიურეზული ჰორმონით (ADH, იგივე არგინის ვაზოპრესინი, AVP) რეგულირდება, რომელიც G ცილასთან შეწყვეილებული cAMP-ით განპირობებული პროცესის მეშვეობით იწვევს აპიკალური მემბრანის წყლის არხების (აქვაფორინ-2, AQP2) ჩართვას (იხ. სურათი 15-6). ანგიდიურეზული ჰორმონის გარეშე შემკრები მილაკი (და სადინარი) წყლისათვის გაუვალნი ხდება, რაც ხელს უწყობს განზაყებული შარდის წარმოქმნას. ანგიდიურეზული ჰორმონი მევეთრად მრდის წყლის განვალაობას, რაც იწვევს უკრო კონცენტრირებული საბოლოო



სურათი 15-6.

წყლის გრანსპორტი შემკრები სადინრის უჯრედების სანათურისკენ და ბაზოლაგერალური მემბრანების გავლით. მეშვეთ, ანგიდიურეზული ჰორმონის (ADH) არარსებობის პირობებში წყლისათვის გაშვალაობა დაბალია. ქვემოთ, ADH-ის არსებობისას, ადგილის აქვს აპიკალური მემბრანების წყლის ფორების (აქვაფორინები) ჩართვას, რაც მნიშვნელოვნად მრდის წყლის გაშვალაობას. (V_2 — ვაზოპრესინის მიმართ მგრძნობიარე V_2 რეცეპტორი; AQP2 — აპიკალური წყლის არხები (აქვაფორინი); AQP3,4 — ბაზოლაგერალური აქვაფორინული წყლის არხები).

შარღის წარმოქმნას. ანგიდიურებული პორმონი ასეიუმლირებს აგრეთვე შარღლივანას საგრანსპორტო მოლეკულის (UTI) გვი-ნოიანი შემკრები მილაკების უკრულების აბიკალურ მეზმრანე-ში. შარღლივანას კონცენტრაცია, რომელიც იქმნება გვიანოიან შრეში, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამ სეგმენტში მაღალი ოსმოლარობის შენარჩუნებასა და შარღის კონცენტრირებაში. ანგიდიურებული პორმონის სეკრეციის რეგულაცია შარღის მოცულობასა და ოსმოლარობაზე დამოკიდებული.

შარღმენი საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

კარბონანჰიდრაზის ინჰიბიტორები

ფერმენტ კარბონანჰიდრაზას ნეფრონის მრავალ ადგილას ეხვდება, მაგრამ ამ ფერმენტის უპირატესი ლოკალიზაციაა პროქსიმალური კლასის მილაკის ხანაიურისკენა მეზმრანია (სურათი 15-2), სადაც იგი H_2CO_3 -ის დეჰიდრაგაციის კატალიზატორის ფუნქციას ასრულებს, რაც გემით უკვე იყო აღწერილი. კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორები იწვევს NaHCO_3 -ის რეაბსორბციის დათრგუნებას და დიურეზის გაძლიერებას.

კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორები თანამედროვე შარღმ-დენების წინამორბედებს წარმოადგენდნენ. ისინი სულფანო-ამიდების ნაწარმებს ეკუთვნის და მათი აღმოჩენა მას შემ-დეგ მოხდა, რაც შემსწრე იქნა, რომ ბაქტერიოტაგური სულ-ფანილამიდები იწვევენ გუგე დიურეზსა და პიპერქლორემი-ულ მეტაბოლურ აციდოზს. შედარებით ახალი საშუალებების აღმოჩენასთან ერთად კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორების შარღ-მდენად გამოყენება იშვიათად ხდება, თუმცა მათ გამოყენების სპეციფიკური ჩვენებებიც გააჩნიათ, რაც ქვემოთ იქნება განი-შლილი. კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორების პროტოტიპად აუ-გებოლამიდი არის მისწეული.

ფარმაკოკინეტიკა

ორალურად მიღებისას კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორები ადვილად შეიწოვებიან. ერთჯერადი ღოზის მიღებიდან 30 წუთ-ში ადგილი აქვს HCO_3^- -ის დიურეზით განპირობებულ შარ-ღის pH-ის გაზრდას, რაც მაქსიმუმ აღწევს 2 საათში და 12 საათის განმავლობაში გრძელდება. პრეპარატის ექსკრეცია პროქსიმალური მილაკის S_1 სეგმენტის სეკრეციის გზით ხორ-ციელდება, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს ღოზა უნდა შემცირდეს.

ფარმაკოდინამიკა

კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორები იწვევს პროქსიმალურ კლას-ნილ მილაკში HCO_3^- -ის რეაბსორბციის მნიშვნელოვან დათრ-გუნებას. მისი მაქსიმალურად უსაფრთხო ღოზა პროქსიმალური კლასის მილაკის ზედაპირის HCO_3^- -ის შეწოვის შესაძლე-ობის 85%-ით დათრგუნებას განაპირობებს. ნეფრონის სხვა ადგილებში, კარბონანჰიდრაზასიგან დამოკიდებული მექანიზმე-ბის მეშვეობით, HCO_3^- -ის გარკვეული ნაწილი მაინც რეაბსორ-ბრდება, ამიტომ აცეგაზოლამიდის მაქსიმალური ღოზა HCO_3^- -ის რეაბსორბციას დაახლოებით 45%-ით ამცირებს. მიუხედა-ვად ამისა, კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორები იწვევენ HCO_3^- -ის მნიშვნელოვანი რაოდენობით კარგვას და პიპერქლორემულ მეტაბოლურ აციდოზს (ცხრილი 15-2). რამოდენიმე დღის გან-მავლობაში გამოყენებისას აცეგაზოლამიდის შარღმდენი ეფექ-

ცხრილი 15-2. შარღის ელექტროლიტური თვისებებისა და ორგანიზმის პ-ის ცვლილებები სხვადასხვა შარღმდენის გამოყენებისას

შარღმდენების ფარმაკოლ. ჯგ.	შარღის ელექტროლიტები			pH
	NaCl	NaHCO ₃	K	
კარბონანჰიდრაზა ს ინჰიბიტორები	+	+++	+	-
მარეკოვანი შარღმდენები	+++ +	0	+	+
თიაზიდები	++	+	+	+
მარეკოვანი + თიაზიდური შარღმდენები	+++ ++	+	++	+
K ⁺ შემსახველი აგენტები	+	(+)	-	-

+ - გაზრდა; - - დაქვეითება; 0 - არ იცვლება.

ტი მნიშვნელოვნად მცირდება, რაც დაკავშირებულია ვლომერ-ულურ ფილტრაგმა HCO_3^- -ის შემცირებასთან და იმ ფაქტთან, რომ HCO_3^- -ის კარგვა იწვევს NaCl-ის გაძლიერებულ რეაბ-სორბციას ნეფრონის დანარჩენ სეგმენტებში აქამდე, აცეგა-ზოლამიდის ძირითადი კლასიკური გამოყენებაა HCO_3^- -ის და სითხის კარბონანჰიდრაზა-დამოკიდებული გრანსპორტი (სხვა-დასხვა უბნებისკენ, გარდა თირკმელებისა). სისხლიდან თვალის ნაშში HCO_3^- -ის სეკრეცია წამწამოვანი სხეულის მიერ ხორ-ციელდება. ამის მსგავსად, სისხლძარღვოვანი ვარსის წნულის მიერ თავ-გურგ გვინის სითხის წარმოქმნა HCO_3^- -ის სეკრე-ციასთან არის დაკავშირებული, მართალია, ეს პროცესები უზრუნველყოფენ HCO_3^- -ის გადაგანას სისხლიდან სხვა უბნე-ბში (რაც პროქსიმალურ მილაკებში მომდინარე პროცესის საპირისპირო მიმართულებას). მაგრამ კარბონანჰიდრაზას ინ-ჰიბიტორები მათ დათრგუნვისაგან განაპირობებენ.

გამოყენების კლინიკური ჩვენება და ღოზირება

გლაუკომა

(იხ. ცხრილი 15-3) კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორები ამ-ცირებენ თვალის ნაშის წარმოქმნას და იწვევენ თვალშია წნევის დაქვეითებას. ამ ეფექტს დიდი მნიშვნელობა აქვს გლაუკომის მართვისათვის, ამიტომ ეს დაავადება კარბონან-ჰიდრაზას ინჰიბიტორების გამოყენების ყველაზე ხშირ ჩვენე-ბად ეფელდება. ღოზობაშია და ბრინშობაშია ადგილო-ბრივი გამოყენებისას აქტიურად აინჰიბირებენ კარბონანჰიდრა-ზას და ამცირებენ თვალშია წნევის, თუმცა პლაზმაში მათი ღოზე იათიქმის არ ისაზღვრება. ამრიგად, კარბონანჰიდრაზას

ცხრილი 15-3. ორალურად აქტიური კარბონანჰიდრაზას ინ-ჰიბიტორების გამოყენება გლაუკომის სამკურნალოდ.

პრეპარატი	ჩვეული ორალური ღოზა
აცეგაზოლამიდი	250 მგ 1-4-ჯერ დღეში
დიქლორფენამიდი	50 მგ 1-3-ჯერ დღეში
მეთაზოლამიდი	50-100 მგ 2-3-ჯერ დღეში

ინჰიბიტორების ადგილობრივი გამოყენებისას არ ვლინდება მათი შარდმდენი და სისტემური მეტაბოლური ეფექტები.

შარდის ალკალინიზაცია

შარდმჟავა, ცისტინი და სხვა სუსტი მჟავები ყველაზე იოლად მჟავე შარდიდან რეაბსორბირდებიან. კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორები იწვევენ შარდის pH-ის გაზრდას, ამიტომ შესაძლოა გააძლიერონ ცისტინის (ცისტინურიის დროს) და სხვა სუსტი მჟავების თირკმლისმიერი ექსკრეცია. HCO_3^- -ის მუდმივად მიღების გარეშე აცეცხლოვამდის ეს ეფექტი მხოლოდ 2-3 დღე გრძელდება. უფრო ხანგრძლივი მკურნალობისას საჭირო ხდება HCO_3^- -ის დანიშვნა.

მეტაბოლური ალკალოზი

ჩვეულებრივ, მეტაბოლური ალკალოზის მკურნალობა მართულია ორგანიზმის საერთო K^+ -ის ან სისხლძარღვთაში და მოცულობის შეცვლის ან მინერალოკორეკციების მომატებული ღონის კორექტირებისაკენ. იუშეკა, გასათიფალისწინებელია, რომ გულის მძიმე უკმარისობის ფონზე შარდმდენების ჭარბი გამოყენებით განპირობებული ალკალოზის დროს სისხლძარღვების შიდა მოცულობის შეცვლა შესაძლებელია უკუნიჩქენებით იყოს. ასეთ შემთხვევებში, ალკალოზის კორექტირებისთვის ხელსაყრელია აცეცხლოვამდის გამოყენება, რომლის უმნიშვნელო შარდმდენი ეფექტი მოცულობით გადაგვირთვასაც ამცირებს. პრეპარატი ეფექტურია აგრეთვე რესპირატორული აციდოზის პირობებში განვითარებული მეტაბოლური ალკალოზის სწრაფად გამოსასწორებლად.

მთის მწვეპე ლაპაღება

3000 მ სიმაღლეზე სწრაფად ასელების დროს მთამსვლელს შესაძლებელია განუვითარდეს სისუსტე, თავბრუსხვევა, უძილობა, თავის ტკივილი და გულისრევა. სიმპტომები ჩვეულებრივ მსუბუქია და შესაძლოა გაგრძელდეს რამოდენიმე დღე. უფრო მძიმე შემთხვევაში ვითარდება სიცოცხლისათვის საშიში, სწრაფად პროგრესირებადი ფილგეებისა და გვინის შეშუპება. აცეცხლოვამდის, ამცირებს რა თავ-ბურგ გვინის სითხის წარმოქმნას, აგრეთვე თავ-ბურგ გვინის სითხისა და თავის გვინის pH-ს. ზრდის ენცილაიკიას და ამცირებს მთის დათვლების სიმკვრივებს.

სხვა გამოყენება

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორები გამოიყენებიან აგრეთვე ეპილეფსიის სამკურნალოდ, როგორც დამხმარე საშუალებები; რეკომენდებულია მათი გამოყენება ჰიპოკალიემიით განპირობებული პერიოდული დამბლის ზოგიერთი ფორმის სამკურნალოდ; კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორები ინიშნება ძლიერი ჰიპერფოსფატემიის შემთხვევაში. შარდთან ერთად ფოსფატების ექსკრეციის გასაძლიერებლად.

გოქსიკურობა

ჰიპერქლორემული მეტაბოლური აციდოზი

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების გამოყენებისას ადგილი აქვს ორგანიზმში HCO_3^- -ის მარაგის ქრონიკულ დაქვეითებას, რის გამოც მოხალდნელია აციდოზის განვითარება (იხ. ცხრილი 15-2). ჰიპერბონატის მარაგის შემცირების გამო პრეპარატის შარდმდენი ეფექტი 2-3 დღით შემოიფარგლება.

შარდმდენი ეფექტისგან განსხვავებით, აციდოზი პრეპარატის გამოყენების შეწყვეტამდე გრძელდება.

თირკმლის კენჭები

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების გამოყენებისას ადგილი აქვს ბიკარბონატურიული ეფექტის საპასუხო ფოსფატურიისა და ჰიპერკალციურიის. ქრონიკული გამოყენებისას გამხსნელი უაქტორების თირკმლისმიერი ექსკრეცია (მაგ., ციტრატის) ქვეითდება. გუჯე pH-ის პირობებში კალციუმის მარილები შედარებით უხსნაღია, რაც ზრდის ამ მარილებისაგან თირკმელების კენჭების წარმოქმნის რისკს.

კალიუმის თირკმლისმიერი გამოშვება

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების გამოყენების დროს შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ორგანიზმის გამოყოფას კალიუმისგან, რადგან შემკრებ მილაკებში არსებული Na^+ ნაწილობრივ რეაბსორბირდება, რაც ზრდის ამ სეგმენტის სანათურის უარყოფით ელექტრულ პოტენციალს და აძლიერებს K^+ -ის სეკრეციას. ამ ეფექტის თავიდან ასაცილებლად რეკომენდებულია კალიუმის ქლორიდის მიღება.

სხვა ტოქსიკურობები

აცეცხლოვამდის დიდი დოზით გამოყენებისას ხშირია ძილიანობა და პარესთეზიები. თირკმელების უკმარისობის დროს შესაძლოა მოხდეს კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების დაგროვება, რაც გოქსიკურად მოქმედებს ნერვულ სისტემაზე. ჰიპერმგრძნობელობით განპირობებული რეაქციები (ცხელეზა, გამონაყარი, ძელის გვინის დათრგუნვა და ინტერსტიციული ნეფრიტი) შესაძლოა გამოვლინდეს.

უკუჩვენებები

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორებით განპირობებული შარდის ალკალიზაცია ამცირებს NH_4^+ -ის ექსკრეციას, ამიტომ ღვიძლის ციროზის დროს იზრდება ჰიპერამოტემიისა და ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის განვითარების რისკი.

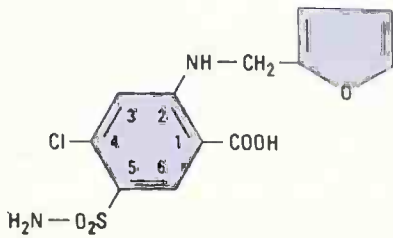
მარყუქოვანი შარდმდენი

მარყუქოვანი შარდმდენები სელექციურად თრგუნავენ NaCl -ის რეაბსორბციას ჰენლეს მარყუქის ასწერე ნაწილში. ნეფრონის ამ სეგმენტზე NaCl -ის აბსორბციის დიდი შესაძლებლობა აქვს, გარდა ამისა, კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორებისგან განსხვავებით, აციდოზის დროს მარყუქოვანი შარდმდენების დიურეზული ეფექტი არ მცირდება, ამიტომ ამჟამად არსებულ შარდმდენებს შორის მარყუქოვანი შარდმდენები ყველაზე ეფექტურ საშუალებებად ითვლებიან.

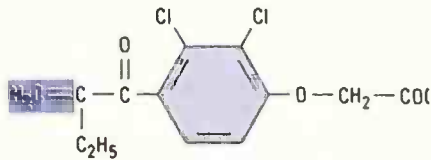
ქიმიური თვისებები

ფუროსემიდი და ეთაკრინის მჟავა მარყუქოვანი შარდმდენების პროტოტიპული პრეპარატებია. მათი სტრუქტურა მოცემულია სურათზე 15-7. ფუროსემიდი, ბუმეტანიდი და გლოსიქმიდი სულფონამიდურ მარყუქოვან შარდმდენებს წარმოადგენენ.

არასულფონამიდური ბუნების პრეპარატი ეთაკრინის მჟავა ფენოქსიმარმჟავის ნაწარმია. იგი შეიცავს მოსაზღვრე კეტონურ და მეთილენის ჯგუფებს (სურათი 15-7). მეთილენის ჯგუფი (მექი ფერთი აღნიშნული) უერთდება ცისტეინის თავისუ-



Furosemide



Ethacrynic acid

სურათი 15-7.

ორი მარყუკიანი შარდმდენი. ეთაკრინის მკაფიას სტრუქტურაში მუქი ფერით მეთილენის ჯგუფი რეაქტიურია და თავისუფალ სულფიდრული ჯგუფებთან შეერთების უნარი გააჩნია.

ფალ სულფიდრული ჯგუფს, რის შემდეგაც წამალი აქტიურ ფორმად გარდაიქმნება.

ჰენლეს მარყუკის ასწერე ნაწილში მარილის გრანსპორტს ორგანული ევრესხლისწყლის ნაწარმი შარდმდენები აინჰიბირებენ, თუმცა, მაღალი ტოქსიკურობის გამო, ისინი აღარ გამოიყენებიან.

ფარმაკოკინეტიკა

მარყუკიანი შარდმდენებს სწრაფი აბსორბცია ახასიათებთ. მათი თირკმლისმიერი ელიმინაცია გლომერულური ფილტრაციითა და მილაკოჰანი სეკრეციით ხორციელდება. ორალურად მიღების შემთხვევაში გორსეჰიდის აბსორბცია უფრო სწრაფია (1 საათი), ვიდრე ფუროსეჰიდისა (2-3 საათი). გარდა ამისა ორალურად მიღებული გორსეჰიდის შეწოვა იმდენად სრულია, რომ თითქმის ინტრავენური ინექციის ტოლფასია. ჩვეულებრივ, ფუროსეჰიდის ეფექტის ხანგრძლივობა 2-3 სთ-ია, გორსეჰიდისა კი 4-6 სთ. პრეპარატების ნახევარდაშლის პერიოდის ხანგრძლივობა თირკმლების ფუნქციაზე დამოკიდებულია. მარყუკიანი შარდმდენების მოქმედების ადგილი მილაკების სანათურისკენა ზედაპირია, ამიტომ მათი შარდმდენი აქტივობა კორულაციურ კაქშირშია პროქსიმალური მილაკების მიერ მათ სეკრეციასთან. მარყუკიანი შარდმდენების სეკრეცია ქვეითდება ისეთ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც კონკურენციას უწევენ სუსტი მკაფების სეკრეციას პროქსიმალურ მილაკებში, მაგ., პრობენეციდი და NSAID-ები. ეთაკრინის მკაფა და ფუროსეჰიდის მეტაბოლიტები აღმოჩენილია, თუმცა მათი დიურეზული აქტივობა დაღვნილი არ არის. გორსეჰიდის სულ ცოტა ერთი აქტიური მეტაბოლიტი მაინც გააჩნია, რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი გაცილებით უფრო ხანგრძლივია საწყისი ნივთიერების იგივე პარამეტრიდან შედარებით.

ფარმაკოდინამიკა

მარყუკიანი შარდმდენები აინჰიბირებენ NKCC2-ს – ჰენლეს მარყუკის მსხვილი ასწერე ნაწილის სანათურის Na^+

$K^+/2Cl^-$ სატრანსპორტო სისტემას, რის გამოც ამცირებენ $NaCl$ -ის რეაბსორბციას და სანათურის, K^+ -ის რეიტიკულირების შედეგად შექმნილ, დაღებით პოტენციალს (იხ. სურათი 15-3). ჩვეულებრივ, ამ დაღებით პოტენციალზე დამოკიდებული ორეალენგიანი კათიონების რეაბსორბცია მარყუკში (იხ. სურათი 15-3), ამიტომ მარყუკიანი შარდმდენების ზეგავლენით პოტენციალის შემცირება იწვევს Mg^{2+} -ისა და Ca^{2+} -ის ექსკრეციას გაზრდას. ზოგიერთი პაციენტში პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენება მნიშვნელოვან ჰიპომაგნიემიას განაპირობებს. ჩვეულებრივ, მარყუკიანი შარდმდენები არ იწვევენ ჰიპოკალემიას, რის მიზეზადაც ერთი მხრივ Ca^{2+} -ის ვიგამის D-თი განპირობებული ნაწილური რეაბსორბციის გაზრდა, მეორე მხრივ კი დისტალურ მილაკებში Ca^{2+} -ის აქტიური რეაბსორბცია გვევლინება. თუმცა, ჰიპერკალემიის გამოწვევით დაავადებების დროს, მარყუკიანი შარდმდენებისა და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრავენური ინფუზიის ერთდროული გამოყენებისას, შესაძლოა Ca^{2+} -ის ექსკრეცია საგრძნობლად გაიზარდოს, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს ჰიპერკალემიის მკურნალობისათვის.

მარყუკიანი შარდმდენები ხელს უწყობენ თირკმლების პროსტაგლანდინების სინთეზს, პროსტაგლანდინები კი გარკვეულ როლს ასრულებენ ამ შარდმდენების თირკმლებზე ზემოქმედებაში. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAID's), მაგ., ინდომეტაცინი ამცირებს რა თირკმლებში პროსტაგლანდინების სინთეზს, ამცირებს მარყუკიანი შარდმდენების ეფექტურობას. ჯანმრთელ ადამიანებში ეს ზეგავლენა უმნიშვნელოა, თუმცა ნეფროზული სინდრომის ან დეიდლის ციროზის დროს კი ძალზე გამოხატულია.

დიურეზული აქტივობის გარდა, მარყუკიანი შარდმდენებს ახასიათებთ აგრეთვე სისხლის ნაკადზე პირდაპირი ზემოქმედება რამდენიმე სისხლძარღვოვან კალაოტში. ამ მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ფუროსეჰიდი იწვევს თირკმლისმიერი სისხლის ნაკადის გაზრდას. გულის შეკუმშვითი უკმარისობის დროს ფუროსეჰიდი და ეთაკრინის მკაფი მანამდე იწვევენ ფილტვების შეკუმშვისა და მარცხენა პარკუჭის ავების წნევის შემცირებას, ხანამ მათი დიურეზული ეფექტის გამო მნიშვნელოვნად გაიზარდა შარდის გამოყოფა (ანალოგიური ეფექტი აღინიშნება თირკმლის არმქონე პაციენტებში).

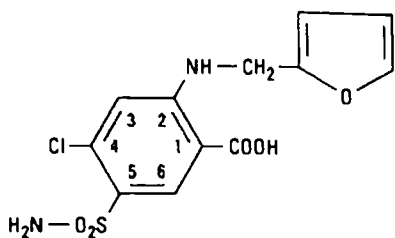
კლინიკური ჩვენებები და ღოზირება

მარყუკიანი შარდმდენების ყველაზე მნიშვნელოვანი გამოყენების ჩვენებაა ფილტვების მწვავე შეშუპება, შეშუპებებით მიმდინარე სხვა დაავადებები და მწვავე ჰიპერკალემია (იხ. ცხრილი 15-4). ამ მდგომარეობების დროს მარყუკიანი შარდმდენების გამოყენება განსილულია კლინიკური ფარმაკოლოგიის ნაწილში. მარყუკიანი შარდმდენების გამოყენების სხვა ჩვენებებს ეკუთვნის ჰიპერკალემია, თირკმლების მწვავე უკმარისობა და ანთების დოზის გაღაჟარება.

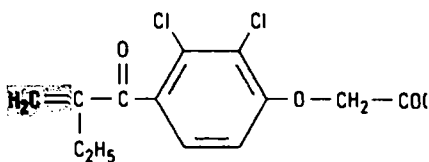
ცხრილი 15-4. მარყუკიანი შარდმდენების ჩვეული დოზები.

პრეპარატი	ორალური ნაღლეუზის დოზა ¹
ბუმეტანიდი	0.5 – 2 მგ
ეთაკრინის მკაფი	50 – 200 მგ
ფუროსეჰიდი	20 – 80 მგ
გორსეჰიდი	5 – 20 მგ

¹ერთჯერადლ მსილეები ან გაყოფილი ორ მსილეებზე.



Furosemide



Ethacrynic acid

სურათი 15-7.

ორი მარყუკიანი შარდმდენი. ეთაკრინის მექანიზმს სტრუქტურაში მუქი ფერით მეთილენის ჯგუფი რეაქტიურია და თავისუფალ სულფიდრილურ ჯგუფებთან შეერთების უნარი გააჩნია.

ფალ სულფიდრილურ ჯგუფს, რის შემდეგაც წამალი აქტიურ ფორმად გარდაიქმნება.

პენალს მარყუკის ასწვრივ ნაწილში მარილის გრანსპორტს ორგანიზმი ევრცხლისწყლის ნაწარში შარდმდენებიც აინჰიბირებს, თუმცა, მაღალი გოქსიკურობის გამო, ისინი აღარ გამოიყენებიან.

ფარმაკოკინეტიკა

მარყუკიანი შარდმდენებს სწრაფი აბსორბიცია ახასიათებთ. მათი თირკმლისმიერი ელიმინაცია გლმერულური ფილტრაციითა და მილაკოგანი სეკრეციით ხორციელდება. ორალურად მიღების შემთხვევაში გორსემიდის აბსორბიცია უფრო სწრაფია (1 საათი), ვიდრე ფუროსემიდისა (2-3 საათი). გარდა ამისა ორალურად მიღებული გორსემიდის შეწოვა იმდენად სრულია, რომ თითქმის ინტრავენური ინექციის გოლფასია. ჩვეულებრივ ფუროსემიდის ეფექტის ხანგრძლივობა 2-3 სთ-ია, გორსემიდისა კი 4-6 სთ. პრეპარატების ნახევარდაშლის პერიოდის ხანგრძლივობა თირკმლების ფუნქციაზე დამოკიდებულია. მარყუკიანი შარდმდენების მოქმედების ალგილი მილაკების ხანაოტრისკენა ზედაპირია, ამიტომ მათი შარდმდენი აქტივობა კორულაციურ კავშირშია პროქსიმალური მილაკების მიერ მათი სეკრეციასთან. მარყუკიანი შარდმდენების სეკრეცია ქვეითდება ისეთ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც კონკურენციას უწევენ სუსტი მეტაბოლური პროქსიმალურ მილაკებში, მაგ., პრობენეციდი და NSAID-ები. ეთაკრინის მექანიზმსა და ფუროსემიდის მეტაბოლიტები აღმოჩენილია, თუმცა მათი დიურეზული აქტივობა დაღვწილი არ არის. გორსემიდს სულ ცოტა ერთი აქტიური მეტაბოლიტი მაინც გააჩნია, რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი გაცილებით უფრო ხანგრძლივია საწყისი ნივთიერების იგივე პარამეტრიდან შედარებით.

ფარმაკოდინამიკა

მარყუკიანი შარდმდენები აინჰიბირებენ NKCC2-ს – პენალს მარყუკის მსხვილი ასწვრივი ნაწილის ხანაოტრის Na⁺/

K⁺/2Cl⁻ სატრანსპორტო სისტემას, რის გამოც ამცირებენ NaCl-ის რეაბსორბიციას და ხანაოტრის, K⁺-ის რეიკრეკლაციების შედეგად მექანიზმ, დაღვწილი პოტენცილის (იხ. სურათი 15-3). ჩვეულებრივ, ამ დაღვწილი პოტენციალზე დამოკიდებული ორგანო-ენტიანი კათიონების რეაბსორბიცია მარყუკში (იხ. სურათი 15-3). ამიტომ მარყუკიანი შარდმდენების შეგავლენით პოტენციალის შემცირება იწვევს Mg²⁺-ისა და Ca²⁺-ის ექსკრეციას გაზრდას. ზოგიერთი პაციენტში პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენება მნიშვნელოვან ჰიპოკალციემიას განაპირობებს. ჩვეულებრივმარყუკიანი შარდმდენები არ იწვევენ ჰიპოკალციემიას, რის მიზეზადაც ერთი მხრივ Ca²⁺-ის ეფექტური D-თი განპირობებული ნაწილური რეაბსორბიციის გაზრდა, მეორე მხრივ კი დისტალურ მილაკებში Ca²⁺-ს აქტიური რეაბსორბიცია გვევლინება. თუმცა, ჰიპერკალციემიის გამომწვევი დაავადებების დროს, მარყუკიანი შარდმდენებისა და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრავენური ინფუზიის ერთდროული გამოყენებისას, შესაძლოა Ca²⁺-ის ექსკრეცია საგრძნობლად გაიზარდოს, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს ჰიპერკალციემიის კურნალობისათვის.

მარყუკიანი შარდმდენები ხელს უწყობენ თირკმლების პროსტაგლანდინების სინთეზს, პროსტაგლანდინები კი გარკვეულ როლს ასრულებენ ამ შარდმდენების თირკმლებზე ზემოქმედებაში. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAID's), მაგ. ინდომეტაცინი ამცირებს რა თირკმლებში პროსტაგლანდინების სინთეზს, ამცირებს მარყუკიანი შარდმდენების ეფექტურობას. ჯანმრთელ ადამიანებში ეს შეგავლენა უმნიშვნელოა, თუმცა ნეფროზული სინდრომის ან დიუდილის ციროზის დროს კი ძალზე გამოხატულია.

დიურეზული აქტივობის გარდა, მარყუკიანი შარდმდენებს ახასიათებთ აგრეთვე სისხლის ნაკადზე პირდაპირი ზემოქმედება რამდენიმე სისხლძარღვოვანი კალაპოტში. ამ მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ფუროსემიდი იწვევს თირკმლისმიერი სისხლის ნაკადის გაზრდას. გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს ფუროსემიდი და ეტაკრინის მექანიზმზე იწვევენ ფილტვების შეგუბებისა და მარცხენა პარკუჭის ავების წნევის შემცირებას, სანამ მათი დიურეზული ეფექტის გამო მნიშვნელოვნად გაიზარდოს შარდის გამოყოფა (ანალოგიური ეფექტი აღინიშნება თირკმლის არემიქივი პაციენტებში).

კლინიკური ჩვენებები და ღოზირება

მარყუკიანი შარდმდენების ყველაზე მნიშვნელოვანი გამოყენების ჩვენებებია ფილტვების მწვავე შემუქება, შემუქებებით მიმდინარე სხვა დაავადებები და მწვავე ჰიპერკალციემია (იხ. ცხრილი 15-4). ამ მდგომარეობების დროს მარყუკიანი შარდმდენების გამოყენება განსილულია კლინიკური ფარმაკოლოგიის ნაწილში. მარყუკიანი შარდმდენების გამოყენების სხვა ჩვენებებს ეკუთვნის ჰიპერკალციემია, თირკმლების მწვავე უკმარისობა და ანთების დოზის გადაჭარბება.

ცხრილი 15-4. მარყუკიანი შარდმდენების ჩვეული დოზები.

პრეპარატი	ორალური სადღეაღმისო დოზა ¹
ბუმეტანიდი	0.5 – 2 მგ
ეთაკრინის მექა	50 – 200 მგ
ფუროსემიდი	20 – 80 მგ
გორსემიდი	5 – 20 მგ

¹ერთჯერადი დოზები ან გაყოფილი ორ ძილებაზე.

ჰიპერკალიემია

მსუბუქი ჰიპერკალიემიის დროს, ან მძიმე ჰიპერკალიემიის მწვავე, გადაუღებელი მართვის შემთხვევაში მარეკულოვანი შარდმდენები მნიშვნელოვნად აძლიერებენ K^+ -ის გამოყოფას შარდთან ერთად. ეს ეფექტი კიდევ უფრო ძლიერდება მარეკულოვანი შარდმდენებთან ერთად ორგანიზმში $NaCl$ -ისა და წყლის შეყვანით.

თირკმელების მწვავე უკმარისობა

თირკმელების მწვავე უკმარისობის დროს მარეკულოვანი შარდმდენები ზრდიან შარდის ნაკადის სიჩქარეს და აძლიერებენ K^+ -ის ექსკრეციას. თუმცა, ისინი ვერ ამოკლებენ თირკმელების უკმარისობის ხანგრძლივობას. პიკეტაგის სიჭარბით განპირობებული თირკმელების მწვავე უკმარისობის დროს (ან თირკმელების მწვავე უკმარისობა ჯერ არ არის გამოვლენილი, მაგრამ არსებობს მისი განვითარების საშიშროება) მარეკულოვანი შარდმდენები ხელს უწყობენ შილაკების სანაიროდან ნალექის გამოთქმას, რითაც ამცირებენ შილაკების ობსტრუქციის რისკს. მეორე მხრივ, თეორიულად, მიეღობისა და ნეფროპათიის დროს მარეკულოვანმა საშუალებებმა შეიძლება გააუარესონ ნალექის წარმოქმნის პროცესი.

ანიონების ღირის ბალანსირება

ბრომიდები, ფტორიდები და იოდიდები ჰენლეს მარეკულის მსხვილ ასწვრივ ნაწილში რეაბსორბირებიან, ამიტომ მარეკულოვანი შარდმდენები ამ ანიონებით ინტოქსიკაციის შემთხვევაში გამოიყენებიან. შარდთან ერთად დაკარგული Na^+ -ის შესაბამისად, Cl^- -ის მიწოდების გასაზრდელად და უკრძალავთ სითხის გამოფიტვისაგან დაღვების მიზნით. აუცილებელია ფიზიოლოგიური ხსნარის დანიშნება.

გოქსიკურობა

ჰიპოკალიემიური მებაბოლური ალკალოზი

მარეკულოვანი შარდმდენები იწვევენ მარილის რეაბსორბიციის დათრგუნვას ჰენლეს მარეკულის ასწვრივ ნაწილში, ამიტომ ზრდიან შარდისა და წყლის მიწოდებას შემკრები შილაკებისაკენ და ხელს უწყობენ შემკრებ საღინარში K^+ -ისა და H^+ -ის სეკრეციას, რის შედეგადაც ჰიპოკალიემიური მეტაბოლური ალკალოზი ვითარდება (იხ. ცხრილი 15-2). ეს გოქსიკური შეგავსება შარდმდენი ეფექტის სიძლიერის გამოვლინებაა და მისი თავიდან აცილება K^+ -ის ჩანაცვლებითა და ჰიპოვოლემიის კორექტირებით არის შესაძლებელი.

ოტოტოქსიკურობა

ზოგჯერ მარეკულოვანი შარდმდენები სმენის დოზა-დამოკიდებულ დაქვეითებას იწვევენ, რაც ჩვეულებრივ შექცევადია. ეს გოქსიკური ეფექტი უფრო ხშირად თირკმელების დაქვეითებული ფუნქციის ან მარეკულოვანი შარდმდენებთან ერთად სხვა ოტოტოქსიკური მედიკამენტების (მაგ., ამინოგლიკოზიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკები) გამოყენების შემთხვევაში გვხვდება.

ჰიპერურიკემია

მარეკულოვანი შარდმდენები იწვევენ ჰიპერურიკემიას და ხელს უწყობენ ნიკრისის ქარის (პოდაგრის) მეტევის განვითარებას. ეს გამოწვეულია პროქსიმალურ შილაკებში ჰიპოვოლემიით განპირობებული შარდმეკავის რეაბსორბიციის გაძლიერებით. შარდმდენის მცირე დოზებით გამოყენება ჰიპოვოლემიის განვითარების თავიდან აცილებისა და ჰიპერურიკემიის პრევენციის საშუალებას იძლევა.

ჰიპომაგნიემია

მარეკულოვანი შარდმდენების ქრონიკული გამოყენებისას მოსალოდნელია ორგანიზმის გამოფიტვა მაგნიუმისაგან, განსაკუთრებით დიეტით განპირობებული მაგნიუმის ლეფიციტის მქონე პაციენტებში. მაგნიუმის პრეპარატების ორალური გამოყენება ამ პროცესის უკუგანვითარებას უწყობს ხელს.

ალერგიული და სხვა რეაქციები

ეთაკრინის მკავას გარდა, ყველა მარეკულოვანი შარდმდენი სულფანილამიდია, ამიტომ მათ ახასიათებთ ისეთი გვერდითი ეფექტები, როგორიცაა კანზე გამონაყარი, ეოზინოფილია და, შედარებით იშვიათად, ინტერსტიციული ნეფრიტი. წვეულებრივ, პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ ეს გოქსიკური ეფექტები სწრაფად განიცდიან უკუგანვითარებას. ეთაკრინის მკავას გამოყენების შემთხვევაში ალერგიული რეაქციები გაცილებით იშვიათად ელსდება.

მარეკულოვანმა შარდმდენებმა შეიძლება გამოიწვიონ ძლიერი დეჰიდრატაცია, რადგან სწორედ ჰენლეს მარეკულში ხდება დიდი რაოდენობით მარილისა და წყლის რეაბსორბიცია. თიაზიდურ შარდმდენებთან შედარებით, მარეკულოვანი შარდმდენები უფრო იშვიათად იწვევენ ჰიპონატრიემიას (იხ. ქვემოთ). მაგრამ ჰიპოვოლემიით განპირობებული წვეურების გამო წყლის გაძლიერებული მიღება ხელს უწყობს მნიშვნელოვანი ჰიპონატრიემიის განვითარებას. ზოგჯერ, მარეკულოვანი შარდმდენები კალციური ეფექტის გამოც იწვევს, მაგრამ ჰიპოვოლემიის ფონზე, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰიპერკალიემიის სხვა, მანამდე ფარული მიზეზი აღენიშნებათ (მაგ., სარძევე ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზები ან ფილტვების ბრტყელკუთხედიური კარცინომა), შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ჰიპერკალიემიის განვითარებას.

უკუგებები

ძალზე იშვიათად, სხვა სულფანილამიდების მიმართ მგრძნობიარე პაციენტებში უუროსემიის, ბუშეგანიდისა და გორსეპიდის გამოყენებამ შეიძლება ჯვარედინი ალერგიულ რეაქციებში გამოიწვიოს. ლეიძლის ცირიზმის, თირკმელების ზღვრული უკმარისობის ან გულის უკმარისობის დროს საშიშროება ნებისმიერი შარდმდენის ჭარბი გამოყენება (იხ. ცნობები ქვემოთ).

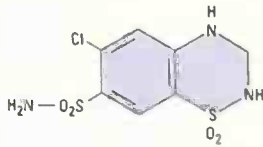
თიაზიდები

კარბოანჰიდრაზას უფრო ძლიერი ინჰიბიტორების სინთეზის შედეგად დროს მიღებულ იქნა თიაზიდური შარდმდენები. შემდგომში ნათელი გახდა, რომ თიაზიდები უპირატესად დისტალურ კლასილ შილაკში თრგუნავენ $NaCl$ -ის გრანსპორტს, იუმცა, შარდმდენების ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელს შენარსუნებული აქვს კარბოანჰიდრაზას ინჰიბიტორის თვისებებიც. თიაზიდების ჯგუფის პროტოტიპური პრეპარატია ჰიდროქლოროთიაზიდი.

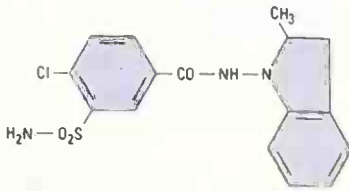
ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

კარბოანჰიდრაზას ინჰიბიტორებისა და მრავალი მარეკულოვანი შარდმდენის მსგავსად, თიაზიდებსაც გააჩნიათ ჩაუნატელებელი სულფანილამიდური ჯგუფი (იხ. სურათი 15-8).

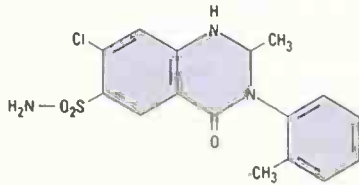
ორალურად მიღებისას ყველა თიაზიდი კარგად შეიწოვება, თუმცა მათი მეტაბოლიზმი სხვადასხვანაირად მისდინარეობს. ამ ჯგუფის მამამთავარი ნივთიერება, ქლოროთიაზიდი, ცხიმში კარგად არ იხსნება, ამიტომ იგი მაღალი დოზებით გამოიყენება. არსებულ თიაზიდებს შორის მხოლოდ ქლოროთიაზიდის პარენტერული ფარმაცევტული ფორმაა ხელმისაწვდომი.



Hydrochlorothiazide



Indapamide



Metolazone

სურათი 15-8.

ჰიდროქლოროთიაზიდი და მსგავსი საშუალებები.

ქლორიდალიდონის ნელი აბსორბცია და ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს. ინდაპამიდი ძირითადად ბილიარული სისტემით გამოიყოფა, თუმცა დიურეზული ეფექტის განსახორციელებლად, თირკმელების დისტალურ კლაკნულ მილაკში პრეპარატის აქტიური ფორმის საკმარისი რაოდენობა ხელდება.

ყველა თიაზიდის სეკრეცია პროქსიმალურ მილაკებში მემდინარეობს. ორგანიზმი შეაბუბის სეკრეტორული სისტემების მეშვეობით და ისინი შარდშეკავის სეკრეციას უწევენ კონკურენციას. ამიტომ თიაზიდების გამოყენებამ შესაძლოა ლაქქეითოს შარდშეკავის სეკრეცია და გაზარდოს მისი შრატისმცერი კონცენტრაცია.

ფარმაკოდინამიკა

დისტალურ კლაკნულ მილაკში თიაზიდები თრეგუნავენ Na^+/Cl^- სატრანსპორტო სისტემას (NCC) და აინჰიბირებენ სანაოურის ეპითელური უჯრედების მიერ NaCl -ის რეაბსორბციას პროცესს.

მარეკოვანი შარდშეკავის განსხვავებით (რომლებიც თრეგუნავენ მარეკის აღმაჯალ ნაწილში Ca^{2+} -ის რეაბსორბციას), თიაზიდები აძლიერებენ Ca^{2+} -ის რეაბსორბციას. ეს ეფექტი განპირობებულია მათი მექანიზმებით როგორც პროქსიმალურ, ისე დისტალურ კლაკნულ მილაკებში. თიაზიდებით გამოწვეული სითხის მოცულობის გამოფიტვა მრდის პროქსიმალურ მილაკში Na^+ -ის უკუშეწოვას და Ca^{2+} -ის პასიურ რეაბსორბციას. დისტალური კლაკნული მილაკებში მცირდება უჯრედში Na^+ -ის რაოდენობა, რის მიზგზდაც თიაზიდებით განპირობებული Na^+ -ის რეაბსორბციის ბლოკადა გვექლისება. Na^+ -ის უჯრედშია რაოდენობის შეცირების შედეგად ძლიერდება $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ მიმოქცევა ბაზოლაგერალურ მემბრანაში (იხ. სურათი 15-4). ეს კი ხელს უწყობს Ca^{2+} -ის რეაბსორბციას. Ca^{2+} -ის გაძლიერებული რეაბსორბცია იშვიათად გვექლისება ჰიპერკალციემიის მიზგზდა, თუმცა თიაზიდებს შეუძლიათ გამოავლინონ სხვა მიზგზებით განპირობებული ჰიპერკალციემია (მაგ., ჰიპერპარათირეოიდიზმით, კარცინომით, სარკოიდიზმით).

თიაზიდები გამოიყენება ჰიპერკალციემიით განპირობებული შარდშეკავი დაავადების სამკურნალოდ.

თიაზიდების მოქმედება ნაწილობრივ დამოკიდებულია თირკმლისმიერი პროსტაგლანდინების სინთეზზე, ამიტომ, როგორც ზემოთ უკვე იყო აღწერილი, მარეკოვანი შარდშეკავის მსგავსად, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებთან (NSAID's) ერთად გამოყენებისას თიაზიდების ეფექტურობა ექვეითდება.

კლინიკური ჩვენებები და ღოზირება

თიაზიდური შარდშეკავის გამოყენების ძირითადი ჩვენებებია: (1) ჰიპერტენზია, (2) გულის უკმარისობა, (3) იდიოპათური ჰიპერკალციემიით გამოწვეული ნეფროლითიაზი და (4) ნეფროგენური უმეტრო ლიბეგია (იხ. ცხრილი 15-5). თიაზიდების გამოყენება აღწერილია კლინიკური ფარმაკოლოგიის ნაწილში.

გოქსიკურობა

ჰიპოკალციემური ემბაოლური ალკალოზი და ჰიპერურიკემია

თიაზიდებს მარეკოვანი შარდშეკავის მსგავსი ჰიპოკალციემური მეტაბოლური ალკალოზი და ჰიპერურიკემია ახასიათებს (იხ. ზემოთ და ცხრილი 15-2).

ნახშირწყლისაღმი ბოლარანტომის ღარღვევა

ლიბეგის ან გლუკოზისაღმი გოლერანტომის ღარღვევის შემთხვევაში თიაზიდები იწვევენ ჰიპერგლიკემიას, რაც განპირობებულია როგორც პანკრეასის მიერ ინსულინის გამოყოფის ღარღვევით. ასევე ქსოვილების მიერ გლუკოზის უტილიზაციის დაქვეითებით. ჰიპოკალციემიის კორექციის შემთხვევაში შესაძლებელია ჰიპერგლიკემიის ნაწილობრივი გამოსწორება.

ჰიპერლიპიდემია

თიაზიდები იწვევენ შრატში საერთო ქოლესტერინისა და ღაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) შემცველობის 5-15%-ით გაზრდას. ხანგრძლივი გამოყენებისას შესაძლებელია ეს მაჩვენებლები ბაზისურ ღონეს ღაუბრუნდეს.

ცხრილი 15-5. თიაზიდები და მათი მსგავსი შარდშეკავები

პრეპარატი	ორალური საღლეამის დოზა	მიღებითა სიხშირე
ბენდროფლუმეთიაზიდი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
ქლოროთიაზიდი	0.5 - 2 გ	გაყოფილი ორ მიღებაზე
ქლოროთალიდონი	25 - 50 მგ	ერთჯერადად
ჰიდროქლოროთიაზიდი	25 - 100 მგ	ერთჯერადად
ჰიდროფლუმეთიაზიდი	12.5 - 50 მგ	გაყოფილი ორ მიღებაზე
ინდაპამიდი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
მეთილქლოროთიაზიდი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
მეტოლაზონი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
პოლითიაზიდი	1 - 4 მგ	ერთჯერადად
ქსენითიაზონი	25 - 100 მგ	ერთჯერადად
ტროქლორმეთიაზიდი	1 - 4 მგ	ერთჯერადად

სარ არის თიაზიდი. თუმცა სულფონილაზიდო, რომელიც აქცისობრუად თიაზიდების მსგავსია.

ჰიპონატრემია

თიაზიდების მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტია ჰიპონატრემია, რაც ჯამური შედეგია ჰიპოოტემიით განპირობებული ანგიდიურული ჰორმონის (ADH) ღონის მომატების, თირკმელების განმავადებელი შესაძლებლობის დაქვეითებისა და გაძლიერებული წყურვილის. მისი თავიდან აცილება შესაძლებელია პრეპარატის დოზის შემცირებით ან წყლის მიღების შეზღუდვით.

ალერგიული რეაქციები

თიაზიდები სულფანილამიდების ნაწარმებია. ამიტომ ამ ქიმიური ჯგუფის სხვა წარმომადგენლებთან მათი ჯვარდინი ალერგიული რეაქციები ახასიათებთ. იშვიათად, ადგილი აქვს მზის სხივების მიმართ მგრძნობელობის მომატებას ან გენერალიზებული დერმატიტის. ძალიან იშვიათად კი, მძიმე ალერგიული რეაქციები. როგორცაა შემოღობული ანემია, თრომბოციტოპენია და მწვავე მანკროზებულ პანკრეატიტის.

სხვა ტოქსიკორობები

კარბონპილრაზის ინჰიბიტორების მსგავსად, თიაზიდები იწვევენ სისუსტეს, დაღლილობას და პარესთეზიებს. აღწერილია იმპოტენციის შემთხვევებიც, თუმცა საეარაუდოდ, ეს სითხის მოცულობის გამოფიტვასთან არის დაკავშირებული.

უკუგვანებები

ღვიძლის ციროზის, თირკმელების მღერული უკმარისობის ან გულის უკმარისობის დროს საშიშა ნებისმიერი შარდმდენის ჭარბად გამოყენება (იხ. ცნობები ქვემოთ).

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები

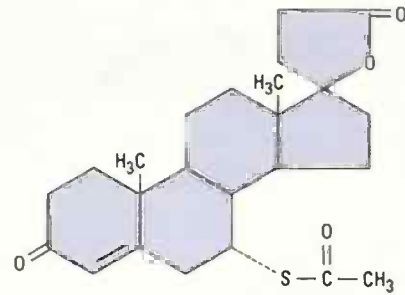
კალიუმის შემნახველი შარდმდენები მოქმედებენ საბოლოო დისტალურ და ქერქოვანი შრის შემკრებ მილაკებზე და ხელს უშლიან K^+ -ის სეკრეციას. ზოგიერთი მათგანი მინერალოკორტიკოიდების რეცეპტორების პირდაპირი ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტია (სპირონოლაქტონი, ეპლერენონი), ზოგი კი მეზმრანის სანათურისკენ მიმართული მედაპირის Na^+ -ის იონური არხების ინჰიბიტორი (ამილორიდი, გრამეტენინი).

ქიმიური თვისებები და ფარმაკოინეტიკა

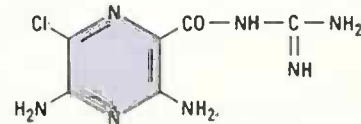
სპირონოლაქტონისა და ამილორიდის სტრუქტურა მოცემულია სურათზე 15-9.

სპირონოლაქტონი სინთეზური სტეროიდია და ალდოსტერონის კონკურენტულ ანტაგონისტს წარმოადგენს. პრეპარატის მოქმედების დაწყება და ხანგრძლივობა სამიზნე ქსოვილში ალდოსტერონის საპასუხოდ განვითარებული რეაქციის კინეტიკაზეა დამოკიდებული. სპირონოლაქტონის მნიშვნელოვანი ნაწილი ღვიძლში ინაქტივირდება. სპირონოლაქტონისათვის დამახასიათებელია მოქმედების ნელი დასაწყისი, ამიტომ მისი თერაპიული სრული ეფექტის განვითარებას რამდენიმე დღე ესაჭიროება. სპირონოლაქტონის ანალოგი, ეპლერენონი, ალდოსტერონის რეცეპტორების მიმართ უფრო მაღალი სელექტიურობით ხასიათდება.

ამილორიდი და გრამეტენინი შემკრებ მილაკებზე მოქმედებენ და Na^+ -ის შემავალი ნაკადის პირდაპირ ინჰიბიტორებს წარმოადგენენ. გრამეტენინი ღვიძლში მეტაბოლიზდება, თუმცა მისი აქტიური ფორმისა და მეტაბოლიტების ელიმინირების ძირითადი გზა თირკმლისმიერი ექსკრეციაა. გრამეტენინი აქტიურად მეტაბოლიზდება და ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდით



Spironolactone



Amiloride

სურათი 15-9.

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები.

რიოდი ახასიათებს, ამიტომ, ამილორიდთან (რომელიც არ მეტაბოლიზდება) შედარებით, მისი მიღება უფრო ხშირად ხდება.

ფარმაკოინეტიკა

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები ამცირებენ Na^+ -ის რეაბსორციას შემკრებ მილაკებსა და სადინრებში. როგორც მეზმთ იყო აღწერილი, Na^+ -ის შეწოვას ნეფრონის ამ სეგმენტში (და K^+ -ის სეკრეციას) ალდოსტერონი არეგულირებს. ალდოსტერონის ანტაგონისტები თრვუნავენ ამ პროცესს. მსგავსი ეფექტები აღინიშნება შემკრები მილაკების ჩანართი უჯრედების მიერ H^+ -ის რეგულაციის მხრივაც, რითიც ნაწილობრივ აიხსნება მეტაბოლური აციდოზი, რომელიც თან ახლავს ალდოსტერონის ანტაგონისტების გამოყენებას (იხ. ცხრილი 15-2).

სპირონოლაქტონი და ეპლერენონი უკავშირდებიან ალდოსტერონის რეცეპტორებს. მათ შეუძლიათ აგრეთვე ალდოსტერონის აქტიური მეტაბოლიტების უჯრედშია წარმოქმნის შემცირება. ამილორიდი და გრამეტენინი არ თრვუნავენ ალდოსტერონის რეცეპტორებს, არამედ ისინი უშუალოდ მოქმედებენ შემკრები მილაკის აპიკალური მეზმრანის ეპითელურ იონურ არხებზე (ENaC) და ხელს უშლიან Na^+ -ის შესვლას. ნეფრონის ამ სეგმენტში K^+ -ის სეკრეცია Na^+ -ის რეაბსორციასთან არის შეწყვილებული, ამიტომ ეს პრეპარატები კალიუმის შემნახველ ეფექტურ შარდმდენებადაც გვევლინებიან.

ალდოსტერონის ანტაგონისტების მოქმედება თირკმლისმიერი პროსტაგლანდინების წარმოქმნაზეა დამოკიდებული. მარყუკოვანი და თიაზიდური შარდმდენების მსგავსად, გარკვეულ პირობებში კალიუმის შემნახველი შარდმდენების ეფექტს სუსტდება ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებთან (NSAID's) ერთად გამოყენებისას.

კლინიკური ჩვენებები და ღმირება

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები ყველაზე მეტად ეფექტურნი არიან მინერალოკორტიკოიდების სიჭარბის, ან ჰიპერალდოსტერონიზმის დროს (იგივე ალდოსტერონიზმის), რომელიც შესაძლოა გამოწვეული იყოს ჰორმონის პირველადი ჰიპერსეკრეციით (კონის სინდრომი, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ექტოპური პროდუქცია) ან მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმით, (რომელიც განპირობებულია გულის უკმარისო-

ცხრილი 15-6. კალიუმის შემნახველი შარდმდენები და მათი კომბინირებული პრეპარატები

საშუალო სახელი	კალიუმის შემნახველი შარდმდენი	ჰიდროქლო-როთიამიდი
ალდაქტამიდი	სპირონოლაქტონი 25 მგ	50 მგ
ალდაქტონი	სპირონოლაქტონი 25, 50 ან 100 მგ	---
ლიაზიდი	გრიამტერენი 37.5 მგ	25 მგ
ლირენიუმი	გრიამტერენი 50 ან 100 მგ	---
ინსპრა ¹	ეპლერენონი 25, 50 ან 100 მგ	---
მაქსიდი	გრიამტერენი 75 მგ	50 მგ
მაქსიდი-25 მგ	გრიამტერენი 37.5 მგ	25 მგ
მიდაპორი	ამილორიდი 5 მგ	---
მოლერეტიკი	ამილორიდი 5 მგ	50 მგ

¹ეპლერენონი ამჟამად ჰიპერტონიის სამკურნალოდ გამოიყენება.

ბით, ღვიძლის ციროზით, ნეფროზული სინდრომით ან სხვა მდგომარეობებით, რომელთა დროსაც აღვილი აქვს სისხლძარღვოვანი სითხის მოცულობის შემცირებას (იხ. ცხრილი 15-6). თიაზიდები ან მარეყოფიანი შარდმდენები იწვევენ ჰიპოთაქსიას, ან ამძიმებენ უკვე არსებული ჰიპოთაქსიის მძიმინარეობას, ეს კი მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმის მიზეზი შეიძლება გახდეს. მინერალოკორტიკოიდების გაძლიერებული სეკრეციისა და ნეფრონის დისგალურ ნაწილში Na^+ -ის ჭარბად მიწოდების გამო, აღვილი აქვს თირკმლისში K^+ -ის გამოყოფისას. ასეთ შემთხვევაში, K^+ -ის სეკრეგორული პასუხის შემცირებისა და უკრეფშიდა K^+ -ის მარაგის გამოყოფის თაღიდან აცილების მიზნით, ნებისმიერი გიპის კალიუმის შემნახველი შარდმდენის გამოყენება რეკომენდებული.

გოქსიკურობა

ჰიპერკალიემია

სხვა შარდმდენებისაგან განსხვავებით, კალიუმის შემნახველი შარდმდენები იწვევენ მსუბუქ, საშუალო და მძიმე, სიცოცხლისათვის საშიშ ჰიპერკალიემიას (იხ. ცხრილი 15-2). ამ გართულების რისკი მკვეთრად იზრდება თირკმლების დაავადების დროს (როდესაც K^+ -ის ექსკრეცია მაქსიმალურად შემცირებულია) ან ისეთი სამკურნალო საშუალებებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც ამცირებენ რენინის (ბეგა-ბლოკატორები, NSAID-ები) ან ანგიოტენზინი II-ის აქტივობას (ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ინჰიბიტორები). სხვა, თითქმის ყველა შარდმდენი იწვევს კალიუმის კარგვას, ამიტომ ჰიპერკალიემია უფრო ხშირად ვითარდება კალიუმის შემნახველი შარდმდენებით მოსოთერაპიის (სხვა შარდმდენების გარეშე გამოყენების) შემთხვევაში, განსაკუთრებით თირკმლების უკმარისობის დროს. კალიუმის შემნახველი და თიაზიდური შარდმდენების ფიქსირებული დოზების შემცველი კომბინირებული პრეპარატების გამოყენების სარგებელი თიაზიდებით განპირობებული ჰიპოკალიემიისა და მეტაბოლური ალკალოზის კორექციაში მდგომარეობს. თუმცა, კომბინირებულ პრეპარატებში შემავალი კომპონენტების სხვადასხვა ბიოშელწევადობის გამო, ხშირად თიაზიდებთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტები (მეტაბოლური ალკალოზი, ჰიპონატრემია) უფრო დომინირებენ, ამიტომ უმჯობესია პრეპარატების დოზები ცალ-ცალკე იქნას შერჩეული.

ჰიპერპლორემიული მეტაბოლური აციდოზი

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები K^+ -ის სეკრეციის პარალელურად თრგუნავენ H^+ -ის სეკრეციასაც, რის გამოც IV გიპის თირკმლისში მიაკოვანი აციდოზის მსგავსი აციდოზი ვითარდება.

ბინეპომასტია

სინოქური სტერიოიდები მოქმედებენ სტერიოიდულ რეცეპტორებზე და ენდოკრინულ დარღვევებს იწვევენ. სპირონოლაქტონის გამოყენებისას შეიძლება განვითარდეს გინეკომასტია, იმპოტენცია და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია. ეპლერენონის მსგავსი ეფექტები არ ახასიათებს.

თირკმლის მწვავე უკმარისობა

დადგენილია, რომ გრიამტერენისა და ინდომეტაციინის ერთად გამოყენება იწვევს თირკმლების მწვავე უკმარისობას. კალიუმის შემნახველი სხვა შარდმდენების შემთხვევაში იგივე ეფექტი აღწერილი არ არის.

თირკმლის კანკაბი

გრიამტერენი ცუდად ხსნაღ ნაერთია, ამიტომ შეიძლება გამოიწვიოს შარდში ნალექის წარმოქმნა, რაც თირკმლების კენჭების განვითარებას უწყობს ხელს.

უკუზენებები

მგრძნობიარე პაციენტებში კალიუმის შემნახველი შარდმდენები იწვევენ მძიმე, ზოგჯერ ფატალურ ჰიპერკალიემიას. მათთან ერთად დაუშვებელია კალიუმის მიღება. თირკმლების ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტები განსაკუთრებით მიდრეკილნი არიან ჰიპერკალიემიისადმი და მათ ამ გიპის შარდმდენები ძალზე იშვიათად, გამოსაკლის შემთხვევაში ენაშნებათ. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის დამორგუნავ საშუალებებთან (ბეგა-ბლოკატორები ან აგუ ინჰიბიტორები) ერთად გამოყენება ზრდის ჰიპერკალიემიის რისკს. ღვიძლის დაავადების დროს ირღვევა გრიამტერენისა და სპირონოლაქტონის მეტაბოლიზმი, ამიტომ ამ პრეპარატების დოზის შერჩევა სიფრთხილეს მოითხოვს. CYP3A4-ის ძლიერი ინჰიბიტორები (მაგ., კეტოკონაზოლი, იგრაკონაზოლი) მკვეთრად ზრდიან ეპლერენონის კონცენტრაციას პლაზმაში.

საშუალებები, რომლებიც არღვევენ წყლის მსკრამიას

ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები

პროქსიმალური მილაკი და პენლეს მარყუჟის დასწერივი ნაწილი თავისუფლად გამავალია წყლისთვის (იხ. ცხრილი 15-1). ოსმოსურად აქტიური ნებისმიერი ნივთიერება (რომელიც გლომერულის მიერ იფილტრება, მაგრამ ვერ რეაბსორბირდება) იწვევს ნეფრონის ამ სეგმენტებში წყლის შეკავებას და ხელს უწყობს წყლის დიურეზს. ასეთი საშუალებები ქლასშიდა წნევის შემცირებისა და თირკმლების მიერ გოქსინების სწრაფად გამოყოფის მიზნით გამოიყენება. მანიტოლი ოსმოსური შარდმდენის პროტოტი პურ პრეპარატს წარმოადგენს.

ფარმაკოკინეტიკა

ოსმოსური შარდმდენები ცუდად შეიწოვებიან, ამიტომ ისინი ორგანიზმში პარენტერულად შეჰყავთ. ორალურად მიღების შემთხვევაში მანიტოლი იწვევს ოსმოსურ დიარეას. მანიტოლი

არ ექვემდებარება მეტაბოლიზმს. მისი ექსკრეცია გლომერულური ფილტრაციის მეშვეობით ხორციელდება 30-60 წუთში, მნიშვნელოვანი მილაკოვანი რეაბსორბციის ან სეკრეციის გარეშე.

ფარმაკოდინამიკა

ოსმოსურ შარდმდენები ძირითადად პროქსიმალურ მილაკსა და ჰენლეს მარეკეის დასწყირე ნაწილზე მოქმედებენ. ოსმოსური ეფექტების გამო, ისინი შეშუპებენ მილაკზე ანტიდიურეზული პორმონის საწინააღმდეგოდაც მოქმედებენ. მანიტოლის მსგავსი ძნელად რეაბსორბირებადი ნივთიერებები ხელს უშლიან დამბაღლანსებელი ოსმოსური ძალების მიერ წყლის ნორმალურ აბსორბციას, რის შედეგადაც იზრდება შარდის მოცულობა. შარდის ნაკადის გაზრდა ამცირებს სითხისა და მილაკოვანი ეპითელიუმის კონტაქტის დროს, რაც აქვეითებს როგორც Na^+ -ის, ასევე წყლის რეაბსორბციას. ამ პროცესის შედეგად წყლის დიურეზი აჭარბებს ნაგრიურებს, რაც საბოლოოდ წყლის ჭარბად კარგვასა და ჰიპერნატრემიას განაპირობებს.

კლინიკური ჩვენებები და დოზირება

შარდის მოცულობის გაზრდა

ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები იმ შემთხვევაში გამოიყენება, როდესაც საჭიროა წყლის ექსკრეციის გაზრდა, ნაგრიუმის ექსკრეციის გაზრდის გარეშე. მაგ., როდესაც Na^+ -ის ძლიერი შეკავება იწვევს სხვადასხვა სამკურნალო საშუალების მიმართ რეაქციის შეშუპვას. დასაშვებია ოსმოსურად აქტიური შარდმდენების გამოყენება დიდი რაოდენობით პიკნესით თირკმელების დაგვირგითი შემთხვევაში (მაგ., ჰემოლიზის ან რაბდომიოლიზის გამო). შარდის მოცულობის შენარჩუნებისა და ანუროსის პრევენციის მიზნით, ოლიგურიის ზოგიერთი შემთხვევა არ რეკომენდებს ოსმოსურ შარდმდენებზე. ამიტომ ხანგრძლივი ინჟექციის დაწყებამდე საჭიროა მანიტოლის საცდელი დოზის (12.5 გ ინტრავენურად) შეყვანა ორგანიზმში. თუ საცდელი დოზის შემდეგ 3 სთ-ის განმავლობაში შარდის გამოყოფის სიჩქარე 50 მლ/სთ-ზე მეტად არ იზრდება, მაშინ მანიტოლის მიღება უნდა შეწყდეს. შარდის ნაკადის 100 მლ/სთ-ზე მაღალი სიჩქარის შენარჩუნების მიზნით, დასაშვებია მანიტოლის (12.5 – 25 გ) გამოყენება ყოველ 1-2 საათში ერთხელ. მანიტოლის ხანგრძლივი გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

ქალასშია და თვალშია წნაპის დაქვეითება

ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები ცელიან სტარლინგის ძალების ისე, რომ წყალი გოვებს უჯრედებს, რის გამოც უჯრედშია მოცულობა მცირდება. ეს ეფექტი გამოიყენება ნეკროლოგიური მდგომარეობების დროს ქალასშია წნევის დასაქვეითებლად და ოფთალმოლოგიური პროცედურების წინ თვალშია წნევის შესამცირებლად. მანიტოლის ინტრავენური დოზაა 1-2 გ/კგ. მანიტოლის გამოყენებისას აუცილებელია ქალასშია წნევის მონიტორინგება, რომელიც 60-90 წთ-ში უნდა დაქვეითდეს.

გოქსიკურობა

უჯრედგარეთა სითხის მოცულობის გაზრდა

მანიტოლი სწრაფად ნაწილდება უჯრედგარეთა სივრცეში და უჯრედებიდან წყლის გამოძევებას უწყობს ხელს, ამიტომ, დიურეზის გაძლიერებამდე, იგი იწვევს უჯრედგარეთა სითხის მოცულობის გაზრდას და ჰიპერნატრემიას. ეს ეფექტი ართულებს გულის უკმარისობის მძიმდინარეობას და შესაძლებელია ფილტვების მწვავე შეშუპება კი გამოიწვიოს. ოსმო-

სური შარდმდენების მიღებისას პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ თავის ტკივილი, გულისრევა და ღებინება.

დეჰიდრატაცია, ჰიპერკალიემია და ჰიპერნატრემია

წყლის ადექვატური მოცულობის შევსების გარეშე მანიტოლის ჭარბად გამოყენება საბოლოოდ იწვევს დეჰიდრატაციას, თავისუფალი წყლის კარგვასა და ჰიპერნატრემიას. უჯრედებიდან წყლის გამოძევების გამო იზრდება K^+ -ის უჯრედშია კონცენტრაცია, რაც უჯრედების კარგვასა და ჰიპერკალიემიას განაპირობებს. ამ გართულების თავიდან აცილების მიზნით აუცილებელია შრატში იონების შეძველობისა და ორგანიზმის სითხის ბალანსის მონიტორინგი.

ანტიდიურეზული ჰორმონის (ADH) აგონისტები

ვაზოპრესინი და დესმოპრესინი ცენტრალური წარმოშობის უმაქრო დიამეტრის სამკურნალოდ გამოიყენებიან. ისინი განხილულია თავში 37. მათი ზეგავლენა თირკმელებზე ძირითადად V_2 რეცეპტორებით არის განპირობებული, თუმცა V_{1a} რეცეპტორების მონაწილეობაც არ არის გამორიცხული.

ანტიდიურეზული ჰორმონის (ADH) ანტაგონისტები

სხვადასხვა სამედიცინო მდგომარეობების დროს (მათ შორის გულის შეკუმშვითი უკმარისობა და SIADH-შეუსაბამო ADH სინდრომი) ადგილი აქვს წყლის შეკავებას, რაც ანტიდიურეზული ჰორმონის ჭარბი სეკრეციით არის განპირობებული. ახეთ შემთხვევაში საშუალო მასზე ჰიპონატრემიის განვითარება ADH რეცეპტორების რამოლენისე არაიპეტიდური ანტაგონისტის (ვაპატანები) კვლევის შედეგები იმედის მომცემია, თუმცა ჯერ-ჯერობით მხოლოდ კონიებაგანის კლინიკური გამოყენებაა ნებადართული. ორ არაიპეტიდურ საშუალებას, ლითიუმსა და დემეკლოციკლისს (გეგრაიკლინების ჯგუფის ანტიბიოტიკი), ანტიდიურეზული ჰორმონის საწინააღმდეგო მოქმედება ახასიათებთ.

ფარმაკოკინეტიკა

კონიებაგანი, ლითიუმი და დემეკლოციკლინი აქტიურები არიან ორალურად მიღებისას. კონიებაგანისა და დემეკლოციკლინის ნახევარდაშლის პერიოდი 5-10 სთ-ია. ლითიუმი (დეტალურად განხილულია თავში 29), როგორც ADH ანტაგონისტი, არახდის არ გამოიყენება.

ფარმაკოდინამიკა

ანტიდიურეზული ჰორმონის ანტაგონისტები ორგანიზმში ADH-ის ზეგავლენას შეშუპებენ მილაკზე. კონიებაგანი V_{1a} და V_2 რეცეპტორების ფარმაკოლოგიურ ანტაგონისტია. ლითიუმი და დემეკლოციკლინი კი ამცირებენ ციკლური აღენიზმის მონოფოსფატის (cAMP) ADH-ის საპასუხო წარმოქმნას, რითაც ხელს უშლიან შემკრების მილაკების უჯრედებში cAMP-ს მოქმედებას, თუმცა ამ ეფექტების მექანიზმები ჯერ-ჯერობით უცნობია.

კლინიკური ჩვენებები და ღირებულება

ADH-ის შეუსაბამო სეკრეციის სინდრომი (SIADH)

SIADH-ის მართვისას, თუ წყლის შემღვდელი ვერ ხერხდება არსებული მდგომარეობის გამოსწორება, ანტიდიურეზული პორმოსის ანტაგონისტების გამოყენებას მიმართავენ. ზვეულებრივ, ეს დარღვევა ამბულატორიული მკურნალობის დროს წყლის შემღვდელის კონცენტრაციის გაძნელების გამო ვითარდება. სტაციონარულად კი ამბ-თუ იმ მძიმეების გამო ვენაში დიდი რაოდენობით სითხის გადახმის დროს, ადრე, ამ სინდრომის სამკურნალოდ ლითიუმის კარბონატი გამოიყენებოდა, მაგრამ პრეპარატის საპასუხო რეაქციის წინააღმდეგ განსაზღვრა ძალიან რთულია. დემექლოციკლის, დიური ღებოთ 600-1200 მგ-ის, გამოყენებისას უფრო იოლია შედეგის წინასწარ განსაზღვრა, გარდა ამისა ის ნაკლებად ტოქსიკურია. პლაზმაში პრეპარატის სასურველი დონის (2 მკგ/მლ) შესანარჩუნებლად საჭიროა მისი კონცენტრაციის მონიტორინგი. დემექლოციკლისაგან განსხვავებით, კონივაგანი ინტრავენური ინექციის სახით ინიშნება, რაც ამბულატორიულ პაციენტებში მისი ქრონიკულად გამოყენების შემზღუდავ ფაქტორს წარმოადგენს.

ანტიდიურეზული პორმონის (ADH) ღონის მრგბტების სხვა მიზნები

ეუქტური ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობის დაქვეითების საპასუხოდ ადგილი აქვს სისხლში ანტიდიურეზული პორმონის დონის გაზრდას, რაც ხშირია გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს. როდესაც მდგომარეობის გამოსწორების მომთი სითხის მოცულობას ვერ ვაგებთ თანმხლები დაავადების თუ მდგომარეობის (გულის შეგუბებითი უკმარისობა, ღებდის დაავადებები)

მოსალოდნელი დამძიმების გამო, შეიძლება განვითარდეს პიონაგრიემა. SIADH-ის მსგავსად ასეთ შემთხვევაში მკურნალობის არჩეული წყლის მიღების შემზღვითი შემოიფარგლება. მკურნალობის ამ მეთოდის წარუმატებლობის შემთხვევაში დასაშვებია დემექლოციკლის ან კონივაგანის გამოყენება.

გოქსიკურობა

ნაშროგენური შაქრო ღიაგბი

სისხლის შრატში Na^+ -ის მონიტორინგის გარეშე ADH ანტაგონისტების გამოყენებას შესაძლებელია მნიშვნელოვანი პიონაგრიემა და ნეფროგენური უმაქრო ღიაგბი მოაყვეს, თუ ფსიქიატრიული დაავადება სამკურნალოდ ლითიუმია დანიშნული, მაშინ ნეფროგენური უმაქრო ღიაგბის სამკურნალოდ თიაზიდური შარღმდენები ან ამილორიდი გამოიყენება (ის, ცნობები ქვემოთ).

თირკმელების უგმარისობა

ლითიუმის და დემექლოციკლის იწვევენ თირკმელების მწვავე უკმარისობას. ლითიუმით ხანგრძლივად მკურნალობამ შესაძლოა ქრონიკული ინტერსტიციული ნეფრიტი გამოიწვიოს.

სხვა და სხვა

ლითიუმით მკურნალობისთან დაკავშირებული გვერდითი ეუქტები განხილულია თავში 29. დაუშვებელია დემექლოციკლის გამოყენება ღებდის დაავადების დროს (ის, თავი 44) და 12 წლამდე ასაკის ბავშვებში.

კომბინირებული შარღმდენები

მარყუქოვანი და თიაზიდური შარღმდენები

მარყუქოვანი შარღმდენების ზვეული ღებების მიმართ ზოგი პაციენტი რეფრაქტერულია, ან რეფრაქტერული ხდება საწყისი საპასუხო რეაქციის შემდეგ. ხანმოკლე ნახევარღმდენის პერიოდის გამო (2-6 სთ), რეფრაქტერობის მიგბად შესაძლოა მიღებებს შორის დიდი ინტერვალი მოგვევლინოს. ნაგრიუმის შეგებება მკვეთრად იზრდება დროის იმ მონაკვეთში, როდესაც პრეპარატი აღარ არის აქტიური. მარყუქოვანი შარღმდენების ღებებს შორის ინტერვალის მისიმუქამდე შემცირების, ან ღების მაქსიმუქამდე გაზრდის შემდეგ, ნეფრონის სხედასხვა უბანზე მოქმედი ორი პრეპარატის ერთად გამოყენებამ შესაძლოა შესაძნევი სინერგიიში გამოაყვანოს. მარყუქოვანი შარღმდენებისა და თიაზიდების ერთად გამოყენება იმ შემთხვევაში კი ხშირად იწვევს ღებუმის გაძლიერებას, როდესაც ცალცალკე თითოეულის ეუქტურებაში მინიმალურია. ამ მოვლენას რამოდენიმე მიზეზი აქვს: პირველი, ნეფრონის ერთ-ერთი უბნის ბლოკირების შემთხვევაში, შარღმდენისა და წყლის რეაბსორბცია ნეფრონის რომელიმე სეგმენტში (პენლეს მარყუქის აღმაგელ ნაწილში ან დასგალურ კლასილ მიაგში) მაისე გაიზრდება, ამიგომ ორივე უბნის ერთდროულად ღებრგუნვა აღიგურშე მეგ საპასუხო რეაქციას განაპრობებს; მეორე, პოქსიმალურ მიაგებში თიაზიდური შარღმდენები ხშირად იწვევენ მსუბუქ ნაგრიუმს, რაც ზვეულებრივ, პენლეს მარყუქის აღმაგელ ნაწილში ნაგრიუმის გაზრდილი რეაბსორბციით ინიდება. მარყუქოვანი შარღმდენებისა და თიაზიდების ერთდროულმა გამოყენებამ კი შეიძლება ნეფრონის სამივე სეგმენტში დაორგუნოს ნაგრიუმის რეაბსორბცია გარკვეული ხარისხით.

მეტოლამბონი თიაზიდის მსგავსი შარღმდენია, რომელიც მხოლოდ მარყუქოვანი შარღმდენების მიმართ რეფრაქტერულ პაციენტებს ენიშნებათ. თუმცა, საგარაუდოდ ასეთ შემთხვევებში სხვა თიაზიდების გამოყენებაც ეუქტური უნდა იყოს. უფრო მეტიც, მეტოლამბონის მხოლოდ ორალური ფარმაცევტიკული ფორმა ხელმისაწვდომი, მაშინ როდესაც ქლოროთიაზიდის გამოყენება პარენტერულადც არის შესაძლებელი.

მარყუქოვანი შარღმდენებისა და თიაზიდების ერთად გამოყენება სითხის დიდი მოცულობის მობილუბის საშუალებას იძლევა, იმ პაციენტებში კი, რომლებიც ცალკეული პრეპარატის მიმართ დაბალი მგრძნობელობით გამოირჩევიან, ამიგომ აუცილებელია პემოდინამიკის მონიტორინგი. კომბინირებული პრეპარატების ამბულატორულ პრაქტიკაში რუგნიელი გამოყენება რეკომენდირებული არ არის. უფრო მეტიც, ხშირია K^+ -ის კარგის შემთხვევებიც, რაც საჭიროებს კალიუმის პარენტერულად შეყვანას, სითხისა და ელექტროლიტური სტატუსის მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ.

კალიუმის შეგნახველი შარღმდენები და მარყუქოვანი შარღმდენები ან თიაზიდები

ხშირად, მარყუქოვანი შარღმდენებით ან თიაზიდებით მკურნალობის პერიოდში ვითარდება პიოკალიემია. ზვეულებრივ, ამ მდგომარეობის გამოსწორება NaCl -ის მიღების შემზღვითი ან KCl -ის მიღების გაზრდით არის შესაძლებელი. თუ ამ გზით პიოკალიემიის გამოსწორება ვერ ხერხდება, მაშინ დასაშვებია K^+ -შემსახველი შარღმდენის დაბაგება, რაც

მნიშვნელოვნად ამცირებს K^+ -ის ექსკრეციას. ეს მიდგომა ჩვეულებრივ უსაფრთხოა, თუმცა დაუშვებელია მისი გამოყენება თირკმელების უკმარისობის ან ანგიოტენზინის ანტაგონისტების (მაგ., აგუ ინჰიბიტორები) მკურნალობის დროს. ასეთი პაციენტებს, K^+ -ის შემნახველი მარდმდენების საპასუხოდ, შეიძლება სიცოცხლისთვის საშიში ჰიპერკალიემია განუვითარდეთ.

მარდმდენების კლინიკური ფარმაკოლოგია

ელექტროლიტების ექსკრეციაზე მარდმდენების გეგავლენის მოკლე მიმოხილვა მოცემულია ცხრილში 15-2.

შეშუაებითი (ელეაზოზური) მღვთმარეობები

ჩვეულებრივ, მარდმდენები ყველაზე ხშირად პერიფერიული ან ფილტვების შეშუპების შესამცირებლად გამოიყენებიან. შეშუპების მიზეზად თირკმელების სისხლის ნაკადის შემცირება გვევლინება, რაც გულის, თირკმელების ან სისხლძარღვების დაავადებებით არის განპირობებული. თირკმელების სისხლით მომარაგების დაქვეითება არასაკმარისად „ეფექტურ“ არტერიული წნეხად განისაზღვრება და მარილისა და წყლის შეკავებასა და შეშუპებას იწვევს. მარდმდენების რაციონალური გამოყენების შემთხვევაში შესაძლებელია ინტერსტიული შეშუპების მოხილვება. პლაზმის მოცულობის მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე, თუმცა, მარდმდენებით გადაჭარბებული მკურნალობა იწვევს ეფექტური არტერიული წნეხის კიდევ უფრო შემცირებას და სასიცოცხლო ორგანოების პერფუზიის დაქვეითებას. ამიტომ, შეშუპების მოხსნის მიზნით მარდმდენების გამოყენება პაციენტის ჰემოდინამიკური სტატუსის ყურადღებით შეფასებასა და გამომწვევი დაავადების პათოფიზიოლოგიის დეტალურ ცოდნას საჭიროებს.

გულის შეშუაებითი უკმარისობა

გულის უკმარისობის დროს, წუთმოცულობის დაქვეითებით განპირობებული არტერიული წნეხისა და თირკმელების სისხლმომოქცევა ცვლილებები ორგანიზმის მიერ ჰიპოვოლემიად აღიქმება. ამ მდგომარეობის კორექციის მიზნით, თირკმელები მრდიან მარილისა და წყლის რეაბსორბციას. ამ ფიზიოლოგიური საპასუხო რეაქციის გამო, თავდაპირველად იზრდება სისხლძარღვშია მოცულობა და გულისაკენ ვენური სისხლის მიწოდება, რაც მოგვარ გულის წუთმოცულობის ნაწილობრივ აღდგენასაც იწვევს. იმეათად თითქმის ნორმალურ მანევრებამდეც (იხ. თავი 13).

პლაზმის მოცულობის გაზრდის მიუხედავად, თუ გულის წუთმოცულობა კვლავ მცირდება, თირკმელები აგრძელებენ მარილისა და წყლის შეკავებას, რომლებიც შემდეგ გოვებენ სისხლძარღვებს და იწვევენ ინტერსტიციულ ან ფილტვების შეშუპებას. ამ ეტაპზე, შეშუპების შემცირების მიზნით (განსაკუთრებით ფილტვების), აუცილებელი ხდება მარდმდენის გამოყენება. ფილტვის სისხლძარღვოვანი შეგუბების მარდმდენებით განპირობებული შემცირება აუშჯოხებს ოქსიგენაციას და, შესაბამისად, მთოკარდიუმის ფუნქციასაც. პრედაგვირთის დაქვეითება ამცირებს გულის ზომას, რაც გულის ბოჭკოების უფრო ეფექტური ხიგრძის პირობებში მუშაობის საშუალებას აძლევს. ჩვეულებრივ, გულის უკმარისობასთან დაკავშირებული შეშუპების მართვა მარეუოვანი მარდმდენებით ხორციელდება. ზოგჯერ, მარილისა და წყლის შეკავება იმდენად მძიმეა, რომ საჭირო ხდება თიაზიდებისა და მარეუოვანი მარდმდენების ერთდროული გამოყენება.

გულის უკმარისობის დროს მარდმდენების გამოყენებას აუცილებელია გვახსოვდეს, რომ ასეთი პაციენტებს ავსების

მაღალი წნეხის ხარჯზე აქეთ გულის წუთმოცულობა ნაწილობრივ შენარჩუნებული. მარდმდენებმა კი შესაძლოა შეამცირონ ვენური სისხლის მიწოდება გულში და კიდევ უფრო გააუარესონ გულის წუთმოცულობა. ამას განსაკუთრებულად კრიტიკული მნიშვნელობა გააჩნია მარჯვენა პარკუჭის შეგუბებითი უკმარისობის შემთხვევაში. უკმარისობის ამ გიპისათვის დამახასიათებელია სისტემური, და არა ფილტვების სისხლძარღვოვანი შეგუბება. მარდმდენები იწვევენ მოცულობის შემცირებას და აქვეითებენ გულისაკენ ვენური სისხლის მიწოდებას, რაც მნიშვნელოვნად შეამცირებს გულის წუთმოცულობას, თუ მარცხენა პარკუჭის ავსების წნეხი 15 mmHg-ზე მეტად დაქვეითდება (იხ. თავი 13).

მარდმდენების კიდევ ერთი არასასურველი ეფექტია მეტაბოლური ალკალოზი, რომელმაც შესაძლოა კიდევ უფრო დაამძიმოს გულის ფუნქციის დარღვევა. ჩვეულებრივ, ამ გართულების სამკურნალოდ K^+ -ით შესება და სისხლძარღვშია მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარით აღდგენაა მოწოდებული, თუმცა, გულის მძიმე უკმარისობის დროს ფიზიოლოგიური ხსნარით დაგვირთვა ძალზე სახიფათოა, იმ პაციენტებისაც კი, რომლებიც გადაჭარბებულად იღებენ მარდმდენებს. ასეთ შემთხვევაში აცეგამოლამიდის დამატებითი გამოყენება ხელს უწყობს ალკალოზის კორექციას.

ჰიპოკალიემია მარდმდენების კიდევ ერთი სერიოზული გოქსიკური ეფექტია. განსაკუთრებით გულის დაავადების დროს. ჰიპოკალიემია აუარესებს გულის არითმიების მიმდინარეობას და ხელს უწყობს ლიფიგალისის გოქსიკურობას. ჰიპოკალიემიის თაიდან აცილება შეიძლება Na^+ -ის მიღების შემდუდებით, რის შედეგადაც მცირდება Na^+ -ის მიწოდება K^+ -ის მასეკერეციაზე. ლი მძიმე მთლაკებისაკენ. პაციენტებს, რომლებიც ვერ ზღუდავენ Na^+ -ის მიღებას, ორალურად ენიშნებათ KCl -ის შემდეგლი საკვები დანამადი ან კალიუმის შემნახველი მარდმდენი.

თირკმელების დაავადებები

თირკმელების მრავალი დაავადების დროს ირლევია ამ ორგანოს მოცულობითი ჰომეოსტაზის შემანარჩუნებელი უმნიშვნელოვანესი ფუნქცია. თირკმელების ზოგ დაავადებას მარილისაგან ორგანიზმის გამოფიგვა ახასიათებს, თუმცა, უმრავლესი მთიგანი ორგანიზმში მარილისა და წყლის შეკავებით მიმდინარეობს. თირკმელების ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევის დროს მარდმდენების ეფექტურობა ქვეითდება, რაც ნაგრიუზული რეაქციის შემანარჩუნებელი პროცესის – გლომერული ფილტრაციის დეფიციტით აისხნება. თუმცა, თირკმელების უკმარისობის შედარებით მსუბუქი ფორმების დროს, ნაგრიუმის შეკავების შესამცირებლად, უმრავლესი შემთხვევაში მარდმდენები გამოიყენება.

თირკმელების გორგლოვანი აპარატის მრავალი პირეულადი თუ მორადი დაავადების დროს (მაგ., მაქიანი ღიაბები ან სისტემური წითელი მგლურა), ორგანიზმში მარილისა და წყლის თირკმლისმიერ შეკავებას აქვს ადგილი. ნაგრიუმის შეკავების მიზეზი ბოლომდე შესწავილი არ არის, საეარაულოდ ის თირკმელების მიკროირეკულაციის რეგულირებისა და მთლაკოვანი ფუნქციის დარღვევაში მდგომარეობს, რაც ეაზოკონსტრიქტორების, პროსტაგლანდინების, ციგოკინებისა და სხვა მედიატორების გამონთავისუფლებით არის განპირობებული. ამ დროს განვითარებული შეშუპება ან ჰიპერტენზია კარგად ქვემდებარება მარდმდენებით მკურნალობას. ამ მდგომარეობაზე გულის უკმარისობის თანდართვის შემთხვევაში, იხ. ზემოთ განხილული გაფრთხილება.

ხშირად, თირკმელების დაავადების ზოგიერთი ფორმის დროს (კერძოდ ღიაბეგური ნეფროპათია), ქრონიკული უკმარისობის განვითარების შედარებით ადრეულ სტადიაზე ჰიპერკალიემია ვითარდება. ასეთ შემთხვევებში თიაზიდები ან მარეუოვანი მარდმდენები, მრდიან რა მარილის მიწოდებას შემცირებს მთლაკებისაკენ, აძლიერებს კალიუმის გამოყოფას.

ნეფროზული სინდრომით მიმდინარე თირკმელების დაავადების დროს ხშირია მოცულობის მართვის კომპლექსური

პრობლემები. სითხის შეკავება ასეთი პაციენტებს შეიძლება ასციტის ან შეშუპების სახით გამოვლენილდეს. ონკოგური წნევის დაქვეითების გამო მათი შემცირებული აქტი პლაზმის მოცულობაში. ამ მოვლენას ძალზე ხშირად ვხვდებით „მცირე ცელიტების“ მიმდინარე ნეფროპათიის დროს. ამ პაციენტების მართვად მდგომარეობის შეფასებაში კიდევ უფრო შემცირდება პლაზმის მოცულობა, რაც გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის დარღვევის გამო ორთოგოსტატიკური ჰიპოტონიის გამოიწვევს. ნეფროზული სინდრომის სხვა მრავალი შემთხვევა ასოცირებულია მარილისა და წყლის პირველად, აუხსნელ შეკავებასთან, რაც პლაზმის მოცულობის გაზრდასა და ჰიპერტონიის იწვევს, მიუხედავად პლაზმის დაბალი ონკოგური წნევისა. ასეთ შემთხვევაში, ჰიპერტენზიის მოცულობა-დამოკიდებული კომპონენტის კონტროლისათვის, დიდი მნიშვნელობა აქვს მართვად მდგომარეობის გამოყენებას.

თირკმელების დაავადების მქონე პაციენტისათვის მართვად მდგომარეობის შეფასებას მრავალ შემთხვევას ეწვევები. ჩვეულებრივ, ასციტის მიმდინარეობაზე უარყოფითი გეგმის გამო, აქცენტობის დამოკიდებულება რეკომენდებული არ არის. კალიუმის შემცირებული მართვად მდგომარეობის იწვევს ჰიპერკალემიას. ჩვეულებრივ, გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის 30 მლ/წთ-ზე მეტად დაქვეითებისას თიაზიდების ეფექტურობა სუსტდება. ამრიგად, თირკმელების დაავადებით განპირობებული შეშუპების სამკურნალოდ ხშირად საუკეთესო არჩევანია მარეგულირებადი მართვად მდგომარეობა. და ბოლოს, მიუხედავად იმისა, რომ მართვად მდგომარეობის ჭარბად გამოყენებამ შესაძლოა უარყოფითად იმოქმედოს ნებისმიერი პაციენტის თირკმელების ფუნქციაზე, ეს რისკი განსაკუთრებულად მაღალია თირკმელების დაავადების შემთხვევაში.

ლვილის ცირკულირება

ხშირად, ლვილის დაავადებების ფონზე ვითარდება შეშუპება და ასციტი, რასაც თან ერთვის პირველი ჰიდროსტატიკური წნევის მომატება და პლაზმის ონკოგური წნევის დაქვეითება. ასეთ შემთხვევებში ორგანიზმში ნაგრიუმის შეკავების შექანაზდება: თირკმელების პერფუზიის დაქვეითება (სისხლძარღვების სისტემური ცელიტების გამო), პლაზმის მოცულობის შემცირება (ასციტის განვითარების გამო) და ორკოტური წნევის დაქვეითება (ჰიპოალბუმინემიის გამო). გარდა ამისა, პლაზმაში ალდოსტერონის დონის გაზრდის გამო, ნაგრიუმის პირველად შეკავებას შეიძლება ჰქონდეს ადგილი.

მნიშვნელოვნად გამოხატული ასციტისა და შეშუპების შემთხვევაში მართვად მდგომარეობა შეიძლება ძალიან ეფექტური იყოს. თუმცა, ხშირად, ცირკულირებადი პაციენტები რეზისტენტულნი არიან მარეგულირებადი მართვად მდგომარეობის მიმართ, რაც ნაწილობრივ ამ პრეპარატების მილაკოვან სითხეში სეკრეციის შემცირებით, ნაწილობრივ კი ალდოსტერონის მაღალი დონით აიხსნება. ჩვეულებრივ, ცირკულირებადი შეშუპება კარგად ექვემდებარება სპირონოლაქტონითა და ეპლერენონით მკურნალობას. ზოგიერთ შემთხვევაში მარეგულირებადი მართვად მდგომარეობისა და ალდოსტერონული რეცეპტორის ანტაგონისტის კომბინირებული დანიშნულება შეიძლება ძალიან კარგი შედეგი გამოიღოს.

უნდა აღინიშნოს, რომ ამ სიტუაციაში მართვად მდგომარეობის გაზრდა გამოიწვევს კიდევ უფრო სახიფათო, ვიდრე გულის უკმარისობის დროს, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს სისხლძარღვშია მოცულობის ძლიერი შემცირება. ჰიპოკალიემია და მეტაბოლური ალკალოზი. ლვილის ცირკულირების მართვად მდგომარეობის გაზრდა გამოიწვევს სამწუხარო შედეგსა პეპტო-რენული სინდრომი და ლვილისმიური ენცეფალოპათია.

ილიოპათური შეშუპება

მიუხედავად ინტენსიური შესწავლისა, ამ დარღვევის (მარილის პერიოდული, მერყევი შეკავება და შეშუპება. სინდრომის

უფრო ხშირად ქალებში ვხვდებით) პათოფიზიოლოგია ჯერ-ჯერობით დაუგეგმილი არ არის. ზოგიერთი კვლევის (მაგრიამ არა ყველა), მიხედვით სინდრომის განვითარებას ხელს უწყობს მართვად მდგომარეობის ხანგამოშვებით გამოყენება. საფარავლოდ, ილიოპათური შეშუპების მართვა მხოლოდ სუფრის მარილის მიღების ზომიერი შემცირებით უნდა შემოიფარგლოს.

არაშეშუპებითი (არაქლორეტიკური) მდგომარეობები

არტერიული ჰიპერტენზია

დიურეტიკული და მსუბუქად გამოხატული ემოლიზაგაციური ეფექტების გამო, თიაზიდების მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ ესენციური ჰიპერტენზიის თითქმის ყველა შემთხვევის მკურნალობაში, ძალიან ხშირად კი თიაზიდებით მკურნალობა სრულიად საკმარის მეთოდად გვევლინება. ჩვეულებრივ, ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ მარეგულირებადი მართვად მდგომარეობის ან გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებს ენიშნებათ. ესენციური ჰიპერტენზიის დროს საკვებიდან ერთად Na^+ -ის მიღების ზომიერი შემცირება (60-100 მგ/დ) აძლიერებს მართვად მდგომარეობის ეფექტურობას და ამცირებს კალიუმის კარგვას.

უკანასკნელი ფართომასშტაბიანმა კვლევის (30000-ზე მეტი მონაწილე) მიხედვით, იაფი მართვად მდგომარეობით – თიაზიდებით მკურნალობა იცავს, ზოგ შემთხვევაში კი უკეთეს შედეგს იძლევა, ვიდრე აფუ ინჰიბიტორებით ან კალიუმის არხების ბლოკატორებით გამოყენება. ეს მნიშვნელოვანი დასკვნა კიდევ ერთხელ ადასტურებს თიაზიდებით არგერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის მნიშვნელობას.

მართვად მდგომარეობით მონოთერაპია ხშირად წარმატებულია. მნიშვნელოვანია აგრეთვე მათი ჩართვა იმ პაციენტების მკურნალობის რეჟიმში, რომლებიც არგერიული წნევის საკონტროლოდ რამდენიმე მედიკამენტს საჭიროებენ. მართვად მდგომარეობით აძლიერებენ მრავალ პრეპარატის ეფექტურობას, განსაკუთრებით კი აფუ ინჰიბიტორების. ემოლიზაგატორები იწვევენ ორგანიზმში მარილისა და წყლის მნიშვნელოვან შეკავებას, ამიგომ ძლიერი ემოლიზაგატორებით, მაგ. ჰიდროალბუმინით ან მინოქსილით მკურნალობისას, საჭირო ხდება მართვად მდგომარეობის დანიშნავა.

ნეფროლითიაზი

თირკმელების კენჭების დაახლოებით ორი მესამედი Ca^{2+} -ფოსფატის ან ოქსალატის შეიცავს. ხშირად, ასეთი გიპის კენჭების არსებობისას ადგილი აქვს პროქსიმალურ მილაკებში ჰიპერკალციემიის გამოიწვევას Ca^{2+} -ის რეაბსორბციის დეფექტის არსებობისას. ჰიპერკალციემიის მკურნალობა შესაძლებელია თიაზიდებით მართვად მდგომარეობით, რადგან ისინი აძლიერებენ კალიუმის რეაბსორბციას დისტალურ კლასილ მილაკებში, რის შედეგადაც ამცირებენ კალციუმის კონცენტრაციას მართვად. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია სუფრის მარილის მიღების შემცირება, რადგან საკვებში NaCl -ის ჭარბი შემცველობა იწვევს თიაზიდების ჰიპოკალციემიური ეფექტის შენიღბვას. კალიუმის შემცველი კენჭების არსებობა კალიუმის ნაწლავური შეწოვის გაზრდითაც შეიძლება იყოს გამოიწვეული. იგი შესაძლოა ილიოპათური ხასიათისაგან აგარებდეს. თიაზიდები ასეთი სიტუაციაში არიან ეფექტური, თუმცა გამოიყენებიან, როგორც დამატებითი თერაპია, კალციუმის მიღების შემცირებასა და სხვა ღონისძიებებით ერთად.

ჰიპერკალციემია

ჰიპერკალციემია ზოგჯერ შეიძლება გადაუდებელ მდგომარეობად მოგვევლინოს. მარეგულირებადი მართვად მდგომარეობის გამოყენებით კალიუმის რეაბსორბციას, ამიგომ საკ

მაოდ ეფექტურად აძლიერებენ კალციუმის დიურეზის, თუმცა, მარეკულოვანი შარდმდენებით მონოთერაპია ხისხლის მოცულობის მკვეთრ შემცირებას განაპირობებს, ასეთ პირობებში კი მარეკულოვანი შარდმდენები ეფექტურობას კარგავენ (შეიძლება პოტენციურად მავნეუ კი იყვნენ). პროქსიმალურ მილაკებში კალციუმის რეაბსორბციის გაზრდის გამო, ამიგომ, კალციუმის ეფექტური დიურეზის გამოწვევისა და შენარჩუნების მიზნით, აუცილებელია მარეკულოვანი შარდმდენებთან ერთად ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენებაც, სეკულებრივ, ფურსოზმიდთან (80-120 მგ) ერთად ვენაში ფიზიოლოგიური ხსნარის ინფუზიაც ინისნება. დიურეზის დაწყების შემდეგ, სითხის მოცულობის გამოფიგვის თავიდან აცილების მიზნით, ფიზიოლოგიური ხსნარის ინფუზიის სიჩქარე შარდის სიჩქარეს უნდა შეესაბამებოდეს. საჭიროების მხედვეთი ფიზიოლოგიურ ხსნარს შეიძლება კალციუმის ქლორიდით დაემაგოს.

უშაქრო ღიაბები

უშაქრო ღიაბების გამოშვები მიზნით შეიძლება იყოს ADH-ის პროდუქციის დეფიციტი (ნეპროგენური ან ცენტრალური უშაქრო ღიაბები) ან ADH-ზე არააღეკეგური რეაქცია (ნე-ფროგენური უშაქრო ღიაბები). დამაგებით ADH-ის ან მისი რომელიმე ანალოგის შეყვანა ეფექტურია მხოლოდ ცეგ-

ნრალური უშაქრო ღიაბების შემთხვევაში. ორივე ტიპის უშაქრო ღიაბების დროს თიაზიდური შარდმდენები ამცირებენ პოლიურიისა და პოლიდიფიისა. ეს ერთი მხედვეთი პარადოქსული ეფექტი განპირობებულია პლაზმის მოცულობის შემცირებით, რასაც მოსდევს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის დაქვეითება. პროქსიმალურ მილაკებში NaCl -ისა და წყლის რეაბსორბციის გაძლიერება და დაღმაველ განსაზავებელ სეგმენტებში სითხის მიწოდების შემცირება. ამრიგად, მცირდება განსაზავებული შარდის შესაძლო მაქსიმალური მოცულობა და თიაზიდები მკვეთრად ამცირებენ შარდის ნაკადს პოლიურიულ პაციენტებში. ასეთ პირობებში თიაზიდების დაღებით ეფექტებს აძლიერებს ნაგროუმის მიღების შემდეგ. ლითიუმის (Li^+), რომელიც გამოიყენება მანიაკალურ-დეპრესიული სინდრომის სამკურნალოდ, წარმოადგენს ნეფროგენური უშაქრო ღიაბების ხშირ მიზეზს და მის სამკურნალოდ იყენებენ თიაზიდურ შარდმდენებს. ასეთ პაციენტებში უნდა წარმოებდეს შარდში ლითიუმის დონის ყურადღებით მონიტორირება, რადგან შარდმდენებში შეიძლება შეამცირონ თირკმლის მიერ ლითიუმის კლირენსი და გოქსიკურ მაჩვენებლებამდე გაზარდონ პლაზმაში ლითიუმის დონე (იხ. თავი 29). ლითიუმით გამოწვეული პოლიურიის გაქრობა შეიძლება ამილორიდითაც, რომელიც ორგენიკურ როგორც ლითიუმის, ისევე ნაგროუმის შეღწევის შემკრები სადინრების უკრელებში.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

აცეგაზოლამიდი (გენერიკი, დიამოქსი)
 ორალური: 125, 250 მგ გაბლეგები
 ორალური: დაყენებული გამოყოფის: 500 მგ კაფსულები
 პარენტერული: 500 მგ ფხვნილი ინექციისათვის
ამილორიდი (გენერიკი, მინიპრო, კომბინირებული მელიკამენგები)
 ორალური: 5 მგ გაბლეგები
ბენდროფლუმეთიაზიდი (ნაგურეგინი, კომბინირებული მელიკამენგები)
 ორალური: 5, 10 მგ გაბლეგები
ბრინზოლამიდი (ამოპიკი) (თეალის დააყადებებისთვის)
 თეალამოლოგიური: 1% სუსპენზია
ბუმეტანიდი (გენერიკი, ბუმექსი)
 ორალური: 0.5, 1, 2 მგ გაბლეგები
 პარენტერული: 0.5 მგ/2 მლ საინექციო ხსნარი ამპულებში (ინგრავენური ან ინგრამუსკულური ინექციისათვის)
დიქლოფენამიდი (დარანიდი)
 ორალური: 50 მგ გაბლეგები
ქლოროთიაზიდი (გენერიკი, დიურილი)
 ორალური: 250, 500 მგ გაბლეგები; 250 მგ/5 მლ სუსპენზია
 პარენტერული: 500 მგ საინექციო
ქლორთალიდონი (გენერიკი, პიგროგონი, თალიგონი, კომბინირებული მელიკამენგები)
 ორალური: 25, 50, 100 მგ გაბლეგები
კონივაპტანი (კაპრიმოლი)
 პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი (ინგრავენური)
დემეკლოციკლინი (დეკლომისინი)
 ორალური: 150 მგ გაბლეგები და კაფსულები; 300 მგ გაბლეგები

დორზოლამიდი (გრესოპიკი) (თეალის დააყადებებისთვის)
 თეალამოლოგიური: 2% ხსნარი
ეპლერენონი (ინსპრა)
 ორალური: 25, 50 მგ გაბლეგები
ეთაკრინის მეგვა (ელეკრინი)
 ორალური: 25, 50 მგ გაბლეგები
 პარენტერული: 50 მგ საინექციო ხსნარი (ინგრავენური)
ფუროსემიდი (გენერიკი, ლაზიქსი, სხეები)
 ორალური: 20, 40, 80 მგ გაბლეგები; 8, 10 მგ/მლ შიგნით მისაღები ხსნარი
 პარენტერული: 10 მგ/მლ კენოში და ვენაში საინექციო ხსნარი
ჰიდროქლოროთიაზიდი (გენერიკი, ესიდრიქსი, ჰიდროლიურილი, კომბინირებული მელიკამენგები)
 ორალური: 12.5 მგ კაფსულები; 25, 50, 100 მგ გაბლეგები; 10, 100 მგ/მლ ხსნარი
ჰიდროფლუმეთიაზიდი (გენერიკი, სალურონი)
 ორალური: 50 მგ გაბლეგები
ინდაპამიდი (გენერიკი, ლოზოლი)
 ორალური: 125, 2.5 მგ გაბლეგები
მანიტოლი (გენერიკი, ოსმიგროლი)
 პარენტერული: 5, 10, 15, 20 საინექციო
მეთაზოლამიდი (გენერიკი, ნეპტაზანი) (თეალის დააყადებებისათვის)
 ორალური: 25, 50 მგ გაბლეგები
მეთიკლოთიაზიდი (გენერიკი, აქეგატენსენი, ენდურონი)
 ორალური: 2.5, 5 მგ გაბლეგები
მეტოლამონი (მიკროქსი, მაროქსოლინი) (შენიშვნა: მიკროქსის ბიომეღწევალობა უფრო მაღალია, ვიდრე მაროქსოლინის.)

ორალური: 0.5 (მიკროქსი); 2.5, 5, 10 მგ (ზაროქსო-
ლინი) გაბლევები
პოლითიოზიდი (რენეტი, კომბინირებული პრეპარატი)
ორალური: 1, 2, 4 მგ გაბლევები
ქეინეთაზონი (პიდროქსი)
ორალური: 50 მგ გაბლევები
სპირონოლაქტონი (გენერეიკი, ალდაქტონი)
ორალური: 25, 50, 100 მგ გაბლევები

გორსემიდი (დეპალექსი)
ორალური: 5, 10, 20, 100 მგ გაბლევები
პარეტეკრული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
გრიამტერენი (დირენიუმი)
ორალური: 50, 100 მგ კაფსულები
გრიქლორმეთიოზიდი (გენერეიკი, ლიურეტიკი, ნაქეა, სხ-
ვები)
ორალური: 2, 4 მგ გაბლევები

REFERENCES

- Abdallah JG et al: Loop diuretic infusion increases thiazide-sensitive Na(+)/Cl(-)-cotransporter abundance: Role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1335. [PMID: 11423562]
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981.
- Alvarez-Guerra M, Garay RC: Renal Na-K-Cl transporter NKCC2 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2002;20:721. [PMID: 11910309]
- Brenner BM (editor): *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed. Saunders, 2003.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC Jr: Revisiting salt and water retention: New diuretics, aquaretics, and natriuretics. *Med Clin North Am* 2003;87:475. [PMID: 12693735]
- Fall PJ: Hyponatremia and hypernatremia. A systematic approach to causes and their correction. *Postgrad Med* 2000;107:75. [PMID: 10844943]
- Gottlieb SS et al: BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002;105:1348. [PMID: 11901047]
- Greenberg A: Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000;319:10. [PMID: 10653441]
- Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001;345:107. [PMID: 11450659]
- Kalra PR et al: The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1901. [PMID: 12084586]
- Kaplan NM: The place of diuretics in preventing cardiovascular events. *J Hum Hypertens* 2004;18:S29.
- Knepper MA, Brooks HL: Regulation of the sodium transporters NHE3, NKCC2, and NCC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:655. [PMID: 11496061]
- Na KY et al: Upregulation of Na⁺ transporter abundance in response to chronic thiazide or loop diuretic treatment in rats. *Am J Physiol* 2003;284:F133.
- Nijenhuis T et al: Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005;115:1651. [PMID: 15902302]
- Rejnmark L et al: Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calciotropic hormones and bone turnover. *J Intern Med* 2005;257:176. [PMID: 15656876]
- Schrot RJ, Muizelaar JP: Mannitol in acute traumatic brain injury. *Lancet* 2002;359:1633. [PMID: 12020522]
- Shlipak MG, Massie BM: The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004;110:1514. [PMID: 15381655]
- Sica DA, Gehr TWB: Diuretic use in stage 5 chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:483. [PMID: 12920394]
- Tovar-Palacio C et al: Ion and diuretic specificity of chimeric proteins between apical Na⁺-K⁺-2Cl⁻ and Na⁺-Cl⁻ cotransporters. *Am J Physiol* 2004;287:F570.
- Wilcox C: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798. [PMID: 11856788]

ჰისტამინი, სეროტონინი და ჭვავის რქის ალკალოიდები

16

ბიოლოგიურად აქტიური ამინები ჰისტამინი და სეროტონინი (5-ჰიდროქსიტრიპტამინი) ძირითადად ნეირომედიატორულ ფუნქციას ასრულებენ, თუმცა ხშირად ისინი ადგილობრივად გამოიყოფიან და მათი ნერვული ქსოვილის გარეთაც ვხვდებით. რეცეპტორების მრავალ ქვეგუბრით ურთიერთქმედების შედეგად ჰისტამინი და სეროტონინი რთულ ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ ეფექტებს ავლენენ და ამ თვისებების გამო, ენდოგენურ პეპტიდებთან (იხ. თავი 17), პროსტაგლანდინებთან, ლეიკოტრინებთან (იხ. თავი 18) და ციტოკინებთან ერთად (იხ. თავი 56) ზოგჯერ აუტაკოიდებს (ბერძნულიდან „თვით-მკურნალობა“), ან ადგილობრივ ჰორმონებს უწოდებენ.

მნიშვნელოვანი არასასურველი ეფექტების გამო თვითონ ჰისტამინი და სეროტონინი არც ერთი დაბადების სამკურნალოდ არ გამოიყენება, თუმცა კლინიკური გამოყენება ჰქონდა იმ ნაერთებში, რომლებსაც მათი რეცეპტორების ქვეგუბრით მემარტი სელექციური აგონისტური და ანტაგონისტური თვისებები ახასიათებთ. ამიტომ ეს თავი ეთმობა აგონისტის ბიოლოგიური ამინების ბაზისურ ფარმაკოლოგიასა და სელექციური აგონისტებისა და ანტაგონისტების (როგორც წამლების) კლინიკურ ფარმაკოლოგიას. ბოლო ქვეთავი კი ეთმობა სეროტონინული და ზოგიერთი სხვა რეცეპტორის მემარტი ნაწილობრივი აგონისტური თვისების მქონე ჭვავის რქის ალკალოიდებს.

ჰისტამინი

ჰისტამინის სინთეზი პირველად 1907 წელს განხორციელდა, უფრო მოგვიანებით კი სვეტლანა ჰისტამინი ქსოვილებიდან იქნა გამოყოფილი. ადრეული პირობებში ქსოვილებიდან ჰისტამინის შესაძლო ფიზიოლოგიური როლის შესახებ ინტერესურად შეყვანილი ჰისტამინის ეფექტებს (ანაფილაქსიური შოკ-

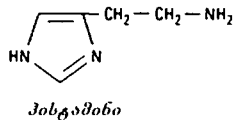
ისა და ქსოვილების დაზიანების სიმპტომებს) ეფუძნებოდა. ჰისტამინის მემარტი მგრძნობელობის მნიშვნელოვან ვარიანტულურობას აქვს ალკალი ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში, თუმცა ადამიანებში იგი დაუყოვნებელი ალერგიული და ანთიციტო-რეაქციების მნიშვნელოვან მედიატორად გვევლინება, მიუხედავად იმისა, რომ ანაფილაქსიაში მისი წვლილი არც თუ დიდია. ჰისტამინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუჭის პერიეტული უჯრედების მიერ მარილმჟავას სეკრეციაში (იხ. თავი 63) და მოქმედებს, როგორც ნეიროტრანსმიტერი და ნეირომოდულატორი (იხ. თავი 6, 21). ახალი მონაცემების მიხედვით, ჰისტამინი ლეიკოციტების ქემოტაქსისში იღებს მონაწილეობას.

ჰისტამინის ბაზისური ფარმაკოლოგია

ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

ჰისტამინის ეხვებით მცენარეებისა და ცხოველების ქსოვილებში, სვე ზოგიერთი შხამისა თუ მწერის სეკრეტის კომპონენტებია.

ჰისტამინი წარმოიქმნება ამინომჟავა L-ჰისტიდინის დეკარბოქსილირების გზით, რეაქციით, რომელსაც ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში უკრძალავს ჰისტამინის დეკარბოქსილაზა. წარმოქმნის შემდეგ ჰისტამინი ან ინახება, ან სწრაფადვე ინაქტივირდება. ჰისტამინის ძალიან მცირე რაოდენობა უცელქული სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან. ჰისტამინის მეტაბოლური გზები ძირითადად მოიცავს მის გარდაქმნას N-მეთილჰისტამინად, მეთილმინიპროლამინად და იმინოპროლამინად (IAA). ზოგიერთი სიმსივნური პროცესის (სისტემური მასტოციტოზი, პიტუიტარული ურტიკარია, კუჭის კიბო და იშვიათად, მიულოგენური ლეიკემია) დროს იზრდება პოხიური უჯრედების ან ბაზოფილების რაოდენობა, შესაბამისად ჰისტამინისა და მისი მეტაბოლიტების კონცენტრაცია.



ქსოვილოვანი ჰისტამინის უმეტესი ნაწილი სეკვესტრირებულია და შეკავშირებულია პოხიური უჯრედების ან ბაზოფილების გრანულებთან (ბუშტუკებთან); ქსოვილოვანი ჰისტამინის კონცენტრაცია პირდაპირ კავშირშია პოხიური უჯრედის შეშუპვლობასთან. ჰისტამინის შეკავშირებულ ფორმას ბიოლოგიური აქტივობა არ ახასიათებს, მაგრამ როგორც ქვემოთ არის აღნიშნული, მრავალი სტამული იწვევს პოხიური უჯრედებიდან ჰისტამინის გამონთავისუფლებას, თავისუფალი ამინი კი ზეგავლენას ახდენს მიმდებარე ქსოვილებზე. პოხიური უჯრედებით განსაკუთრებით მდიდარია ქსოვილოვანი დაზიანების პოტენციური ადგილები – ცხვირისა და პირის ღრუები, გულ-კუთხე, ორგანიზმის შევსებითა ზედაპირები და სისხლძარღვები, განსაკუთრებით მაღალი წნევისა და ბიფურკაციის მქონეები.

პოხიური უჯრედების გარდა ჰისტამინი რამდენიმე ქსოვილშიც არის წარმოდგენილი, მათ შორის თავის გვინშიც, სადაც მას ნეიროტრანსმიტერის როლი აკისრია. იგი მონაწილეობს იღებს გვინის ისეთ უუნქიებში, როგორიცაა ნეიროენდოკრინული და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის კონტროლი, სხეულის წონისა და თერმული რეგულაცია, აგრეთვე ლეიშილი (იხ. თავი 21).

კუჭის უსკერის ენტეროქრომაფინის მსგავსი (ECL) უჯრედები ჰისტამინის შენახვისა და გამონთავისუფლების მეორე მნიშვნელოვანი არა-ნეირონული ადგილია. ECL უჯრედების მიერ გამოყოფილი ჰისტამინი კუჭის წველის სეკრეციის ერთ-ერთი პირდაპირი სტიმულატორია, რადგან იგი იწვევს კუჭის ლორწოვანი გარსის მარილმჟავას გამოყოფი პარიეტული უჯრედების გააქტივებას (იხ. თავი 63).

ჰისტამინის შენახვა და გამონთავისუფლება

პოხიური უჯრედებიდან ჰისტამინის გამონთავისუფლება რამდენიმე მექანიზმის მეშვეობით ხორციელდება.

გამონთავისუფლების იმუნოლოგიური მექანიზმი

პოხიური უჯრედებიდან და ბაზოფილებიდან ჰისტამინის გამონთავისუფლების კვლევაზე მნიშვნელოვან პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებს იმუნოლოგიური საფუძველი აქვთ. ამ უჯრედების სენსიბილიზების შემთხვევაში ადგილი აქვს მემბრანებზე მიმაგრებული IgE გიპის ანგისიულებისა და ანტიგენის ურთიერთქმედებას, რის შედეგადაც ხდება მათი ლეგანდულირება (იხ. სურათი 56-5, ეფექტორული ფაზა). ეს პროცესი ენერგიასა და კალციუმს საჭიროებს. ლეგანდულირების შედეგად ჰისტამინისაღენოზის გრიფოსფატის (ATP) და გრანულაში ლეონირებული სხვა მედიატორების ერთდროულ გამოყოფისას აქვს ადგილი. ამ მექანიზმით გამონთავისუფლებული ჰისტამინი დაუყოვნებელი გიპის ალერგიული რეაქციების (1 გიპის) მედიატორად გვევლინება. პოხიური უჯრედებიდან და ბაზოფილებიდან ჰისტამინის გამონთავისუფლებას ხელს უწყობენ აგრეთვე კომპლემენტი კასკადის გამააქტივებელი ნივთიერებები, რომლებიც IgG- ან IgM-ით განპირობებული იმუნური რეაქციების დროს თავისუფლდებიან.

ზოგიერთი ქსოვილის სენსიბილიზებული პოხიური უჯრედებიდან ჰისტამინი თვითონ უწევს მოდულირებას თავის, აგრეთვე სხვა მედიატორების გამოყოფას. ეს პროცესი უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულირდება H₂ რეცეპტორების მიერ. ადამიანებში მხოლოდ კანის პოხიური უჯრედები და

ბაზოფილები არიან ჩართულნი უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულირების ამ მექანიზმში. ფილტვის პოხიური უჯრედები კი ამ პროცესში მონაწილეობას არ იღებენ. ამის გამო ჰისტამინის მხოლოდ კანსა და სისხლში შეეძლება ალერგიული რეაქციის ინტენსივობის შემცირება.

ენდოგენური ჰისტამინი მრავალი ანთებითი და იმუნური რეაქციების მოდულატორია. ქსოვილის დაზიანების დროს განთავისუფლებული ჰისტამინი იწვევს ადგილობრივ ვაზოდილატაციას, აგრეთვე მწვევ ანთების მედიატორების (კომპლემენტი, C-რეაქტული ცილა) და ანგისიულების გამოყოფას. ანთებითი უჯრედების (ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, ბაზოფილების, მონოციტებისა და ლიმფოციტების) მიმართ ჰისტამინის აქტიური ქემოტაქსური მიმდებლობა ახასიათებს. ჰისტამინი აისპირებს ლიმფოსიტების შევთავის გამონთავისუფლებას და ზოგიერთი T- და B-ლიმფოციტების უუნქიას, რასაც H₂ ან H₃ რეცეპტორებზე ზეგავლენით ახორციელებს. საგარაუდოდ, ანთების საპასუხოდ ნერვებიდან პეპტიდების გამოყოფის მოდულირებაშიც ჰისტამინი იღებს მონაწილეობას, პრეისინაუსური H₃ რეცეპტორების მეშვეობით.

ჰისტამინი და გემოვნური გამონთავისუფლება

ზოგიერთი ამინი და სამკერნალო საშუალება, როგორცაა მორფინი და გუბოკერანისი, უჯრედების შევით იწვევენ ჰეპარინ-ცილოვანი კომპლექსიდან ჰისტამინის გამოთქვას. ჰისტამინის განთავისუფლების ეს მექანიზმი ენერგიას არ საჭიროებს და პოხიური უჯრედების დაზიანებასა და ლეგანდულირებასთან არ არის დაკავშირებული. პოხიური უჯრედების გრანულების კარგავ უწყობს ხელს ჰისტამინის განთავისუფლებას, რადგან უჯრედგარეთა სითხეში არსებული ნატრიუმის იონები იწვევენ კომპლექსიდან ამინის სწრაფ მოცილებას. პოხიური უჯრედების ქიმიური და მექანიკური დაზიანება იწვევს ლეგანდულირებასა და ჰისტამინის განთავისუფლებას. ნივთიერება 48/80 ექსპერიმენტული მელიკამენგია, რომელიც იწვევს ჰისტამინის სელექციურ განთავისუფლებას ქსოვილოვანი პოხიური უჯრედებიდან ენერგია- და კალციუმ-დამოკიდებული ეგზოციტოზური ლეგანდულირებული პროცესის მეშვეობით.

ფარმაკოლოგია

მოქმედების მექანიზმი

ჰისტამინის ბიოლოგიურ მოქმედებას საფუძველად უდევს უჯრედული მემბრანის ზედაპირზე ლოკალიზებულ საეციტოკურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედება. დღესდღეობით ჰისტამინის მიმართ მგრძნობიარე ოთხი სხვადასხვა რეცეპტორია (H₁, H₂, H₃ და H₄) აღმოჩენილი, რომელთა დაზიანება მოცემულია ცხრილში 16-1. სხვა, უკვე განხილული, ამინური მედიატორების მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორებისგან განსხვავებით, ჰისტამინური რეცეპტორების ძირითად გიპებს ქვეჯახები არ ახასიათებთ, თუმცა აღმოჩენილია ზოგიერთი რეცეპტორი, რომელიც რეცეპტორია სხვადასხვა გიპების შეერთებულ გარანგს წარმოადგენს.

ჰისტამინური რეცეპტორების ოთხივე გიპი იქნა კლონირებული. ისინი შეეკავშირებიან რეცეპტორთა დიდ სუპეროჯახს, რომლებსაც მემბრანის გამჭოლი შეიდი უბანი აქვთ და შეწყვილებულნი არიან G ცილასთან (GPCR). სტრუქტურის მხედვით H₁ და H₂ რეცეპტორები ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან და ერთმანეთზე მეტად მესკარინულ ქოლინორეცეპტორსა და 5-HT₁ რეცეპტორს ემსგავსებიან. შესაბამის-

ცხრილი 16-1. ჰისტამინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ქეტიკები.

რეცეპტორის ქეტიკები	ლოკალიზაცია	პოსტრეცეპტორული გზა	ნაწილობრივი სპეციფიკური ანტაგონიზმი	ნაწილობრივი სპეციფიკური ანტაგონიზმი
H ₁	გლუვი კენთი ენდოთელუმი თავის გეისი	G _q , ↑IP ₃ , DAG	მისტაროლიფენი	მეზერაპინი, ტროპროლოდინი
H ₂	კუჭის ლორწოვანი გარსი გულის კენთი პოხიური უჯრედები თავის გეისი	G _s , ↑cAMP	ამთამინი	რასტიგლინი, თიოტიდინი
H ₃	პრესინაფურა : თავის გეისი, მიხგრული წნული, სხვა ნეირონები	G _i , ↓cAMP	R-ალფა-მეთილჰისტამინი იმეტიტი იმეტიტი	თიოტიდინი, თიოტიდინი, კლობენსროსიტი
H ₄	ეოზინოფილები, სეიგროფილები, CD4 T უჯრედები	G _i , ↓cAMP	კლობენსროსიტი იმეტიტი კლობენსინი	თიოტიდინი

სეგრეტილი აგონისტი

აღ. H₄ და H₃ რეცეპტორები თიოტიდინის 40%-ით ერომანეთის პომოლოგიური არიან, სხვა ჰისტამინური რეცეპტორების მიმართ კი მსგავსებას არ აქვს. ზოგიერთი სისტემაში თიოტიდინი ჰისტამინური რეცეპტორი ამქაქნებს კონსტიტუციურ აქტივობას.

ამრიგად, ზოგიერთი „ანტიჰისტამინური“ საშუალება, რომელიც ადრე გრადიციულ ფარმაკოლოგიურ ანგაგონისგად ითვლებოდა, ამქამად განიხილება, როგორც შესაძლო მებრუნებელი აგონისტი (თავი 2). მართლაც, მრავალი პირველი და მეორე თაობის H₁ ბლოკატორები (თ. ქეტიკები) საფარაულოდ შებრუნებული აგონისტები არიან. უფრო მეტიც, ერთი და იგივე მოლეკულა ერთ-ერთი ჰისტამინური რეცეპტორის მიმართ შეიძლება იყოს აგონისტი, მეორეს მიმართ კი ანტაგონისტი. მაგ., კლობენსროსიტი, H₄ რეცეპტორების აგონისტი, H₃ რეცეპტორების ანტაგონისტი, ან მებრუნებელი აგონისტი (თ. ცხრილი 16-1).

თავის გეისის H₁ და H₂ რეცეპტორები პოსტინაფურა მებრუნებელი არიან ლოკალიზებული. H₃ რეცეპტორები კი უმრავლესად პრესინაფურადაა წარმოდგენილი. ჩვეულებრივ, ენდოთელუმი, გლუვი კენთების უჯრედებისა და ნერვული დაბოლოებების H₁ რეცეპტორების გაქტივება იწვევს ფოსფოინოზიტოლის ჰიდროლიზს და ზრდის კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციას. კუჭის ლორწოვანი გარსის, გულის კენთის და ზოგიერთი იმუნური უჯრედის H₂ რეცეპტორების აგზნება კი იწვევს უჯრედშიდა ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატის (cAMP) კონცენტრაციის G_s-დამოკიდებულ გაზრდას. გარკვეულ პირობებში H₂ რეცეპტორი, ბეჭადრეცეპტორის მსგავსად, G_q ცილის უკავშირდება და IP₃-DAG-ის (ინოზიტოლ 1, 4, 5-ტრიფოსფატი-დიაცილგლიცეროლის) კასკადს აქტიურებს. H₃ რეცეპტორების აგზნება ამცირებს ჰისტამინურული და სხვა ნეირონებიდან გრანოსინგერების გამოყოფას, რაც საფარაულოდ ნერვულ დაბოლოებების N-ტიპის არხებში კალციუმის ნაკადის შესვლის შეფერხებით განპირობებული. H₄ რეცეპტორები ძირითადად ძელის გეისისა და პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტებზე აღმოჩენილი და საფარაულოდ მათ ეოზინოფილებისა და პოხიური უჯრედების მიმართ ძალზე მნიშვნელოვანი ქეტიკ-აქსიური ეფექტები ახასიათებთ, რის გამოც დიდი წილილი შეაქვთ ანთებითი და ალერგიული რეაქციების განვითარებაში. H₄ რეცეპტორები მონაწილეობენ ეოზინოფილებისა და პოხიური უჯრედების წარმოქმნის მოღუდურებაში და შესაძლოა ციკლიკების წარმოქმნაზე ჰისტამინის გავლენაზე წაწილობრივ ამ რეცეპტორებზე იყოს დამოკიდებული.

ჰისტამინის გავლენა ქსოვილებსა და ორგანოთა სისტემაზე

ჰისტამინი ძლიერ გეგავლენას ახდენს გლუვი და გულის კენთებზე, ზოგიერთი ენდოთელური და ნერვული უჯრედებისა და კუჭის სეკრეტორული უჯრედებზე. თუმცა, ჰისტამინის მიმართ მგრძნობიერება სახეობებს შორის განსხვავდება: ზღუდის გოჭები ძალზედ მგრძნობიარე არიან ჰისტამინის მიმართ; ადამიანები, ძაღლები და კატები შედარებით მცირედ, თაგვები და ვირთაგვები კი ყველაზე ნაკლები მგრძნობიერებით გამოირჩევიან.

ნერვული სისტემა

ჰისტამინი სენსორული ნერვული დაბოლოებების (განსაკუთრებით გაცივლისა და ქაქილის შეგრძნების ფორმირებაში არიან ჩართული) ძლიერი სტიმულატორია. H₁ რეცეპტორებით განპირობებული ეს ეფექტები მწერების ნაკბენით და ჭინჭრით დასუსხვით განპირობებული რეაქციის – ჭინჭრის ციხის (ურტიკარიის) მნიშვნელოვან კომპონენტებს წარმოადგენს. ზოგიერთი მკიციებულების მიხედვით ეფერენცული (აქსონური) ნერვული დაბოლოებების დეოლარირება ჰისტამინის მაღალი ადგილობრივი კონცენტრაციითაც არის შესაძლებელი (თ. „სამ-მაგი რეაქცია“, ქეტიკები). თაგვებში, და საფარაულოდ ადამიანებშიც, ჩასუნთქვისა და ამოსუნთქვის სისივნალო რესპირატორული ნეირონების მოღუდურებაში H₁ რეცეპტორები იღებენ მონაწილეობას. პრესინაფური H₃ რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნერვულ სისტემაში გრანოსინგერების გამოყოფის მოღუდურებაში. H₄ აგონისტები ამცირებენ აცეტილქოლისის, ამინური და პეპტიდური გრანოსინგერების გამოყოფას თავის გეისის სხედასხვა უბნებისა და პერიფერულ ნერვებში.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

ჰისტამინის იმეტიტი ან ინფუზია ადამიანებში იწვევს სისკოლური და დიასტოლური წნევის დაქვეითებასა და გულისცემის სიხშირის გაზრდას. სისხლის წნევის ცეცხლებების მიშეზად არგერიოლებსა და პრეკაპილარულ სფიქტერებზე ჰისტამინის პირდაპირი ეგზოდილაგაციური მოქმედება გვირღნება; გულისცემის სიხშირის გაზრდას კი ორი მიზეზი აქვს: გულზე ჰისტამინის მასკიმულირებული გეგავლენა და რეფლექსური გაქიკარება. ჰისტამინის იწვევს სისხის წამოწილებას, სისხის შეგრძნებასა და თავის გაცივს, რაც აიქვე განილო-

ლაგაციასთან არის დაკავშირებული. ჰისტამინის მცირე დოზით განპირობებული ეპოლილაგაცია H_1 -რეცეპტორების გააქტიურებით აიხსნება და ძირითადად ენდოთელეუმიდან აზოტის ოქსიდის განთავისუფლების შედეგია (იხ. თავი 19). სისხლის წნეგის დაქვეითებას ჩვეულებრივ თან ახლავს რეფლექსური ტაქიკარდია. ჰისტამინის უფრო მაღალი დოზები ააქტივებენ H_2 რეცეპტორებს და ზრდიან cAMP-ის უკრძალვად კონცენტრაციას, რაც იწვევს ეპოლილაგაციასა და გულის პირდაპირ სტიმულაციას. ადამიანებში, გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე ჰისტამინის დაბალი დოზით განპირობებული ეფექტების გაბათილება შესაძლებელია H_1 -რეცეპტორების ანტაგონისტებით მონოთერაპიით.

ჰისტამინის გემოქმედება მიკროცირკულაციის სისხლძარღვების (განსაკუთრებით პოსტკაპილარულის) H_1 რეცეპტორებზე იწვევს შეშუპებას. ეფექტი დაკავშირებულია ენდოთელური უჯრედების დაცალკეებასთან, რაც ხელს უწყობს პერიფერული ქსოვილებში სითხის, მცირე ზომის ცილებისა და მსგავსი ზომის მოლეკულების გადასვლას. ეს ეფექტი პასუხისმგებელია ურტიკარიამზე, რომელიც კანში ჰისტამინის გამონთავისუფლებაზე მიუთითებს. ენდოთელური უჯრედების შესწავლის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ ამ არაკენთოვანი უჯრედების აქტივობა და მიოზინის შეკუმშვა იწვევს მათ დაცალკეებას და სისხლძარღვების კონვალბის გაზრდას.

ჰისტამინის პირდაპირი ეფექტები გულზე მოიცავს როგორც კუმშვადობის, ისე პეისმეკერის სინქარის გაზრდას. ეს ეფექტები უპირატესად H_2 რეცეპტორებით არის განპირობებული. ჰისტამინი ამცირებს ადამიანის წინაგულების კუნთის კუმშვადობას, რაც H_1 რეცეპტორებთან არის დაკავშირებული. გულზე ამ გემოქმედების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ბოლომდე შესწავლილი არ არის. მართალია ანაფილაქსიის კარდიოვასკულური ზოგიერთი ნიშანი და სიმპტომი ჰისტამინის განთავისუფლებასთან არის დაკავშირებული, თუმცა ადამიანებში ამ რეაქციაში რამდენიმე სხვა უფრო მნიშვნელოვანი მედიატორიც მონაწილეობს.

ბრონქების გლუვი კუნთი

ჰისტამინი იწვევს H_1 რეცეპტორების აგზნებით განპირობებულ ბრონქოკონსტრიქციას, როგორც ადამიანებში, ისე ზღვის გოჭებში. ზღვის გოჭებში ეს ეფექტი ჰისტამინის გოქსიკურობაზე მიუთითებს და სიკვდილს იწვევს. ადამიანებში კი, ჯანმრთელი სასუნთქი გზების პირობებში, ჰისტამინის დაბალი დოზა უმნიშვნელო ბრონქოკონსტრიქციას განაპირობებს, თუმცა ასეთი დაავადებული პაციენტები ჰისტამინის მიმართ ძალზე მაღალ მგრძნობელობას ავლენენ. სავარაუდოდ, ჰისტამინით გამოწვეული ბრონქოკონსტრიქცია ამ პაციენტებში ჰიპერაქტიური ნეირონული რეაქციაა, რადგან ისინი სხვა მრავალ სტიმულზეც ასევე შეკეთრად რეაგირებენ; გარდა ამისა ჰისტამინური რეაქციის ბლოკირება შეიძლება როგორც ატრონომური ნერვული სისტემის დამთრგუნელი საშუალებებით (როგორცაა განვლილი კატორები). ასევე H_1 -რეცეპტორების ანტაგონისტებით (იხ. თავი 20). წინათ, ასთმასა და ცისტურ ფიბროზზე საექსპერიმენტო შედეგებში, ბრონქული ჰიპერრეაქტიულობის დიაგნოსტიკისათვის, საინჰალაციო ჰისტამინის მაღალი დოზა გამოიყენებოდა, თუმცა ახლა ამ მხრივ უფრო ხშირად მეთაქოლინით პროვოკაციას მიმართავენ. ჯანმრთელ სუბიექტებთან შედარებით, ასეთი ინდივიდები ჰისტამინის (და მეთაქოლინის) მიმართ 100 – 1000-ჯერ მეტად მგრძნობიარენი არიან. პარადოქსულია, მაგრამ ზოგიერთი სახეობა (მაგ., ბოცვერი) ჰისტამინზე ბრონქოდილატაციით რეაგირებს, რაც მათ სასუნთქი გზებში H_2 რეცეპტორების ლომინირებაზე მიუთითებს.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვი კუნთები

ჰისტამინი იწვევს ნაწლავების გლუვი კუნთების შეკუმშვას. ზღვის გოჭებში თქოს ნაწლავის ჰისტამინით განპირობებული შეკუმშვა ამ ამინის ბიო-სინჯის სტანდარტს წარმოადგენს. ზღვის გოჭის ნაწლავებთან შედარებით, ადამიანის ნაწლავების მგრძნობელობა ჰისტამინის მიმართ უფრო დაბალია, თუმცა ნაწლავის მგრძნობელობა ჰისტამინის მიმართ უფრო მაღალია, რადგან ისინი სხვა მრავალ სტიმულზეც ასევე შეკეთრად რეაგირებენ; გარდა ამისა ჰისტამინური რეაქციის ბლოკირება შეიძლება როგორც ატრონომური ნერვული სისტემის დამთრგუნელი საშუალებებით (როგორცაა განვლილი კატორები). ასევე H_1 -რეცეპტორების ანტაგონისტებით (იხ. თავი 20). წინათ, ასთმასა და ცისტურ ფიბროზზე საექსპერიმენტო შედეგებში, ბრონქული ჰიპერრეაქტიულობის დიაგნოსტიკისათვის, საინჰალაციო ჰისტამინის მაღალი დოზა გამოიყენებოდა, თუმცა ახლა ამ მხრივ უფრო ხშირად მეთაქოლინით პროვოკაციას მიმართავენ. ჯანმრთელ სუბიექტებთან შედარებით, ასეთი ინდივიდები ჰისტამინის (და მეთაქოლინის) მიმართ 100 – 1000-ჯერ მეტად მგრძნობიარენი არიან. პარადოქსულია, მაგრამ ზოგიერთი სახეობა (მაგ., ბოცვერი) ჰისტამინზე ბრონქოდილატაციით რეაგირებს, რაც მათ სასუნთქი გზებში H_2 რეცეპტორების ლომინირებაზე მიუთითებს.

ბული შეკუმშვა ამ ამინის ბიო-სინჯის სტანდარტს წარმოადგენს. ზღვის გოჭის ნაწლავებთან შედარებით, ადამიანის ნაწლავების მგრძნობელობა ჰისტამინის მიმართ უფრო დაბალია, თუმცა ნაწლავის მგრძნობელობა ჰისტამინის მიმართ უფრო მაღალია, რადგან ისინი სხვა მრავალ სტიმულზეც ასევე შეკეთრად რეაგირებენ; გარდა ამისა ჰისტამინური რეაქციის ბლოკირება შეიძლება როგორც ატრონომური ნერვული სისტემის დამთრგუნელი საშუალებებით (როგორცაა განვლილი კატორები). ასევე H_1 -რეცეპტორების ანტაგონისტებით (იხ. თავი 20). წინათ, ასთმასა და ცისტურ ფიბროზზე საექსპერიმენტო შედეგებში, ბრონქული ჰიპერრეაქტიულობის დიაგნოსტიკისათვის, საინჰალაციო ჰისტამინის მაღალი დოზა გამოიყენებოდა, თუმცა ახლა ამ მხრივ უფრო ხშირად მეთაქოლინით პროვოკაციას მიმართავენ. ჯანმრთელ სუბიექტებთან შედარებით, ასეთი ინდივიდები ჰისტამინის (და მეთაქოლინის) მიმართ 100 – 1000-ჯერ მეტად მგრძნობიარენი არიან. პარადოქსულია, მაგრამ ზოგიერთი სახეობა (მაგ., ბოცვერი) ჰისტამინზე ბრონქოდილატაციით რეაგირებს, რაც მათ სასუნთქი გზებში H_2 რეცეპტორების ლომინირებაზე მიუთითებს.

სხვა გლუვი-კუნთოვანი ორგანოები

ჰისტამინი ადამიანებში ძირითადად უმნიშვნელო გეგაგულენას ახდენს თვალისა და შარდ-სასქესო სისტემის გლუვი კუნთებზე, თუმცა ანაფილაქსიურმა რეაქციამ ორსულებში შესაძლოა აბორტზეც კი გამოიწვიოს, საშვილოსნოს ჰისტამინით განპირობებული შეკუმშვის გამო. ცხოველთა ზოგიერთი სახეობის სამ-იოლოსნოს მგრძნობელობა საკმარისია ბაზისური ბიო-სინჯის საწარმოებლად.

სეკრეტორული ქსოვილი

ჰისტამინი დიდი ხანია აღიარებულია, როგორც მარილმკვასი სეკრეციის ძლიერი სტიმულატორი. იგი უფრო ნაკლებად მოქმედებს პეფსინისა და შინაგანი ფაქტორის წარმოქმნაზე. ეფექტი განპირობებულია კუჭის პარიეტული უჯრედების H_2 რეცეპტორების აგზნებით და დაკავშირებულია ალკინილი ცილაზას აქტივობის, cAMP-ისა და უკრძალვად Ca^{2+} -ის კონცენტრაციების გაზრდასთან. მარილმკვასი სეკრეციის სხვა სტიმულატორები, როგორცაა აცეტილქოლინი და გასტრინი, არ იწვევენ cAMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას, თუმცა H_2 რეცეპტორების ანტაგონისტებმა შესაძლოა შეამცირონ (მაგრამ არ გააბათილონ) მათი მაქსიმალური ეფექტი მარილმკვასი სეკრეციამზე. ეს მოქმედებები დეგალურადაა განხილული 63-ე თავში. ჰისტამინი ასევე ასტიმულირებს წერილი და მსხვილი ნაწლავების სეკრეციას. ამისაგან განსხვავებით, ცხოველთა ზოგიერთი სახეობაში H_2 -სელექციური ჰისტამინური აგონისტები *ინჰიბირებენ* მარილმკვასი, საკვებით ან ქენგასტრინით განპირობებულ სეკრეციას.

ჰისტამინის ჩვეული კონცენტრაცია ვაცილებით ნაკლებად მოქმედებს ჯირკვლოვანი სხვა ქსოვილების აქტივობაზე, ძალიან მაღალი კონცენტრაცია კი აძლიერებს თირკმელზედა ჯირკვლის გეინოვანი შრის სეკრეციას.

მეტაბოლური ეფექტები

H_2 -რეცეპტორების “ნოკაუტრებული” (არ მქონე) თაგვების შესწავლისას აღმოჩენილი იქნა, რომ ამ რეცეპტორების გარეშე ღარჩენილ ცხოველებში საკვების ჭარბად მიღებისას ადვილად აღიქვამენ არასაკმარისად სარჯავს და სიმსუქნეს. ასეთ ცხოველებს აღენიშნებათ ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა, აგრეთვე სისხლში ლეპტინისა და ინსულინის კონცენტრაციების მომაკვება. ადამიანებში H_2 რეცეპტორების ეს როლი ჯერჯერობით დადგენილი არ არის.

„სამშაგი რეაქცია“

ჰისტამინის კანშიდა ინექციის ადგილას ჩნდება დამახასიათებელი ამოზურული (მეშუმების გამო), ცხელი, წითელი ლაქა. ეს სამშაგი რეაქცია პირველად 60 წელზე მეტი ხნის წინ აღწერილი. ეფექტში ჩართულია უჯრედების სამი სხვადასხვა გზა: მიკროცირკულაციაში მონაწილე გლუვი კუნთი, კაპილარის ან ვენულების ენდოთელეუმი და სენსორული ნერვული დაბოლოებები. ინექციის ადგილის შეწითლების მიზეზია მცირე ზომის სისხლძარღვების გაფართოება. სიწითლეს სწრაფად მოხდევს ინექციის ადგილზე ელემბერი ბუშტუკის წარმოქმნა და მის გარშემო არაერთგვაროვანი წითელი, მწკრილი უბნების ჩამოყალიბება. სიბერე რეაქცია აქოსნური რეფლექსით არის განპირობებული. ამ ეფექტებს შესაძლოა თან ახლდეს ქავილის შეგრძნება.

მსგავს ადგილობრივ ეფექტებს აქვს ადგილი ჰისტამინის განთავისუფლების ხელის შეშუაობით ნაერთების (ნაერთი 48/80, მორფინი, ა.შ.) ინტრაღერმული ინექციისას, ან მომავებული მგრძნობელობის მქონე ინდივიდის კანზე შესაფერისი ანგეგმის აპლიკაციის დროს. ადგილობრივი ეფექტების უპრაოდესობა შესაძლებელია თავიდან აიცილოს აცხადებული H_1 -რეცეპტორების ანტაგონისტების წინასწარი გამოყენებით, თუმცა ლოკალურ რეაქციაში ჰისტამინის მიმართ მგრძნობიარე H_2 და H_3 რეცეპტორების მინაწილეობაც არ არის გამორიცხული.

ჰისტამინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორებით განპირობებული სხვა ეფექტები

ტკივილის პერიფერული ნერვული დაბოლოებების ადგილობრივი სტიმულირების გარდა (H_2 და H_3 რეცეპტორებით განპირობებული), ჰისტამინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს აგრეთვე ცენტრალურ ნოციცეფალიაშიც. ბურმაპილისა (H_2 ბლოკატორული მოქმედების ადრეული კანდიდატი) და მისი ახალი ანალოგების (რომლებიც არ მოქმედებენ H_1 , H_2 ან H_3 რეცეპტორებზე) მდრწელების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შეყვანა იწვევს მნიშვნელოვან ანალგეზურ ეფექტს, რომელიც ხარისხით ოპიოიდების მსგავსია, მათგან განსხვავებით კი თან არ სდევს გოლერანგობა, სუნთქვის დათრგუნვა და ყაბზობა. ამ მოქმედების მექანიზმი ჯერ-ჯერობით უცნობია, თუმცა შესაძლოა ეს ნაერთები ანალგეზური სამუქმედების ახალ მნიშვნელოვან ჯგუფს წარმოადგენდნენ.

ჰისტამინის სხვა აგონისტები

იმიდაზოლის რგოლში პატარა ცვლილებაც კი მნიშვნელოვნად ცვლის ნაერთთა სელექციურობას ჰისტამინური რეცეპტორების ქვეჯგუფების მიმართ. ზოგიერთი მათგანი ცხრილში 16-1 მოცემულია.

ჰისტამინის კლინიკური ფარმაკოლოგია

კლინიკური გამოყენება

ფილტვების ფუნქციის საკვლევ ლაბორატორიებში, ბრონქების პიპერმგრძნობელობის დახადგენად, მაპროვოცირებელი სინჯის სახით ჰისტამინის აეროზოლი გამოიყენება. ჰისტამინის ამკამად სხვა კლინიკური გამოყენება არ აქვს.

გოქსიკურობა და უკუჩვენებები

ენდოგენური ჰისტამინისა და ჰისტამინის პრეპარატის ყველა გვერდითი ეფექტი — პიპოტონია, ტაქიკარდია, თავის ტკივილი, კანზე ბუმბუკები, ბრონქოკონსტრიქცია და კუჭ-ნაწლავის დისფუნქცია — დობადამოკიდებულია. გაუქმებული თევზით (სკუმბრიით) მოწამელას იგივე სიმპტომები ახასიათებს და არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ მოწამელის ძირითად მძებნად ბაქტერიების მიერ წარმოქმნილი ჰისტამინი გვევლინება.

ჰისტამინი უკუნაჩვენებია ასთმის (გარდა, როგორც ფილტვების ფუნქციის ფროხილი მონიტორინგის ტესტის ნაწილი), აქტიური წყლულოვანი დაავადების, ან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის დროს.

ჰისტამინის ანტაგონისტები

ენდოგენური ჰისტამინის ეფექტების შემიწერება სხვადასხვა გზით არის შესაძლებელი.

ფიზიოლოგიური ანტაგონისტები, განსაკუთრებით ეპინეფრინი, ჰისტამინის საპირისპიროდ მოქმედებენ გლეუ კუნთებზე, თუმ-

ცა მათი ეფექტები სხვა რეცეპტორებზე (ბეგა ადრენორეცეპტორებზე) გემოქმედებით არის განპირობებული. ამ ფაქტს დიდი კლასიკური მნიშვნელობა ენიჭება, რადგან სისტემური ანაფილქსიის, ან სხვა მდგომარეობების დროს, როდესაც ადგილი აქვს ჰისტამინისა და სხვა მედიატორების მასიურ განთავისუფლებას, ადრენალინის ინექცია შესაძლოა სასიცოცხლოდ აუცილებელი იყოს.

ჰისტამინის განთავისუფლების ინჰიბიტორები ამცირებენ პოზიურ უჯრედების იმუნოლოგიურ, ანტიგენ-ლქE კომპლექსით განპირობებულ ლეგრაზირებას. ეს ეფექტი კრომოლისა და ნელოკრომისლს ახასიათებთ (იხ. თავი 20), თუმცა ამ მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები ჯერ-ჯერობით უცნობია. ისინი ასთმის სამკურნალოდ გამოიყენებიან. ჰისტამინის განთავისუფლებას ბეგა-ადრენორეცეპტორების აგონისტებიც ამცირებენ.

რეცეპტორების ანტაგონისტებით ჰისტამინური რეცეპტორების ბლოკირება ჰისტამინით განპირობებული რეაქციების შემიწერების შესაძლევს წარმოადგენს. ფარმაკოკინეტიკულ ბაზარზე უკვე 60 წელზე მეტია არსებობენ კონკურენტული ანტაგონისტები, რომლებიც ეწინააღმდეგებიან ჰისტამინის გეგავლენას გლეუ კუნთებზე, თუმცა 1972 წლამდე, სანამ H_2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტი ბურმაპილი არ იქნა შემუშავებული, შეუძლებელი იყო მარილმკვავის სეკრეციაზე ჰისტამინის გეგავლენის ინჰიბირება. H_2 რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების განვითარებამ პეპტიური წყლულის ეფექტურ მკურნალობას მისცა დასაბამი (იხ. თავი 63). კლასიკური გამოყენებისათვის ჯერ-ჯერობით ხელმისაწვდომი არ არიან H_2 და H_3 სელექციური ანტაგონისტები, თუმცა უკვე შემუშავებულია H_2 -რეცეპტორების ძლიერი და სელექციური ექსპერამენტული ანტაგონისტები თიოპერამიდი და კლობენაროპიტი.

H_1 რეცეპტორების ანტაგონისტები

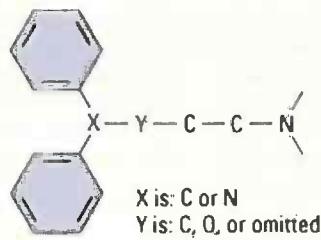
H_1 რეცეპტორებზე ჰისტამინის გემოქმედების კონკურენტული ბლოკატორები უკვე მრავალი წელია გამოიყენებიან ალერგიული მდგომარეობების სამკურნალოდ. აშშ-ის ფარმაკოკინეტიკულ ბაზარზე ამკამადაც მრავალ H_1 ანტაგონისტს ვხვდებით. მათი უმრავლესობა აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გაიყვამ. ისინი შედიან კომბინირებული პრეპარატების, კერძოდ „აგაციების საწინააღმდეგო“ გაბლეკებისა და „ასლის დამხმარე“ სამუქმედების შემადგენლობაში (იხ. თავი 64).

H_1 რეცეპტორის ანტაგონისტების ბაზისური ფარმაკოლოგია

ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

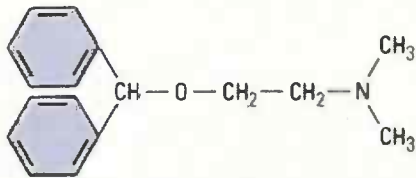
H_1 ანტაგონისტები მრეველი და მეორე თაობის წარმომადგენლებად იყოფა. ამ ჯგუფების ძირითადი განმასხვავებელი კრიტერიუმი ძლიერი სედაციური ეფექტია, რომელიც უფრო მეტად მრეველი თაობის H_1 ანტაგონისტებისათვის არის დამახასიათებელი. მათ აგონომური რეცეპტორების ბლოკირების უნარაც გააჩნიათ. მეორე თაობის H_1 ბლოკატორების მუდარებით ნაკლები სედაციური ეფექტი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მათი არასრული განაწილებით არის განპირობებული. ყველა H_1 ანტაგონისტი სტაბილური ამინია. მათი როგორც ძირითადი, ასევე რამოლენიზე ქიმიური ქვეჯგუფის წარმომადგენლის სტრუქტურა მოცემულია სურათზე 16-1. ზოგიერთი ამ მელიკამენტის დოზა მოცემულია ცხრილში 16-2.

ორალური მიღების შემდეგ ყველა ეს პრეპარატი ადვილად შეიწოვება და მიუღის სხეულში ფართოდ ნაწილდება. მრეველი თაობის პრეპარატები კი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაშიც პლაზმაში კონცენტრაციის პიკი 1-2 სთ-ში ვითარდება. ზოგიერთ-



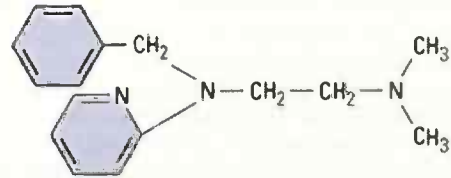
GENERAL STRUCTURE

ETHERS OR ETHANOLAMINE DERIVATIVE



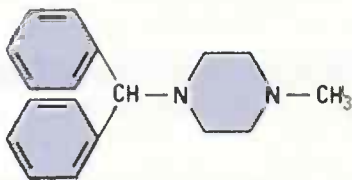
Diphenhydramine or dimenhydrinate

ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVE



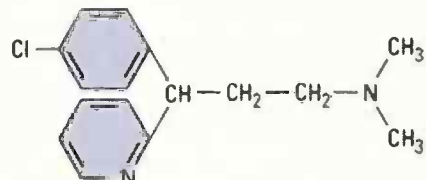
Tripelennamine

PIPERAZINE DERIVATIVE



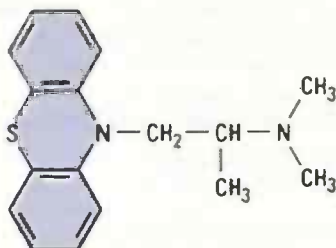
Cyclizine

ALKYLAMINE DERIVATIVE



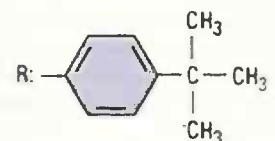
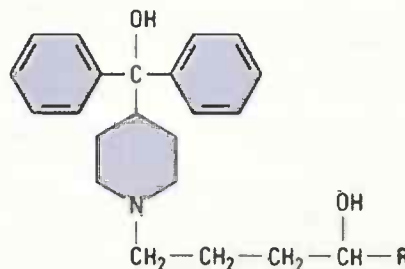
Chlorpheniramine

PHENOTHIAZINE DERIVATIVE

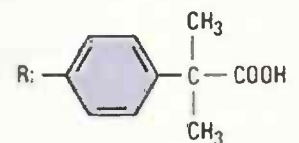


Promethazine

PIPERIDINE DERIVATIVES



Terfenadine



Fexofenadine

სურათი 16-1.

H₁ ანტაგონისტების ძირითადი სტრუქტურა და ქვეჯგუფების მაგალითები.

თი მათგანი ექვემდებარება გაძლიერებულ მეტაბოლიზმს, ძირითადად ღვიძლის მიკროსომული სისტემებით. მეორე თაობის რამოდენიმე წარმომადგენლის მეტაბოლიზმი CYP3A4 სისტემით მიმდინარეობს, ამიტომ ამ ქვეჯგუფის P450 ფერმენტების დაბორცვულ მედიკამენტებთან (მაგ., კეტოკონაზოლთან) მათი მნიშვნელოვანი წამალმოსივის ურთიერთქმედება ახასიათებს. H₁ ბლოკატორების უმრავლესობას ეროჯერადად მიღებული ღვთის მოქმედების ხანგრძლივობა 4-6 საათია, თუმცა შეკლიმინსა და მეორე თაობის რამოდენიმე წარმომადგენელს უფრო

ხანგრძლივი ეფექტი ახასიათებს (12-24 სთ). H₁ ბლოკატორების შედარებით ახალი წარმომადგენლები, პირველი თაობის მედიკამენტებთან შედარებით, ცხიმში ნაკლებად ხსნადია, ამიტომ ისინი პეპტიდურული ბარიერის P-გლიკოპროტეინული ტრანსპორტერის სუბსტრატებს წარმოადგენენ, რის შედეგადაც ძნელად, ან საერთოდ ვერ აღწევენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. მრავალი H₁ ანტაგონისტი აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაიქმნება. ჰიდროქსიმინის, გერუენადინისა და ლორაგადინის აქტიური მეტაბოლიტები პრეპარატების სახით გამო-

ცხრილი 16-2. კლინიკურად გამოყენებული ზოგიერთი H_1 ანტიჰისტამინური საშუალება.

პრეპარატი	მოზრდილთა ჩვეული დოზა	ანტიჰოლინერგული აქტიუობა	შენიშვნა
პირველი თაობის ანტიჰისტამინური საშუალებები			
ეთილმალამინები			
კარბინოქსამინი (კლისტინი)	4 – 8 მგ	+++	მსუბუქად ან საშუალოდ გამოსაჩვეული სედაცია
დიმენჰიდრინატი (დიფენჰიდრამინის მარილი) (დრაჰამინი)	50 მგ	+++	მნიშვნელოვნად გამოსაჩვეული სედაცია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტიუობა
დიფენჰიდრამინი (ბენადრელი, ა.შ.)	25 – 50 მგ	+++	მნიშვნელოვნად გამოსაჩვეული სედაცია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტიუობა
ეთილმალამინი			
ტრიპელენამინი (PBZ, ა.შ.)	25 – 50 მგ	+	საშუალოდ გამოსაჩვეული სედაცია
პიპერაზინის დერივატივები			
პიდროქსიმინი (აგარაქსი, ა.შ.)	15 – 100 მგ	არ არის მონაცემები	მნიშვნელოვნად გამოსაჩვეული სედაცია
ციკლიზინი (მარეზინი)	25 – 50 მგ	–	მსუბუქად გამოსაჩვეული სედაცია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტიუობა
მეკლიზინი (ბონინი, ა.შ.)	25 – 50 მგ	–	მსუბუქად გამოსაჩვეული სედაცია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტიუობა
ალკილამინები			
ბრომფენირამინი (დიმეტანი, ა.შ.)	4 – 8 მგ	+	მსუბუქად გამოსაჩვეული სედაცია
ქლორფენირამინი (ქლორ-ტრიმეტანი, ა.შ.)	4 – 8 მგ	+	მსუბუქად გამოსაჩვეული სედაცია; ურეცეპტორული გაბრუნება (OTC) „გაყინების“ საწინააღმდეგო მედიკამენტების კომპონენტი
ფენოთიაზინის ნაწარმი			
პრომეთაზინი (ფენერგანი, ა.შ.)	10 – 25 მგ	+++	მნიშვნელოვნად გამოსაჩვეული სედაცია; ღებინების საწინააღმდეგო ეფექტი; ალერგიული რეაქციების ბლოკადა
სხვადასხვა			
ციპროჰექსაჰალინი (პერიაქტინი, ა.შ.)	4 მგ	+	ზომიერად გამოსაჩვეული სედაცია; გააჩნია აგრეთვე ანტიჰეროგონინური აქტიუობა
მეორე თაობის ანტიჰისტამინური საშუალებები			
პიპერიდინი			
ფექსოფენადინი (ალეგრა)	60 მგ	–	
სხვადასხვა			
ლორატადინი (კლარიტინი)	10 მგ	–	ხანგრძლივი მოქმედება
ცეტირიზინი (ზიტრეკი)	5 – 10 მგ	–	

იყენება (ცეტირიზინი, ფექსოფენადინი და ლესლორატადინი, შე-საბამისად).

ფარმაკოდინამიკა

ჰისტამინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკადა

H_1 რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ ჰისტამინისა და H_1 რეცეპტორების ურთიერთქმედების შეწყვეტას, კონკურენტულ ინჰიბირებას. ისინი არ მოქმედებენ H_2 რეცეპტორებზე და მხოლოდ უმნიშვნელო გავლენა აქვთ H_2 რეცეპტორებზე. მაგ., H_1 რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ ბრონქიოლების, ან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვი კუნთების ჰისტამინით განპირობე-

ბული შეკუმშვის სრულ გაბათილებას, თუმცა ისინი ვერ ცუ-ლიან ჰისტამინის გეგაულებას კუჭის წველის სეკრეციასა და გულის შემოზომას.

უეჭვებში, რომლებშიც არ არის გამოწვეული ჰისტამინის რეცეპტორების ბლოკადა

პირველი თაობის H_1 რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ მრავალ ეფექტს, რომლებიც ჰისტამინის მოქმედების ბლოკადით არ არის განპირობებული. მათი დიდი ნაწილის სავარაუდო მოზემი H_1 ანტაგონისტების სტრუქტურული მსგავსე-ბაა (სურათი 16-1) ქოლინი-, ალფა ადრენო- და სეროტონინურ რეცეპტორებზე მოქმედ მედიკამენტებთან, აგრეთვე ადგილ-

ბრივ საანესთეზიო საშუალებებთან. ამ ეფექტებიდან ზოგს აქვს თერაპიული ღირებულება, ზოგი კი არასასურველ ეფექტად განიხილება.

სედაცია

პირველი თაობის ანგიპისგამინურებისათვის ჩვეული ეფექტია სედაცია, თუმცა მისი ინტენსივობა მნიშვნელოვნად განსხვავდება ქიმიური ჯგუფებისა (ცხრილი 16-2) და პაციენტების მისხლვით. ზოგიერთ პრეპარატს იმდენად გამოხატული სედაცია ახასიათებს, რომ შეუსაბამოა მათი დანიშვნა დღის საათებში, სამედიკინო საკმარისია საიმისოდ, რომ გამოიყენებულ იქნას, როგორც „ძილის დამხმარე საშუალებები“ (იხ. თავი 64). H_1 -ანგაგონისტებითა და ზოგიერთი ანგიმუსკარინული საშუალებით განპირობებული სედაცია მსგავსია და სრულიად განსხვავდება სედაციური და საძილე საშუალებებისთვის დამახასიათებელი დისინიპიდოგორული სედაციისაგან. H_1 -ანგაგონისტების კომპლესური გამოყენება არ არის აღწერილი. ბავშვებში (და იშვიათად მოზრდილებში) მათი ჩვეული დოზით მიღება ზოგჯერ სედაციის ნაცვლად, პარადოქსულად იწვევს აგზნებას. ძალიან მაღალი, გოქსიკური დოზების გამოყენებისას ადგილი აქვს კომას, რომელსაც შესაძლოა წინ უძღოდეს ცნს-ის გამოხატული სტიმულაცია, აუციურება, ზოგჯერ კრუნჩხვაც. მეორე თაობის H_1 -ანგაგონისტებს სედაციური ან ცნს-ის მასგამულირებელი ეფექტები უმნიშვნელოდ, ან სულ არ აქვთ გამოხატული. მათ (ან მათს აქტიურ მეტაბოლიტებს), პირველი თაობის ანგიპისგამინურებთან შედარებით, ასევე ნაკლებად ახასიათებთ ავგონომური ეფექტები.

გულისრევისა და ღებინების საწინააღმდეგო მოქმედება

პირველი თაობის ზოგიერთი ანგიპისგამინური საშუალება ზღვის დაავადების პრევენციისათვის გამოიყენება (ცხრილი 16-2), თუმცა ზღვის დაავადების უკვე გამოვლენილი სიმპტომების საწინააღმდეგო მათი ეფექტურობა დაბალია. გარკვეული H_1 -ანგაგონისტები, კერძოდ დოქსილამინი (ბენდექტინი), წარსულში ფართოდ გამოიყენებოდა ორსულებში გულისრევისა და ღებინების სამკურნალოდ (იხ. ქვემოთ).

პარკინსონიზმის საწინააღმდეგო ეფექტი

ზოგიერთი H_1 -ანგაგონისტს, განსაკუთრებით კი დიფენჰიდრამინს, ანტიუსტიკური საშუალებებით განპირობებული ექსტრაპირამიდული სიმპტომების დამთრგუნავი სწრაფი, მნიშვნელოვანი დამოხატული ეფექტი ახასიათებს. იგი პარენტერული ვზით გამოიყენება ანტიუსტიკური საშუალებებით გამოწვეული მწვავე დისტონიური რეაქციის სამკურნალოდ.

ანგიოლინერგული მოქმედება

პირველი თაობის მრავალი ანგიპისგამინური საშუალება, განსაკუთრებით კი ეთანოლამინისა და ეთილენდიამინის ქვეჯგუფების წარმომადგენლები, პერიფერულ მუსკარინულ ქოლინორეცეპტორებზე აგროპინის მსგავსად მოქმედებენ. შესაძლოა ეს მოქმედება არაალერგიული რინორეის მკურნალობისას გარკვეული სარგებლის მომგანიც კი იყოს, თუმცა ანგიოლინერგული აქტიუბის გამო მათ შეიძლება შარდის შეკავება და მხედველობის დაბინდვაც გამოიწვიონ.

ანგიადრენერგული მოქმედება

მრავალ H_1 -ანგაგონისტს, განსაკუთრებით ფენოთიაზინის ჯგუფის წარმომადგენლებს (მაგ., პრომეთაზინს), ალფა-ადრენორეცეპტორების მახლოკირებული უნარი გააჩნიათ, რის გამოც მგრძნობიარე ინდივიდებში იწვევენ ორთოსტატურ ჰიპოტონიას. ისინი ბეტა-ადრენორეცეპტორებზე არ მოქმედებენ.

ანგისეროტონერგული მოქმედება

პირველი თაობის ანგიპისგამინური საშუალებების ზოგიერთ წარმომადგენელს, განსაკუთრებით ციპროჰეპტადინს, სეროტონინის რეცეპტორების მახლოკირებული ძლიერი უნარი

გააჩნია. ეს პრეპარატი ეკუთვნის ანგისეროტონინერგული საშუალებების ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს და ამ წიგნის შესატყვის თავშია განხილული. ციპროჰეპტადინსა და ფენოთიაზინური ანგიპისგამინური საშუალებების სტრუქტურა მსგავსია, რის გამოც მას ძლიერი ანგიპისგამინური (H_1 -რეცეპტორების მმარო) მოქმედებაც ახასიათებს.

ადგილობრივი საანესთეზიო მოქმედება

პირველი თაობის რამოლენსზე H_1 -ანგაგონისტი ძლიერ ადგილობრივ საანესთეზიო ეფექტს აუღენს, რადგან, პროკინისა და ლიდოკაინის მსგავსად, ისინიც იწვევენ აგზნებადი მემბრანების ნაგრიუპის არხების ბლოკადას. დიფენჰიდრამინი და პრომეთაზინი, ადგილობრივი ანესთეზიის თვალსაზრისით, პროკინისა და ლიდოკაინზე უფრო მეტად ძლიერნი არიან. ერთეულ შემთხვევებში, კერძოდ გრადიციული ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის დროს, დასაშვებია მათი გამოყენება ანესთეზიით მიზნით. რამოლენსზე H_1 -ანგაგონისტი აბლოკირებს აგრეთვე კალიუმის არხებსაც, რაც განხილულია ქვემოთ (იხ. გოქსიკურობა).

სხვა მოქმედებები

ზოგიერთი H_1 -ანგაგონისტი, მაგ., ცეტირიზინი, აინიპირებს პოხიერი უჯრედებიდან ჰისგამინისა და ანთიუბი სხვა მედიკორების განთავისუფლებას. ეს მოქმედება H_1 -რეცეპტორების ბლოკადათ არ არის განპირობებული. თუმცა ამ მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის, სავარაუდოდ იგი მნიშვნელოვან სასარგებლო როლს უნდა ასრულებდეს ისეთი ალერგიული რეაქციის მკურნალობისას, როგორიცაა რინიტი. H_1 -ანგაგონისტების მცირე ნაწილი (მაგ., გერფენადინი, აკრიფასტინი) აინიპირებენ კიბოს უჯრედების P-გლიკოპროტეინის ტრანსპორტერს ნაწლავის ეპითელიუმსა და თავის გვინის კაპილარებში. ამ ეფექტის კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ-ჯერობით ცნობილი არ არის.

H_1 -რეცეპტორების ანტაგონისტების კლინიკური ფარმაკოლოგია

კლინიკური გამოყენება

ალერგიული რეაქციები

ალერგიული რეაქციების სიმპტომების პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით პირველ რიგში პირველი თაობის ანგიპისგამინურების გამოყენებას მიმართავენ. ალერგიული რინიტისა და ურტიკარიის ძირითადი მედიკორი ჰისგამინია. ამიტომ H_1 -ანგაგონისტები სამკურნალო მიზნით არჩევის პრეპარატებია და ისინი სშირად საკმაო ეფექტურობით გამოირჩევიან. თუმცა, ბრონქული ასთმის დროს H_1 -ანგაგონისტების გამოყენება არაეფექტურია, რადგან ამ დაავადების პათოგენეზში რამოლენსზე სხვა მედიკორიც არის ჩართული.

ანგიოლეუმის მიმდინარეობა შესაძლოა გაუარესდეს ჰისგამინის განთავისუფლების გამო, თუმცა მის შენარჩუნებაში დიდ როლს ასრულებენ პეპიდური კინინები, რომლებმედაც ანგიპისგამინური საშუალებები ზეგავლენას ეერ ახდენენ. დიფენჰიდრამინის მსგავსი პირველი თაობის ანგიპისგამინურები აგოპური ღერმატიგის სამკურნალო გამოიყენებიათ, უპირატესად მათი სედაციური გვერდითი ეფექტისა და ქაილის ინტენსიუბის შემცირების გამო.

თივის ცხელების მსგავსი ალერგიული რეაქციების სამკურნალოდ H_1 -ანგაგონისტების შერჩევა სედაციური ეფექტის მისხლვით ხდება; ამ მიზნით აშშ-ში ყველაზე ფართოდ ალკლამინები და მკორე თაობის არასედაციური ანგიპისგამინური საშუალებები გამოიყენება. სხვადასხვა ინდივიდებში H_1 -ანგაგონისტების როგორც თერაპიული, ასევე სედაციური ეფექტები

ეარიბელობით ხასიათდება. გარდა ამისა, ხანგრძლივი გამოყენებისას შესაძლებელია ერთი ჯგუფის წარმომადგენლების კლინიკური ეფექტურობა დაქვეითება, თუმცა, ჯერჯერობით აუხსნელი მიზეზების გამო, სხვა ჯგუფზე გადასვლა იწვევს ეფექტურობის აღდგენას.

მეორე თაობის H_1 ანტაგონისტები ძირითადად ალერგიული რინიტისა და ქრონიკული ურტკარიის სამკურნალოდ გამოიყენება. რამოდენიმე ორმაგი ბრმა შეთადი კვლევის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ გრადიუალ ანტიჰისტამინურებსა (როგორცაა ქლორფენირამინი) და მეორე თაობის H_1 ანტაგონისტებს თანაბარი თერაპიული ეფექტურობა ახასიათებთ, მაგრამ მეტარად განსხვავდებიან სედაციური ეფექტით, ამიტომ ისინი ერთნაირად უსაფრთხო არ არიან იმ პირთათვის, რომლებიც მართავენ სატრანსპორტო საშუალებებს, კერძოდ, პირველი თაობის ანტიჰისტამინური საშუალებები 50%-ში იწვევენ სედაციას და მათი დანშენა იმ პირთათვის, რომლებსაც უსაფრთხო სხვადასხვა სახის სატრანსპორტო საშუალების მართვა, ან მანქანა-დანადგარებთან მუშაობა, უსაფრთხო არ არის; მეორე თაობის ანტიჰისტამინურები კი შემთხვევითა მხოლოდ 7%-ამდე ავლენენ მსგავს ეფექტს. შედარებით უფრო ახალი პრეპარატები საკმაოდ ძვირია.

ზღვის დაავადება და ენტიბიოტური დარღვევები

ზღვის დაავადების პრევენციისათვის ყველაზე ეფექტური საშუალებებია სკოპოლამინი (თავი 8) და პირველი თაობის ზოგადი H_1 ანტაგონისტი, მაგ., დიფენჰიდრამინი და პრომეთაჟინი. დიფენჰიდრამინი და დიფენჰიდრამინის მარილი და ექსკლუზიურად ზღვის დაავადების სამკურნალო გამოიყენება. ზღვის დაავადების პრევენციაში პიპრაზინებსაც (ციკლიზინი და მეკლიზინი) მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ და, დიფენჰიდრამინთან შედარებით, პაციენტთა უმრავლესობაში ნაკლებად იწვევენ სედაციურ ეფექტს. ალერგიული და ზღვის დაავადებების სამკურნალო ანტიჰისტამინურების ერთდროულად ღებობა რეკომენდებული (ცხრილი 16-2). ზღვის დაავადების პროფილაქტიკისათვის უფრო ეფექტურია, როგორც სკოპოლამინის, ასევე H_1 ანტაგონისტების კომბინირება ეფედრინთან ან ამფეტამინთან.

ითვლებოდა, რომ ზღვის დაავადების პრევენციისათვის ეფექტური ანტიჰისტამინური საშუალებები მენიერის სისძრომის დროსაც მოქმედებენ, მაგრამ უკანასკნელ შემთხვევაში ანტიჰისტამინურების ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

გულისრევა და ღებინება ორსულებში

ორსულთა „დილის ავადმყოფობის“ სამკურნალოდ შესაძლო გამოყენების თაობაზე რამოდენიმე H_1 ანტაგონისტი იქნა შესწავლილი. მდრნელებში გამოვლენილ იქნა პიპრაზინის ნაწარმების გერატოგენური ეფექტები, ამიტომ გამოყენების ამ ჩვენებით ისინი ამოღებულ იქნენ ხმარებიდან. ამ მიზნით ასევე გამოიყენებოდა ვთანოლამინური H_1 ანტაგონისტი დოქსილამინი, როგორც ბენდექტინის (აუთიაქიდან რეცეპტით გასაცემი პრეპარატი, რომელიც პირილოქსინსაც შეიცავს) ერთ-ერთი შემადგენელი კომპონენტი. 1978 წელს პრესაში ფართო გამოსაბურება პიპრა დოქსილამინის შესაძლო გერატოგენობაზე, კერძოდ ფეტალური მალფორმაციის რამოდენიმე შემთხვევაზე, რომლებიც თითქმის დაკავშირებული იყო ორსულობის პერიოდში ბენდექტინის მიღებასთან, ჩატარდა რამოდენიმე დიდი მოცულობის პროსპექტული კვლევა, რომლებშიც მონაწილეობდა 60 000-ზე მეტი ორსული, მათგან 3000 იღებდა ბენდექტინს. კვლევების მიხედვით თანდაყოლილი დეფექტების სიხშირის ზრდას ადგილი არ ჰქონდა, თუმცა, აზრთა მუდმივი სხვადასხვაობის, საწინააღმდეგო პუბლიკაციებისა და სახამაროლო პროცესების გამო, ბენდექტინის მწარმოებელმა შეწყვიტა პროდუქტის წამალთა ბაზარზე გამოცანა.

გოქსიკურობა

ამ თავში უკვე იყო განხილული ანტიჰისტამინური საშუა

ალებების მოქმედების ის ფართო სპექტრი, რომელიც პისტამინური რეცეპტორების ბლოკადასთან არ არის დაკავშირებული. ამ ეფექტებიდან რამოდენიმე (სედაცია, ანტიმუსკარინული მოქმედება) თერაპიული მიზნებისათვის გამოიყენება, განსაკუთრებით აუთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გასაცემი (OTC) მედიკამენტების სახით (იხ. თავი 64). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ პისტამინური რეცეპტორის ბლოკადის მიზნით გამოყენებისას სწორედ ისინია მათი ყველაზე ხშირი არასასურველი ეფექტები

სისტემური გამოყენების შედარებით იშვიათ გოქსიკურ ეფექტებს ეკუთვნის აგზნება და კრუნჩხვა ბაქემებში, პოსტურალური პოტონია და ალერგიულ რეაქციები. მედიკამენტური ალერგია შედარებით ხშირია H_1 ანტაგონისტების ადგილობრივი გამოყენებისას. პირველი თაობის ანტიჰისტამინურების ღებობის გადაჭარბებასთან დაკავშირებული სისტემური ეფექტები ძლიერ წააგავს აგროპინის ღებობის გადაჭარბებას და მკურნალობაც მსგავსად მიმდინარეობს (იხ. თავი 8 და 59). ასტეპიზოლის ან გერუენადინის ღებობის გადაჭარბებამ შეიძლება გამოიწვიოს გულის არითმიები, რის გამოც ეს მედიკამენტები აშშ-ში სპარეზიდან არის ამოღებული; ღებობის მიკროსოპული ფერმენტების ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას, წამალთმშობის ურთიერთქმედების გამო, ასტეპიზოლისა და გერუენადინის თერაპიულმა ღებობამ შეიძლება გამოიწვიოს სიგეე ეფექტი (იხ. ქვემოთ წამალთმშობის ურთიერთქმედება).

წამალთმშობის ურთიერთქმედებები

აღრეული მეორე თაობის წარმომადგენლების გერუენადინისა და ასტეპიზოლის სხვა წამლებთან, კერძოდ კი ეკონოზოლით, იგრაკონაზოლით ან მაკროლიდურ ანტიბიოტიკთან (მაგ. ერითრომიცინთან) ერთად გამოყენებისას რამოდენიმე პაციენტში აღწერილ იქნა ლეტალური პარეკუოზი არითმია. ეს ანტიმუსკარინული საშუალებები აინჰიბირებენ მრავალი წამლის, მათ შორის ანტიჰისტამინურების, CYP3A4-ით განპირობებულ მეტაბოლიზმს, რის გამოც იწვევენ ანტიჰისტამინურების კონცენტრაციის მნიშვნელოვან ზრდას სისხლში. ამ გოქსიკური ეფექტის მიზეზად გულის მოქმედების პოტენციალის რეპოლარიზების ფაზაში მონაწილე HERG (I_{Kr}) კალეუმის არხების ბლოკადა გვევლინება (იხ. თავი 14). რის შედეგადაც მოქმედების პოტენციალი ხანგრძლივდება, მისი ზედმეტად გახანგრძლივება კი არითმიას იწვევს. ამ პრობლემების აღმოჩენის შემდეგ გერუენადინი და ასტეპიზოლი ამოღებულ იქნა აშშ-ის ფარმაცევტული ბაზრიდან. იმ ქვეყნებში კი, სადაც ისინი ჯერ კიდევ ხმარდებოდა, გერუენადინი და ასტეპიზოლი უკუანევენ უნდა იყოს პაციენტებისათვის, რომლებიც იღებენ ეკონოზოლით, იგრაკონაზოლით ან მაკროლიდს, აგრეთვე ლიპიდის დაავადების შემთხვევაშიც. გრეიფურტის წყევით აინჰიბირებს CYP3A4-ს და მნიშვნელოვნად ზრდის გერუენადინის კონცენტრაციას სისხლში.

მნიშვნელოვანი სედაციის გამოიწვევი H_1 ანტაგონისტებისა და ცნს-ის დამორგუნელი საშუალებების ერთდროულად გამოყენებისას ჯამურ (ადიტიურ) ეფექტს აქვს ადგილი. ამიტომ უკუანევენება მათი ერთად გამოყენება იმ პირებში, რომლებიც მართავენ სატრანსპორტო საშუალებებს ან მექანიკურ მოწყობილობებს. ამის მსგავსად, ჯამური ეფექტი მიიღება ძველი თაობის ანტიჰისტამინური საშუალებებისა და მუსკარინული ქოლინო- თუ ალფა ადრენოლუკატორების ერთდროულად გამოყენებისას.

H_2 -რეცეპტორის ანტაგონისტები

H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტების შექმნას საფუძველი ნაუყარა კვლევამ, რომლის მიხედვითაც დადგენილ იქნა, რომ H_2 ანტაგონისტები არაერთარ ზეგავლენას არ ახდენენ პარალელურად პისტამინით განპირობებულ სეკრეციაზე. პისტამინის

მოლეკულის ცელილებით მიღებულ იქნა მედიკამენტები, რომლებიც H_1 -რეცეპტორის მიმართ ავონისგური ან ანტაგონისგური განწყობის გარეშე იწვევენ მარილმკაფას სეკრეციის დაქვეითებას. პეპტიური წყალულის გაერეცელებისა და მასთან დაკავშირებული ჩივილების მაღალი სიხშირის გამო, H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტების თერაპიულმა პოტენციალმა დიდი ინტერესი გამოიწვია. მარილმკაფას სეკრეციაზე მასიზიბირებული პეპტილებისა და დაბალი გოქსიკურობის გამო, ისინი ამჟამად აშშ-ში ევლავზე ხშირად გამოიყენებულ მედიკამენტების და აუთიაქიდან ურეცეპტოლ გასაცემი საშუალებების OTC რიცხის მიეკუთვნებიან. ეს მედიკამენტები რ-ზე თავისა განხილული.

H_3 - და H_4 რეცეპტორების ანტაგონისტები

მიუხედავად იმისა, რომ კლინიკური გამოყენებისათვის ჯერ-ჯერობით არც ერთი სელექციური H_3 ან H_4 ლიგანდი არ არის ხელმისაწვდომი, დიდ ინტერესს იწვევს მაიო თერაპიული პოტენციალი. H_3 -სელექციური ლიგანდები შეიძლება ღირებულები იყოს ძილის დარღვევების, სიმსუქნის, კოგნიტური და ფსიქიატრიული პათოლოგიების მექანიზმებისათვის, H_4 -ბლოკატორები კი ეომინოფილებისა და პოხიური უჯრედების მონაწილეობით მიმდინარე ქრონიკული ასთმითი მდგომარეობების დროს, როგორცაა ასთმა.

სეროტონინი (5-ჰიდროქსიტრიფამინი)

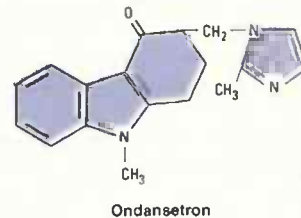
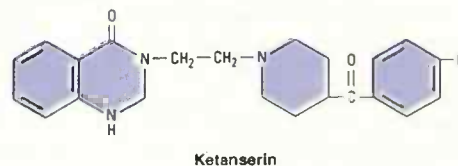
5-ჰიდროქსიტრიფამინის (5-HT) აღმოჩენამდე ცნობილი იყო, რომ სისხლის შედელების დროს კოლგიდან შრატში ებოკონსტრიქტორული (გონური) ნიეთიერება გამოიყოფა. ამ ნიეთიერებას სეროტონინი უწოდეს. დამოუკიდებელი კვლევებით დაადგინდა იქნა გლუვი კუნთის მასგამულირებული ნიეთიერების არსებობა ნაწლავის ლორწოვანში; მას ენტერამინი ეწოდა. 1951 წელს, 5-ჰიდროქსიტრიფამინის სინთეზის შემდეგ კი საბოლოოდ დადგინდა, რომ სეროტონინი და ენტერამინი 5-ჰიდროქსიტრიფამინის ერთიდაიგივე მეტაბოლიტია.

სეროტონინის სხვადასხვა ფუნქცია აკისრია: მნიშვნელოვანი ნეიროტრანსმიტორია. ნაწლავებში ადგილობრივი ჰორმონია, თრომბოციტების შედელების პროცესის კომპონენტია და ფიქრობენ რომ გარკვეულ როლს ასრულებს შაკიკის დროს. სეროტონინი ასევე წარმოადგენს კარცინოიდული სინდრომის, ენტეროქრომაფინური უჯრედების სიმსივნის – კარცინოიდული სიმსივნის იშვიათი გამოვლინების, ნიშნებისა და სიმპტომების მედიატორებიდან ერთ-ერთს. სიმსივნის ინოპერაბულურობის შემთხვევაში, მის სამკურნალოდ სეროტონინის ანტაგონისტები გამოიყენება.

სეროტონინის ბაგისური ფარმაკოლოგია

ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

ჰისტამინის მგავსად, სეროტონინი ფართოდაა გავრეცელებული ბუნებაში, მას ვხვდებით მცენარეულ თუ ცხოველურ ქსოვილებში, აგრეთვე შხაშებსა და მწერების ნესტარში. სეროტონინი ინდოლეთილამინი და ბოლოფიურ სისტემებში იგი ამინომგავა L-ტრიფტოფანის დეკარბოქსილირების შედეგად მი-



სურათი 16-2.

სეროტონინისა და 5-HT-რეცეპტორების ორი ანტაგონისტის სტრუქტურა.

იღება, ინდოლის რგოლის ჰიდროქსილირების გზით (სურათი 16-2). C5-ზე ჰიდროქსილირება ამ რეაქციის სისქარის განსაზღვრელი საფეხურია, რომლის შეწყვეტაც *p*-ქლოროფენილანინი (PCPA; ფენკლანინი) და *p*-ქლოროთამფენამინი არის შესაძლებელი. ექსპერიმენტში ეს ნიეთიერებები გამოიყენება სეროტონინის სინთეზის დასაბრუნად კარცინოიდული სინდრომის დროს, თუმცა მაღალი გოქსიკურობის გამო დაუშვებელია მათი კლინიკური გამოყენება.

სინთეზის შემდეგ სეროტონინი ან თავისუფალი სახით ინახება, ან მონომინს ოქსილამას მიერ სწრაფად იქანება, რის შედეგადაც კარგავს აქტივობას. ეპიფიში სეროტონინი მელაგონინის (მელანოციტ-მასგამულირებული ჰორმონის) წინმორბედის, პრეკურსორის ფუნქციას ასრულებს. ძუძუმწოვრების, მათ შორის ადამიანის, ორგანიზმში არსებული სეროტონინის 90%-ზე მეტი კუჭ-ნაწლავის გრაქტის ენტეროქრომაფინური უჯრედებშია აღმოჩენილი. სისხლში სეროტონინის თრომბოციტებში ვხვდებით, სადაც ის სეროტონინერგული ნერეული დაბოლოებების მეშვრანების საგრანსპორტო მექანიზმის (SERT) მგავსი აქტიური გრანსპორტის მეშვოებით კონცენტრირდება. თრომბოციტში ან ნერეულ დაბოლოებაში მოხვედრის შემდეგ, სეროტონინი ევბიკულებში გადაგანება ევბიკულებთან ასოცირებული გრანსპორტების მეშვოებით (VAT). რებერამინი იწვევს ევბიკულებთან ასოცირებული გრანსპორტების (VAT) ბლოკირებას. სეროტონინის, როგორც ცნს-ის გრანსპორტის სინთეზი, დეპონირება და განთავისუფლება თავის გეინის ღეროს ნაკერის ბირეების სეროტონინერგული ნერეული უჯრედების სხეულებში მიმდინარეობს. თავის გეინის სეროტონინერგული ნეირონები მონაწილეობენ მრავალ დიფუზერ ფუნქციებში, როგორცაა გუნება-განწყობის, ძილის, მალისა და გემპერატურის კონტროლი, გეიელის აღქმა, სისხლის არტერიული წნეის რეგულირება და ლებინება (იხ. თავი 21). სეროტონინი გარკვეულ როლს ასრულებს ისეთ კლინიკური მდგომარეობების პათოგენეზში, როგორცაა დეპრესია, შფოთი და შაკიკი. სეროტონინერგული ნეირონები წარმოადგენილია აგრეთვე კუჭ-ნაწლავის გრაქტის ენტერულ ნერეულ სისტემაში და სისხლძარღვების გარშემო. მდრნელებში (მაგრამ არა ადამიანებში) სეროტონინი პოხიურ უჯრედებში არის აღმოჩენილი.

ენტეროქრომაფინური უჯრედებში სეროტონინის ფუნქცია ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ამ უჯრედებში მიმდინარე

ცხრილი 16-3. სეროტონინის რეცეპტორთა ქვეჯგუფები.

რეცეპტორის ქვეჯგუფი	განაწილება	მოსტრუქტურული მექანიზმი	ნაწილობრივ სელექციური აგონისტები	ნაწილობრივ სელექციური ანტაგონისტები
5-HT _{1A}	ნაკერის ბირთვები, პილიკამპი	G _i , ↓cAMP	8-OH-DPAT	WAY100635
5-HT _{1B}	შავი სუბსტანცია, გლობუს პალიდუს, ბაზალური განვლია	G _i , ↓cAMP	სუმატრეფანი, CP93129	
5-HT _{1Dab}	თაფის გვიწი	G _i , ↓cAMP	სუმატრეფანი	
5-HT _{1E}	ქერქი, ნუკლი (putamen)	G _i , ↓cAMP		
5-HT _{1F}	ქერქი, პილიკამპი	G _i , ↓cAMP	LY334370	
5-HT _{1P}	გზერული სერველი სისტემა	G _o , სელი EPSP	5-პიდროქსინიდალსინი	რეზმარინი
5-HT _{2A}	თრომბოციტები, გლუვი კუნიო, თაფის გვიწის ქერქი	G _q , ↑IP ₃	ალფა-მეთილ-5-HT	კეგასერინი
5-HT _{2B}	კუჭის უსკერი	G _q , ↑IP ₃	ალფა-მეთილ-5-HT	SB204741
5-HT _{2C}	ქორიდი პილიკამპი, შავი სუბსტანცია	G _q , ↑IP ₃	ალფა-მეთილ-5-HT	მესულერვინი
5-HT ₃	უკანა ველი (area postrema), სენსორული და ეზგერული სერვები	რეცეპტორი არის Na ⁺ -K ⁺ იონური არხი	2-მეთილ-5-HT, m-ქლოროფენილბიგენისი	გრასისერინი, ინდინსერტონი, გრომისერტონი
5-HT ₄	ცხს და მიეზერული სერვონები, გლუვი კუნიო	G _s , ↑cAMP	5-მეთილ-5-HT, რეზმარინი, მეტოკლოპრამიდი	
5-HT _{5A,B}	თაფის გვიწი	↓cAMP		
5-HT _{6,7}	თაფის გვიწი	G _s , ↑cAMP		კლომამინი (5-HT ₇)

განმარტებები: 8-OH-DPAT = 8-პიდროქსი-2-(დი-4-პროპილამინი)გერგრაინი
 CP93129 = 5-პიდროქსი-3-(4-1,2,5,6-ტეტრაპიდროპირიდინი)-4-ამინილი
 LY334370 = 5-(4-ფტორბენზილი)ამინი-3-(1-მეთილ-პიპერდინ-4-ი)-11-ინილი ფუმარატი
 SB204741 = N-(1-მეთილ-5-ინილი)-N'-(3-მეთილ-5-ამინოთიამილი)პროლიანა
 WAY100635 = N-tert-ბუტილ 3-(4-(2-მეთილ-5-ინილი)პიპერდინ-1-ი)-2-ფენილპროპილამინილი; იხ. აგრეთვე თაფი 21.

ობს სეროტონინის სინთეზი, გრანულაებში დეპონირება ATP-თან და სხვა ნივთიერებებთან კომპლექსის სახით და მექანიკური ან ნეირონული სტიმულის საპასუხო განთავისუფლება. გამოყოფილი სეროტონინის გარკვეული ნაწილი სისხლძარღვებში ლიფენირების შემდეგ თრომბოციტების მიერ მისთავება და ინახება.

რეგერბინი ერთიდაიგივე მექანიზმით იწვევს, როგორც სეროტონინის, ასევე კატექოლამინების მარაგის გამოთვცას (იხ. თაფი 6). სეროტონინის მეტაბოლიზმში მონაბმინ ოქსიდაზას მეშვეობით მიმდინარეობს. მეტაბოლიზმის შუალედური პროდუქტი, 5-პიდროქსინიდალაცეტალდეჰიდი, ალდეჰიდ დეჰიდრეგენაზას მეშვეობით კვლავ იეპნება 5-პიდროქსინიდალაცეტალის მეშვეობით (5-HIAA). წვეულებრივი კვების პირობებში, 5-HIAA-ის ექსკრეცია სეროტონინის სინთეზის მასშტაბებს წარმოადგენს, ამიტომ, 24-სთ-ის განმავლობაში გამოყოფილ მარდში 5-HIAA-ს რაოდენობის განსაზღვრა იხეთი სიმშენებლის, სადიაგნოზო ტესტია, რომლებსაც სეროტონინის გაძლიერებული სინთეზი ახასიათებთ (განსაკუთრებით კარცინოიდი). ზოგიერთი საკვები (მაგ., ბანანი) ღიდი რაოდენობით შეიცავს სეროტონინსა და მის პრეკურსორებს, ამიტომ ამგვარი სადიაგნოზო ტესტების წარგარების წინ აუცილებელია მათი აკრძალვა.

ფარმაკოლინამიკა

მოქმედების მექანიზმი

სეროტონინის, პისტამინის მსგავსად, სახეობა-საქვეყნო მრავალი ეფექტი ახასიათებს, რაც მისი მოქმედების განზოგადებას ართულებს. სეროტონინის ეფექტები ურთულესი მექ-

ბრანების მრავალ რეცეპტორთან ურთიერთქმედებით არის განაპირობებული. სადღესოდ აღმოჩენილი და აღწერილი სეროტონინის რეცეპტორები მოცემულია ცხრილში 16-3. 5-HT-რეცეპტორების ქვეჯგუფების შიდი ოჯახია აღმოჩენილი (რომლებიც აღინიშნებიან ინდექსით 1-დან 7-მდე). მათგან ექვსი G-ცოლასთან შეწყვილებულ, 7-გრანსმემბრანულ სერპენტული რეცეპტორის ქვეჯგუფს წარმოადგენს, ერთი კი ლიგანდ-დამოკიდებულ იონურ არხს. ზოგიერთი სეროტონინული რეცეპტორის ფიზიოლოგიური ფუნქცია ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი. ფუნქციების შესწავლას ხელს უშლის რეცეპტორის ქვეჯგუფების მამართ უფრო მეტად სელექციური შელიკამენტების, ან კიდევ თაგვების ცხომში ამ რეცეპტორთა მაკოლირებული ცხნების ნიკაჟირებული მეგაციების სიმწირე.

უშეძებაი ქსოვილებსა და ორბანოთა სისტემაზე

ნერვული სისტემა

თაფის გვიწიში სეროტონინის მრავალ ადგილას ვხვდებით. მისი ნეიროტრანსმიტერიული როლი და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედ საშუალებებთან ურთიერთდამოკიდებულება განხილულია თაფებში 21 და 30. ეპოფიში სეროტონინი მულატინის წინამორბედს წარმოადგენს (იხ. მულატინის ფარმაკოლოგია და თაფი 65).

კუჭ-ნაწლავის გრატკსა და მოგრძო გვიწის ლეზინების ცენტრში ლოკალიზებული 5-HT₃ რეცეპტორები ლეზინების რე-

მელაგონინის ფარმაკოლოგია

მელაგონინი *N*-აცეტილ-5-მეთოქსიგრიფამინია. იგი სეროგონინის მარტივი მეთოქსილირებული და *N*-აცეტილირებული პროდუქტია და მას ეპიფიზში ეხედებით. მელაგონინი ძირითადად ღამით წარმოიქმნება და გამოიყოფა. მიჩნეულია, რომ იგი გარკვეულად მოქმედებს ცხოველთა დღე-ღამურ ციკლსა და ადამიანის ძილ-ღვიძილის ქცევაზე.

მელაგონინის რეცეპტორები ცენტრალურ ნერვულ სისტემასა და ზოგიერთ პერიფერიულ ქსოვილში არიან ლოკალიზებული. MT_1 და MT_2 რეცეპტორებს ეხედებით თავის გენში. პიპოთალამუსის სუპრაქიაზმურ ბირთვების ნეირონთა მემბრანებზე საცდელი ექსპერიმენტებიდან გამომდინარე, ეს უბანი ცირკადულ რითმთან არის დაკავშირებული. MT_1 და MT_2 რეცეპტორები წარმოადგენენ შიდა გრანსმემბრანულ G_i ცილასთან შეწყვილებულ რეცეპტორებს. რეცეპტორთან შეკავშირების შედეგად ხდება აღნიშნულ ცილაზას ინჰიბირება. მესამე რეცეპტორი, MT_3 , კი ფერმენტია; მისი ფიზიოლოგიური როლი ჯერ-ჯერობით ბოლომდე არ არის შესწავლილი და საყარადლოდ თვალშია წნეხთან უნდა იყოს დაკავშირებული. MT_1 -რეცეპტორის გააქტივება ძილიანობას

იწვევს, MT_2 -რეცეპტორი კი შესაძლოა მონაწილეობდეს ბიოლოგიური ცირკადული საათის სინათლე-სიბნელის სინქრონიზებაში.

საკვების დანამატების ინდუსტრია კომერციულად აწარმოებს მელაგონინს, როგორც ძილის დამხმარე საშუალებას (იხ. თავი 65). MT_1 და MT_2 სელექციური აგონისტის, რამელგეონის, უძილობის სამკურნალოდ სამედიცინო გამოყენება კი FDA-ის მიერ არის დამკვიცრებული. რამელგეონის მიმართ დამოკიდებულება არ ეითარდება და იგი კონგროლს დაქვემდებარებულ ნეითიერებათა რიცხვს არ ეკუთვნის. ძილის მოგვრელი თვისების მხედვით მელაგონინზე უფრო ეფექტურია მაგრამ ჩამორჩება ბენზოდიამინებს. რამელგეონის მეტაბოლიზმი P450 ფერმენტების მეშვეობით მიმდინარეობს, ამიტომ CYP1A2 ინჰიბიტორებთან ერთად მისი გამოყენება რეკომენდებული არ არის. თვითონ პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდი 1-3 საათია, აქტიური მეტაბოლიტისა კი 5 სთ. რამელგეონის გოქსიკრობა ჯერ-ჯერობით ბოლომდე შესწავლილი არ არის, თუმცა ერთ-ერთი კლინიკური კვლევის დროს დაუფასირებულ იქნა პროლაქტინის დონის მატება.

ფლექსში არიან ჩართულნი (იხ. თავი 63). მათ განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვთ ქიმიური გაღმავლებით გამოწვეული ღებინებისას, რასაც ადგილი აქვს სიმსივნური პროცესის ქიმიოთერაპიული საშუალებებით მკურნალობის დროს. ენკერული ნერვული სისტემის ფუნქციაში 5-HT_{1F} და 5-HT₄ რეცეპტორები იღებენ მონაწილეობას.

პისგამინის მსგავსად, სეროგონინიც გაცივლისა და ქაფილის სენსორული ნერვული დაბოლოებების ძლიერი სტიმულატორია და მასთან არის ასოცირებული მწერებისა და მცენარეული შხამებით განპირობებული ზოგიერთი სიმპტომი. გარდა ამისა, სეროგონინი კორონარული სისხლძარღვების კალაპოგში ლოკალიზებული ქემოსენსიტიური დაბოლოებების ძლიერი აქტივატორია. ამ ვაგუსური აფერენტული ნერვული დაბოლოებების 5-HT₃ რეცეპტორების აგზნება დაკავშირებულია ქემორეცეპტორულ რეფლექსთან, რომელიც ბეკოლდ-იარისის რეფლექსის სახელით არის ცნობილი. რეფლექსურ რეაქციაში გამოხატული ბრადიკარდია და პიპოგონია ივლისსდება. გულის ვაგუსური იმპულსაციის გაზრდა ბრადიკარდიას იწვევს, რომლის ბლოკირებაც აგროპინით არის შესაძლებელი. ბრადიკარდიის გამო გულის წუთმოცულობა მცირდება, რაც პიპოგონიის მიზეზად გვევლინება. ქემორეცეპტორული რეფლექსის გააქტივება მრავალი სხვა ნეითიერებითაც არის შესაძლებელი. მათ მიეკუთვნება ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორების აგონისტები და ზოგიერთი საგულე გლიკომიდი, მაგ., ოუბაინი.

სახსნოთა სისტემა

ჯანმრთელი ადამიანის ბრონქების გლეკ კუნთზე სეროგონინი პირდაპირ, სუსტად გამომავალ მასგამულირებულ ეფექტს ავლენს. იგი ხელს უწყობს აგრეთვე აიეგრიქოლის გამყოფას ბრონქების მასგამულირებელი ვაგალური ნერვული დაბოლოებებიდან. კარკინოიდული სინდრომის დროს სიმსივნისა და ამინების ან პეპტიდების ჭარბ გამოყოფას აქვს ადგილი, რის გამოც ბრონქოკონსტრიქციის ეპიზოდები ვითარდება. ქემორეცეპტორული რეფლექსის, ან ბრონქების სენსორული ნერვული დაბოლოებების აგზნების გამო, სეროგონინმა შეიძლება პიპერენტილატია გამოიწვიოს.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

5-HT₂ რეცეპტორებზე პირდაპირი ზემოქმედების გამო, სეროგონინი იწვევს სისხლძარღვების გლეკი კუნთების შეკუმშვას. ადამიანებში იგი ძლიერ ეამოკონსტრიქტორად გვევლინება, გარდა ჩონჩხის კუნთებისა და გულის სისხლძარღვებისა, რომლებზეც პირიქით, ეამოდილატაციურად მოქმედებს. 5-HT-რეცეპტორებით განპირობებული ეამოდილატაცია ნაწილობრივ სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების არსებობას საჭიროებს. დამიანებული ენდოთელუმი პირობებში კორონარული სისხლძარღვები ეიწროვდება. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ქემორეცეპტორულ ნერვულ დაბოლოებების 5-HT₃ რეცეპტორები აგზნების გამო სეროგონინი იწვევს რეფლექსურ ბრადიკარდიას. ექსპერიმენტულ ცხოველებში სეროგონინის ინექციის შემდეგ არტერიული წნევის სამუდამო ეკლილდება აქვს ადგილი: თავდაპირველად აღინიშნება გულისცემის სიხშირის, წუთმოცულობისა და არტერიული წნევის დაქვეითება, რაც ქემორეცეპტორული რეფლექსით არის განპირობებული; შემდეგ, ვაგოკონსტრიქციის გამო, არტერიული წნევა იზრდება. მესამე ფაზაში კი კვლავ მცირდება, რაც ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვების დილატაციით აიხსნება. სეროგონინის ეამოკონსტრიქტორული მოქმედების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარნი არიან ფილგეებისა და თირკმლების სისხლძარღვები.

სეროგონინი ვენების შეკუმშვასაც იწვევს, ვენოკონსტრიქციის შედეგად კაპილარული ავსების გაზრდა კი სიმხურვლის შეგრძნებას განაპირობებს, რასაც ადგილი სეროგონინის როგორც ინექციის, ისე კარკინოიდული სიმსივნისა და გამონთავისუფლების შემდეგ, სეროგონინისათვის დამახასიათებელია გულზე უმნიშვნელო, პირდაპირი დადებითი ქრონოტროპული და ინოტროპული ეფექტები, რასაც სავარაუდოდ კლინიკური მნიშვნელობა არა აქვს. თუმცა, სისხლში სეროგონინის კონცენტრაციის ხანგრძლივი გაზრდა (მაგ., კარკინოიდული სინდრომის დროს) ენდოკარდიუმის პათოლოგიურ ცვლილებებთან, სუბენდოთელურ ფიბროზალაზიასთან არის დაკავშირებული, რამაც შესაძლოა გულის სარქელეოანი აპარატის ან ელექტრული ფუნქციის დარღვევა გამოიწვიოს.

სეროგონინი ააქტიურებს თირმბოციტების ზედაპირზე მდებარე 5-HT₂ რეცეპტორებს და ხელს უწყობს თირმბოციტ-

სინდრომი	ბაზოფინი მელიპამენი	კლინიკური ბაზოფინი	მაკროლოზა
სეროტონინის სინდრომი	SSRIs, შერეული თაობის ანტიდეპრესანტები, MAO-ს ინჰიბიტორები, ლინკოლიდი, ტრამადოლი, მკერდინი, ფენიტაინი, ონდანსეტრონი, სუმატრეფტანი, MDMA, LSD, კრამანა, კენსენი	პიქერტორია, პიქერტორული, ტრემორი, კლონუსი, პიქერტორია, პიქერტორული ნაწლავური ხმაური, დიარეა, მიდრიაზი, აქიტირება, კომა; იწყება რამდენიმე საათში	სედაცია (ბენზოდიაზეპინები), დამბლა, ინტუბირება და ვენტილაცია; ციპროპრეტადინით ან ქლოროპრომასინით 5-HT ₂ რეცეპტორების ბლოკადა
ნეიროლეფსიური ავთვისებიანი სინდრომი	D ₂ -რეცეპტორების მაბლოკირებული ანტიფსიქოტური საშუალებები	მწვავე მისიე პარკინსონიზმი; პიქერტორია, პიქერტორული, ნორმალური ან შესწორებული ნაწლავური ხმაური; იწყება 1-3 დღეში	დიფენიდრამინი (პარკინსონიზმი), ძალიან მაღალი ტემპერატურის დროს გაგრილება, სედაცია ბენზოდიაზეპინებით
ავთვისებიანი პიქერტორია	აქროლადი საანქსიოზი საშუალებები, სუქსინილქოლინი	პიქერტორია, კუნთების რიგდება, პიქერტორია, ტაქიკარდია; იწყება რამდენიმე წუთში	დანტროლენი, გაგრილება

¹გამომწვევი მელიპამენის მიღება დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს; გადაუდებელი პირველი რიგის მექანიზმები მოეწოდება მკვდ. MAO's - მონოამინოქსიდაზის ინჰიბიტორები; MDMA - მეთილენდიოქსი-მეთამფეტამინი (ქეტამინი); SSRIs - სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები.

ბის აგრეგაციას, კოლგის წარმოქმნასთან დაკავშირებული აგრეგაციისგან განსხვავებით, ამ რეაქციას იან არ ახლავს თრომბოციტებში დეპონირებული სეროტონინის გამონთავისუფლება. ამ ეფექტის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ცნობილი არ არის.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტა

სეროტონინი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვი კუნთების ძლიერი სტიმულატორია და იწვევს მათი ტონუსის გაზრდას, რითაც ხელს უწყობს პერისტალტიკას. ეს ეფექტი განპირობებულია როგორც გლუვი კუნთების 5-HT₂ რეცეპტორებზე სეროტონინის პირდაპირი გემოქმედებით, ასევე ენტერული ნერვული სისტემის განგლიერ უჯრედების აგზნებით (იხ. თავი 6). ენტერული ნერვული სისტემის 5-HT₂ რეცეპტორების გააქტიურება ზრდის აცეტილქოლინის გამოყოფას. ეს ულეს საფუძვლად

სეროტონინის სელექციური ავონისტების, მაგ., ცისაპრიდის, პერი-სტალტიკის გაძაპირებულ, ანუ „პროკინეტიკურ“ ეფექტს. ცისაპრიდის მსგავსი საშუალებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ციპროპრეტადინზე დაავადების დროს გამოიყენება (იხ. თავი 63). კარცინოიდული სიმსივნის მიერ სეროტონინის (და სხვა ნივთიერებების) ჭარბი პროდუქცია დაკავშირებულია ძლიერ დიარეასთან. სეროტონინი სეროტონინის მაინჰიბიტორული მეგავლენა უმნიშვნელო ეფექტით გამოიხატება.

ჩონჩხის კუნთები

ჩონჩხის კუნთების მეტრანეზე ლოკალიზებული 5-HT₂ რეცეპტორების ფიზიოლოგიური როლი ჯერ-ჯერობით არ არის შესწავლილი. MAO-ს (მონოამინოქსიდაზის) ინჰიბიტორებისა და სეროტონინის ავონისტების, განსაკუთრებით კი სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორების ჯგუფის ან-

სეროტონინის სინდრომი და მსგავსი სინდრომები

სინაფური სეროტონინის სიჭარბე იწვევს სერიოზულ, პოტენციურად ფატალურ სინდრომს, რომლის დიაგნოზი ისმება ანამნეზში უკანასკნელი პერიოდში სეროტონინერგული მელიპამენის მიღების არსებობის და ფიზიკური გამოვლინებების საფუძველზე (ცხრილი 16-4). სეროტონინის სინდრომის, ნეიროლეფსიური ავთვისებიანი სინდრომისა (MMS) და ავთვისებიანი პიქერტორიის (MH) ზოგადი მახასიათებელი მსგავსია, მაგრამ სინდრომების პათოფიზიოლოგია და მართვა საკმაოდ განსხვავებულია.

სეროტონინის სინდრომის მიზეზად ყოველთვის ის წაშალი გვევლინება, რომელიც ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სეროტონინერგულ აქტივობის გაზრდას იწვევს. იგი ეითარდება ან ერთი წამლის ჭარბი დოზით, ან რამდენიმე წამლის ერთდროულად გამოყენებისას. სინდრომი ილიოსისკრამბული რეაქციების რიგს არ ეკუთვნის და მისი წინასწარ განჭერება შესაძლებელია, თუმცა შედარებით მსუბუქი ფორმების დიაგნოზი ხშირად სწორად არ ისმება.

ცხოველთა ექსპერიმენტულ მოდელში 5-HT₂ ანტაგონისტები იწვევენ სინდრომის მრავალი ნიშნის გამოსწორებას, თუმცა, არ არის გამოცხადებული პროცესში სხვა 5-HT რეცეპტორების მონაწილეობა. MH-სგან განსხვავებით, სეროტონინის სინდრომის სამკურნალოდ დანტროლენს კლინიკური დირექტულება არა აქვს. NMS იდიოსინკრატული რეაქციაა და მისი წინასწარ განჭერება შეუძლებელია. იგი D₂-რეცეპტორების მაბლოკირებული ანტიფსიქოტური საშუალებების პარკინსონიზმის გამოწვევით ეფექტების მიმართ ზოგიერთი ინდივიდის პიქერტორიზაციის დროს არის დაკავშირებული. MH სინდრომი ჩონჩხის კუნთების სარკოპლაზმური რეგულუმის RYR1 კალციუმის არხის გენეტიკურ დეფექტით არის განპირობებული. გამოიწვევს მელიპამენის მიღების შემთხვევაში სარკოპლაზმური რეგულუმის (SR) კალციუმის უკონტროლო გამოთავისუფლებას აქვს ადგილი (თავი 27).

გიდეპრესანტების (SSRIs; იხ. თავი 30). ერთად გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს სეროტონინის სინდრომი. მართალია სეროტონინის სინდრომი ასოცირებულია ჩონჩხის კუნთების ძლიერ შეკუმშვასა და მასთან დაკავშირებული პიკერთერმია-სთან, მაგრამ სავარაუდოდ იგი ამ წამლების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე ზემოქმედების შედეგია (იხ. ცხრილი 16-4 და სეროტონინის სინდრომი და მსგავსი სინდრომები).

სეროტონინის კლინიკური ფარმაკოლოგია

სეროტონინის აგონისტები

მედიკამენტის სახით სეროტონინი სამედიცინო პრაქტიკაში არ გამოიყენება, თუმცა სეროტონინული რეცეპტორების რამოდენიმე ქვეკლასის მიმართ სელექციური აგონისტებს გარკვეული კლინიკური ღირებულება აქვთ. 5-HT_{1A} რეცეპტორის აგონისტმა, ბუსპირონმა, ყურადღება მიიპყრო თავისი ეფექტური არაბენზოდიამინური ანქსიოლიტიკური თვისების გამო (იხ. თავი 22). კიდევ ერთი სელექციური 5-HT აგონისტი დექს-ფენელურამინი წარსულში ფართოდ გამოიყენებოდა მადის დასაქვეითებლად, მაგრამ მაღალი ტოქსიკურობის გამო, იგი ამჟამად ამოღებულია ხმარებიდან. მადის დამაქვეითებელი ეფექტი ცენტრალური ნერვული სისტემის 5-HT_{2C} რეცეპტორებზე აგონისტური ზემოქმედებით არის განპირობებული. სუმატრიფანი და მისი ნაწარმებიც აგონისტებია, რომლებიც მწვავე შაკიკისა და კლასტრული თავისტკივილის შეტევების ეფექტური სამკურნალო საშუალებებია (იხ. ქვემოთ).

5-HT_{1D/1B} აგონისტები და შაკიკი

5-HT_{1D/1B} აგონისტები (ტრიფანები) ექსკლუზიურად შაკიკის დროს გამოიყენებიან. შაკიკის „კლასიკური“ ფორმა ხასიათდება სხვადასხვა ხანგრძლივობის აურით, რაც მოიცავს გულსრევას, ლბინებას, მხედველობის ველის გამოვარდნას – სკოტომას (ზოგჯერ ჰემიანოზისადაც კი) და შეკვეცლების დარღვევას; აურას მოსდევს ძლიერი, მოპულსირი, ცალმხრივი თავის ტკივილი, რომელიც რამდენიმე საათიდან 1-2 დღემდე გრძელდება. „ხშირ“ შაკიკს შესაძლოა აურის ფაზა არ უძღვოდეს წინ, მაგრამ თავის ტკივილის ინტენსივობა და ხასიათი იმავე გიჟია. შაკიკის სიმპტომების გამოვლენა პაციენტებს შორის განსხვავებულია, მაგრამ მიუხედავად ამისა, შაკიკის შემთხვევათა უმრავლესობა სკურნალობას საჭიროებს.

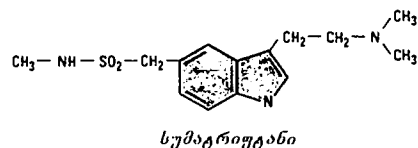
შაკიკი მოიცავს სამწვერა ნერვის ქალასშიდა (და სავარაუდოდ მის გარეთაც) არტერიებზე განაწილებას. ეს ნერვები გამოყოფენ პეპიდურ ნეიროტრანსმიტერებს, განსაკუთრებით კი უძლიერეს ეაზოდილაგატორს, კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპიდს (CGRP; იხ. თავი 17). შესაძლოა ამ პროცესში ნივთიერება P და ნეიროკინინი A-ც იღებდნენ მონაწილეობას. ცხოველებში შაკიკის მოდელისა და ადამიანის ბიოფიზიკური მახასიათებლის დამახასიათებელია სისხლძარღვებიდან პერიფერიკულ სივრცეში პლაზმისა და პლაზმური ცილების ჟონვა, რაც სავარაუდოდ ნეიროპეპტიდების სისხლძარღვებზე ზეგავლენის შედეგს წარმოადგენს. პერიფერიკული შემუშავებით განპირობებული შექინიკური დაჭიმულობა კი შესაძლოა მაგარ გარესში ტკივილის ნერვული დაბოლოებების დაუყოვნებელი გააქტივების მიზეზი გახდეს. თავის ტკივილის დაწყება ზოგჯერ საფეთქლის არტერიების პულსირების ამპლიტუდის მკვეთრ მაგებასთან არის დაკავშირებული. ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებებით ეფექტურ მკურნალობას კი ზოგჯერ თან სდევს არტერიების პულსაციის შემცირება.

შაკიკის სამკურნალო საშუალებების მოქმედების მექანიზმები სრულად გასაგები არ არის, ნაწილობრივ იმის გამო, რომ შაკიკის დროს მრავალი ფარმაკოლოგიური ჯგუფი გამოიყენება, რომლებსაც მოქმედებების ძალიან ფართო სპექტრი ახასიათებთ. შაკიკის სამკურნალო ტრიფანების გარდა გამოიყენება აგრეთვე ჭკავის რქის ალკალოიდები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებები, ბეტა-ადრენორეცეპტორებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორები, ანტიდეპრესანტები (ტრიციკური და სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები – SSRIs) და ეპილეფსიის სამკურნალო რამოდენიმე საშუალება. უფრო მეტიც, ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფებიდან ზოგიერთი მხოლოდ პროფილაქტიკისთვის არის ეფექტური და არა მწვავე შეტევის სამკურნალო.

შაკიკის სამკურნალო საშუალებების მოქმედების ასახსნელად შემოთავაზებულ იქნა ორი ძირითადი პიპოთეზა. პირველის მიხედვით, ტრიფანები, ჭკავის რქის ალკალოიდები და ანტიდეპრესანტები იწვევენ სამწვერა ნერვის პრეისინაფსური დაბოლოებების 5-HT_{1D/1B} რეცეპტორების გააქტივებას და ეაზოდილაგაციური პეპტიდების განთავისუფლების დათრგუნვას ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები კი თრგუნავენ ამ ნერვული დაბოლოებებიდან ტრანსმიტერების ჭარბ გამოტოვონას. მეორე პიპოთეზის მიხედვით 5-HT პირდაპირი აგონისტების (ტრიფანებისა და ჭკავის რქის ალკალოიდების) ეაზოკონსტრიქტორული მოქმედება ხელს უშლის ეაზოდილაგაციასა და ნოსეცეპტური ნერვული დაბოლოებების გადაჭიმვას. შესაძლებელია, რომ ზოგიერთი მედიკამენტი ორივე მექანიზმით მოქმედებდეს. ამჟამად, შაკიკის მწვავე, ძლიერი შეტევის კუპირებისათვის პირველი რიგის პრეპარატებად სუმატრიფანი და მისი ნაწარმებიც რეკომენდებული. მათი გამოყენება უკუანაწევნება კორონარული არტერიების დაავადების მაღალი რისკის შემთხვევაში. ანთების საწინააღმდეგო ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებები, ასპირინი და იბუპროფენი, ხშირად გამოიყენება შაკიკის ტკივილის მოახსნელად. იშვიათად, რეფრაქტორულ შემთხვევებში, დასაშვებია პარენტალური ოპიოიდების დანიშვნა. ძლიერი გულისრევისა და ღებინების საწინააღმდეგო მეტოქლოპრამიდის პარენტალურად შეყვანას მიმართავენ.

პროპრანოლოლი, ამიტრიპტინი და კალციუმის არხების ზოგიერთი ბლოკატორი ეფექტურია შაკიკის პროფილაქტიკისთვის. შაკიკის მწვავე შეტევის კუპირებისათვის კი მათ არაერთი ღირებულება არ გააჩნიათ. უკანასკნელ პერიოდში, შაკიკის მქონე მრავალ პაციენტში, აღმოჩენილ იქნა ანგიკონვულსანტების, ეალპროის მგავასა და გომირამატის (იხ. თავი 24) კარგი პროფილაქტიკური ეფექტურობა. ფლუნარიზინის ეფროპაში გამოყენებული კალციუმის არხების ბლოკატორის, კლინიკური კვლევის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ იგი იწვევს შაკიკის მწვავე შეტევის ინტენსივობის შემცირებას და რეციდივების პრევენციას. შაკიკის პროფილაქტიკის თვალსაზრისით ვერაპამილს უმნიშვნელო ეფექტურობა ახასიათებს.

სუმატრიფანი და სხვა ტრიფანები 5-HT_{1D} და 5-HT_{1B} რეცეპტორების სელექციური აგონისტებია; ტრიფანისა და 5-HT-ს სტრუქტურული მსგავსება ნაჩვენებია ქვემოთ. რეცეპტორთა ეს ტიპები ლოკალიზებული არიან ნაოხებისა და მენინგეალურ სისხლძარღვებში და ეაზოკონსტრიქციას უწვობენ ხელს. მათი ეხედებით აგრეთვე სეირონებზე, სადაც ისინი პრეისინაფსური ინჰიბიტორული რეცეპტორების როლს ასრულებენ.



ცხრილი 16-5. ტრიფტანების ფარმაკოკინეტიკა.

პრეპარატი	ორგანიზმში შეყვანის გზა	მოქმედების დაწყების დრო (სთ)	ერთჯერადი დოზა (მგ)	მაქსიმალური სადღეღამისო დოზა (მგ)	ნახევარდაშლის პერიოდი (სთ)
ალმეტრიფტანი	ორალური	2.6	6.25 – 12.5	25	3.3
ელეტრიფტანი	ორალური	2	20 – 40	80	4
ფროვანტრიფტანი	ორალური	3	2.5	7.5	27
ნარატრიფტანი	ორალური	2	1 – 2.5	5	5.5
რიმატრიფტანი	ორალური	1 – 2.5	5 – 10	30	2
სუმატრიფტანი	ორალური, ნაშალური, კანცეპი	1.5 (0.2 კანცეპი)	25 – 100 (ორალური)	200	2
მოლმიტრიფტანი	ორალური, ნაშალური	1.5 – 3	1.25 – 2.5	10	2.8

5-HT₁-ის ტრიფტანური აგონისტების შაკიკის საწინააღმდეგო ეფექტურობა გოლია, ან ალკატეა კიდეც, იმ სხვა სამკურნალო საშუალებების ეფექტურობას. რომლებიც

შეაკიკის მწვავე შეტევის სამკურნალოდ გამოიყენებიან, მაგ., სხვადასხვა გზით მიღებული (პარენტერული, ორალური ან რექტული) ჰეაგის რქის ალკალოიდები. ტრიფტანების ფარმაკოკინეტიკა მოცემულია ცხრილში 16-5. ტრიფტანების არასასურველი ეფექტების უმრავლესობა მსუბუქია და მოიცავს მგრძნობელობის დარღვევებს (ხელეფის, სითბოს შეგრძნება და ა.შ.), თავბრუსხვევას, კუნთების სისუსტეს, კისრის ტკივილს, პარენტერულად გამოყენების შემთხვევაში კი ინექციის ადგილზე ადგილობრივ რეაქციებს. პაციენტთა 1-5%-ს გულმკერდის არემი ტკივილი და დისკომფორტი აღენიშნება, რაც საფრთხილოდ, კორონარული ებოსპაზმით არის განპირობებული. ამიგომ კორონარული არტერიების დაავადებისა და სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში ტრიფტანების დანიშნა უკუნიშნება. ტრიფტანების (განსაკუთრებით ალმეტრიფტანის, სუმატრიფტანის, რიმატრიფტანისა და მოლმიტრიფტანის. იხ. ცხრილი 16-5) ხანმოკლე ეფექტი მათი კიდეც ერთი უარყოფითი მხარეა, ამიგომ შაკიკის გახანგრძლივებული შეტევის დროს საჭირო ხდება რამოდენიმე დოზის მიღება, რაც არც თუ უსაფრთხოა, რადგან ტრიფტანების არასასურველი ეფექტების გამო მათი მაქსიმალურად უსაფრთხო სადღეღამისო დოზა შემზღუდულია. გარდა ამისა, ტრიფტანების ფასი საკმაოდ მაღალია. ნარატრიფტანი და ელვანტრიფტანი უკუნაჩვენებია ლეიქმის ან თირკმელების ფუნქციის ძლიერი დარღვევების და პერიფერული სისხლძარღვოვანი სინდრომების დროს; ფროვანტრიფტანი – პერიფერული სისხლძარღვების დაავადებების დროს; მოლმიტრიფტანი კი ეოლუპარკინსონ-უაიგის სინდრომის დროს.

სეროტონინის სხვა აგონისტების კლინიკური გამოყენება

5-HT₄-ის აგონისტი ცისპრიდი გასტროენტეროგული რეულქსისა და პერისტალტიკის დარღვევების სამკურნალოდ გამოიყენებოდა. გოქსიკურობის გამო, იგი ამჟამად აშშ-ში მხოლოდ უკიდურეს შემთხვევებში ინიშნება. 5-HT₄-ის მედარეობით ახალი ნაწილობრივი აგონისტი გეგასეროლი გამოიყენება ეაბზობით მიმდინარე გაღმინებული ნაწლავის სინდრომის დროს. ეს მედიკამენტები განიხილულია თავში 63.

ისეთი ნაერთები, როგორიცაა ფლუოქსეტინი და სეროტონინის უკუმიტაცების სხვა სელექციური ინჰიბიტორები (SSRI's), აბლოკირებენ რა ტრანსმიტერის ხელახლა მოხმარებას. იწვევენ სეროტონინერგული გადაცემის მოდულირებას. ასინი ლეპრესიისა და მსგავსი დაავადებების სამკურნალოდ ყველაზე ხშირად

გამოყენებულ მედიკამენტების რიცხვს ეკუთვნიან. SSRI's განხილულია თავში 30.

სეროტონინის ანტაგონისტები

პისტაჟინის მსგავსად, სეროტონინის საწინააღმდეგო მოქმედების განხორციელებაც რამოდენიმე გზით არის შესაძლებელი. ამგვარი ანტაგონიზმი სასურველია იმეათ შემთხვევებში, კერძოდ კარცინოიდული სიმსივნისა და ზოგიერთი სხვა მღვობარეობის დროს.

როგორც უკვე აღინიშნა, სეროტონინის სინთეზის მაინჰიბიტორული საშუალებებია *p*-კლოროფენილალანინი და *p*-კლოროამფეტამინი, თუმცა მაღალი გოქსიკურობის გამო მათი ზოგადი გამოყენება შემზღუდულია. რეგერპინი აინჰიბირებს სეროტონინის შენახვას, მაგრამ ამ მედიკამენტის სიმპათოლიზური ეფექტები (იხ. თავი 11) და ცირკულაციაში მყოფი გამონთავისუფლებული სეროტონინის მაღალი კონცენტრაცია, ხელს უშლის კარცინოიდის სამკურნალოდ მის გამოყენებას. ყოველივე ამის გამო, სეროტონინის ეფექტების შემზღუდვის ძირითად თერაპიულ მდგომარეობას სეროტონინული რეცეპტორის ბლოკადა წარმოადგენს.

სეროტონინის რეცეპტორის ანტაგონისტები

სხვა რეცეპტორებზე (ალფა-ადრენორეცეპტორებზე, H₁-პისტამინურ რეცეპტორებზე, ა.შ.) მოქმედი საშუალებები, მოქმედების ფართო სპექტრის გამო, სეროტონინული რეცეპტორების მიბლოკირებულ საშუალებებსაც ეკუთვნიან. ფენოქსიგენამინი (იხ. თავი 10) იწვევს 5-HT₂ რეცეპტორების ხანგრძლივ ბლოკადას. ამ თავის ბოლო ნაწილში განხილული ჰეაგის რქის ალკალოიდებიც სეროტონინული რეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტებია.

ციპროპეგადინს ფენოთიამინური ანტიპისტამინური საშუალებების მსგავსი ქიმიური სტრუქტურა აქვს. ამიგომ იგი იწვევს როგორც პისტამინური H₁, ასევე სეროტონინული 5-HT₂ რეცეპტორების მნიშვნელოვან ბლოკადას. ციპროპეგადინის ეფექტების წინასწარ განსაზღვრა შესაძლებელია. გამომდინარე მისი აფინურობიდან H₁-პისტამინური და სეროტონინური რეცეპტორების მიმართ. იგი ხელს უშლის ორივე ამინის ზეგავლენას ვლევ კუნთებზე; მაგრამ არ მოქმედებს კუჭის წველის პისტამინით განპირობებულ სეკრეციაზე. მას გააჩნია აგრეთვე მნიშვნელოვანი ანტიმუსკარინული ეფექტები და იწვევს სედაციას.

ციპროპეპტადინი კლინიკურად გამოიყენება კარცინოიდული სიმსივნის გლუკოკოტიკონი სიმპტომების საწინააღმდეგოდ და სიცივით განპირობებული ურტიკარის დროს. მოზრდილების ჩვეული სადღეღამისო დოზაა 12-16 მგ/დღ, გაყოფილი სამ ან ოთხ მიღებაზე. სეროგონინის სინდრომის დროს მას გარკვეული ღირებულება აქვს, მაგრამ იმის გამო, რომ ხელმისაწვდომია მხოლოდ გაბლეტირებული ფორმით, იგი უნდა დაიფხვინას და უფრო პაციენტს კუჭის ზონდის მეშვეობით მიეცეს.

კეტანსერინი (სურათი 16-2) აბლოკირებს მხოლოდ 5-HT_{1C} და 5-HT₂ რეცეპტორებს. სხვა 5-HT ან H₁ რეცეპტორების საწინააღმდეგო მოქმედება მას თითქმის არ ახასიათებს, თუმცა, იგი იწვევს სისხლძარღვების ალფა₁ ადრენორეცეპტორების მნიშვნელოვან ბლოკადას. კეტანსერინი აბლოკირებს თრომბოციტების 5-HT₂ რეცეპტორებს და ხელს უშლის თრომბოციტების სეროგონინით განპირობებულ აგრეგაციას. კეტანსერინის ჰიპოტენზიური მოქმედების მექანიზმი უცნობია, მაგრამ საეარაულოდ იგი 5-HT₂ რეცეპტორებზე უფრო მეტად ალფა₁ ადრენორეცეპტორების ბლოკადისათვის უნდა იყოს დაკავშირებული. კეტანსერინი ევროპაში გამოიყენება ჰიპერტონიისა და ეაზოსპაზმური მდგომარეობების სამკურნალოდ, აშშ-ში კი პრეპარატი ამ მიზნით არ გამოიყენება.

5-HT₂ რეცეპტორების კიდევ ერთ ანტაგონისტს, რიტანსერინს, ძალზე უმნიშვნელო ალფა₁ ადრენორეცეპტორების თვისება ახასიათებს. საეარაულოდ იგი თრომბოციტების უუნქიასაც აქვეითებს, რის გამოც ამცირებს თრომბოქსანის წარმოქმნას და ახანგრძლივებს სისხლდენის დროს.

5-HT₂ ანტაგონისტების პროტოტიპად ონდანსეტრონი (სურათი 12-6) არის მიჩნეული. მას და მის ანალოგებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ ქირურგიული ჩირკებით ან სიმსივნის ქიმიოთერაპიით განპირობებული გულისრევისა და ღებინების პრევენციაში. ისინი განხილულია თავში 63.

სეროგონინის მრავალფეროვანი ეფექტებისა და 5-HT რეცეპტორების ჰეტეროგენური ბუნების გათვალისწინებით, მომავალში კლინიკური გამოყენებისათვის შესაძლოა სხვა სელექციური 5-HT ანტაგონისტები იქნას დამტკიცებული.

აქტიურ სხვა მრავალ პროდუქტსაც აისინთეზებს, მათ შორის ჰისტამინს, აცეტილქოლის, თირაზინსა და სხვ. ჭკუის რქის ალკალოიდები მოქმედებენ ალფა₁ ადრენო-, დოპამინურ, 5-HT და საეარაულოდ რეცეპტორთა სხვა გიპეზმზე. ბალახის მსგავსი მცენარეების პარამიტი სოკოებიც წარმოქმნიან მსგავს ალკალოიდებს.

ჭკუის რქით მოწამელის (ერგოტიზმის) ეპიდემიები ჯერ კიდევ 2000 წლის წინ არის აღწერილი. ეპიდემიების მიზეზი დაბინძურებულ მარცვლეულთან ერთად ჭკუის რქის ალკალოიდების შემთხვევითი მიღებაა. მოწამელის ყველაზე დრამატული ეფექტებია: დემენცია, ფერადი პალუცინაციით; გახანგრძლივებული ეაზოსპაზმი, რომელმაც შესაძლოა განგრძნა კი გამოიწვიოს და საშეღოსნოს გლუვი კუნთის ძლიერი შეკუმშვა, რაც ორსულობის შემთხვევაში აბორტის მიზეზად გვევლინება. შუა საუკუნეებში ჭკუის რქით მოწამელას "წმინდა ანგონის ცეცხლს" უწოდებდნენ, რაც იმ წმინდანის სახელთან იყო დაკავშირებული, რომელიც ეაზოსპასტური იშემიით გამოწვეული მწველი ტკივილის დამამამებლად მოიაზრებოდა. მსგავს ეპიდემიებს სპორადულად დღემდე ხვდებით (იხ. ჭკუის რქით მოწამელა: არა მხოლოდ ანტიკური პერიოდის დაავადება), ამიტომ აუცილებელია საკვებად გამოყენებული ყველა მარცვლეულის შემოწმის კონტროლი. სოკო შესაძლოა საძოვარ ბალახზეც ეგიზარდოს, ამიტომ მრავალ რეგიონში ხშირია ბალახის მჭამელი ცხოველების მოწამელაც.

გარდა ზემოთ აღნიშნული ეფექტებისა, ჭკუის რქის ალკალოიდებს სხვადასხვა ეფექტებიც ახასიათებთ, განსაკუთრებით ცენტრალური და პერიფერული ნერვული სისტემის მხრივ. სტრუქტურული აქტივობის დეტალური ანალიზისა და შესაბამისი ნახევრადსინთეზური მოდიფიკაციის დახმარებით შესაძლებელი გახდა მრავალი ძლიერი, კლინიკურად ღირებული სამკურნალო საშუალებების შექმნა.

ჭკუის რქის ალკალოიდების ბაზისური ფარმაკოლოგია

ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

გეტრაციკლური ერგოლინის ბირთვის შემცველი ნაერთები ორი ძირითადი ოჯახის, ამინური და პეპტიდური ალკალოიდების, სახით არის წარმოდგენილი (ცხრილი 16-6). თერაპიულად და ტოქსიკოლოგიურად მნიშვნელოვან წამლებს ორივე ჯგუფში ვხვდებით.

ჭკუის რქის ალკალოიდები

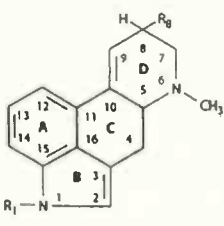
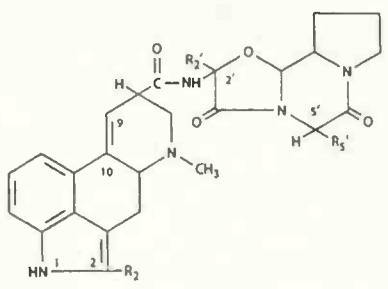
მარცვლეულის (განსაკუთრებით ჭკუის) მაინფიცირებული სოკო *Claviceps purpurea* წარმოქმნის ჭკუის რქის ალკალოიდებს, განსაკუთრებით მარცვლეულის სესტიან გარემოში ზრდის ან შენახვის პირობებში. მრავალი უნიკალური ჭკუის რქის ალკალოიდის გარდა *Claviceps purpurea* ბიოლოგიურად

ჭკუის რქის მოწამელა: არა მხოლოდ ანტიკური პერიოდის დაავადება

როგორც გვეჩვენებს იყო აღნიშნული, ერგოტიზმის, ანუ ჭკუის რქით დაბინძურებული მარცვლეულით მოწამელის ეპიდემიები ჯერ კიდევ შუა საუკუნეებში ხდებოდა სპორადულად. ადგილი წარმოსადგენია ის სოციალური ქაოსი, რომელსაც ადგილი ჰქონდა პოპულაციაში, (რომელსაც სჯეროდა ჯადოქრობის, დემონებით შეპყრობისა და ცოდვების გამო შეზუთებრივი დასჯის) მწველი ტკივილების, განგრძნის, პალუცინაციების, კრუნჩხვებისა და აბორტების ერთობლივი აფეთქების გამო. კულტურათა უმრავლესობაში დღესდღეობით ამგვარი რწმენა იშვიათია, თუმცა ერგოტიზმს დღესაც ვხვდებით. 1951 წელს, საფრანგეთის პატარა სოფელში Pont-Saint-Esprit-ში ერგოტიზმის აფეთქებას ჰქონდა ადგილი. ეს შემთხვევა ბრიტანულ

სამედიცინო ჟურნალში (*British Medical Journal, Gabbai et al, 1951*) აღწერილი, მოგვიანებით კი მხაგრულ ლიტერატურაშიც (Fuller, 1968) – დაბინძურებული ფქვილისაგან დამზადებული პურის მოხმარების შემდეგ რამოდენიმე ასეული ადამიანი იგანჯებოდა პალუცინაციით, კრუნჩხვითა და იშემიით, რამოდენიმე სიკვდილის შემთხვევა კი იქნა დაფიქსირებული. მსგავსი მოვლენები ახლაც ხდება, როდესაც სიღარიბის, შიმშილისა თუ არაკომპეტენტურობის გამო დაბინძურებული მარცვლეულის გამოყენებას აქვს ადგილი. სამწუხაროდ, მოწამელის მიზეზად ხშირად ჭკუის რქის ალკალოიდების ფარმაკეული პრეპარატებით თვითმკურნალობაც გვევლინება.

ცხრილი 16-6. ერგოლინის ძირითადი ნაწარმები (ჭევის რქის ალკალოიდები).

Amine alkaloids			Peptide alkaloids		
					
R ₁	R ₂		R ₁	R ₂	R ₃
6-Methylergoline	-H	-H	Ergotamine ¹	-H	-CH ₃
Lysergic acid	-H	-COOH			-CH ₂ -C ₆ H ₅
Lysergic acid diethylamide (LSD)	-H	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	α-Ergocryptine	-H	-CH(CH ₃) ₂
Ergonovine (ergometrine)	-H	-C(=O)-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ OH	Bromocriptine	-Br	-CH(CH ₃) ₂
Methysergide ²	-CH ₃	-C(=O)-NH-CH(CH ₃)-CH ₂ OH			

¹ლიმბროერგოტამინის არ აქვს მეტრე და მეტრე ნახშირბადებს შორის ორმაგი ბმა.

² მეთისერგიდი ამჟამად ამოღებულია სხარებიდან.

ჭევის რქის ალკალოიდების შეწოვა კუჭ-ნაწლავის გრაქიდან ეარიბელურია. ერგოტამინის ორალური ღომა, ინტრაბუსკულურიდან შედარებით, დაბალდებით ათჯერ უფრო მაღალია. ორალურად მიღებული წამლის შეწოვის სისქარე და სისლში კონცენტრაციის პეის განვითარების დრო უმჯობესდება კოფეინთან ერთად გამოყენებისას (იხ. ქვემოთ). ამისური ალკალოიდები შეიწოვებიან აგრეთვე სწორი ნაწლავის, პირის დრუსა და სასუნთქი გზების ღორწილიდან. კუნიებში ინექციის შემდგომი შეწოვა ნელია, მაგრამ საკმაოდ კარგი. ბრომოკრიპტინი და ამისური ნაწარმები კაბერგოლისი კარგად შეიწოვებიან კუჭ-ნაწლავის გრაქიდან.

ჭევის რქის ალკალოიდები ორგანიზმში აქტიურად მეტაბოლიზდებიან. ძირითადი მეტაბოლიტები A რგოლში პიდროქსილირდებიან, პეტიდური ალკალოიდების კი პეტიდური ნაშთიც მოდიფიცირდება.

ფარმაკოლინამიკა

მოქმედების მექანიზმი

ჭევის რქის ალკალოიდები მოქმედებენ რეცეპტორითა რამოლენიმე გიმე: ალფა-ადრენორეცეპტორებსა და სეროტონინული რეცეპტორების (განსაკუთრებით 5-HT_{1A}-სა და 5-HT_{1D}-ზე; ნაკლებად 5-HT_{1C}-ზე, 5-HT₂-ზე და 5-HT₃-ზე) მიმართ ისინი ავლენენ აგონისტურ, ნაწილობრივ აგონისტურ და ანტაგონისტურ დამოკიდებულებას; მათ ახასიათებთ აგრეთვე აგონისტური და ნაწილობრივ აგონისტური მოქმედება ცენტრალური ნერვული სისტემის ღოფამინურ რეცეპტორებზე (ცხრილი 16-7). უფრო მეტიც, ჭევის რქის ალკალოიდების ოჯახის ზოგიერთ

წევრი მაღალ აფინურობას ავლენს პრესინაფსური რეცეპტორების მიმართ. სხვები კი უფრო სელექციურად მოქმედებენ პოსტსინაფსურ რეცეპტორებზე. ჭევის რქის ალკალოიდები ძალზე ძლიერად ასტიმულირებენ საშეილოსნოს, რაც ალბათ 5-HT₂ რეცეპტორებზე აგონისტური, ან ნაწილობრივ აგონისტური ზეგავლენით არის განპირობებული. ოჯახის წევრებს შორის სტრუქტურული განსხვავებები აღინიშნება, რაც ამა თუ იმ რეცეპტორთან სპეციფიკური გიმის მიმართ მათი სელექციურობის განმსაზღვრელია.

უეჭვავი ორგანოთა სისტემაზე

ცენტრალური ნერვული სისტემა

ერგოტამინის გრადიციული აღწერიდან ჩანს, რომ ჭევის რქის ზოგიერთი ბუნებრივი ალკალოიდი ძლიერი პალუცისოგენია. ლიბერგინის მექანის დიეთილამიდი (LSD -; „მეკაე“) ჭევის რქის სინთეზური ნაერთია, რომლისაც ეს უფექტი ყველაზე მეტად ახასიათებს. პრეპარატი გამოიყენებოდა ლაბორატორიულად, როგორც პერიფერული 5-HT₂ რეცეპტორების ძლიერი ანტაგონისტი. დღესდღეობით არსებული მტკიცებულებების თანახმად, ლიბერგინის მექანის დიეთილამიდის ზეგავლენა ქვედა ცნის პრე- ან პოსტსინაფსურ 5-HT₂ რეცეპტორებზე მისი აგონისტური ზემოქმედებით არის განპირობებული. ინტენსიური კვლევების მოუხედავად, ცნს-ზე LSD-ს ძლიერ ზემოქმედებას კლინიკური გამოყენება ვერ მოხერხდა. პრეპარატის არასამედიცინო გამოყენება მცირდება. მაგრამ ჯერ კიდევ გავრცელებულია. მისი არასამედიცინო მხონით გამოყენება განხილულია თავში 32.

ცნს-ის ღოფამინური რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს

ცხრილი 16-7. ჭეაჲის რჲის ალკალიდების გეგაჲელენა ზოგიერთ სხეადასხეა რეეეპტორებზე.¹

ჭეაჲის რჲის ალკალიდი	ალჲუ- ადრენორეეეპტორი	დოჲუამინური რეეეპტორი	სეროტონინული რეეეპტორი (5- HT ₂)	საშეილოსნოს გლჲეჲი კუნთის სტამპლჲეჲია
ბრომოკრაჲინი	-	+++	-	0
ერგოლითინი	+	+	- (PA)	+++
ერგოტამინი	- - (PA)	0	+	+++
ლიმერგინის ჭეაჲის დოჲითილაჲიდი (LSD)	0	+++	- - ++ ცნს-ში	+
შეთისერგინი	+0	+0	- - - (PA)	+0

¹ აგონისტური ეფექტი ნაჩეეეებია ნიშნით +; ანტაგონისტური ნიშნით -; ეფექტის არარსებობა 0-ით. რეეეპტორის მიმართ შედარებითი აფინურობა გამოხატულია + ან - ნიშნების რაოდენობით. PA ნიშნაჲს ნაწილობრივ აგონისტს (შესაძლოა გამოაჲლისის როგორე აგონისტური, ასეეე ანტაგონისტური ეფექტი).

ასრულებენ ექსტრაჲირამიდიული მოტორული ფუნქციისა და ჰიპოფიზის მიერ პროლაქტინის სეკრეციის რეგულირებაში. ექსტრაჲირამიდიულ სისტემაზე პეპტიდური ერგოლინის, ბრომოკრაჲინის, მოქმედება განხილულია თავში 28. დღესდღეისობით არსებული ჭეაჲის რჲის ყველა ნაწარმიდან ბრომოკრაჲინი, კაბერგოლინი და პერგოლიდი ყველაზე მაღალ სელექტიურობას აჲლენენ ჰიპოფიზის დოჲამინური რეეეპტორების მიმართ. ისინი იწვევენ რეგულაჲიაში ჩართული დოჲამინური რეეეპტორების გააქტიეებას და ჰიპოფიზის უჯრედებიდან პროლაქტინის სეკრეციის დათრგუნვას (თაჲი 37). შესაგეჲის ადგილებთან შეკავშირებაში პრეპარაგები კონკურენციას უწევენ არა მარგო თჲით დოჲამინის, არამედ სხეა აგონისტგებაც, მაგ., ამომორფინს.

სისხლდარღჲეთა გლჲეჲი კუნთები

ჭეაჲის რჲის ალკალიდების გეგაჲელენა სისხლდარღჲეთა გლჲეჲი კუნთზე დამოკიდებულია პრეპარაგზე, ცხოველის სახეობასა და სისხლდარღჲის გიჲზე. ამიგომ მხოლოდ მცირე განზოგადებაა შესაძლებელი. ერგოტამინი და მისი მსგავსი ნაერთები იწვევენ ადამიანის უმრავლესი სისხლდარღჲის შეკუმშვას (სურათი 16-3). ამ ძლიერ და ხანგრძლივ რეაქციას ნაწილობრივად აინჰიბირებენ გიჲური ალჲუ-ადრენოლოკატორები. ერგოტამინი დაკავშირებულია აგრეთეეე აჲინეურინის მოქმედების გაუკუღმართებასთან¹ (იხ. თაჲი 10) და სხეა ალჲუ-აგონისტგებზე საპასუხო რეაქციების ბლოკადასთან. ეს ორმაგი ეფექტი პრეპარაგის ნაწილობრივი აგონისტური თჲისებით აიხსნება (იხ. ცხრილი 16-7). ერგოტამინი ძალიან ნელა დისოცირდება ალჲუ-ადრენორეეეპტორიდან, ამიგომ იგი იწვევს ძალზე ხანგრძლივ აგონისტურ და ანტაგონისტურ ეფექტებს. ალკალიდი თითქმის არ მოქმედებს ბეგა-ადრენორეეეპტორებზე.

ჭეაჲის რჲის ალკალიდებით განპირობებული ეამოკონსტრიქტია ძირითადად აიხსნება ალჲუ-ადრენორეეეპტორებზე მათი ნაწილობრივი აგონისტური შემოქმედებით, თუგა შესაძლოა ის ნაწილობრივ 5-HT რეეეპტორებზე მოქმედების შედეგსაც წარმოადგენდეს. ერგოტამინი, ერგოლითინი და მე-თისერგინი სისხლდარღჲეთა 5-HT₂ რეეეპტორების ნაწილობრივი აგონისტგებია. თაჲეაჲირეეეადად მიაჩნდათ, რომ ჭეაჲის რჲის ნაწარმების შაჲიკის ნაწინააღმდეგო მნიშვნელოვანი, სპეციფიკური მოქმედება სისხლდარღჲების სეროტონინულ რეეეპტორებთან თჲი დაკავშირებულია, მაგრამ თანამედროეე ჰიპოთეზების მსხედვით აქცენტი მათ პრესინაფსურ ნეირონულ 5-HT რეეეპტორებზე მოქმედებაზე კეთილება.

ერგოტამინისა და მსგავსი ნაერთების დოზის გადაჭარბე-

ბის შემთხვეეაში ძლიერ და ხანგრძლივ ეამოსაჲმს აქვს ადგილი (იხ. გოქსიკურობა, ქვემოთ), რომლის მოხსნა თითქმის შეუძლებელია ალჲუ-ადრენორეეეპტორებისა და სეროტონინული რეეეპტორების ბლოკატორებით, ან ორიეეს ერთად გამოყენებით.

ერგოტამინი ჭეაჲის რჲის გიჲური ალკალიდიარომელსაც ძლიერი ეამოკონსტრიქტული მოქმედების სპეკტრი ახასიათებს. ჭეაჲის რჲის ალკალიდების ჰიდროგენირებით მე-9 და მე-10 პოზიციებზე (ცხრილი 16-6) დიჲიდრო ნაწარმები მიიღება, რომლებსაც შემცირებული აქვთ სეროტონინული ნაწილობრივი აგონისტური თჲისება, მაგრამ ალჲუ-ადრენორეეეპტორების სელექტიურ უფრო ძლიერ ბლოკატორებს წარმოადგენენ.

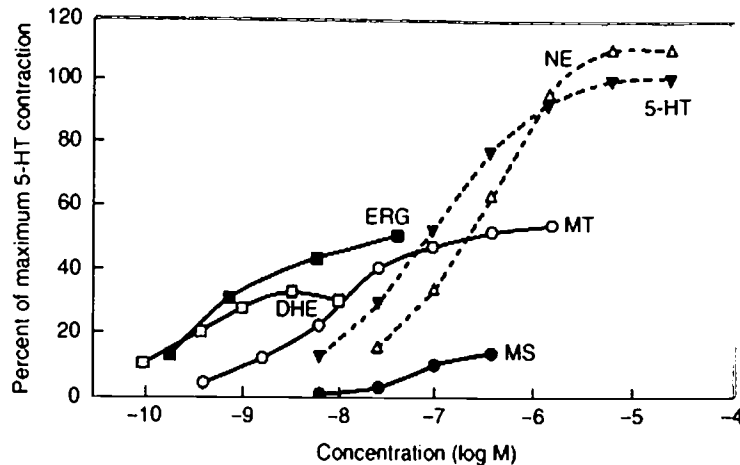
საშეილოსნოს გლჲეჲი კუნთი

სისხლდარღჲეთა გლჲეჲი კუნთის მსგავსად, ჭეაჲის რჲის ალკალიდები საშეილოსნოს გლჲეჲი კუნთზეეე აჲლენენ მასტამულირებელ შემოქმედებას, რომელიც ალჲუ-ადრენორეეეპტორებზე აგონისტური გეგაჲელენის, აგრეთეეე სეროტონინური თჲი სხეა ეფექტების ერთობლიობის შედეგია. საშეილოსნოს მგრძნობელობა ჭეაჲის რჲის ალკალიდების მიმართ ორსულობის ხანადაშეულობასთან ერთად მნიშვნელოვნად იმაგებს, საეარედოლ ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად ალჲუ-ადრენორეეეპტორების რაოდენობის გაზრდის გამო. ჭეაჲის რჲის ალკალიდების მიმართ საშეილოსნო განსაკუთრებით მგრძნობიარეა მშობიარობის პერიოდში, შედარებით ნაკლებად ორსულობის ადრეულ პერიოდში და კიდეე უფრო ნაკლებად ორსულობამდე.

ჭეაჲის რჲის ალკალიდების ძალიან დაბალი დოზები იწვევენ საშეილოსნოს რითმულ შეკუმშვასა და მოღუნებას, მაღალი კონცენტრაჲია კი ძლიერ და ხანგრძლივ შეკუმშვას განაპირობებს. ჭეაჲის რჲის ალკალიდებიდან საშეილოსნოს მიმართ ყველაზე მნიშვნელოვან სელექტიურობას ერგოლითინი აჲლენს, ამიგომ საშეილოსნო პრაქტიკაში იგი არსეეის პრეპარაგს წარმოადგენს.

სხეა გლჲეჲიკუნთოვანი ორგანოები

ჭეაჲის რჲის ალკალიდები უმრავლესი პაციენტის ბრონქებისა და საშარდე სისტემის გლჲეჲი კუნთებზე მცირე ან უმნიშვნელო ეფექტს აჲჲლავნებენ. მეორეს მხრივ, უმრავლესი პაციენტის კუჭ-ნაწლავის გრაჲეი საკმაოდ მგრძნობიარეა მათ მიმართ - მათი დაბალი დოზებით გამოყენების დროსაც კი შესაძლოა გამოჲლისდეს გულისრეეა, ლებინება და ფაღარათი. ეს ეფექტები ლებინების ცენტრზე და კუჭ-ნაწლავის გრაჲეის სეროტონინურ რეეეპტორებზე მოქმედებით არის განპირობებული.



სურათი 16-3.

ჭეხვის რქის ნაწარმების ეფექტები ადამიანის, ოპერაციის დროს ამოკვეთილ, ბაზილარული არტერიის იზოლირებულ სეგმენტებზე. ჭეხვის რქის ყველა ნაწარმი ნაწილობრივ ავინსტიკა და სრულ ავინსტიკებთან (ნორეპინეფრინი და სეროტონინი) შედარებით გაცილებით ძლიერნი არიან. (NE - ნორეპინეფრინი; 5-HT - სეროტონინი; ERG - ერგოტამინი; MT - მეთილერგოტამინი; DHE - დიჰიდროერგოტამინი; MS - მეთისერგიდი

ჭეხვის რქის ალკალოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია

კლინიკური გამოყენება

შეამოი

ჭეხვის რქის ალკალოიდები მაღალ-სპეციფიკურობას აქვს შაკიკის თანმხლები თავის ტკივილის მიმართ; არცერთ სხვა შემთხვევაში მათ არ ახასიათებთ ანალგეზიკური ეფექტი. კლინიკისგან და პაციენტთა უმრავლესობა ზემოთ განხილულ გრიფტამინურ მედიკამენტებს ანიჭებს უპირატესობას, თუმცა შეტყვის პროდრომულ პერიოდში ერგოტამინით გრადიუული მკურნალობა შესაძლოა საკმაოდ ეფექტური იყოს; მკურნალობის დაგვიანებასთან ერთად პრეპარატის ეფექტურობა მცირდება. ერგოტამინის გარტარატი ხელმისაწვდომია ორალური და ენისქვეშა გაბლუგების, რექტალური სანთილებისა და ინჰალატორის სახით. ჭეხვის რქის ალკალოიდის შეწოვის გასაუმჯობესებლად მას ხშირად აუღებენ კოფეინთან (ერგოტამინის გარტარატის ყოველ 1 მგ-ზე კოფეინის 100 მგ).

განმეორებითი მიღების შემთხვევაში (მაგ. შაკიკის ძლიერი შეტყვის დროს) ერგოტამინით გამოწვეული ვაზოკონსტრიქცია ხანგრძლივია და კუმულაციური, ამიტომ აუცილებელია პაციენტის გაფრთხილება იმის შესახებ, რომ დაუშვებელია ერთი შეტყვის დროს ორალური პრეპარატის 6 მგ-ზე მეტის მიღება. კეისრის მანძილზე მიღებულმა დოზამ კი არ უნდა გადააჭარბოს 10 მგ. ძალიან ძლიერი შეტყვისას დასაშვებია ერგოტამინის გარტარატის ინტრავენური ან ინტრამუსკულური ინექცია, დოზით 0.25 - 0.5 მგ. შაკიკის ძლიერი, მდგრადი შეტყვის კუპირებისათვის ზოგიერთი ექიმი უპირატესობას ანიჭებს დიჰიდროერგოტამინის (0.5 - 1 მგ) ინტრავენურ ინექციას. დიჰიდროერგოტამინის ინტრანაზალური მიღებაც შესაძლოა ეფექტური იყოს.

ჰიპერპროლაქტინემია

ჰიპოფიზის წინა წილის ჰორმონის, პროლაქტინის კონცენტრაციის მომატება შრატში დაკავშირებულია ჯირკვლის სეკრეგორულ სიმსივნეებთან, აგრეთვე ცენტრალური ლოფამისური რეცეპტორების ანტაგონისტების (განსაკუთრებით D₂ მაბლოკრებული ანტაგონისტური სამუქალებების) გამოყენებასთან. უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულირების გამო, ჰიპერპროლაქტინემიის დროს ქალებში აღვილი აქვს ამენორეა და უნაყოფობა, ორივე სქესის წარმომადგენლებში კი ვადატგორეა.

ბრომოკრიპტინი ეფექტურად აქვეითებს პროლაქტინის მომატებულ კონცენტრაციას, რომელიც ჰიპოფიზის სიმსივნეებით არის განპირობებული. ზოგჯერ იგი სიმსივნის ზომის შემცირებასაც კი იწვევს. ბრომოკრიპტინის ჩვეულოდოზაა 2.5 მგ ორჯერ ან სამჯერ დღეში. კაბერგოლინი ბრომოკრიპტინის მსგავსი, მაგრამ უფრო ძლიერია. ბრომოკრიპტინის იგივე დოზა გამოიყენება აგრეთვე ფიზიოლოგიური ლაქტაციის დასაბრუნებად, მაგრამ ამ მიზნით ბრომოკრიპტინისა და პერგოლილის გამოყენებისას გამოვლენილია მშობიარობის შემდგომი სერიოზული გოქსიკურობა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე, ამიტომ ამ წვენებით მათი გამოყენება საკამათოა (თავი 37).

მშობიარობის შემგზომი სისხლწენა

მშობიარობის პერიოდში სამედიკოსო ძალზე მგრძნობიარეა ჭეხვის რქის ალკალოიდების მასტიმულირებელი ზემოქმედების მიმართ, ამიტომ მათი სამუქალი ლოზებიც კი იწვევს სამედიკოსოს კენთების გახანგრძლივებულ და ძლიერ სპაზმურ რაც მშობიარობის ბუნებრივი აქტისათვის დამახასიათებელი არ არის. ამიტომ, ჭეხვის რქის ნაწარმების გამოყენება რეკომენდებულია მხოლოდ მშობიარობის შემდგომი მოციანება

სისხლდენის დროს. დაუშვებელია მათი გამოყენება მშობიარობამდე. მშობიარობის შემდგომი სისხლდენის კონტროლისათვის უმჯობესია ოქსიტოცინის გამოყენება, მაგრამ ამ პეპტიდური ნივთიერების უეფექტობის შემთხვევაში დასაშვებია ერგონოვინის მალეაგის 0.2 მგ-ის ინტრამუსკულური ინექციის სახით გამოყენება. ჭვავის რქის სხვა ნაწარმებთან შედარებით იგი ნაკლებად ტოქსიკურია. მისი უეფექტი 1-5 წუთში ვლინდება. ძლიერი სისხლდენის დროს ერგონოვინის მალეაგის შეყვანა ხდება პლაცენტის გამოძევების მომენტში ან დაუყოვნებლივ, მისი გამოძევების შემდეგ.

პარინანტული სტენოკარდიის დიაგნოსტიკა

ეარიანტული სტენოკარდიის სადიაგნოსტიკო კორონარული ანგიოგრაფიის დროს ინტრავენურად შეყვანილი ერგონოვინი იწვევს დაუყოვნებელ ვაზოკონსტრიქციას კორონარული არტერიის რეაქტიული სეგმენტის არსებობის შემთხვევაში.

სენილური სერეპრალური უპმარისობა

დიპიდრო-ალფა-ერგოკრიპტინისა და სამი მსგავსი სტრუქტურის მქონე დეჰიდროგენული პეპტიდური ალკალოიდების (ერგოლოიდ მემილატების) ნარევი დიპიდროერგოტოქსინი მრავალი წლის განმავლობაში იყო მოწოდებული სენილური ცვლილებების კორექციისათვის, ბოლო წლებში კი იგი ალკაიმერული დემენციის სამკურნალოდ არის რეკომენდებული. დიპიდროერგოტოქსინის მიერ მდგომარეობის მნიშვნელოვნად გაუმჯობესების შესახებ სანდო მტკიცებულება ხელმისაწვდომი არ არის.

ტოქსიკურობა და უკუჩვენებები

კუჭ-ნაწლავის გრაქტის მხრივ დარღვევები – ფაღარათი, გულისრევა და ღებინება ჭვავის რქის ნაწარმების ყველაზე ხშირი ტოქსიკური ეფექტებია, რაც მოგვმო გვინის ღებინების ცენტრისა და კუჭ-ნაწლავის სეროტონინური რეცეპტორების გააქტივებასთან არის დაკავშირებული. მკურნალობის დაწყებამდე შაკიკის შეტევას ხშირად თან სდევს მსგავსი სიმპტომები, ამიტომ ეს არასასურველი ეფექტები იშვიათად გლუდავენ ჭვავის რქის ალკალოიდების გამოყენებას.

უფრო საშიში ტოქსიკური ეფექტია გახანგრძლივებული ვაზოსპაზმი და იგი ერგოტამინისა და ერგონოვინის დოზის გადაჭარბებასთან არის დაკავშირებული. როგორც შემთხვევით აღინიშნული, სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის სტიმულირების ამ ნიშანსა შესაძლოა გამოიწვიოს განგრენა და საჭირო გახდეს კიდურის ამპუტაცია. აღწერილია აგრეთვე ნაწლავის ინფარქტის შემთხვევები, რომლებიც ნაწლავის რეპექციას საჭიროებენ. ჭვავის რქის ნაწარმებით განპირობებული პერიფერული ვაზოსპაზმი უმრავლესი ვაზოდილატატორების მიმართ მდგრადია, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა ეფექტური იყოს ნიტროპრუსიდის ან ნიტროგლიცერინის მაღალი დოზების ინფუზია.

მეთისერგიდით ქრონიკული მკურნალობა იწვევს რეგოპერიტონულ სივრცეში, პლევრის ღრუსა და გულის ენდოკარდიულ ქსოვილში შემავრთივები ქსოვილის პროლიფერაციას. ეს ცვლილებები თევების მანძილზე შეუმჩნეველად ვითარდება და ჰიდრონეფროზის (მარლსაწვეთების ობსტრუქციის გამო), ან გულის შუილის (გულის სარქველოვანი აპარატის დაზიანების გამო) სახით ვლინდება. ზოგიერთ შემთხვევაში სარქველების დეფორმაცია ქირურგიულ ჩარევასაც კი მოითხოვს. გემოთიქმულიდან გამომდინარე მეთისერგიდი ამოღებულ იქნა ხმარებიდან. მსგავსი ფიბროზული ცვლილებები წარსულში წონის დაკლების მიზნით მოწოდებული 5-HT რეცეპტორების ავონისკუბის (ფენფლურამინის, დესფენფლურამინის) ქრონიკულ გამოყენებასაც ახასიათებს.

ჭვავის რქის ალკალოიდების ტოქსიკურ სხვა ეფექტებს მიეკუთვნება ძილიანობა, იშვიათად, მეთისერგიდის შემთხვევაში კი ცნს-ის აგზნება და ჰალუცინაციები. ზოგჯერ მეთისერგიდი წამლების „არასამედიცინო მომხმარებლების“ მიერ LSD-ს ნაცვლად გამოყენება.

ჭვავის რქის ალკალოიდების გამოყენება უკუნაჩვენებია სისხლძარღვების ობსტრუქციული დაზიანებისა და კოლაგენოზების დროს.

არ არის ხელმისაწვდომი მტკიცებულებებზე დაუშვებელი მონაცემები იმის შესახებ, რომ შაკიკის შეტევის მოხახუნელად ერგოტამინის გამოყენება ორსულებისათვის საშიშია, თუმცა კლინიკისტია უმრავლესობა ჭვავის რქის ალკალოიდების ორსულებში გამოყენების წინააღმდეგა.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

აზელასტინი
ნაზალური სპრეი (ასტელინი): 137 მკ/1 შესხურება
თვალის (ოპტიკური): სსნარი, 0.5 მკ/მლ
ბრომფენირამინი (გენერიკი, ბროვექსი)
ორალური: გახანგრძლივებული მოქმედების ტაბლეტები 6, 12 მგ; სალექი ტაბლეტები 12 მგ;
სუსპენზია – 8, 12 მგ/5 მლ
ბუკლიზინი (ბუკლადინ-ს)
ორალური: ტაბლეტები 50 მგ
კარბინოქსამინი (პისტექსი, პედიტექსი)
ორალური: ტაბლეტები 4 მგ; გახანგრძლივებული მოქმედების ტაბლეტები 8 მგ; გახანგრძლივებული მოქმედების

ის კაუსულები 10 მგ; ოხევადი ფორმა 1.5, 4 მგ/5 მლ; ორალური სუსპენზია 3.6 მგ/5 მლ
ცეტირიზინი (ზორეკი)
ორალური: ტაბლეტები 5, 10 მგ; სალექი ტაბლეტები 5, 10 მგ; სიროფი 5 მგ/5 მლ
ქლორფენირამინი (გენერიკი, ქლორ-გრამეტონი)
ორალური: სალექი ტაბლეტები 2 მგ; ტაბლეტები 4 მგ; სიროფი 2 მგ/5 მლ;
ორალური გახანგრძლივებული მოქმედების: ტაბლეტები 8, 12, 16 მგ; კაუსულები 8, 12 მგ
ელმასტინი (გენერიკი, გავისტი)
ორალური: ტაბლეტები 1.34, 2.68 მგ; სიროფი 0.67 მგ/5 მლ
ციკლიზინი (მარეზინი)

ორალური: გაბლეტები 50 მგ
 ციპროჰეპტადინი (გენერიკი)
 ორალური: გაბლეტები 4 მგ; სიროფი 2 მგ / 5 მლ
 დესლორატადინი (კლარინეკსი)
 ორალური: რეგულარული ან სწრაფად დისინტეგრირებადი გაბლეტები 5 მგ; სიროფი 2.5 მგ/5 მლ
 დექსკლორფენიზამინი (გენერიკი)
 ორალური: გახანგრძლივებული მოქმედების გაბლეტები 4, 6 მგ; სიროფი 2 მგ/5 მლ
 დიმენჰიდრინატი** (დრამამინი, სხეები)
 ორალური: გაბლეტები 50 მგ; სალექი გაბლეტები 50 მგ; თხევადი ფორმა 12.5 მგ/5 მლ ; 12.5 მგ/4 მლ; 15.62 მგ/5 მლ
 პარენტერული: საინექციო IM ან IV – 50 მგ/მლ
 დიფენჰიდრამინი (გენერიკი, ბენადრილი)
 ორალური: სალექი გაბლეტები 12.5 მგ; გაბლეტები და კაფსულები 25, 50 მგ; ელექსირი ან სიროფი 12.5 მგ/5 მლ
 პარენტერული: საინექციო 50 მგ/მლ
 ემედასტინი (ემადინი)
 თეალის: ხსნარი 0.05%
 ემინასტინი (ელესტატი)
 თეალის: ხსნარი 0.05%
 ფექსოფენადინი (ალეგრა)
 ორალური: გაბლეტები 30, 60, 180 მგ; კაფსულები 60 მგ
 ჰიდროქსიზინი (გენერიკი, ვისგარილი)
 ორალური: გაბლეტები 10, 25, 50 მგ; კაფსულები 25, 50, 100 მგ; სიროფი 10 მგ/5 მლ; სუსპენზია 25 მგ/5 მლ
 პარენტერული: საინექციო 25, 50 მგ/მლ
 კეტოტიფენი (ზადიგორი)
 თეალის: ხსნარი 0.025%
 ლეეოკაბასტინი (ლივოსტინი)
 თეალის: ხსნარი 0.05%
 ლორატადინი (გენერიკი, კლარიტინი, გავისტი)
 ორალური: გაბლეტები 10 მგ; სწრაფად დისინტეგრირებადი გაბლეტები 10 მგ; სიროფი 1 მგ/მლ
 მეკლიზინი (გენერიკი, ანტიჟერტი)
 ორალური: გაბლეტები 12.5, 25, 50 მგ; კაფსულები 25 მგ; სალექი გაბლეტები 25 მგ
 ოლოპატადინი (პაგანოლი)
 თეალის: ხსნარი 0.1%
 ფენინდამინი (ნოლაპისტი)
 ორალური: გაბლეტები 25 მგ
 პრომეთაზინი (გენერიკი, ფენეგრანი)
 ორალური: გაბლეტები 25, 50 მგ; სიროფი 6.25 მგ/5 მლ
 პარენტერული: საინექციო 25, 50 მგ/მლ
 რექტული: სანიოლები 12.5, 25, 50 მგ
 ტრიპროლიდინი (ზიმინი)
 ორალური: სითხე 1.25 მგ/5 მლ

H₂ ბლოკატორები

იხ. თავი 63.

5-HT აგონისტები

ალმოტრიფტანი (აქსერტი)
 ორალური: გაბლეტები 6.25, 12.5 მგ
 ელვტრიფტანი (რელპაქსი)
 ორალური: გაბლეტები 24.2, 48.5 მგ (ექვივალენტური 20, 40 მგ ფუძის)
 ფროვადრიფტანი (ფროვია)
 ორალური: გაბლეტები 2.5 მგ
 ნარაგრიფტანი (ამერგე)
 ორალური: გაბლეტები 1, 2.5 მგ
 რიზატრიფტანი
 ორალური: გაბლეტები (მაქსალტი) 5, 10 მგ;
 ორალური დისინტეგრირებადი გაბლეტები (მაქსალტი-MLT) 5, 10 მგ
 სუმატრიფტანი (იმიგრექსი)
 ორალური: გაბლეტები 25, 50, 100 მგ
 ნაზალური: აეროზოლი 5, 20 მგ ერთეული დოზა
 პარენტერული: აგოსაინექციო ერთეული კანქე-მა ინექციისათვის 6 მგ/0.5 მლ
 ზოლმეტიფტანი (ზომიტი)
 ორალური: გაბლეტები 2.5, 5 მგ
 ნაზალური: 5 მგ

5-HT ანტაგონისტები

იხ. თავი 63.

მელატონინის რემეპტორის აგონისტები

რამელტონი (როზარემი)
 პერორალური: 8 მგ გაბლეტები

ჰეპატის რქის ალკალოიდები

დიჰიდროერგოტამინი
 ნაზალური (მიგრანალი): აეროზოლი 4 მგ/მლ
 პარენტერული (D.H.E. 45): საინექციო 1 მგ/მლ
 ერგონოვინი (ერგოტრატი)
 პარენტერული: საინექციო 0.2 მგ/მლ
 ორალური: გაბლეტები 0.2 მგ
 ერგოტამინის კომბინირებული პრეპარატები (გენ-ერიკი, კაფერგოტი)
 ორალური: გაბლეტები – 1 მგ ერგოტამინი/100 მგ კოფეინი
 რექტული: სანიოლები – 2 მგ ერგოტამინი/100 მგ კოფეინი
 ერგოტამინის გარტარატი (ერგოტამარი)
 ენისქემა: გაბლეტები 2 მგ
 მეთილერგონოვინი (მეიურგინი)
 ორალური: გაბლეტები 2 მგ ;
 პარენტერული: საინექციო 0.2 მგ/მლ

*ზოგიერთი სხვა ანტიჰისტამინურები ხელმისაწვდომია მხოლოდ კომბინირებული პროდუქტების სახით, მაგ., ფენილუფრინთან ერთად.

**დიმენჰიდრინატი არის დიფენჰიდრამინის ქლორო-თეოფილისის მარილი.

REFERENCES

HISTAMINE

- Bakker RA: Histamine H₃-receptor isoforms. *Inflamm Res* 2004;53:509. [PMID: 15597144]
- Barnes PJ: Histamine and serotonin. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:329. [PMID: 11603947]
- Izzo AA et al: The role of histamine H₁, H₂, and H₃ receptors on enteric ascending synaptic transmission in the guinea pig ileum. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:952. [PMID: 9864278]
- Leurs R et al: Therapeutic potential of histamine H₃-receptor agonists and antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:177. [PMID: 9652190]
- Lieberman P: Anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2006;90:77. [PMID: 16310525]
- Schneider E et al: Trends in histamine research: New functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol* 2002;23:255. [PMID: 12102747]
- Shin N et al: Molecular modeling and site-specific mutagenesis of the histamine-binding site of the histamine H₄ receptor. *Mol Pharmacol* 2002;62:38. [PMID: 12065753]
- Simons FE: Advances in H₁-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203. [PMID: 15548781]
- Takahashi K et al: Targeted disruption of H3 receptors results in changes in brain histamine tone leading to an obese phenotype. *J Clin Invest* 2002;110:1791. [PMID: 12488429]

SEROTONIN

- Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112. [PMID: 15784664]
- Durham PL, Russo AF: New insights into the molecular actions of serotonergic antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2002;94:77. [PMID: 12191595]
- Egermayer P: Epidemics of vascular toxicity and pulmonary hypertension: What can be learned? *J Intern Med* 2000;247:11. [PMID: 10672126]
- Michel K et al: Subpopulations of gastric myenteric neurons are differentially activated via distinct serotonin receptors: Pro-

- jection, neurochemical coding, and functional implications. *J Neurosci* 1997;17:8009. [PMID: 9315919]
- Raymond JR et al: Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Therap* 2001;92:179. [PMID: 11916537]

ERGOT ALKALOIDS: HISTORICAL

- Fuller JG: *The Day of St. Anthony's Fire*. Macmillan, 1968; Signet, 1969.
- Gabbai Dr, Lisbonne Dr, Pourquier Dr: Ergot poisoning at Pont St. Esprit. *Br Med J* 1951;Sept. 15:650.

ERGOT ALKALOIDS: PHARMACOLOGY

- DeGroot ANJA et al: Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. *Drugs* 1998;56:523.
- Dierckx RA et al: Intraarterial sodium nitroprusside infusion in the treatment of severe ergotism. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:542. [PMID: 3802106]
- Dildy GA: Postpartum hemorrhage: New management options. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:330. [PMID: 12048393]
- Lake AE, Saper JR: Chronic headache. New advances in treatment strategies. *Neurology* 2002;59:S8
- Mantegani S, Brambilla E, Varasi M: Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Farmacol* 1999;54:288. [PMID: 10418123]
- Porter JK, Thompson FN Jr: Effects of fescue toxicosis on reproduction in livestock. *J Animal Sci* 1992;70:1594. [PMID: 1526927]
- Snow V et al: Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840. [PMID: 12435222]

უჯრედების უმრავლესობა უჯრედშორისი ურთიერთქმედებისათვის პეპტიდებს იყენებს. როგორც მე-6 და 21-ე თავებშია აღნიშნული, ისინი დიდ როლს ასრულებენ ავტონომურ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემებში. რიგ პეპტიდებს სისხლძარღვებსა და სხვა გლუვ კუნთებზე მნიშვნელოვანი უშუალო გეგაქლეფა ახასიათებთ. ამ პეპტიდებს ეკუთვნის ვაზოკონსტრიქტორები (ანგიოტენზინი II, ვაზოპრესინი, ენდოთელინები, ნეიროპეპტიდი Y და უროტენზინი) და ვაზოდილატატორები (ბრადიკინინი და მასთან დაკავშირებული კინინები. ნაგრიურებული პეპტიდები, ენდოგენური ინტესტინური პეპტიდი, სუბსტანცია P, ნეიროტენზინი, კალციტონინის გენთან ასოცირებული პეპტიდი და ადრენომედულინი). ამ თავში დეტალურად განხილული პეპტიდების გემოქმედება გლუვ კუნთებზე.

■ ანგიოტენზინი

ანგიოტენზინის ბიოსინთეზი

ანგიოტენზინი II-ის სინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზა წარმოადგენს 17-1 სურათზე. ამ პროცესის საკენძო საფეხურებია: რენინის მიერ ანგიოტენზინოგენიდან ანგიოტენზინ I-ის ფერმენტული გამოცალკეება, მაკონვერტირებადი ფერმენტის მიერ ანგიოტენზინ I-ის გარდაქმნა ანგიოტენზინ II-ად და რამოლენ-ისე პეპტიდაზის მიერ ანგიოტენზინ II-ის ლეგრაღერება.

რენინი და მისი სეკრეციის მაკონტროლებელი ფაქტორები

რენინი ასპარტულ პროტეაზაა, რომელიც სპეციფიკურად აკატალიზებს ანგიოტენზინოგენიდან ლეკაპეპტილ ანგიოტენზინ I-ის ჰიდროლიზური გამონთავისუფლების პროცესს. რენინი პრეპრო-პროტენინის სახით სინთეზირდება. თავდაპირველად იგი არააქტიურ პროტენინად გარდაიქმნება, ხოლო შემდეგ კი - აქტიურ რენინად, რომელიც 340 ამინო მჟავასგან შემდგარ გლიკოპროტეინს წარმოადგენს.

ციტოკლაიში არსებული რენინი თირკმლებში წარმოიქმნება. რენინის მსგავსი აქტიუბის მქონე ფერმენტები სხვა ქსოვილებშიცაა წარმოდგენილი, კერძოდ სისხლძარღვებში, საშვილოსნოში, სანერწყვე ჯირკვლევსა და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში, თუმცა ამ ფერმენტების ფიზიოლოგიური როლი დადგენილი არ არის. თირკმლებში რენინი ნეფრონის იუქსტაგლომერულ აპარატში სინთეზირდება და ინახება. რენინის სინთეზი, ლეკონირება და განთავისუფლება ძირითადად სპეცილიზებულ უჯრედებში ხდება, რომლებიც იუქსტაგლომერულური უჯრედების სახელით არიან ცნობილნი. იუქსტაგლომ-

ერულური აპარატის სისხლძარღვოვანი კომპონენტთან ძალზე მჭიდროდაა დაკავშირებული ნეფრონის სპეციფიკური სეგმენტი - მკერივი ლაქა (macula densa). იუქსტაგლომერულური აპარატის სისხლძარღვოვანი და შილაკოვანი კომპონენტები, მათ შორის იუქსტაგლომერულური უჯრედებიც, ისერეირდებიან ნორარენერგული ნეირონებით.

რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის აქტიუბა თირკმლების მიერ რენინის წარმოქმნის სინქარეზეა დამოკიდებული. იუქსტაგლომერულური აპარატის აგზნებისთანავე აღდგენილი აქვს აქტიური რენინის გამონთავისუფლება. პროტენინის წარმოქმნა მუდმივად მიმდინარეობს და, უცნობი მიზეზების გამო, მისი მოციროკლური კონცენტრაცია, აქტიურ რენინთან შედარებით, შესაძლოა მნიშვნელოვნად მაღალი იყოს. აქტიური რენინის სეკრეციას აკონტროლებს მთელი რიგი ფაქტორებისა. მათ შორის თირკმელების სისხლძარღვოვანი რეცეპტორები, მკერივი ლაქა (macula densa), სიმპათიკური ნერვული სისტემა და ანგიოტენზინი II.

თირკმელების სისხლძარღვოვანი რეცეპტორი

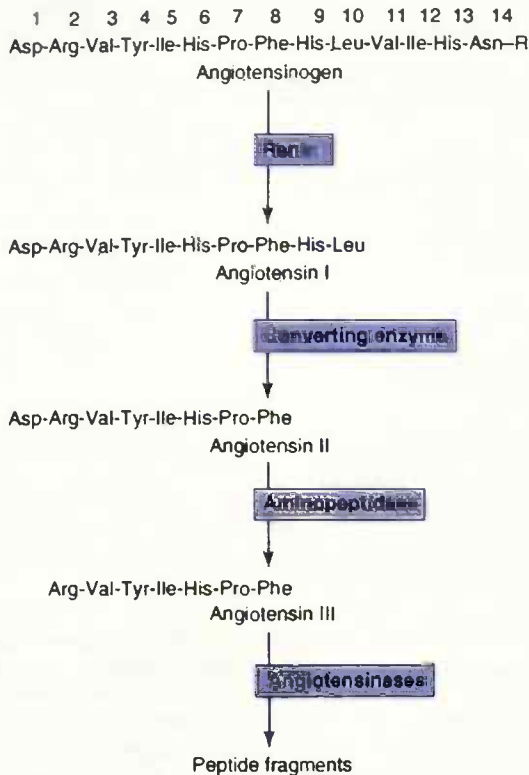
თირკმელების სისხლძარღვოვანი რეცეპტორის ფუნქციონირება მისი დაჭიმვის ხარისხზეა დამოკიდებული - დაჭიმვის შემცირების შემთხვევაში იგი იწვევს რენინის წარმოქმნის გაძლიერებას და პირიქით. საფარადლოდ, რეცეპტორი აფერესტულ არტერიოლაშია ლოკალიზებული, შესაძლოა იუქსტაგლომერულურ უჯრედებში. დაჭიმულობის ცვლილებით ინდუცირებული რენინის განთავისუფლება იუქსტაგლომერულურ უჯრედებში Ca^{2+} კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული.

მკერივი ლაქა (Macula Densa)

მკერივი ლაქა შეიცავს განსხვავებული გიპის რეცეპტორს, რომელიც მგრძნობიარეა დისტალურ შილაკში ნატრიუმის ან ქლორიდის მიწოდების მიმართ. კერძოდ დისტალურ შილაკში ნატრიუმის ან ქლორიდის მიწოდების შემცირება იწვევს რენინის გამონთავისუფლების სტიმულირებას და პირიქით. მკერივი ლაქისა და იუქსტაგლომერულურ უჯრედებს შორის სიგნალის შესაძლო გადამცემებია აღნოზინი, პროსტაგლანდინები და აზოტის ოქსიდი.

სიმპათიკური ნერვული სისტემა

თირკმელების მაინერვირებული ნერვების აქტიუბის მასტიმულირებული ფაქტორები ზრდიან რენინის სეკრეციას, ხოლო თირკმელების დენერვაცია კი რენინის სეკრეციის დაორგვნებს განაპირობებს. ნორეპინეფრინი აძლიერებს რენინის სეკრეციას იუქსტაგლომერულურ უჯრედებზე უშუალო გემოქმედების შედეგად. ადამიანებში ამ ეფექტზე ბუტაპადრენორეცეპტორები არიან პასუხისმგებელნი.



სურათი 17-1

რენინ-ანგიოტენზინური სისტემის ქიმიზმი. ნაჩვენებია ალამინის ანგიოტენზინოგენის ამინო გერმინალის ამინმეაუური თანმიმდევრობა. ცილის დანარჩენი მოლეკულა აღნიშნულია R-ით. ანგიოტენზინური პეპტიდების წარმოქმნისა და შეგაბოლიზმის დამატებითი საფეხურები იხილეთ გვერდში.

თირკმელების სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან ლოკალურად გამონთავისუფლებული ნორეპინეფრინის მსგავსი მოქმედების მექანიზმი შეიძლება ჰქონდეთ სისხლში მოცირკულირე ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის, თუმცა არსებული მტკიცებულებების მიხედვით, მოცირკულირე კატექოლამინებზე რენინის სეკრეტორული პასუხის უმთავრესი კომპონენტი ექსტრარენული ბეჭადრენორეცეპტორებია.

ანგიოტენზინი

იუქსტაგლომერულ უჯრედებზე პეპტიდ ანგიოტენზინ II-ის უშუალოდ გემოქმედება იწვევს რენინის სეკრეციის ლაირგუნებას. ეს პროცესი რენინის სეკრეციის მაკონგროლებელი მოკლე-მარყუევანი უკუკავშირის მექანიზმის საფუძველს წარმოადგენს. უკუკავშირის მექანიზმში რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის მაინიბირებული საშუალებებით ჩარევა (იხ. ქვემოთ) იწვევს რენინის სეკრეციის გაძლიერებას.

რენინის გამონთავისუფლებაზე ზარბაქოლო-ბიური გემოქმედება

მრავალი ზარბაქოლოგური ნივთიერება იწვევს რენინის გამონთავისუფლების ცვლილებებს: ებოლილაგატორები (პილ-რალბინი, მინოქსიდილი, ნიტროპრუსიდი), ბეჭადრენორეცეპტორების აგონისტები (იზოპროტერენოლი), ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტები, ფოსფოდიესტერაზის ინჰიბიტორები

(თეოფილინი, მილრინონი, როლი პრამი), შარდმდენების უმრავლესობა და საანესთეზიო საშუალებები აძლიერებენ რენინის გამონთავისუფლებას, რაც შესაძლოა გემოთ აღწერილ მაკონგროლებელ მექანიზმებთანაც იყოს დაკავშირებული. წაშლუბი, რომლებიც აინიბირებენ რენინის გამონთავისუფლებას განხილულია ქვემოთ, კერძოდ იმ ნაწილში, რომელშიც რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ლაირგუნებას ეძღვნება.

ანგიოტენზინოგენი

ანგიოტენზინოგენი მოცირკულირე ცილოვანი სუბსტრატია. რენინის გემოქმედებით მისგან ანგიოტენზინ I თავისუფლდება. ანგიოტენზინოგენი ლეიქლში სინთეზირდება. ალამინის ანგიოტენზინოგენი გლიკოპროტეინია, რომლის მოლეკულური წონა დაახლოებით 57,000-ია. მისი მოლეკულის ამინო გერმინალის 14 ამინომეტიკა მოცეკულია სურათზე 17-1. ალამინებში მოცირკულირე ანგიოტენზინოგენის კონცენტრაცია რენინ-ანგიოტენზინოგენის რეაქციის K_m -ზე დაბალია, ამიტომ იგი ანგიოტენზინის წარმოქმნის სიქარის მნიშვნელოვანი დეგერმინანტია.

კორტიკოსტეროიდების, ესტროგენების, ზარისებრი ჯირკელის პორმონებისა და ანგიოტენზინ II-ის გეგაულების შედეგად იზრდება ანგიოტენზინოგენის წარმოქმნის სიქარე. იგი მაღალია აგრეთვე ორსულობის პერიოდში და ქალებში, რომლებიც იყენებენ ესტროგენების შემცველ ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებებს. პლაზმაში მოცირკულირე ანგიოტენზინოგენის მაღალი კონცენტრაცია საეარაულოდ, პიერგენზიის განვითარების მნიშვნელოვანი ფაქტორია.

ანგიოტენზინ I

ანგიოტენზინ I შეიცავს იმ პეპტიდურ თანმიმდევრობას, რომელიც აუცილებელია რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის სრული ფუნქციონირებისათვის, თუმცა, მიუხედავად ამისა, მას ბიოლოგიური აქტიუობა თითქმის არ ახასიათებს. იგი მაკონვერტირებული ფერმენტის გეგაულებით ანგიოტენზინ II-ად გარდაიქმნება (იხ. სურათი 17-1). ანგიოტენზინ I-ზე შესაძლოა იმოქმედოს აგრეთვე პლაზმის ან ქსოვილოვანმა ამინოპეპტიდაზებმა, რის შედეგადაც [des-Asp¹] ანგიოტენზინ I წარმოქმნება, რომელიც მაკონვერტირებული ფერმენტის გეგაულებით [des-Asp¹] ანგიოტენზინ II-ად (ცნობილია, როგორც ანგიოტენზინ III) გარდაიქმნება.

მაკონვერტირებული ფერმენტი (ACE, პეპტიდილი დიპეპტიდაზა, კინინაზა II)

მაკონვერტირებული ფერმენტი დიპეპტიდილ კარბოქსიპეპტიდაზაა, რომელიც პეპტიდების კარბოქსილური გერმინალიდან დიპეპტიდების გამოცალკევებას აკატალიზებს. მისი ექველამე მნიშვნელოვანი სუბსტრატებია ანგიოტენზინ I (რომელსაც ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნის) და ბრადიკინინი (რომელსაც ინაქტივირდება; იხ. ქვემოთ). იგი შლის აგრეთვე ენკეფალინებსა და სუბსტანცია P-ს, თუმცა ამ ფუნქციების ფიზიოლოგიური როლი დადგენილი არ არის. პენულტიმატ პროპილის ნარჩენი აინიბირებს მაკონვერტირებული ფერმენტის მოქმედებას, რადგან იგი ხელს უშლის ანგიოტენზინ II-ის მაკონვერტირებული ფერმენტით განპირობებულ პილროლიზს. მაკონვერტირებული ფერმენტი ორგანიზმში ზაროთოდაა გავრცელებული. უმრავლეს ქსოვილში იგი სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედების სანათურისკენ მიმართულ ზედაპირზეა ლოკალიზებული, რის გამოც მჭიდრო კონტაქტშია ცირკულაციასთან.

ახლახან აღმოჩენილი იქნა მაკონვერტირებული ფერმენტის პომოლოგი, რომელიც ანგიოტენზინ მაკონვერტირებული ფერმენტი 2-ის (ACE2) სახელით არის ცნობილი. იგი უხედააა იირკ

მელების, გულისა და სათესლე ჯირკვლების სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებში. მაკონვერტირებული ფერმენტისგან განსხვავებით, ACE2-ს მხოლოდ ერთი აქტიური ცენტრი აქვს და მოქმედებს არა როგორც დიპეპტიდ კარბოქსიპეპტიდაზა, არამედ როგორც კარბოქსიპეპტიდაზა. იგი ანგიოტენზინ I-ისა და ანგიოტენზინ II-ის C-ტერმინალს მხოლოდ ერთ ამინო მჟავას აცილებს, რის შედეგადაც წარმოქმნის ანგიოტენზინ (1-9)-ს, რომლის ფუნქციაც უცნობია, და ანგიოტენზინ (1-7)-ს, რომელსაც ეაზოლიდაცეპური თვისება ახასიათებს, რის გამოც ასუტებს ანგიოტენზინ II-ის ეაზოკონსტრიქტორულ აქტივობას. მაკონვერტირებული ფერმენტისგან განსხვავებით, ACE2 არ მონაწილეობს ბრადიკინინის ჰიდროლიზში, აგრეთვე მასზე არ ახდენენ გეგავლენას მაკონვერტირებული ფერმენტის ინჰიბიტორები (იხ. ქვემოთ). ამრიგად, ეს ფერმენტი მაკონვერტირებულ ფერმენტებზე უფრო მეტად ანგიოტენზინაზებს მიეკუთვნება. (ძალზე საინტერესოა უკანასკნელი აღმოჩენა იმის შესახებ, რომ ACE2 კორონავირუსების ფუნქციური რეცეპტორია, მათ შორის მძიმე მიმდინარეობის მწვევე რესპირატორული სინდრომის გამომწვევი ვირუსისაც).

ანგიოტენზინაზა

ანგიოტენზინ II-ის ნახევარდაშლის პერიოდი 15-60 წამია. ცირკულირებიდან მის სწრაფ მოშორებაში მრავალი სხვადასხვა პეპტიდაზა მონაწილეობს, რომლებიც კრებსითი სახელით, ანგიოტენზინაზების სახელით არიან ცნობილი. უმრავლეს სისხლძარღვთან კალაიოგში გულის პერიოდში ანგიოტენზინ II მეტაბოლიზმს ექვემდებარება (მნიშვნელოვანი გამონაკლისია ფილგეი). ანგიოტენზინ II-ის მეტაბოლიტების უმრავლესობას არ ახასიათებს ბიოლოგიური აქტივობა, თუმცა, ამინოპეპტიდაზას მოქმედების საწყისი პროდუქტი—[des-Asp¹] ანგიოტენზინ II, გარკვეულწილად ბიოლოგიური აქტივობის მატარებელია.

ანგიოტენზინ II-ის ეფექტები

ანგიოტენზინ II მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენს სისხლძარღვების გლუვ კუნთზე, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქზე, თირკმელებზე, გულსა და თავის ტვინზე. ამ ეფექტების გამო რენინ-ანგიოტენზინის სისტემა ქეაქოზიდის როლს ასრულებს წყალ-მარილოვანი ბალანსისა და არტერიული წნევის რეგულირებაში. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის გაღაჭრებულმა აქტივობამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერტენზია და წყალ-მარილოვანი ჰომეოსტაზის დარღვევით განპირობებული დაავადებები.

არტერიული წნევა

ანგიოტენზინ II ძალიან ძლიერი პრესორული ნივთიერებაა — მთავარი საფუძვლის მისხლეით, იგი ნორეპინეფრინზე 40-ჯერ უფრო ძლიერია. ანგიოტენზინ II-ის ვენაში შეყვანისას პრესორული ეფექტი მყისიერად ვითარდება (10-15 წამი) და, ინფუზიის შემთხვევაში, ხანგრძლივად ნარჩუნდება. პრესორული რეაქციის ძირითადი კომპონენტს სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის (უპირატესად არტერიოლების) პირდაპირი შეკუმშვა წარმოადგენს. თუმცა, არტერიული წნევის გაზრდაში გარკვეულ დამატებითი როლს ასრულებს აგრეთვე ანგიოტენზინ II-ის გეგავლენა თავის ტვინსა და ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე. ზოგადად, ანგიოტენზინის საპასუხო პრესორულ რეაქციას თან ახლავს (ან არ ახლავს) სუსტად გამოხატული რეფლექსური ბრადიკარდია, რაც პეპტიდის თავის ტვინზე მოქმედების შედეგია, ვინაიდან მისი გეგავლენით ხდება გულის შეკუმშვითი სისძირის ბარორეცეპტორული რეფლექსური კონტროლის „გაღართვა“ უფრო მაღალ არტერიულ წნევაზე.

ანგიოტენზინ II ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე ახდენს გეგავლენას, კერძოდ იგი ასტიმულირებს ავტონომურ განგლიებს,

ზრდის ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის გამონთავისუფლებას თირკმელზედა ჯირკვლიდან და, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, აღრეზერვულ ნერვულ დაბოლოებებზე გეგავლენის შედეგად, ხელს უწყობს სიმპათიკურ გადაცემას. ეს უკანასკნელი გულისხმობს როგორც ნორეპინეფრინის გამონთავისუფლების გაზრდას, ასევე მისი უკუმიტაცების დათრგუნვას. ანგიოტენზინ II-ს ახასიათებს აგრეთვე პირდაპირი გეგავლენა გულზე, რაც იწვევს უმნიშვნელო დადებით ინოტროპულ ეფექტს.

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი

ანგიოტენზინ II უშუალოდ მოქმედებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ზორგლოვან ზონაზე და აძლიერებს ალდოსტერონის ბიოსინთეზს. მაღალ კონცენტრაციებში ანგიოტენზინ II გლუკოკორტიკოიდების სინთეზსაც ასტიმულირებს.

თირკმელები

ანგიოტენზინ II იწვევს თირკმელების სისხლძარღვების შევიწროებას, პროქსიმალურ მილაკებში ზრდის ნაგრიუმის რეაბსორბციას და თრგუნავს რენინის სეკრეციას.

ცენტრალური ნერვული სისტემა

ანგიოტენზინ II-ის გეგავლენას ცნს-ზე არტერიულ წნევაზე ცენტრალური ეფექტების გარდა ახასიათებს აგრეთვე წყვერების გაძლიერება (დიფსიგენური ეფექტი), ეაზოპრესინისა და აღრეზოკორტიკოტროპული (ACTH) ჰორმონის გამონთავისუფლებას გაზრდა. მისი ამ ეფექტების ფიზიოლოგიური როლი უცნობია.

უჯრედის ზრდა

სისხლძარღვების და გულის კუნთის უჯრედების მიმართ ანგიოტენზინ II აელენს ჰიგოგენურ მოქმედებას, ამიტომ შესაძლოა იგი მონაწილეობდეს გულისა და სისხლძარღვების ჰიპერტროფიის განვითარებაში. სისხლძარღვების ენდოთელიუმზე მას მრავალი მნიშვნელოვანი ეფექტი ახასიათებს. სარწმუნო მტკიცებულებების მიხედვით, ანგიოტენზინმა კონვერტირებული ფერმენტის (ACE) ინჰიბიტორები, აგრეთვე ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ანტაგონისტები (იხ. ქვემოთ) იწვევენ მთიკარდების ინფარქტის შემდგომი მორფოლოგიკული ცვლილებების (რემოდელირება) შეწყვეტას ან ითავიდან აცილებს, რითაც ხელს უწყობენ გულის უკმარისობის პრევენციას.

ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორები და მოქმედების მექანიზმები

ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორები ორგანიზმში უხვადია გავრცელებული. პეპტიდური ჰორმონების რეცეპტორების მსგავსად, ისინი სამიზნე უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე არიან ლოკალიზებული, რაც ანგიოტენზინ II-ის მრავალფეროვანი სხვადასხვა მოქმედების სწრაფ განვითარებას უწყობს ხელს.

ანტაგონისტების მიმართ განსხვავებული აფინურობისა და სულეპიდური ჯგუფების შენაწივრებული ნივთიერებების მიმართ განსხვავებული მგრძნობილობის მიხედვით, იდენტიფიცირებულია ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ორი ძირითადი ტიპი — AT₁ და AT₂. AT₁ რეცეპტორები ძალიან აფინურიბით ხასიათდებიან ლოზარტანისა და PD 123177-ის მიმართ (არაპეტიდური ექსპერიმენტული ანტაგონისტები). მაშინ როდესაც AT₂ რეცეპტორებს ახასიათებთ მაღალი აფინურობა PD 123177-ის და დაბალი ლოზარტანის მიმართ. რეცეპტორების

ორივე ქვეყნის თანაბარი აფინურობით უკავშირდებიან ანგიოტენზინ II და სარალაზმინი (იხ. ქვემოთ). სხვადასხვა ქსოვილში რეცეპტორები განსხვავებული თანაფარდობით არიან წარმოდგენილი: AT_1 რეცეპტორები უფრო ჭარბად გვხვდება სისხლძარღვების გლუვ კუნთში.

ანგიოტენზინ II-ის ცნობილი ფუნქციების უმრავლესობა G_{ij} ცილისთან შეკავშირებული AT_1 რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. სისხლძარღვების გლუვ კუნთში ანგიოტენზინ II-ის დაკავშირება AT_1 -ის რეცეპტორთან იწვევს ფოსფოლიპაზა C-ს გააქტივებასა და ინოზიტოლ ტრიფოსფატის და დიაცილგლიცეროლის წარმოქმნას (იხ. თავი 2). წამების განსაზღვრაში განვითარებული ეს მოვლენები გლუვი კუნთის შეკუმშვას იწვევენ.

ანგიოტენზინ II-ით განპირობებული გულისა და სისხლძარღვების უჯრედების ზრდის სტიმულაციაში სხვა მექანიზმები არიან ჩართული, საეარაულოდ, რეცეპტორული და არა რეცეპტორული ითროზინ კინაზები, როგორცაა ჯანუსის ითროზინ კინაზა – Jak2 (Janus Tyrosine kinase) და სპეციფიური გენების გრანსკრიფციის გაზრდა (იხ. თავი 2).

AT_2 რეცეპტორებს AT_1 რეცეპტორების მსგავსი სტრუქტურა და ანგიოტენზინ II-ის მიმართ მსგავსი აფინურობა ახასიათებს. თუმცა, მათგან განსხვავებით, AT_2 რეცეპტორების აგზნება იწვევს სისხლძარღვების გაფართოვებას, რაც აბათილებს AT_1 რეცეპტორებით განპირობებულ ვაზოკონსტრიქციას. AT_2 რეცეპტორები დამოკიდებული აგზნებით განვითარებული ვაზოდილატაცია აზოგის ოქსიდზე და მთავარი ნივთიერება (NO-დამოკიდებული) და საეარაულოდ, შესაძლოა მოიცავდეს ბრადიკინინის რეცეპტორის (B_2)–NO–cGMP-ის გზას.

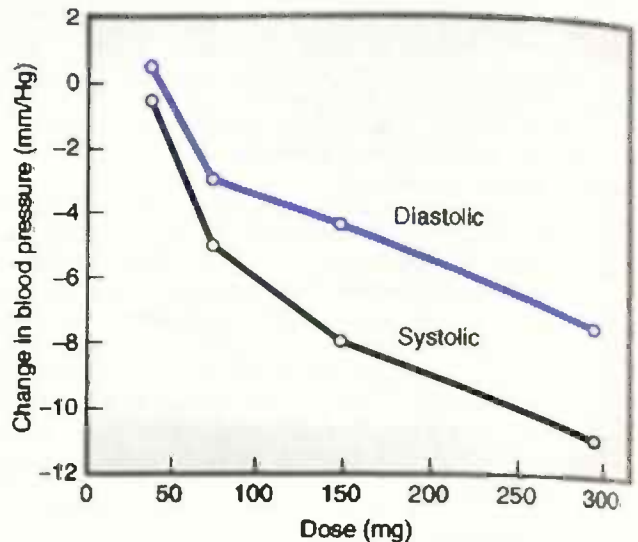
ჩანასახის განვითარების პერიოდში AT_2 რეცეპტორები უხვადაა წარმოდგენილი ყველა ქსოვილში, მაგრამ მორბილებში მათი გავრცელების სიხშირე იკლებს და დიდი რაოდენობით ისინი გვხვდება მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვლის გვიანოვან შრეში, რემორულქცულ ქსოვილებში, სისხლძარღვების ენდოთელიუმსა და თავის გვინის გარკვეულ ნაწილებში. მოვიერთი პათოლოგიური მდგომარეობის დროს (მაგ., გულის უკმარისობისა და მიოკარდიუმის ინფარქტი) აღვნიშნავთ AT_2 რეცეპტორების აფრეგულაციას. საეარაულოდ, AT_2 რეცეპტორების ფუნქცია ჩანასახის ქსოვილების განვითარება, ზრდისა და პროლიფერაციის დათრგუნვა, უჯრედების დიფერენციაცია, აპოპოზი და ვაზოდილატაცია.

რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის დათრგუნვა

ანგიოტენზინ II-ის სინთეზისა და მისი მოქმედების დათრგუნვით მრავალი პრეპარატი აღდგენილია ხელმისაწვდომი. ისინი იწვევენ რენინის სეკრეციის, რენინის ფერმენტული მოქმედების, ანგიოტენზინ I-ის ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნის ან ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების დათრგუნვას.

რენინის სეკრეციის დათრგუნვითი საშუალებები

სიმპათიკურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი ზოგიერთი საშუალება იწვევს რენინის სეკრეციის დათრგუნვას, მაგ., კლონიდინი და პროპრანოლოლი. კლონიდინი აჩქარებს რენინის სეკრეციას, რადგან იგი ცენტრალური მექანიზმით აქვეითებს თირკმელების სიმპათიკურ აქტივობას; შესაძლოა მას ახასიათებდეს ინტარენული პირდაპირი მეტაბოლიზმი. პროპრანოლოლი და სხვა ბეტა ბლოკატორები იწვევენ რენინის სეკრეციის ნერვულ კონტროლში მონაწილე თირკმელშია და თირკმელგარე მ-ადრენორეცეპტორების დათრგუნვას.



სურათი 17-2

რენინის ინჰიბიტორის ალისკირენის ეფექტი ესენციური პიპერტინით დაავადებული პაციენტის არტერიულ წნევაზე.

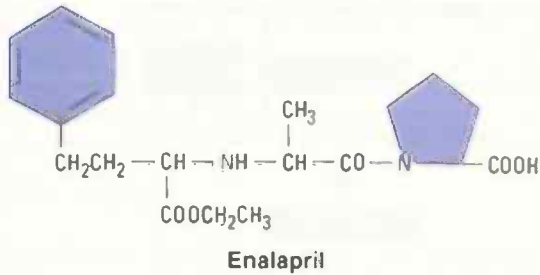
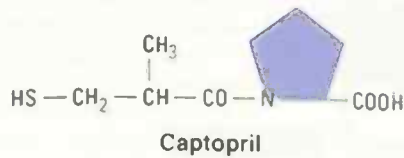
რენინის ინჰიბიტორები

რენინის მაინჰიბიტორები საშუალებები უკვე მრავალი წელია რაც ხელმისაწვდომია, მაგრამ მათი კლინიკური გამოყენება შეზღუდულია დაბალი ძალისა და ბიომედიკალური, აგრეთვე ხანმოკლე ეფექტის გამო. თუმცა, უკანასკნელ პერიოდში შემუშავებულია არაპეპტიდური ბუნების, დაბალი მოლეკულური წონის მქონე ორალურად აქტიური რენინის ინჰიბიტორების ახალი ჯგუფი.

მათ შორის საუკეთესოა ალისკირენი. ჯანმრთელ პირებში იგი იწვევს პლაზმაში რენინის აქტივობის, ანგიოტენზინ I-ისა და II-ის, აგრეთვე ალდოსტერონის კონცენტრაციების ღმრთადამოკიდებულ დაქვეითებას; ესენციური პიპერტინით დაავადებულ პაციენტებში ალისკირენი თრგუნავს პლაზმაში არსებული რენინის აქტივობას და, ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ანგაგონისტების მსგავსად, იწვევს არტერიული წნევის ღმრთადამოკიდებულ დაქვეითებას (იხ. სურათი 17-2). ალისკირენის უსაფრთხოება და ამგანობა ანგიოტენზინოგენის სინთეზისა და პლაცენტის შედარებით მიღებული მონაცემების მსგავსაა. ამრიგად, რენინის ინჰიბიტორები პიპერტინით დაავადებულ პაციენტებში სხვა დაავადებებს, აგრეთვე თირკმელების პათოლოგიის სამკურნალო პერსპექტიულ საშუალებებად ითვლებიან.

ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები

ამჟამად, უარყოფითი გამოყენება ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის აქტიურ ცენტრზე მოქმედი, ორალურად აქტიური მინიშნელოვანი ფარმაცოლოგიური ჯგუფი – ანგიოტენზინი



სურათი 17-3

ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის ორალურად აქტიური ორი ინჰიბიტორი. ენალაპრილი, ეთილის ეთერული პროწამბალი, რომელიც ორგანიზმში ჰიდროლიზს განიცდის.

ნის გარდაქმნელი ფერმენტის (ACE) ინჰიბიტორები. კაპტოპრილი და ენალაპრილი მრავალი ძლიერი და ხელმისაწვდომი ACE ინჰიბიტორების პროტოტიპებია (იხ. სურათი 17-3). ეს პრეპარატები ერთმანეთისაგან სტრუქტურითა და ფარმაკოკინეტიკური თვისებებით განსხვავდებიან, თუმცა კლინიკური გამოყენებისას შესაძლებელია მათი ურთიერთსაჩვენებლობა. ACE ინჰიბიტორები აქვეითებენ სისხლძარღვების სისტემურ რეზისტენტობას გულის შეკუმშვითა სისხლის გაზრდის გარეშე, გარდა ამისა ისინი ხელს უწყობენ ნატიურულ, როგორც მე-13 და მე-11 თავებში აღწერილი, ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები არგინინული ჰიპერტენზიის სამკურნალო ეფექტური საშუალებებია; გარდა ამისა, ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ამცირებენ ავადობისა და ლეტალობის სისხრეს გულის უკმარისობითა და მარცხენა პარკუჭის პოსტინფარქტული დისფუნქციით დაავადებულ პაციენტებში, აგრეთვე ახლებს დაბეჭდური ნეფროპათიის პროგრესირებას.

ანგიოტენზინ II-ის ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნის ლათრგუნეასთან ერთად, ACE ინჰიბიტორები სხვა ნაერთების ლეტალიზაციასაც უშლიან ხელს, მაგ., ბრადიკინინის. სუბსტანცია P-სი და ენკეფალინების. საეარაულოდ, ACE ინჰიბიტორების ჰიპოტენზიური ეფექტის (იხ. სურათი 11-5) და ჰიპოტენზიური მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტის (მაგ., ხედა და ანგიოედემა) მიზეზად ბრადიკინინის მეტაბოლიზმზე მათი ლათრგუნეული მოქმედება გველიანება.

ბოლო მტკიცებულებების მიხედვით, ACE ინჰიბიტორების მოციურთი სასურველი ეფექტები, ანგიოტენზინ II-ისა და ბრადიკინინის ღონის ცელილებთან ერთად, შესაძლოა ACE-ის განსხვავებული სიგნალური კასკადის გააქტივებითაც არის განპირობებული.

ანგიოტენზინური რეცეპტორების ანტაგონისტები

ანგიოტენზინ II-ის მრავალი ძლიერი პეპტიდური ანტაგონისტებია შექმნილი. რომელთა შორის ყველაზე ცნობილია ნაწილობრივი აგონისტი სარალაზინი. ჰიპერტენზიულ პაციენტ-

ტებში სარალაზინი აქვეითებს არტერიულ წნევას, თუმცა მოციურ-კულური ანგიოტენზინ II-ის ღონის მექანიზმის შემთხვევაში, მან შესაძლოა პრესორული ეფექტი გამოიწვიოს. სარალაზინი ინტრავენურად გამოიყენება. ამიგომ იგი მხოლოდ რენინ-დამოკიდებული ჰიპერტენზიისა და სხვა ჰიპერტენზიებით მიმდინარე მღვთარეობების გამოკლევის მიზნით გამოიყენება.

გაცილებით მაღალია ინტერესი ანგიოტენზინ II-ის არაპეტიდური ანტაგონისტების მიმართ. AT₁ რეცეპტორების ორალურად აქტიური, ძლიერ და ხელეცეცური ანტაგონისტების წარმოადგენენ ლოსარტანი (იხ. სურათი 17-4), ვალსარტანი, ეპროსარტანი, ირბესარტანი, ოლმესარტანი და ტელმესარტანი. ამ პრეპარატების ანტიჰიპერტენზიული ეფექტურობა ACE ინჰიბიტორების მსგავსია, თუმცა ისინი ნაკლებად იწვევენ ხედას. ACE ინჰიბიტორების მსგავსად, ანგიოტენზინ II-ის არაპეტიდური ანტაგონისტები ახლებენ დიაბეტური ნეფროპათიის პროგრესირებას. ანტაგონისტები ეფექტური არიან გულის უკმარისობის დროსაც, ამიგომ ისინი ალტერნატიულ საშუალებებს წარმოადგენენ ACE ინჰიბიტორების ცუდი ამტანობის შემთხვევაში. ACE ინჰიბიტორების მსგავსად, ისინი კარგი ამტანობით ხასიათდებიან. თუმცა დაუშვებელია მათი გამოყენება ორსულებსა და თირკმელების არადიაბეტური დაავადებების დროს.

ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ანტაგონისტები ხელეცეცური არიან AT₁ რეცეპტორის მიმართ. რადგან მათი ხანგრძლივად გამოყენება შესაძლოა მოჰყვეს რენინის სეკრეციის დისინიბიტიცა და მოციურული ანგიოტენზინ II-ის ღონის მომატება, ამიგომ არსებობს იმის შესაძლებლობაც, რომ AT₂ რეცეპტორების სტიმულაციასაც ჰქონდეს ადგილი. ეს მნიშვნელოვანია იმ კუთხით, რომ AT₂ რეცეპტორების გააქტივება იწვევს სისხლძარღვების გაფართოებასა და სხვა სასურველი ეფექტებს. AT₂ რეცეპტორის ისეთი ანტაგონისტი, როგორიცაა PD 123177 ჯერ-ჯერობით მხოლოდ კლევეზისთვის არის ხელმისაწვდომი, ამიგომ იგი კლინიკურად არ გამოიყენება.

AT₁ რეცეპტორების ანტაგონისტების კლინიკური სარგებლობა ACE ინჰიბიტორების მსგავსია და არ არსებობს რაიმე მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ერთი ჯგუფს მკიორესთან შედარებით გამოხატული უპირატესობა გააჩნია. ACE ინჰიბიტორებით და ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებით კომბინირებულ მკურნალობას მთელი რიგი პოტენციური სარგებელი აქვს, რისი კლევეც ამქამად მიმდინარეობს.



სურათი: 17.4

ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობიარე AT₁ რეცეპტორის ანტაგონისტის სტრუქტურა.

კინინები

კინინების ბიოგენეზი

კინინები სისხლძარღვების ძლიერი გამაფართოებელი პეპტიდებია. ისინი წარმოიქმნება კინინოგენებზე (ცილოვან სუბსტრატებზე) ისეთი ფერმენტების ზემოქმედებით, როგორიცაა კალიკრეინები ან კინინოგენაზები. კალიკრეინ-კინინური სისტემას რენინ-ანგიოტენზინური სისტემის მსგავსი რამოდენიმე მახასიათებელი გააჩნია.

კალიკრეინები

კალიკრეინებს ვხვდებით პლაზმასა და ზოგიერთ ქსოვილებში, მაგ., თირკმელებში, პანკრეასში, ნაწლავებში, აგრეთვე სანერწყვე და საოფლე ჯირკვლებში. პლაზმის პრეკალიკრეინის გააქტივებას კალიკრეინად ხელს უწყობს გრიფისინი, პავემანის ფაქტორი და შესაძლოა თავად კალიკრეინიც. ზოგადად, ქსოვილოვანი და პლაზმის კალიკრეინების ბიოქიმიური მახასიათებლები ერთმანეთისაგან განსვავდებიან. კალიკრეინებს შეუძლიათ პროტეინების აქტიურ რენინად გარდაქმნა, თუმცა ამ მოქმედების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა დადგენილი არ არის.

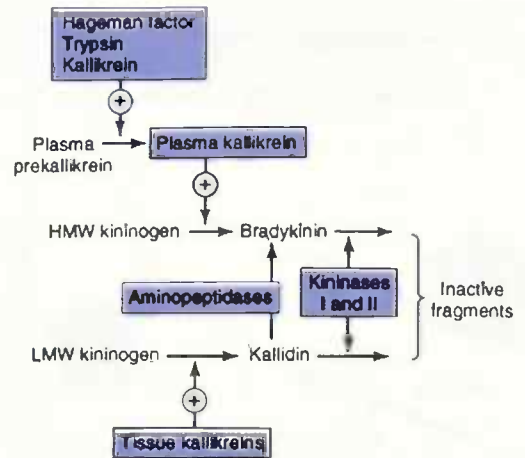
კინინოგენები

კინინოგენები კინინების პრეკურსორებია და ისინი კალიკრეინების სუბსტრატებს წარმოადგენენ. მათ ვხვდებით პლაზმაში, ლიმფასა და უჯრედმორის სითხეში. ცნობილია, რომ პლაზმაში ვხვდებით ორი სახის კინინოგენს: (LMW კინინოგენი) და მაღალი (HMW კინინოგენი) მოლეკულური წონის მქონე ფორმებს. პლაზმის გოტალური კინინოგენის დაახლოებით 15-20% მაღალი (HMW კინინოგენი) მოლეკულური წონისაა. სავარაუდოდ, დაბალი მოლეკულური წონის (LMW) კინინოგენი კვეთს კაპილარულ კედელს და ქსოვილოვანი კალიკრეინების სუბსტრატი ხდება, მაშინ როდესაც HMW კინინოგენი მხოლოდ სისხლში გვხვდება და იგი პლაზმის კალიკრეინის სუბსტრატის როლს ასრულებს.

პლაზმასა და ქსოვილებში კინინების წარმოქმნა

17-5 სურათზე ნაჩვენებია კინინების წარმოქმნისა და მეტაბოლიზმის გზები. ძუძუმწოვრებში იდენტიფიცირებულია სამი კინინი: ბრადიკინინი, ლიზინილბრადიკინინი (აგრეთვე კალიდინის სახელით ცნობილი) და მეთიონილბრადიკინინი. თითოეული მათგანი თავის სტრუქტურაში შეიცავს ბრადიკინინის.

კინინოგენებისგან თითოეული კინინი განსვავებული ფერმენტების ზემოქმედების შედეგად წარმოიქმნება: ბრადიკინინი – პლაზმის კალიკრეინის შემეცობით, ლიზინილბრადიკინინი – ქსოვილოვანი კალიკრეინის, ხოლო მეთიონილბრადიკინინი კი პეფსინისა და პეფსინის მსგავსი ფერმენტების ზემოქმედებით. პლაზმასა და შარდში სამი სახის კინინია აღმოჩენილი, თუმცა კინინებიდან პლაზმაში უმეტესწილად ბრადიკინინს ვხვდებით, შარდში კი ლიზინილბრადიკინინს.



სურათი: 17-5

კალიკრეინი – კინინური სისტემა. კინინაზა II პეპტიდილი დიპეპტიდაზის (მაკონვერტირებული ფერმენტის) იდენტურია.

კინინების მოქმედება

გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე გეგავლენა

კინინები იწვევენ ზოგიერთი სისხლძარღვოვანი კალაპოტის მნიშვნელოვან დილატაციას, მათ შორის გულის, თირკმელების, ნაწლავების, ჩონჩხის კუნთებისა და ლეიძლის. მოლარობის მიხედვით, ვაზოდილატაციური ეფექტის მხრივ კინინები მისტიმინზე 10-ჯერ უფრო ძლიერები არიან. სისხლძარღვების დილატაცია შეიძლება განპირობებული იყოს არტერიოლების გლუვ კუნთზე კინინების უშუალო დამთრუნავი ზემოქმედებით, ან ამოტის ოქსიდისა თუ ვაზოდილატაციური პროსტაგლანდინების, PGE_2 -ისა და PGI_2 -ის, გამონთავისუფლებით. ამის საპირისპიროდ, კინინებს ვენების მიმართ მნიშვნელოვანი კონსტრიქციული თვისება ახასიათებთ, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს ვენების გლუვ კუნთებზე მათი უშუალო მისტიმულირებული მოქმედებით ან ვაზოკონსტრიქციული პროსტაგლანდინების, მაგ., $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ის, გამონთავისუფლებით. კინინები იწვევენ აგრეთვე უმეტესი ეისცერული ორგანოების გლუვი კუნთის შეკუმშვას.

ვენაში შეყვანისას კინინები იწვევენ არტერიული წნევის მყისიერ, თუმცა ხანმოკლე დაქვეითებას, რაც არტერიოლებზე მათი გამაფართოებელი ზემოქმედებით არის განპირობებული. პეპტიდის ინტრავენური ინფუზია მდგრად და ხანგრძლივ პიპოგენზიას ვერ განაპირობებს და ამ ეფექტის მდგრადი მხოლოდ ინფუზიის სიჩქარის პროგრესულად მაგების შემთხვევაში არის შესაძლებელი. კინინების პიპოგენზიური ეფექტის სწრაფი შექცევადობა გულის შეკუმშვითა სისხლის, მიოკარდიუმის კუმშვადობისა და წუთმოცულობის რეფლექსური გაზრდით არის განპირობებული. ზოგ სახეობაში ბრადიკინინი იწვევს არტერიული წნევის ორფობიან ცვლილებას – სპაზმის პიპოგენზიას, რომელსაც თან სდევს არტერიული წნევის პრეინფუზიულ მაჩვენებლებზე უფრო მეტად გაზრდა. არტერიული წნევის მომაგება შესაძლოა სიმპათიკური ნერვული სისტემის რეფლექსური გააქტივებითაც იყოს განპირობებული, თუმცა გარკვეული გარემოებების დროს, თირკმელზედა ჯირკვლის გეინოვან მრეხა და სიმპათიკურ განგლიებზე უშუალო ზემოქმედების შედეგად, ბრადიკინინი იწვევს კატეპოლამინების გამონთავისუფლებას, აგრეთვე სიმპათიკური განგლიების გააქტივებას. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ბრადიკინინის უშუალოდ შეყვ-

ნა იწვევს არტერიული წნევის გაზრდას, თუმცა ეფექტის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ნათელი არ არის, რადგან კინინები ვერ კეეიენ პეპტიდ-ენკეფალურ ბარიერს. კინინებს არ ახასიათებთ თანმიმდევრული ეფექტი სიმპათიკურ და პარასიმპათიკურ ნერვულ დაბოლოებებზე.

კინინებით განპირობებული არტერიოლების დილატაცია გრძის სისხლის ღინებებსა და წნევის კაპილარულ კალაბოგში, რაც ხელს უწყობს სითხის გაღებებს სისხლიდან ქსოვილებში. ამ ეფექტს გარკვეულწილად ხელს უწყობს ენდოთელუმი უჯრედების შეკუმშვისა და უჯრედმორისი სივრცეების გაფართოების შედეგად გაზრდილი კაპილარული განვლადობა. აგრეთვე მუორადად ენების შევიწროებით განპირობებული ენური წნევის გაზრდა. ამ ცვლილებების გამო წყალი და მასში გახსნილი ნივთიერებები სისხლიდან უჯრედგარე სითხეში გადადიან, იზრდება ლიმფური ნაკადი, ამიგომ შესაძლოა განვითარდეს შეშუპება.

ენდოკრინულ და ეგზოკრინულ ჯირკვლებზე გეგავლენა

როგორც გემოთ იყო აღნიშნული, პრეკალიკრინები და კალიკრინები გვხვდება ზოგიერთ ჯირკვალში. მათ შორის პანკრეასში თირკმელებში, ნაწლავებში, აგრეთვე სანერწყვე და საოფლე ჯირკვლებში. ისინი შესაძლოა გამოთავისუფლდნენ ამ ჯირკვლების სეკრეტულ სითხეში. ამ ქსოვილებში ფერმენტების ფუნქცია უცნობია. შეიძლება ფერმენტები (ან აქტიური კინინები) ორგანოებიდან სისხლში დიფუნდირდნენ და სისხლის მიმოქცევაზე ლოკალური მოდულატორების სახით იმოქმედონ. კინინებს გლეკუ კუნთზე გამოსაგული ეფექტები ახასიათებთ, ამიგომ შესაძლოა ისინი მონაწილეობენ სანერწყვე ჯირკვლებისა და პანკრეასის მილაკების გონუსისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოგორიის რეგულაციაში. კინინები გეგავლენას ასდენენ აგრეთვე წყლის, ელექტროლიტების, გლეკოზისა და ამინომჟავების გრანსეპითელურ გრანსპორტზე. ამიგომ შესაძლოა ისინი მონაწილეობას იღებენ თირკმელისა და ნაწლავებში ამ ნივთიერებების გრანსპორტირების რეგულირებაში. და ბოლოს, შესაძლოა კალიკრინები გარკვეულ როლს ასრულებენ მრავალი სხვადასხვა პროპორმონის, მათ შორის პროინსულინისა და პრორენინის, ფიზიოლოგიურ გააქტივებაში.

როლი ანთებით პროცესებში

კინინები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ანთებით პროცესებში. კალიკრინებმა და კინინებმა შესაძლოა გამოიწვიონ სიწიილე, გემპერატურის აღვლობრივი მაგება, შესიება და ტკივილი; კინინების პროდუქცია იზრდება სხვადასხვა მშემოთ განვითარებული ანთებითი დაზიანების უბნებში.

მოქმედება სენსორულ ნერვებზე

კინინები არიან ძლიერი ტკივილის გამომწვევი ნივთიერებები. განსაკუთრებით აღვლობრივად დაგანისას, ან ინტრალერმულად შეყვანისას, რის მიზეზიდაც კინისა და ვისცერული ორგანოების ნოცეფალური აფერენტული დაბოლოებების აგზნება გვევლინება.

კინინური რეცეპტორები და მოქმედების მექანიზმები

კინინების ბიოლოგიური მოქმედება ხამიზნე ქსოვილის ზელაბირზე ლოკალიზებული რეცეპტორებით არის განპირობებული. აგონისტის სიძლიერის თანმიმდევრობის მიხედვით იდენ-

ტიფიცირებულია კინინური რეცეპტორის ორი ტიპი – B_1 და B_2 . (საუზრადლეზოა, რომ B აქ ბრადიკინინის აღმნიშვნელია და არა ბეგა ადრენორეცეპტორის). B_2 რეცეპტორული ყველა სისტემის მშაროთ ყველაზე მეგად აუზნურია ბრადიკინინი, შემდეგ ლიზ-ბრადიკინინი და მეთ-ლიზ-ბრადიკინინი. გამონაკლისს წარმოადგენს ის B_2 რეცეპტორები, რომლებიც ვენების გლევი კუნთების შეკუმშვის შეღიაგორებია; საეარაულოდ ისინი ყველაზე მეგად მგრძნობიარენი არიან ლიზ-ბრადიკინინის მიმართ. უკანასკნელი მონაცემების მიხედვით არსევენ B_2 რეცეპტორის ორ ქვეტიპს – B_{2A} და B_{2B} .

საეარაულოდ, B_2 რეცეპტორები ტუტუწოფრების ორგანიზმში ძალზედ მწირედ არის წარმოდგენილი და მათი მხოლოდ რამოდენიმე ფუნქციური როლია ცნობილი. მოფუნქციონირე B_1 რეცეპტორ-ლეფიცეგურ „ნოკაგირებულ“ ოაგებებზე ჩაგარებული კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ საეარაულოდ, ეს რეცეპტორები მონაწილეობენ ანთებით პროცესებში და კინინებით განპირობებული ისეთი ხანგრძლივი ეფექტების განვითარებაში, როგორიცაა კოლაგენის სინთეზი და უჯრედების გაოფა. B_1 რეცეპტორებისგან განსხვავებით, B_2 რეცეპტორები ტუტუწოფრების ორგანიზმში ფართოდ არიან წარმოდგენილი და მრავალფეროვან ბიოლოგიურ ეფექტებთან არიან დაკე-შირებული. B_2 რეცეპტორები G ცილასათან შეწყვილებული რეცეპტორების რისეს განსეუიენებთან და, შესაბამისად, აგონისტთან დაკეშირებისას მრავალი სასიგნალო გადაცემის ისინიგორად გვევლინებიან, მათ შორის კალციუმის მობილიზაციის, ქლორის გრანსპორტის, ამოგის ოქსიდის წარმოქმნისა და ფოსფოლიპაზა C -ს, ფოსფოლიპაზა A_2 -სა და აღენილილ ციკლაზის გააქტივების.

კინინების მეტაბოლიზმი

არასეეიფიკური ეგზოპეტიდაზების, ან ენდოპეტიდაზების მიერ კინინები სწრაფად მეტაბოლიზდებიან (ნახეარდამ-ლის პერიოდი < 15 წამი). ამ ფერმენტებს ხშირად კინინაზებსაც უწოდებენ. კარგად არის შესწავლილი პლაზმის ორი კინინაზა: კინინაზა I საეარაულოდ, ლეიძში სინთეზირდება. იგი კარბოქსი პეპტიდაზია, რომელიც კარბოქსილური გერმინალის არგინინის ნაშის გამოანთავისუფლებს; პლაზმისა და სისხლძარღვების ენდოთელუმიში კინინაზა II-ია წარმოდგენილი. იგი გემოთ განხილული ანგიოტენზინის მაკონვერტირებელი ფერმენტის იდენტურია (ACE, პეპტიდალი დიპეტიდაზა). კინინაზა II იწვევს კინინების ინაქტივაციას კარბოქსილური გერმინალის დიპეტიდის ფენილალანინ-არგინინის გახლეჩით. ანგიოტენზინ I-ის მსგავსად, ფილგეების სისხლძარღვიდან კალაპოტში ერთჯერადად გავლისას ბრადიკინინი თითქმის მილიანად პიდროლიზდება.

კალიკრინ-კინინურ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები

კალიკრინ-კინინურ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ხელმისაწვდომობის მიხედვად, დღესდღეობით, მათი ფართო კლინიკური გამოყენება შეზღუდულია. ანთების საწინააღმდეგო და ტკივილგამაყუჩებელი საეარაულო შალაღი თერაპიული პოტენციის გამო, მრავალი მცდელობა იყო კინინური რეცეპტორების ანტაგონისტების შექმნისა და განვითარების. ამჟამად მიმდინარეობს როგორც B_1 , ასევე B_2 რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტების კვლევა. B_1 რეცეპტორების ანტაგონისტები პეპტიდებია. მათ რიცხვს ეკუთვნის [Leu¹-des Arg⁷] ბრადიკინინი და ლის [Leu¹-des Arg⁷] ბრადიკინინი. ამჟამად, B_2 რეცეპტორების არაპეპტიდური პუნების ანტაგონისტები

ნატრიურული კეპტიდების ბიოლოგიური მოქმედება ხორციელდება სამხსენ უჯრედების გულამირზე ლოკალიზებული მაღალ-აფინური რეცეპტორების მეშვეობით. იდენტიფიცირ-

გებულია სამი გიპის რეცეპტორი – ANP_A , ANP_B , და ANP_C . ANP_A რეცეპტორი შედგება 120 kDa ცილისგან და მისი მთავარი ლიგანდებია ANP და BNP. ANP_B რეცეპტორი სტრუქტურულად ANP_A რეცეპტორის მსგავსია, თუმცა მის ძირითად ლიგანდს CNP წარმოადგენს. ANP_A და ANP_B რეცეპტორები (მაგრამ არა ANP_C რეცეპტორები) გუბინილატიკულაზასთან არიან შეწყვილებულნი.

ცირკულაციაში ნაგრიურებულ პეპტიდებს ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებთ. ნეიგრალური ენდოპეპტიდაზა NEP 24.11.-ის მიერ ისინი თირკმელებში, ღვიძლსა და ფილგეებში მეტაბოლიზდებიან. ენდოპეპტიდაზას ინჰიბიტორების შემთხვევაში ადგილი აქვს ცირკულაციაში ნაგრიურებული პეპტიდების მომატებას, რის შედეგადაც იზრდება როგორც ნაგრიურები, ასევე ღირეუმი. ცირკულაციიდან პეპტიდების მოცილება ხორციელდება აგრეთვე სისხლძარღვების ენდოთელეუმში ლოკალიზებულ ANP_C რეცეპტორებთან შეკავშირებითაც. ეს რეცეპტორები საბივე ნაგრიურებულ პეპტიდს თანაბარი აფინურობით უკავშირდებიან. რეცეპტორი და მასთან შეკავშირებული პეპტიდი უჯრედის შიგნით გადაადგილდება – პეპტიდი ფერმენტულად ღვერადირდება, ხოლო რეცეპტორი კი კელაე უჯრედის გედაპირზე ბრუნდება.

გულის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ნეზირიგიდის სახით BNP-ის შეყვანა (იხ. თავი 13) ზრდის ნაგრიუმის ექსკრეციას და აუმჯობესებს ჰემოდინამიკას. პეპტიდი ინტრავენურად, უწყვეტი ინფუზიის სახით უნდა იქნას ორგანიზმში შეყვანილი. იგი იწვევს თირკმელების ფაგალურ დაზიანებას. საფარაულოდ, ამ საკითხისადმი უკეთესი მიდგომა იქნებოდა ისეთი მედიკამენტის გამოყენება, რომელიც დათრგუნავდა ANP -ის დამლაში მონაწილე ნეიგრალურ ენდოპეპტიდაზას აქტიუობას. ეს საკითხი ქვემოთ, ეაზოპეპტიდაზას ინჰიბიტორებთან ერთადაა განხილული. გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებს პლაზმაში გაზრდილი აქვთ ANP -ისა და BNP-ის კონცენტრაცია. ეს უკანასკნელი ამ მდგომარეობის დიაგნოსტიკური და პროგნოზული მარკერი.

ეაზოპეპტიდაზას ინჰიბიტორები

ეაზოპეპტიდაზას ინჰიბიტორები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ახალ ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს წარმოადგენენ. ისინი იწვევენ ორი მეტალოპროტეაზული ფერმენტის (NEP 24.11.-ისა და ACE-ის) დათრგუნვას, რის გამოც ადგილი აქვს ნაგრიურებული პეპტიდების დონის გაზრდას და იმავედროულად, ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნის შემცირებას. ამის შედეგად, ეაზოპეპტიდაზას ინჰიბიტორები ხელს უწყობენ ეაზოლილაგაციას, ამცირებენ ეაზოკონსტრიქციას და ზრდიან ნაგრიუმის ექსკრეციას, რაც იწვევს პერიფერიული რეზისტენტობის შემცირებას და არტერიული წნევის დაქვეითებას.

უკანასკნელ პერიოდში შექმნილ ეაზოპეპტიდაზას ინჰიბიტორებს ეკუთვნის ომაპაგრილაგი, სამაგრილაგი და ფასიდოგრილაგი. ომაპაგრილაგი (რომელმაც ყველაზე მეტად მიიპერო ყურადღება) ამცირებს არტერიულ წნევას როგორც ცხოველურ მოდელში, ასევე მიპერგენზიულ პაციენტებში. გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში კი აუმჯობესებს გულის ფუნქციურ მანევრებას.

სამწუხაროდ, ომაპაგრილაგი ძალზე ხშირად იწვევს ანგიოედემას, ხველასა და თავბრუსხვევას, რის გამოც მან ყერ კპოკა კლინიკური გამოყენება.

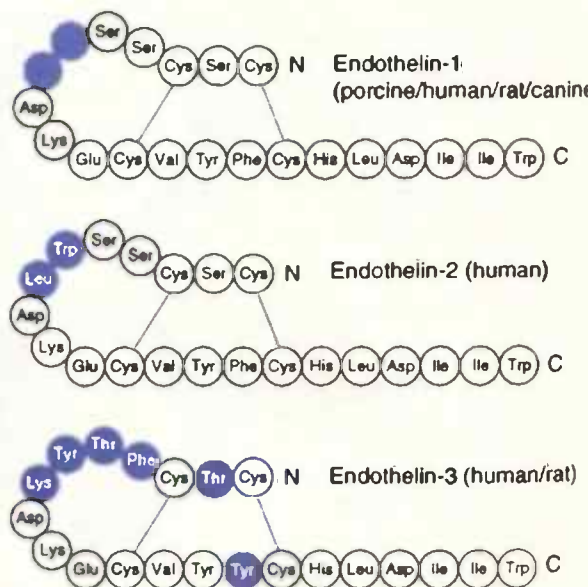
ენდოთელინები

ენდოთელიუმი მრავალი სხვადასხვა ეაზოლილაგაციური (PGI₂ და აზოგის ოქსიდი) და ეაზოკონსტრიქციული ნაერთის წყაროა. ეს უკანასკნელი მოიცავს ძლიერმოქმედი ეაზოკონსტრიქციული ენდოთელინების ოჯახს, რომელთა ეაზოყოფაც პირველად აორგის ენდოთელიუმიდან განხორციელდა.

ბიოსინთეზი, სტრუქტურა და კლირენსი

იდეგტიფიცირებულია ენდოთელინის სამი იზოფორმა: თავდაპირველად აღწერილი ენდოთელინი (ET-1) და ორი მის მსგავსი პეპტიდი ET-2 და ET-3. თითოეული მათგანი სხვადასხვა გენის პროდუქტია და სინთეზირდება პრე-პრო ფორმის სახით, რომელიც მოგვიანებით პროპეპტიდად, ხოლო შემდეგ კი საბოლოო პეპტიდად გარდაიქმნება. საბოლოო პეპტიდად გარდაქმნის პროცესი ენდოთელინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტის მეშვეობით ხორციელდება. თითოეული მათგანი, ორი დისულფიდური ბმის შემცველი 21 ამინო მჟავისგან შემდგარი პეპტიდია (სურათი 17-7).

ორგანიზმში ენდოთელინები ფართოდ არიან წარმოდგენილი, თუმცა სისხლძარღვების ენდოთელიუმის მიერ სინთეზირებული ET-1-ის უპირატესობით. იგი სინთეზირდება აგრეთვე ცნს-ის ნეირონებისა და ასტროციტების მიერ, თუმცა მის სინთეზში სხვა უჯრედებიც იღებენ მონაწილეობას, მაგ, ენდომეტრიული, თირკმელების მეზანგიალური, სერგოლის, სარძევე ჯირკვლის ეპითელური და სხვ. ET-2 უპირატესოდ თირკმელებსა და ნაწლავებში წარმოიქმნება, ET-3 კი ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით თავის გენში გვხვდება, თუმცა იგი წარმოდგენილია აგრეთვე კუჭ-ნაწლავის გრაქტში. ფილგეებსა და თირკმელებში. მცირე რაოდენობით ენდოთელინები სისხლშიც მოიპოვება, მაგრამ, საფარაულოდ, ისინი უფრო მეტად ლოკალურად, პარაკრინულად ან აუტოკრინულად მოქმედებენ. იდრე მოცირკულირე ჰორმონების სახით.



სურათი 17-7

ენდოთელინური პეპტიდების – ენდოთელინ 1-ის, ენდოთელინ 2-ისა და ენდოთელინ 3-ის – სტრუქტურები. ამ სამი პეპტიდის ერთმანეთისგან განმასხვავებელი თანმიმდევრობები ლურჯი ფერით არის აღნიშნული.

გრძელს ფაქტორების და ციტოკინების { გრძელ ფაქტორი (TGF-) და ინტერლეიკინი I (IL-1)}, აგრეთვე ეპოქსიკური ნივთიერებებისა (ანგიოტენზინი II და ეპოქსიკინი) და მექანიკური სტრესის გეომოქმედების შედეგად იმატებს ET-1-ის გენის ექსპრესიას. ამ გენის ექსპრესიის დათრგუნვა კი ხდება აზოტის ოქსიდით, პროსტაგლიკინებითა და წინაგულოვანი ნაგრიერეზული ფაქტორით.

ცირკულაციიდან ენდოთელინების კლირენსი სწრაფია და მოიცავს როგორც ეპოქსიკინიდან NEP 24.11-ის მიერ ფერმენტულ დეგრადაციას, ასევე ET_B რეცეპტორებით შეკავშირებას (რეცეპტორულ კლირენსს).

ეფექტები

ენდოთელინების მოქმედება ორგანიზმზე მრავალი სხვადასხვა ეფექტის სახით ვლინდება, მაგ., სისხლძარღვოვანი კალაპოტის უმეტეს ნაწილში ისინი დოზა-დამოკიდებულ ეპოქსიკონსტრიქციას იწვევენ.

ET-1-ის ინტრავენური ინფუზია იწვევს სწრაფ და გარდამავალ პიპოტენზიურ ეფექტს, რასაც ხანგრძლივ პიპერტენზია მოჰყვება. მისი დეპრესორული ეფექტი სისხლძარღვების ენდოთელიდან პროსტაგლიკინებისა და აზოტის ოქსიდის გამონათავისუფლებით არის განპირობებული, ხოლო პრესორული ეფექტი კი სისხლძარღვების გლუვ კუნთზე უშუალო გეომოქმედების შედეგია. გულის კუნთზე ენდოთელინების უშუალო გეომოქმედება იწვევს დაღები ინოტროპულ და ქრონოტროპულ ეფექტებს; გარდა ამისა, მათ ძლიერი კორონაროკონსტრიქტორული ეფექტიც ახასიათებთ.

თირკმელებზე ენდოთელინების გეომოქმედება იწვევს ეპოქსიკონსტრიქციას, გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის, წყლისა და ნატრიუმის ექსკრეციის შემცირება. სასუნთქ სისტემაში ისინი ტრაქეისა და ბრონქების გლუვ კუნთების ძლიერ შეკუმშვას განაპირობებენ. ენდოთელინები ენდოკრინულ სისტემაზე მოქმედებენ, კერძოდ ზრდიან რენინის, ალდოსტერონის, ეპოქსიკინისა და წინაგულოვანი ნაგრიერეზული პეპტიდის სეკრეციას. გარდა ამისა, ისინი მოქმედებენ ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაზე, ექსტრაწლავის ტრაქტზე, ლეიძებზე, საშარდე სისტემაზე, ქალისა და მამაკაცის რეპროდუქციულ სისტემაზე, თვალებზე, ძვალ-სახსროვანი სისტემაში და კანზე. და ბოლოს, სისხლძარღვების გლუვ კუნთის, კარდიომიოციტებისა და გლომერულური მეზანგიოციტური უჯრედებისათვის ET-1 ძლიერ მიტოგენს წარმოადგენს.

აღამიანის ორგანიზმში ენდოთელინის რეცეპტორები ფართოდაა გავრცელებული. შესაძლებელი გახდა ენდოთელინის რეცეპტორების ორი ქვეტიპის, ET_A-სა და ET_B-ს, კლირება, აგრეთვე მათი ამინომჟავური თანმიმდევრობის განისაზღვრა. გლუვ კუნთში ლოკალიზებულ, ეპოქსიკონსტრიქციამე პასუხისმგებელ ET_A რეცეპტორებს ET-1-ს მიმართ მაღალი, ხოლო ET-3-ის მიმართ კი დაბალი აფისურობა ახასიათებთ. სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებში ლოკალიზებულ, PGI₂-ისა და აზოტის ოქსიდის გამონათავისუფლების ხელის შეწყობა ET_B რეცეპტორებს ET-1-ისა და ET-3-ის მიმართ დაახლოებით მსგავსი აფისურობა ახასიათებთ. რეცეპტორის ორივე ქვეტიპში მიეკუთვნება G ცილისთან შეწყვილებულ, შეიდი ტრანსმემბრანულ დომენის მქონე რეცეპტორთა ოჯახის წარმომადგენელთა რიცხვს.

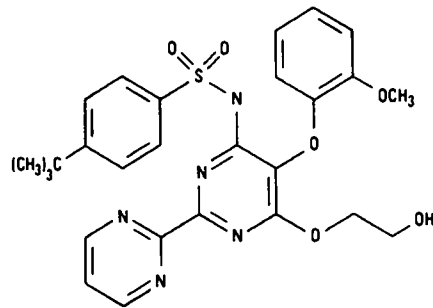
სიგნალის ტრანსდუქციის მექანიზმები, რომლებიც ET-1-ისა და მისივე რეცეპტორის შეკავშირებით იწვეება, მოიცავენ ფოსფოლიპაზა C-ს სტიმულაციას, ინოზიტოლ ტრიფოსფატის წარმოქმნასა და ენდოპლაზმური რეტისკულუმის კალციუმის გამონათავისუფლებას, რაც შესაბამისად ეპოქსიკონსტრიქციას განაპირობებს. PGI₂-ისა და აზოტის ოქსიდის სინთეზის სტიმულა-

ცია კი ამცირებს უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციას და შესაბამისად, ეპოქსიკონსტრიქციას იწვევს.

ენდოთელინების სინთეზისა და მოქმედების ინჰიბიტორები

ენდოთელინური სისტემის დათრგუნვა შესაძლებელია რეცეპტორების ანტაგონისტებითა და ენდოთელინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტის ბლოკატორებით. ენდოთელინური რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ ET_A და ET_B რეცეპტორების სელექციურ (ერთ-ერთის) ან არასელექციურ (ორივეს ერთად) დათრგუნვას.

ბოსენგანი არასელექციური ანტაგონისტია. იგი აქტიურია როგორც ორალურად, ასევე ვენაში შეყვანისას. ბოსენგანი აბლოკირებს ენდოთელინის ვენაში შეყვანის შედეგად განვითარებულ როგორც საწყის, გარდამავალ დეპრესორულ (ET_B), ასევე ხანგრძლივ პრესორულ (ET_A) ეფექტებს. ენდოთელინის რეცეპტორების ორალურად აქტიური, მაღალ-სელექციური მრავალი ანტაგონისტია შექმნილი, მაგრამ ისინი მხოლოდ კვლევებისათვის არიან ხელმისაწვდომი.



ბოსენგანი

ენდოთელინების წარმოქმნის დათრგუნვა შესაძლებელია ენდოთელინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტის ინჰიბიტორებით, როგორცია ფოსფორამიდონი. იგი ენდოთელინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტის არასპეციფიკური ინჰიბიტორია, თუმცა დღესდღეობით ამ ფერმენტის უფრო მეტად სელექციური და ძლიერი ინჰიბიტორებიც არის ხელმისაწვდომი. საყარაულოდ, მათი თერაპიული შესაძლებლობები ენდოთელინის რეცეპტორების ანტაგონისტების მსგავსია.

ენდოთელინების ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური როლი: ენდოთელინის ანტაგონისტების ეფექტები

ენდოთელინების რეცეპტორების ანტაგონისტების, ან ენდოთელინის მაკონვერტირებელი ფერმენტის ინჰიბიტორების სისტემური მიღება იწვევს ეპოქსიკონსტრიქციასა და არტერიული წნევის დაქვეითებას როგორც აღამიანში, ასევე ექსპერიმენტულ ცხოველებში. პრეპარატების არტერიამში შეყვანა იწვევს წინა მხრის ნელა განვითარებად ეპოქსიკონსტრიქციას. ამ დაკვირვებების შედეგად დადგინდა, რომ ენდოთელინური სისტემა მოსვენების მდგომარეობაშიც კი მონაწილეობს სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში.

სულ უფრო მეტი მტკიცებულება დაგროვდა ენდოთელინების როლის შესახებ გულ-სისხლძარღვთა სისტემაში დაგროვების განვითარებაში, როგორცია არტერიული პიპერტენზია, გულის კუნთის პიპერტროფია, გულის ექსტრისიობა, ათეროსკ-

ლეროში, კორინარული არტერიების დაავადება და მსოკარ-
ლიუმის ინფარქტი. საფარაულო აგრეთვე ენდოთელისების
მონაწილეობა ფილგვისისა (ასთმა, ფილგვისიერი პიპერტენ-
ზია) და თირკმელების ზოგიერთი დაავადების განვითარება-
შიც.

ენდოთელისების ანტაგონისტებმა შესაძლოა მნიშვნელო-
ვანი როლი შეასრულონ ბემოთ ჩამოთვლილი დაავადებების
მკურნალობის საქმეში. კლასიკური კვლევების მხედვით, ბოსენ-
განი და სხვა არასელექტიური ანტაგონისტები, აგრეთვე ET_A
რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტები (სიგაქსენგანი,
ამბრისენგანი), დადებითი ზეგავლენას ახდენენ ჰემოდინამი-
კისა და გულის უკმარისობისათვის დამახასიათებელ სხვა სიმ-
პტომებზე. აგრეთვე ფილგვისიერი და ეხენციურ პიპერტენზიაზე,
ბოსენგანი ფილგვისიერი პიპერტენზიის სამკურნალოდ არის
რეკომენდებული (იხ. თავი 11), ხოლო მისი მსგავსი ანტაგონის-
ტი გემოსენგანი კი გულის მწვავე უკმარისობის მკურნალობი-
ათვის გადის ამჟამად კვლევას.

ერთეულ შემთხვევაში ენდოთელისის ანტაგონისტები
იწვევენ სისტემურ პიპერტენზიას, გულის რითმის გაზომიერებას,
სახის წამოწიოლებას ან შემუშებასა და თავის ტკივილს. კუჭ-
ნაწლავის მხრივ მოხალონელი ეფექტებია გულისრევა, პირ-
ლებინება და ყაბზობა. გერატოგენული ეფექტის გამო, ორსუ-
ლობის პერიოდში უკუნიშვნელოა ET ანტაგონისტების გამოი-
ყენება. ბოსენგანის გამოყენებისას დაფიქსირებულია ფაგალური
ჰეპატოტოქსიკრობა, რის გამოც მკურნალობის პერიოდში
აუცილებელია ღვიძლის ფუნქციური სინჯების რეგულარული,
ყოველთიერი კონტროლი. რეპროდუქციული ახადის ქალებში,
მკურნალობის დაწყებამდე რეკომენდებულია ორსულობის
გამორიცხვა შესაბამისი ტესტის მეშვეობით.

■ შავოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი

ვაზოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი (VIP) 28 ამინოჰე-
სიგან შედგება და ხტრექტურულად სერეცისა და გლუკაგონის
ემსგავსება. იგი ფართოდაა წარმოდგენილი როგორც ცენ-
ტრალურ, ასევე პერიფერულ ნერვულ სისტემაში, სადაც
ნეიროტრანსმისტების ან ნეირომოდულატორის როლს ას-
რულებს. მას ეხედებით აგრეთვე კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, გულ-
ში, ფილგვებში, თირკმელებსა და ფარისებრ ჯირკვალში. VIP
ნეირონების მიერ მრავალი სისხლძარღვია ინერვირებული. VIP
აღმოჩენილია სისხლშიც, თუმცა იგი არ ასრულებს ჰორმონის
ფუნქციას.

VIP-ს მნიშვნელოვან ეფექტებს აქვს გულ-სისხლძარღ-
ვთა სისტემაზე: იგი იწვევს უმრავლესი სისხლძარღვების
გამოხატულ დილატაციას და ამ მხრივ, მოლარულ ასპექტში,
აქტივობის მხრივ უფრო ძლიერია. VIP გულში კორინარული
სისხლძარღვების გაფართოებას განაპირობებს, გარდა ამისა
აქვს დადებითი ინოტროპულ და ქრონოტროპულ ეფექტებს.
ამრიგად, შესაძლებელია, რომ იგი მონაწილეობას იღებდეს
კორინარული სისხლძარღვების კუჭის კუნთის შეკუმშვისა
და გულის რითმის რეგულაციაში.

VIP-ის მოქმედება G ცილასთან ასოცირებული რეცე-
პტორის ორი ქვეტიპის (VPAC1 და VPAC2) მეშვეობით ხორ-
ციელდება, რომლებიც ადამიანის ქსოვილებიდან არიან
კლასირებული, ორივე მათგანი ფართოდაა გავრცელებული
ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, გულში, სისხლძარღვებში და

სხვა ქსოვილებში. VIP-ისა და მისი რეცეპტორების ერთმანეთ-
თან შეკავშირება იწვევს აღნიშნულ ცილას გააქტივებასა და
შესაბამისად, cAMP-ის წარმოქმნას. ეს უკანასკნელი კი ვაზოდი-
ლატაციურ და სხვა მრავალ ეფექტთან არის დაკავშირებული.
VIP-ის ზოგიერთი მოქმედება შესაძლოა cGMP-ითა და ამო-
ტის ოქსიდაზი იყოს განპირობებული.

VIP რეცეპტორების სპეციფიკური აგონისტები და ანტაგო-
ნისტები ჯერ კიდევ შესწავლის პროცესშია.

■ სუბსტანცია P

სუბსტანცია P პეპტიდების ტაქტიკინინურ ჯგუფს მიეკუთვნე-
ბა. ამ ჯგუფში შემავალ პეპტიდებს საერთო Phe-X-Gly-Leu-Met
მიმდევრობა ახასიათებთ. ამ ოჯახს ეკუთვნის ნეიროკინინი A
და ნეიროკინინი B. დეკაპეპტიდებისაგან, ნეიროკინინი A და
ნეიროკინინი B-საგან განსხვავებით, სუბსტანცია P არადეკაპე-
ტიდაა.

სუბსტანცია P წარმოდგენილია ცენტრალურ ნერვულ სისტე-
მაში, სადაც იგი ნეიროტრანსმისტების როლს ასრულებს (იხ.
თავი 22); მას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტშიც ეხედებით და ესტერულ
ნერვულ სისტემაში იგი შესაძლოა ასრულებდეს ან ტრანსმიტ-
ერის, ან ადგილობრივი ჰორმონის როლს (იხ. თავი 6).

სუბსტანცია P იწვევს მთელ რიგ ცენტრალურ ეფექტებს,
რომელთა მექანიზმებიც ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ამ
ეფექტებს ეკუთვნის ქვევის ცვლილებები, შოთოვა, ღებრესია,
გულისრევა და პირლებინება. იგი არტერიოლების ძლიერი
დილატატორია და ადამიანებსა თუ ზოგიერთი სახეობის ცხ-
ოველებში იწვევს მნიშვნელოვნად გამოსატყუარ პიპერტენზიას,
რაც ენდოთელიდან ამოტის ოქსიდის გამონთავისუფლებითაა
განპირობებული. ამის საპირისპიროდ, სუბსტანცია P-ს ვენებ-
ის, ნაწლავებისა და ბრონქების გლუვი კუნთის შეკუმშვის უნ-
არი ახასიათებს. იგი აძლიერებს სანერწყვე ჯირკვლებიდან
ნერწყვის გამოყოფას, ხოლო თირკმელებში კი ნატრიურეზულ
და დიურეზულ პროცესებს ასტიმულირებს.

სუბსტანცია P-სა და ნეიროკინინების (A და B) მოქმედე-
ბა G ცილასთან ასოცირებული სამი ტაქტიკინინური (NK_1 , NK_2 ,
და NK_3) რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. ტაქტიკინი-
ნური რეცეპტორებიდან ადამიანის თავის ტვინში ყველაზე ფარ-
თოდ არის წარმოდგენილი NK_1 ტიპი, რომლის უმრავლესი
ლიგანდია სუბსტანცია P. თუმცა, ამ რეცეპტორის მიმართ
გარკვეული აფინურობა ნეიროკინინ A-სა და B-საც ახასიათებთ.
სუბსტანცია P-ს ცენტრალური და პერიფერული ეფექტების
უმრავლესობა ადამიანებში NK_1 რეცეპტორების მეშვეობით
ხორციელდება.

NK_1 რეცეპტორების რამდენიმე არაპეპტიდური ბუნების
ანტაგონისტია შექმნილი. ამ ორალურად აქტიურ ნაერთებს
მაღალი სელექციურობა ახასიათებთ, ამასთანავე ისინი აღ-
ვილად ლახავენ ჰემატოკინეფალურ ბარიერს. უკანასკნელი
კლასიკური კვლევების მხედვით დადგინდა იქნა, რომ ღებრესი-
ისა და ქსოვიოთერაპიით განპირობებული პირლებინების სამკურ-
ნალოდ შესაძლებელია NK_1 რეცეპტორების ანტაგონისტების
გამოყენება. მათ შორის აპრეპიტანტი პირველი პრეპარატია,
რომლის გამოყენებაც ნებადართულია ქსოვიოთერაპიით ინ-
დუცირებული გულისრევისა და პირლებინების სამკურნალოდ
(იხ. თავი 63).

ნეიროტენზინი

ნეიროტენზინი გრიდუკაპეტიდა, რომელიც თავდაპირველად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში იქნა აღმოჩენილი, თუმცა შემდგომი კვლევების მიხედვით დადგენილი იქნა, რომ მას ვრცელდებით როგორც ცენტრალურ, ასევე პერифერიულ ნერვულ სისტემაში. ნეიროტენზინის დიდი პრეკურსორი მასთან ერთად შეიცავს ექვსი ამინომჟავისგან შემდგარ ნეიროტენზინის მარჯვნივ პეპტიდს – ნეიროტენზინ N-ს. ნეიროტენზინი ამ დიდი პრეკურსორის ნაწილის სახით არის სინთეზირებული.

თავის გენში პრეკურსორის გარდაქმნის შედეგად ნეიროტენზინი და ნეიროტენზინი N წარმოიქმნებიან, რომლებიც ნერვულ დაბოლოებებთან გამოსეპტის უფლებიან. პრეკურსორის ნაწილებში გარდაქმნის შედეგად ძირითადად წარმოიქმნება ნეიროტენზინი და უფრო დიდი მოცულობის პეპტიდი, რომელიც კარბოქსილურ დაბოლოებაზე ნეიროტენზინ N-ს თანამდევრობას შეიცავს. საკვების მიღების შემდეგ ორჯერ პეპტიდი ცენტრალურ სისტემაში სეკრეტირდება.

მრავალი სხვა ნეიროტენზინების მსგავსად, ნეიროტენზინი ცნს-ში ნეიროტენზინის ან ნეიროტენზინის როლს ასრულებს, ხოლო პერიფერიაზე კი ლოკალურ პორმონად გვევლინება. ცენტრალურად შეეკავსება ნეიროტენზინი ავლენს გამოსეპტულ ეფექტებს, როგორცაა პიპოტირამინი, ანგინოტენზინი და ლოფამინური გადამცემის მოდულატორი. ხოლო პერიფერიულ ცენტრალურ სისტემაში შეეკავსება კი იგი იწვევს ვაზოდილატაციას, პიპოტირამინის, სისხლძარღვების განვლადობის გაზრდას, პიპოტირამინის წინა წილის მოვითრის პორმონის სეკრეციის გაძლიერებას, კიპოტირამინის, პიპოტირამინისა და პიპოტირამინის ლაქტირებისა და კეჭის მოგორების დაქვეითებას.

ცნს-ში ლოფამინური და ნეიროტენზინური სისტემები მჭიდროდ კავშირში იმყოფებიან: ნეიროტენზინი შეხაძლია მონაწილეობდეს ლოფამინური გზების მოძველი სხეით დაავადებების განვითარებაში, როგორცაა შიმოფრენია, პარკინსონის დაავადება და ნარკოზისა. ამ მოსაზრების შესაბამისად, მდრენლებში ნეიროტენზინის ცენტრალურად შეეკავსება ანგინოტენზინი საშუალებების მსგავს ეფექტებს იძლევა.

ნეიროტენზინული რეცეპტორების სამი ქვეკლასი (NT₁, NT₂, და NT₃) კლასირებულია NT₁ და NT₂ შუილი გრანსმეზმარული ნაწილის მქონე G ცილისთან ახლოებული რეცეპტორების ოჯახს მიეკუთვნება; ხოლო NT₃ რეცეპტორი კი ერთი გრანსმეზმარული ნაწილის მქონე ცილა და იგი მხოლოდ რეცეპტორების ოჯახს მიეკუთვნება.

ნეიროტენზინის მრავალი აგონისტია შექმნილია, რომლებიც აღვიდად გადიან პეპტიდურ სტრუქტურას; შეხაძლია მათი გაზნისა შიმოფრენისა და პარკინსონის დაავადების სამკურნალო პოტენციალი.

არაპეტიდური ბენების ანგინოტენზინები, SR142948A და SR48692, იწვევენ ნეიროტენზინული რეცეპტორების ლარგუნებს. ნაერთი SR142948A ეწინააღმდეგება ნეიროტენზინისა და დამახასიათებელ ცენტრალურ ეფექტებს, როგორცაა პიპოტირამინი და ანალგეზია. იგი სისტემურად შეეკავსება ნეიროტენზინის კარდიოვასკულურ ეფექტებსაც თრგუნავს.

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული კვლევა

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) პეპტიდების კალციტონინური ოჯახის წარმომადგენელია, რომელშიც შედიან აგრეთვე კალციტონინი, ადრენომედილი

და ამისი. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი 37 ამინომჟავისგან შედგება და მისი სტრუქტურის დაახლოებით 30% ორგულის კალციტონინის სტრუქტურის პომოლოგიურია.

კალციტონინის მსგავსად, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) დიდი რაოდენობით არის წარმოდგენილი ფარისებრი ჯირკვლის C უჯრედებში. იგი ფართოდაა გავრცელებული აგრეთვე ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში, გულ-სისხლძარღვით სისტემაში, კეჭ-ნაწლავისა და შარდ-სასქესო გრანტებში. ლოკალიზაციის მოვითრით უბანში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) სეპტანგინი P-სთან ერთად არის წარმოდგენილი, მოვითრით კი – აცეპტოქოლინთან.

CGRP-ის უშუალოდ ცნს-ში შეეკავსება შემდეგ მრავალფეროვანი ეფექტების გამოვლენას აქვს ადგილი, მათ შორის პიპოტირამინისა და კეჭებზე მოთხოვნილების ლარგუნებსაც; სისტემურ ცენტრალურ სისტემაში შეეკავსება კი პეპტიდი პიპოტირამინისა და გავსკარდის იწვევს. CGRP-ის პიპოტირამინური ეფექტი პეპტიდის მნიშვნელოვანი ეპოდილატაციური მოქმედებით არის განპირობებული. აღსანიშნავია, რომ დღემდე აღმოჩენილი ეპოდილატაციური მოვითრის ეს ეფექტი ყველაზე მეტად კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპტიდს აქვს გამოსეპტული. იგი მრავალ სისტემურად კალაპოტს აფართოვებს, თუმცა მათ შორის ყველაზე მეტად მგრძნობიარე კორონარული სისტემის მოქმედება.

CGRP-ის მოქმედება CGRP₁ და CGRP₂ რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. შექმნილია CGRP₁ და CGRP₂ რეცეპტორების პეპტიდური და არაპეპტიდური ბუნების ანგინოტენზინები, ამჟამად ხელმისაწვდომი არაპეტიდური ანგინოტენზინებიდან ყველაზე კარგად არის შესწავლილი BIBN4096BS, რომელსაც აღსანიშნავი CGRP-ის რეცეპტორის მიმართ ძალზე მაღალი აფინურობა ახასიათებს.

მრავალი ხარშმული მკიციებულების მიხედვით, შაკისკის პათოფიზიოლოგიაში წამყვან როლს საშუალო ნერვულად გამოსეპტული პეპტიდური CGRP ასრულებს. შაკისკის შეეკავსება დროს ხდება პეპტიდის გამოსეპტული, ხოლო სერვოტონინის სელექციური აგონისტებით შაკისკის წარმატებულად მკურნალობის შემთხვევაში კი CGRP-ის კრანიალური შესეკვლობა ნორმალურ დონეს უბრუნდება. უკანასკნელი კვლევების მიხედვით დადგენილი იქნა, რომ ნაერთი BIBN4096BS ეფექტურია შაკისკის მკურნალობისათვის და პაციენტების მიერ კარგი ამგანობით ხასიათდება.

ადრენომედილი

ადრენომედილის თავდაპირველად აღსანიშნავი თირკმელზედა ჯირკვლის გენიოვან შრეში, უფოქრომოსიცოტომურ ქსოვილში, იქნა აღმოჩენილი. იგი 52 ამინომჟავისგან შემდგარი პეპტიდაა, რომელსაც გაანია ექვსი ამინომჟავური რგოლი და C-ტერმინალის ამისური თანმიმდევრობა. CGRP-ის მსგავსად, ადრენომედილის კალციტონინური პეპტიდების ოჯახის წარმომადგენელია.

ორგანიზმში ადრენომედილის ფართოდაა გავრცელებული. იგი ძალიან მაღალი კონცენტრაციით გვხვდება თირკმელზედა ჯირკვალში, პიპოტირამინისა და პიპოტირამინის წინა წილში; თუმცა უხვალაა წარმოდგენილი აგრეთვე თირკმელზედა, ფილტვებში, გულ-სისხლძარღვით სისტემაში და კეჭ-ნაწლავის გრანტებში. სავარაუდოდ, ადრენომედილი პლაზმაში გულის კენთიდან და სისხლძარღვებიდან ხელდება.

ადრენომედილის ცხოველებში იწვევს თირკმელის, ფილტვების, უკანა კიდეებისა და მკეზგერული რეზისტული

სისხლძარღვების გაფართოებას, რასაც თან სდევს ხანგრძლივი, კარგად გამოხატული პიპოგენზია, რაც გულის შეკუმშვათა სიხშირისა და წუთმოცულობის რეგულაციური გამზრდას განაპირობებს. ჯანმრთელი ადამიანის ორგანიზმში პეპტიდის ინტრავენური (ინფუზიის სახით) შეყვანისას იგივე საპასუხო რეაქციების გამოვლენას აქვს ადგილი. თირკმელებზე ზემოქმედების შედეგად ადრენომედილინი ზრდის ნაგრიუმის ექსკრეციას. გარდა ამისა, მას ენდოკრინული ფუნქციები ახასიათებს, მაგ., ალდოსტერონისა და ინსულინის სეკრეციის დათრგუნვა. ადრენომედილინი ცნს-ზე მოქმედებს და იწვევს სიმპათიკური ტონუსის გაძლიერებას.

ადრენომედილინის ამ მრავალფეროვანი ფუნქციების განხორციელებაში CGRP რეცეპტორებთან ერთად მონაწილეობენ აგრეთვე ადრენომედილინის სპეციფიკური რეცეპტორებიც – AM_1 და AM_2 . ორივე რეცეპტორისათვის ძირითად მეორად სასიგნალო სისტემას cAMP წარმოადგენს.

ინტენსიური ფიზიკური დატვირთვის დროს იზრდება მოცირკულირე ადრენომედილინის ღონე. მისი შემცველობა მაგულობს აგრეთვე ზოგიერთი პათოლოგიური მდგომარეობის დროსაც, მაგ., კუნთოვანი პიპერგენზია, გულისა და თირკმელების უკმარისობა და სეპტიური შოკი. განსაზღვრულია ადრენომედილინის როლი ამ მდგომარეობების დროს, თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ პეპტიდი ეაზოკონსტრიქტორების, მათ შორის ენდოტელინისა და ანგიოტენზინ II-ის, ფიზიოლოგიური ანტაგონისგია, ამიტომ ადრენომედილინი შესაძლოა დამცველობით როლს ასრულებდეს გულისსხლძარღვთა სისტემის გადატვირთვისა და დამიანების დროს.

■ ნეიროპეპტიდი Y

ნეიროპეპტიდი Y იმ ოჯახის წარმომადგენელია, რომელშიც შედის აგრეთვე პეპტიდი YY და პანკრეასული პოლიპეპტიდი. თითოეული მათგანი 36 ამინომჟავასგან შედგება.

ნეიროპეპტიდი Y ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ გავრცელებული პეპტიდია, როგორც ცენტრალურ, ასევე პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში. ხშირად ვხვდებით სიმპათიკური ნერვული სისტემის ნორადრენერგულ ნეირონებში ლოკალიზებულ ნეიროპეპტიდ Y-ს, რომელიც საეარაულო-ასრულებს როგორც ეაზოკონსტრიქტორულ, ასევე კოგრანსმიტორულ ფუნქციას. პეპტიდი YY და პანკრეასული პოლიპეპტიდი ნაწლავის ენდოკრინული პეპტიდებია.

ნეიროპეპტიდი Y იწვევს ცენტრალური ნერვული სისტემისათვის დამახასიათებელ რამდენიმე ფუნქციას, მათ შორის კეუბაზე მოთხოვნილების გაზრდას (იგი თავის გეინში არსებული ორექსიტივული ყველაზე ძლიერი მოლეკულაა). პიპოგენზიას, პიპოთერმიასა და სუნთქვის დათრგუნვას. ამ პეპტიდის სხვა ფუნქციებს ეკუთვნის თავის გეინის სისხლძარღვების შევიწროება, გულზე დადებითი ქრონოტროპული და ინოტროპული მოქმედება და პიპერგენზია. პეპტიდი ძლიერად აეიწროვებს თირკმელების სისხლძარღვებს და თრგუნავს რენინის სეკრეციას, თუმცა შეუძლია დიურეზის და ნაგრიუმის გამოწვევაც. პრესინაფური ნეირონული მოქმედება მოიცავს სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან გრანსმიტორების გამოსთავისუფლების მექანიზმებს. სისხლძარღვებზე ზემოქმედების შედეგად იწვევს პირდაპირ ეაზოკონსტრიქციას, ეაზოკონსტრიქტორების მოქმედების გაძლიერებასა და ეაზოდილატატორების მოქმედების დათრგუნვას.

ნეიროპეპტიდი Y-ს მრავალფეროვანი ფუნქციები Y რეცეპტორების (Y_1 -დან Y_6 -მდე) მეშვეობით ხორციელდება. Y_1 -ის გარდა, ყველა მათგანი კლასირებულია. დადგენილია, რომ ისინი

ცელასთან ასოცირებულ რეცეპტორთა რიცხვს მიეკუთვნებიან და რომ მათი ფუნქციები უჯრედშია Ca^{2+} -ის მობილიზაციითა და აღნიშნულ ცილაზის დათრგუნვით არის განპირობებული. გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე პეპტიდის მოქმედების, აგრეთვე სხვა პერიფერიული ფუნქციების განხორციელებაში წამყვანი როლი აკისრიათ Y_1 და Y_2 რეცეპტორებს. პანკრეასული პოლიპეპტიდის მიმართ მაღალი აფინურობა ახასიათებთ Y_4 რეცეპტორებს და შესაძლოა ისინი არა ნეიროპეპტიდ Y-ს, არამედ პანკრეასული პეპტიდის რეცეპტორებს წარმოადგენდნენ. Y_5 -ის რეცეპტორები ძირითადად ცნს-ში არიან აღმოჩენილი და შესაძლოა საკვების მიღების რეგულირებაში არიან ჩართულნი. საეარაულოდ, Y_6 რეცეპტორებს მნიშვნელოვანი როლი არ აკისრიათ ადამიანის ორგანიზმში ნეიროპეპტიდ Y-ს ფიზიოლოგიური ფუნქციების წარმოქმნაში.

ამჟამად, კვლევისათვის ხელმისაწვდომია ნეიროპეპტიდ Y-ს რეცეპტორების სელექციური არაპეპტიდური ანტაგონისტები. ყველაზე კარგად შესწავლილია Y_1 რეცეპტორების ერთ-ერთი პირველი არაპეპტიდური ბუნების ანტაგონისტური ნაერთი – BIBP3226. მას *In vivo* ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი გააჩნია. ცხოველებში იგი თრგუნავს ნეიროპეპტიდ Y-თი განპირობებულ ეაზოკონსტრიქციასა და პრესორულ ფუნქციას. ნეიროპეპტიდი Y-ს რეცეპტორების ანტაგონისტებია BIB03304 და H409/22, რომლებიც სტრუქტურულად ერთმანეთის მსგავსი არიან. შესწავლილია მათი ზეგავლენა ადამიანებზე. ორივე მათგანი (როგორც SR120107A, ასევე SR120819A) ორალურად აქტიური ნივთიერებაა და მათი ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებთ. BIIE0246 პირველი არაპეპტიდური ანტაგონისტია, რომელიც Y_2 რეცეპტორის მიმართ სელექციურობით გამოირჩევა.

გულისსხლძარღვთა სისტემის რეგულაციაში ნეიროპეპტიდი Y-ის როლის დადგენის მიზნით ნეიროპეპტიდ Y-ს რეცეპტორების ანტაგონისტები გამოიყენება. ამჟამად ცნობილია, რომ ნორმალურ, მოსვენებულ მდგომარეობაში ჰემოდინამიის რეგულაციაზე ნეიროპეპტიდ Y არ ახდენს მნიშვნელოვან ზეგავლენას, თუმცა შესაძლოა მისი მნიშვნელობა იზრდება გულისსხლძარღვთა სისტემის ისეთი დაავადებების დროს, როგორიცაა პიპერგენზია და გულის უკმარისობა. შესწავლილია აგრეთვე ნეიროპეპტიდი Y-ის მნიშვნელობა კვებითი პათოლოგიების, კრუნჩხვის, შფოთვისა და დიაბეტის დროს. Y_1 და Y_5 რეცეპტორების ანტაგონისტებს ჭარბი წონის სამკურნალო გარკვეული პოტენციალი გააჩნიათ.

■ უროგენზინი

უროგენზინი II თავდაპირველად თევზებში იქნა აღმოჩენილი, თუმცა ამჟამად უკვე ცნობილია, რომ მისი იზოფორმები ძუძუმწოვრებშიც (მათ შორის ადამიანებში, თავგვებში, ვირთაგვებსა და ღორებში) გვხვდება. ადამიანის უროგენზინი II თერომიფი ამინომჟავისგან შემდგარი პეპტიდია. უროგენზინის ექსპრესიის ძირითადი ადგილებია თავისა და ზურგის გეინი. აგრეთვე თირკმელები. უროგენზინი II პლაზმაში გვხვდება და მოცირკულირე უროგენზინის ძირითადი საეარაულო წყარო თირკმელებია.

უროგენზინი II სისხლძარღვების გლუვ კუნთზე *In vitro* ავლენს ძლიერ კონსტრიქტორულ ზემოქმედებას. მისი ფუნქცია სისხლძარღვის ტიპზე და სახეობრივ წარმოშობაზე დამოკიდებული. ძირითადად, უროგენზინი II იწვევს არტერიული სისხლძარღვების შევიწროებას და, ამ თვალსაზრისით, იგი ენდოთელის I-ზე გაცილებით ძლიერია, ამიტომ ცნობილ ეაზოკონსტრიქტორებს შორის უროგენზინი II ყველაზე ძლიერ ეაზოკონსტრიქტორად ითვლება.

გორად სამართლიანად არის მიჩნეული. თუმცა, მოგიერთი გარემოების დროს უროტენზინი II-მა შესაძლოა ემოციონალური ცილე გამოიწვიოს. *In vivo* უროტენზინი II-ს კომპლექსური პეპტიდინამიკური ეფექტები ახასიათებს, მათ შორის ეფექტზე მნიშვნელოვანია რეგულირებადი ენდოკრინული ფაქტორები და გულს კუნთის შეკუმშვის ძალის ღირებულება. ეს ეფექტები, რამდენადაც ენდოტელიის I-ის ეფექტების მსგავსია. აღნიშნული ორგანიზმში სისხლძარღვების ტონუსისა და არტერიული წნევის რეგულაციაში პეპტიდის მნიშვნელობა ჯერ-ჯერობით არ არის საბოლოოდ დადგენილი, რადგან უკანასკნელი კვლევების შედეგად ძალზედ საღიშნო შედეგებია მიღებული.

უროტენზინი II-ის ეფექტები G ცილასთან ასოცირებული რეცეპტორის მეშვეობით, კერძოდ კი UT რეცეპტორით ხორციელდება. UT რეცეპტორი უარყოფითად წარმოადგენს თაყვისა და ზურვის ტენიში, გულში, სისხლძარღვების გულე კუნთისა და ზონის კუნთებში, ასევე პანკრეასში. პეპტიდის მოგებითი ეფექტი, მათ შორის ენდოკრინული ფაქტორები, როგორც C, IP₃, DAG-ის სახიფათო სისტემით არის განპირობებული.

უროტენზინი II-ის დისულფიდური ბმის მოდიფიკაციის შედეგად UT რეცეპტორის ანტაგონისტი მიიღება. შეიქმნილია UT რეცეპტორის არაპეპტიდური წარმოშობის ანტაგონისტი, პალ-ოზურანი.

გულ-სისხლძარღვთა და სხვა სისტემების დაავადებებში უროტენზინი II-ის მონაწილეობის შესახებ სარწმუნო მტკიცებულებებია ხელმისაწვდომი. კერძოდ, ჰიპერტენზიის, გულის უკმარისობის, დიაბეტისა და თირკმელების უკმარისობის დროს აღწერილია პლაზმის უროტენზინი II-ის დონის მაღება. UT-რეცეპტორის ანტაგონისტი მსგავსი მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა პეპტიდის პათოფიზიოლოგიური როლის დადგენის საქმეში.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

აპრეპიკანტი (ემენდი)
ორალური: 80, 125 მგ კაფსულები
ბოსენტანი (ტრაკლევერი)
ორალური: 62.5, 125 მგ ტაბლეტები

REFERENCES

Angiotensin

- Batenburg WW et al: Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation. Focus on bradykinin, NO and endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Vascul Pharmacol* 2005;42:109. [PMID: 15792928]
- Danser AH, Deinum J: Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension* 2005;46:1069. [PMID: 16186442]
- Dinh DT et al: Angiotensin receptors: Distribution, signalling and function. *Clin Sci* 2001;100:481. [PMID: 11294688]
- Fleming I, Kohlstedt K, Busse R: New fACEs to the renin-angiotensin system. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:91. [PMID: 15772297]
- Gradman AH et al: Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012. [PMID: 15723979]
- Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Gilbert RE: Renin inhibition: New potential for an old therapeutic target. *Hypertension* 2005;46:471. [PMID: 16103263]
- McMurray JJ et al: Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation* 2004;110:3281. [PMID: 15545527]
- Sica DA: Combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy: Its role in clinical practice. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:414. [PMID: 14688498]
- Watanabe T, Barker TA, Berk BC: Angiotensin II and the endothelium: Diverse signals and effects. *Hypertension* 2005;45:163. [PMID: 15630047]
- Yan AT, Yan RT, Liu PP: Narrative review: Pharmacotherapy for chronic heart failure: Evidence from recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2005;142:132. [PMID: 15657162]

Kinins

- Couture R et al: Kinin receptors in pain and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2001;429:161. [PMID: 11698039]
- Ferreira J et al: The use of kinin B1 and B2 receptor knockout mice and selective antagonists to characterize the nociceptive responses caused by kinins at the spinal level. *Neuropharmacology* 2002;43:1188. [PMID: 12504926]
- Leeb-Lundberg LM et al: International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: From molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev* 2005;57:27. [PMID: 15734727]

Vasopressin

- Goldsmith SR, Gheorghiad M: Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1785. [PMID: 16286160]
- Thibonnier M et al: The basic and clinical pharmacology of non-peptide vasopressin receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:175. [PMID: 11264455]

Natriuretic Peptides

- Boomsma F, van den Meiracker AH: Plasma A- and B-type natriuretic peptides: Physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442. [PMID: 11476734]
- Munagala VK, Burnett JC, Jr, Redfield MM: The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707. [PMID: 15550914]

Vasopeptidase Inhibitors

- Campbell DJ: Vasopeptidase inhibition: A double-edged sword? *Hypertension* 2003;41:383. [PMID: 12623931]
- Packer M et al: Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVER-TURE). *Circulation* 2002;106:920. [PMID: 12186794]
- Worthley MI, Corti R, Worthley SG: Vasopeptidase inhibitors: Will they have a role in clinical practice? *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:27. [PMID: 14678337]

Endothelins

- Channick RN et al: Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:62S.
- Ertl G, Bauersachs J: Endothelin receptor antagonists in heart failure: Current status and future directions. *Drugs* 2004;64:1029. [PMID: 15139784]
- Galie N, Manes A, Branzi A: The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227. [PMID: 14736539]

Vasoactive Intestinal Peptide

- Henning RJ, Sawmiller DR: Vasoactive intestinal peptide: Cardiovascular effects. *Cardiovasc Res* 2001;49:27. [PMID: 11121793]

Substance P

- Aprepitant (emend) for prevention of nausea and vomiting due to cancer chemotherapy. *Med Lett Drug Ther* 2003;45:620.
- Hokfelt T, Pernow B, Wahren J: Substance P: A pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 2001;249:27. [PMID: 11168782]

Neurotensin

- Kinkead B, Nemeroff CB: Neurotensin, schizophrenia, and antipsychotic drug action. *Int Rev Neurobiol* 2004;59:327. [PMID: 15006494]

Calcitonin Gene-Related Peptide

- Olesen J et al: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104. [PMID: 15014183]
- Poyner DR et al: International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedul-

lin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:233. [PMID: 12037140]

Adrenomedullin

- Hamid SA, Baxter GF: Adrenomedullin: Regulator of systemic and cardiac homeostasis in acute myocardial infarction. *Pharmacol Ther* 2005;105:95. [PMID: 15670621]
- Smith DM et al: Adrenomedullin: Receptor and signal transduction. *Biochem Soc Trans* 2002;30:432. [PMID: 12196109]

Neuropeptide Y

- DiBona GF: Neuropeptide Y. *Am J Physiol* 2002;282:R635.
- Malmstrom RE: Pharmacology of neuropeptide Y receptor antagonists: Focus on cardiovascular functions. *Eur J Pharmacol* 2002;447:11. [PMID: 12106798]

Urotensin

- Douglas SA, Dhanak D, Johns DG: From 'gills to pills': Urotensin-II as a regulator of mammalian cardiorenal function. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:76. [PMID: 15102493]
- Ong KL, Lam KS, Cheung BM: Urotensin II: Its function in health and its role in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:65. [PMID: 15883758]

აბრევიატურები

- COX - ციკლოოქსიგენაზა
DHET - დიჰიდროქსიეიკოზატრიენის მეკეა
EET - ეპოქსიეიკოზატრიენის მეკეა
HETE - ჰიდროქსიეიკოზატრიენის მეკეა
HPETE - ჰიდროქსიპეროქსიეიკოზატრიენის მეკეა
LTB₄, LTC₄ - ლეიკოტრიენი B₄, C₄
LOX - ლიპოქსიგენაზა
LXA₄, LXB₄ - ლიპოქსინი A₄, B₄
NSAID - ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული
საშუალებები
PGE₂, PGF_{2α} - პროსტაგლანდინი E₂, F_{2α}
PLA₂, PLC - ფოსფოლიპაზა A₂, C
TXA₂, TXB₂ - თრომბოქსანი A₂, B₂, და ა.შ.

ეიკოზანოიდები, გრძელი ჯაჭვის მქონე პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის პროდუქტებია. ისინი ფართოდ არიან გავრცელებული ცხოველთა სამყაროში, ისევე როგორც პრეკურსორებთან ერთად ისინი მცენარეებშიც არიან აღმოჩენილი. ეიკოზანოიდები ძლიერად მოქმედ ნივთიერებებია დიდი ჯგუფის წარმოადგენენ, რომლებსაც ბიოლოგიური აქტიუბის განსაკუთრებით ფართო სპექტრი ახასიათებთ. მრავალფეროვანი ეფექტების გამო, ეიკოზანოიდებს, მათი რეცეპტორების სპეციფიკურ ანტაგონისტებს, უფრმეტულ ინჰიბიტორებსა და მცენარეულ თუ ცხოველურ (თევზის) ზეთში შეხვეულ ეიკოზანოიდების პრეკურსორებს მაღალი თერაპიულ პოტენციალი გააჩნიათ. ეიკოზანოიდების ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდში წამებს ან მხოლოდ რამდენიმე წუთის მოიცავს, ამიტომ მათი კლინიკური გამოყენებისთვის აუცილებელია მათი გავრცელების სპეციფიკური სისტემების ან სტაბილური ანალოგების შექმნა.

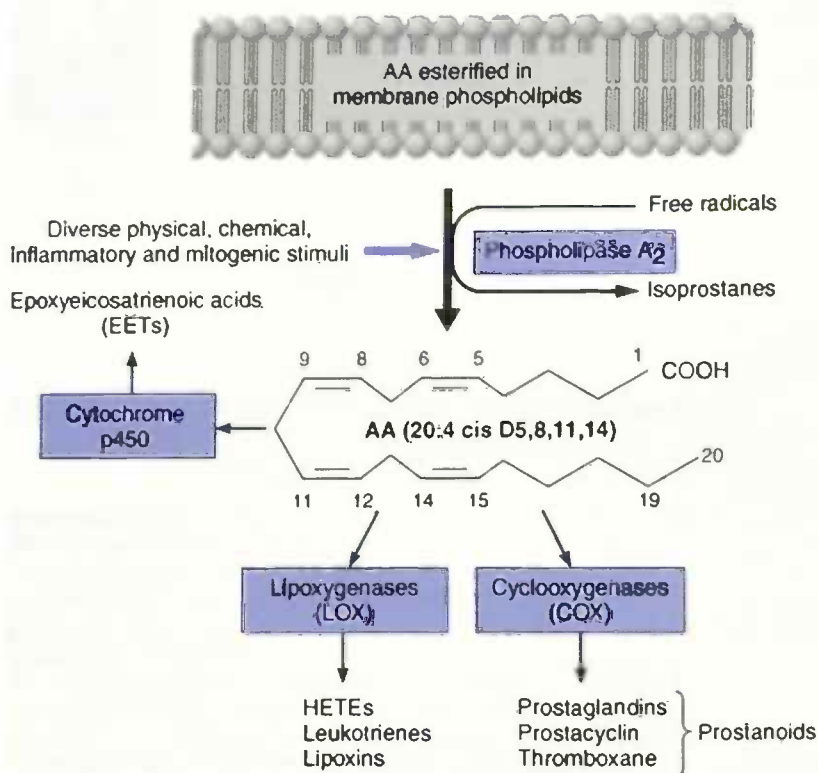
არაქილონის მეკეა და სხვა პოლიუჯერი პრეკურსორები

არაქილონის მეკეა ეიკოზანოიდების ყველაზე ფართოდ გავრცელებული და მნიშვნელოვანი პრეკურსორია. იგი 20-ნახშირბადული (C20) სკელეტის მქონე ცხიმოვანი მჟავის წარმოადგენს და ოთხ ორმაგ ბმას შეიცავს, დაწყებული ომეგა-6 პოზიციიდან 5,8,11,14-ეიკოზატრიენის მეკეას (გამოისახება როგორც C20:4-6) წარმოქმნით. ეიკოზანოიდების სინთეზისათვის, თავდაპირველად საჭიროა არაქილონის გამონთავისუფლება ან მობილიზაცია მემბრანის ფოსფოლიპიდებიდან, რაც ფოსფოლიპაზა A₂ (PLA₂) გიპისურთ ან რამოლენიმე ფოსფოლიპაზის მეშვეობით მიმდინარეობს (სურათი 18-1). მემბრანიდან არაქილონის მეკეას გამონთავისუფლებაში სულ მცირე სამი ფოსფოლიპაზა იღებს მონაწილეობას: ციკლოოქსიგენაზა (COX), სეკრეტული (s) PLA₂ და კალციუმ- დამოკიდებული (i) PLA₂. გარდა ამისა, არაქილონის გამონთავისუფლების პროცესი შესაძლოა ფოსფოლიპაზა C-სა და ლიფლიგერის ლიპაზის თანამონაწილეობითაც წარიმართოს.

მობილიზაციის შემდეგ, არაქილონის მეკეა ოთხი ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი გზით იქანება: ციკლოოქსიგენაზური (COX), ლიპოქსიგენაზური, P450 ეპოქსიგენაზური და იზოპროსტანული (იხ. სურათი 18-1). დასინთეზირებული ეიკოზანოიდის გიპი მიუღ რიგ ფაქტორებზე დამოკიდებული: (1) სახეობა, (2) უჯრედის გიპი, (3) უჯრედის კონკრეტული ფენოტიპი, დასინთეზირებულ ეიკოზანოიდზე ხშირად ასევე აისახება (4) კონკრეტული უჯრედის სტამულაციის სახე. ეიკოზანოიდის გამონთავისუფლების უკანასკნელი და უმნიშვნელოვანესი განმსაზღვრელი ფაქტორია (5) იმ პრეკურსორი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავის ბუნება, რომელიც მემბრანის სპეციფიკურ ფოსფოლიპიდებშია ესთერიფიცირებული. მაგ., ჰომო-გამა-ლინოლისის მეკეა, რომელიც გრეინულია (C20:3-6), დასაბამს აძლევს ისეთი მეტაბოლიტებს, რომლებიც ოთხი ორმაგი ბმის მქონე არაქილონის (C20:4-6) მეტაბოლიტებისგან განსხვავებულია. ამის მსგავსად, ხუთი ორმაგი ბმის მქონე ეიკოზაპენტაენის მეკეა (C20:5-3) ხარისხობრივად მნიშვნელოვნად განსხვავებული მეტაბოლიტებს წარმოქმნის.

სწორედ ეს უღეის საფუძვლად მცენარეებიდან და ცივე წყლებში მოზინადრე თევზებიდან მიღებული სტრუქტურულად განსხვავებული ცხიმოვანი მჟავების საკვები დანამატების სახით აღამიანებში გამოყენებას. ციკლოოქსიგენაზური გზის პროდუქტი თრომბოქსანი A (TXA₂) იმის ნათელი მაგალითია, თუ რა დიდი მნიშვნელობა გააჩნია გრძელჯაჭვიანი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების პრეკურსორებს. გეტრაენის მეკეადან, არაქილონაგდანისინთეზირებული TXA₂ ძლიერი ეგზოკონსტრიქტორი და თრომბოციტების აგრეგანტია. მაშინ როდესაც 5,8,11,14,17-ეიკოზაპენტაენის მეკეა შედარებით არააქტიურ TXA₂-ს წარმოქმნის. თეორიულად, საკვებთან ერთად არაქილონის ეიკოზა-

*ეფტორები, ხაზს ეყვებით ამ თავის წინა გამოცემის ავტორთა მონაწილეობის, Drs. Marvie L. Foegh და Peter W. Ramwell.



სურათი 18-1

არაქილის მჟავას გამონთავისუფლების და მეტაბოლიზმის გზები

პენგაენოაგით ჩანაცვლება უნდა იწვევდეს მემბრანებში გეგრაიის არაქილისმჟავის გამოთავისუფლებას პენგაენის მჟავით, რაც მნიშვნელოვნად უნდა ამცირებდეს თრომბოზების განვითარების ალბათობას.

ეიკოზანოიდების სინთეზი

პროსტაგლანდინ ენდოპეროქსიდ-სინთაზის მეტაბოლიზმი (ციკლოოქსიგენაზები)

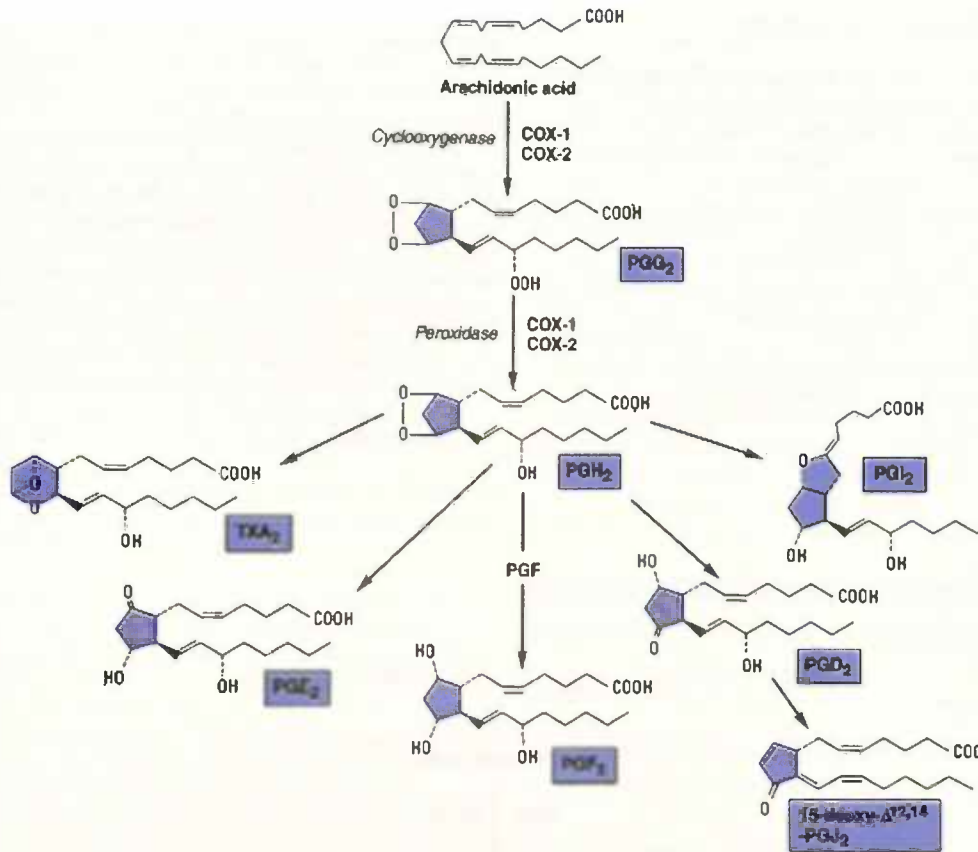
ციკლოოქსიგენაზას ორი უნიკალური იზომერული ფერმენტი განაპირობებს არაქილისმჟავას პროსტაგლანდინ ენდოპეროქსიდად გარდაქმნას. PGH სინთაზა-1 (COX-1) მრავალ უჯრედშია კონსტიტუციონალურად ექსპრესირებული. მისგან განსხვავებით, PGH სინთაზა-2 (COX-2) ინდუციბელურია მისი ექსპრესირება მეტწილად სტიმულზე ღამოკიდებული. COX-2 მყისიერად მორეაგირე გენის პროდუქტია და მისი სინთეზის მაპროვოცირებელი ფაქტორებია დეპრეცაციული სტრესი, ზრდის ფაქტორები, სიმსივნური პროცესის სტიმულაციონები და ციტოკინები. COX-1 -ის მეშვეობით დასინთავირებული პროსტაგანოიდები უჯრედული ცხოველქმელებისათვის არის საჭირო, მაგ., კუჭის ლორწოვანის ეპითელიუმის ციგოპროტექცია, მაშინ როდესაც COX-2 ანთეზასა და სიმსივნურ ზრდაში მონაწილე პროსტაგანოიდების ძირითადი წყაროა. თითქოს მათ შორის ძალზე მარტივი განსხვავებაა, მაგრამ არსებობს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური პროცესები სადაც ისინი ცალკე-ცალკე ინდივიდუალურ ფუნქციას ასრულებენ, ზოგჯერ კი ისინი ერთმანეთთან კოორდინირებულად მოქმედებენ. მაგ., ენდოთელური COX-2 სისხლძარღვოვანი პროსტაგანოიდების ძირითადი წყაროა, რეწული COX-2 -ის პროსტაგანოიდები კი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თირკმელების ნორმალურ განვითარებასა

და ფუნქციონირებაში. COX-1 -ის კიდევ ერთი ვარიანტი, რომელსაც " COX-3 "-საც უწოდებენ, აღწერილი იქნა ძალღებში, იუშმა ცხოველთა სხვა სახეობებში მისი ფუნქცია დაღვენილი ვერ იქნა.

საყურადღებოა სინთაზები, რაღვან ანთეზის საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები სწორედ სინთაზების ღონეზე ავღვენ თერაპიულ მოქმედებას (იხ. თავი 36). ინდოგენი და სულინდაკი სუსტი სელექციურობით გამოირჩევიან COX-1 ის მიმართ. მეკლოფენამაგი და იბუპროფენი კი თანაბრად ზემოქმედებენ როგორც COX-1 -ზე, ასევე COX-2 -ზე; მაშინ, როდესაც ცელეკოქსიბი, დიკლოფენაკი, როფეკოქსიბი, ლუმირაკოქსიბი და ეგორიკოქსიბი უპირატესად COX-2 -ის ინჰიბირებას იწვევენ. შესაბამისად მზარდი სელექციურობით. ასპირინი იწვევს ორივე ფერმენტის კოვალენტურ აცეტილირებას და ინჰიბირებას. დაბალი ღონით გამოყენებისას (100 მგ/ღღემი) იგი უპირატესად COX-1 -ს აინჰიბირებს, ხოლო მაღალი ღონით გამოყენებისას კი ორივეს, როგორც COX-1 -ს ასევე COX-2 .

არაქილისმჟავას ციკლიზაციისას COX-1 და COX-2 , ორი მოლეკულა ეანებალის მიტაცებას უწყობს ხელს, რის შედეგადაც C_9 - C_{11} ენდოპეროქსიდ C_{15} ჰიდროპეროქსიდი წარმოიქმნება (იხ. სურათი 18-2). ეს პროდუქტი PGG_2 ია, რომელსაც შემდგომ COX -ის პეროქსიდაზული რადიკალის მიერ სწრაფადვე მოდიფიცირდება და მას C_{15} ჰიდროქსილური ჯგუფი ემატება, რის შედეგადაც იგი ბიოლოგიურად აქტიურ PGI_2 -ად გარდაიქმნება. ორივე ენდოპეროქსიდი არასტაბილური ნაერთია. ანალოგიური ოჯახი - PGH_1 და PGH_2 , და ყველა მათი შემდგომი მეტაბოლიტი, პომო-გამა-ლინოლენის და ეიკოზაპენტაენის მჟავადან არის შესაბამისად მიღებული.

PGH_2 -ზე იზომერაზებისა და სინთაზების ზემოქმედების შედეგად პროსტაგლანდინები, თრომბოქსანი და პროსტაციკლინი წარმოიქმნება, რომლებსაც ერთობლივად პროსტაგანოიდები



სურათი 18-2

პროსტაგლიდების ბიოსინთეზი. ნაერთების სახელები მოცემული ბლოკებში.

ეწოდებათ. იზომერაზებისა და სინთაზების ექსპრესია უჯრედ-სპეციფიკურ ხასიათს ატარებს, ამრიგად თითოეული უჯრედი ერთ ან ორ ძირითად პროსტაგლიდს წარმოქმნის. პროსტაგლანდინები ერთმანეთისგან ორი ძირითადი ნიშნით განსხვავდებიან, კერძოდ : (1) პენტანის ბირთვის წარმოქმნით (რასაც აღნიშნავს აბრევიატურის უკანასკნელი ასო, მაგ., E და F შესაბამისად PGE-სა და PGF-ში) და (2) გვერდით ჯაჭვებში ორმაგი ბმების რაოდენობით (რაზეც მითითებს ინდექსი, მაგ., PGE₂, PGE₃, PGE₄). არაქილონაგის სერიის გარკვეულ პროსტაგლიდებს საკმაოდ დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. ალპროსტაგლიდი (PGE₁), გლუვ კუნთზე მომადუნებელი მეგაელენის გამო, გამოიყენება ბოგვერთი ახალშობილში არტერიული სადინრის დროებითი შენარჩუნებისათვის მოსალოდნელ კარდიოქირურგიულ ოპერაციამდე, აგრეთვე იმპოტენციის სამკურნალოდ. PGE₁-ს ნაწარმი მიზოპროსტოლი, ციტოპროტექტული თვისებების მქონე პროსტაგლანდინია და პეპტიური წყლულის თავიდან აცილების მიზნით ინიშნება, ხოლო მიფერისგონთან (RU486) კომბინაციაში კი ორსულობის ნაადრევ შეწყვეტისათვის გამოიყენება. PGE₂ და PGF₂ შენობაში გამოიყენება მშობიარობის აქტის დასაქარებლად. ლაგანოპროსტი და რამოლენსი მისი მსგავსი ნაერთი PGF₂-ის ნაწარმებია, რომლებიც ოფთალმოლოგიაში, ლიკუთხოვანი გლავუკომის სამკურნალოდ ადგილობრივად გამოიყენება. პროსტაგლიდების (PGI₂, ეპოპროსტენოლი) სინთეზი ძირითადად სისხლძარღვის ენდოთელიუმში მიმდინარეობს; იგი ძლიერი ვაზოდilatატორი და თრომბოციტების აგრეგაციის

ინჰიბიტორია. კლინიკურად იგი ფილტვისშიერი და პორტო-პულმონური ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ გამოიყენება. თრომბოქსანი A₂-ს კი არასასურველი თვისებები გააჩნია (იგი თრომბოციტების აგრეგანტი და ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორია). TXA₂-რეცეპტორების ანტაგონისტები და მისი სინთეზის ინჰიბიტორები კარდიოვასკულური დაავადებების მკურნალობის მიზნით შეიქმნა, თუმცა მათი კლინიკური გამოყენების გრადიენტი ჯერ-ჯერობით არ დაწერულია (ასპირინის გარდა).

COX-ის ექველა ბუნებრივი ნაერთი სწრაფ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება: 1. თავდაპირველად ჰიდრაგაციის გზით არააქტიურ მეტაბოლიტებად, მათი შემდგომი მეტაბოლიზმით (PGI₂, TXA₂), ან 2. შესაბამისი კეტონის ძირითადი 15-ჰიდროქსი ჯგუფის პროსტაგლანდინის 15-OH დეჰიდროგენაზით დაქანტვით. შემდგომი მეტაბოლიზმი კი დელტა¹³ ალდეჰიდი და ბეტა-ოქსიდაციით მიმდინარეობს. ძირითადი ნივთიერებების in vivo სინთეზის განსაზღვრის მიზნით შარდსა და სისხლში არააქტიური მეტაბოლიტების აღმოჩენა იმუნოლოგიური მეთოდს ან მას-სპექტრომეტრიას მიმართავენ.

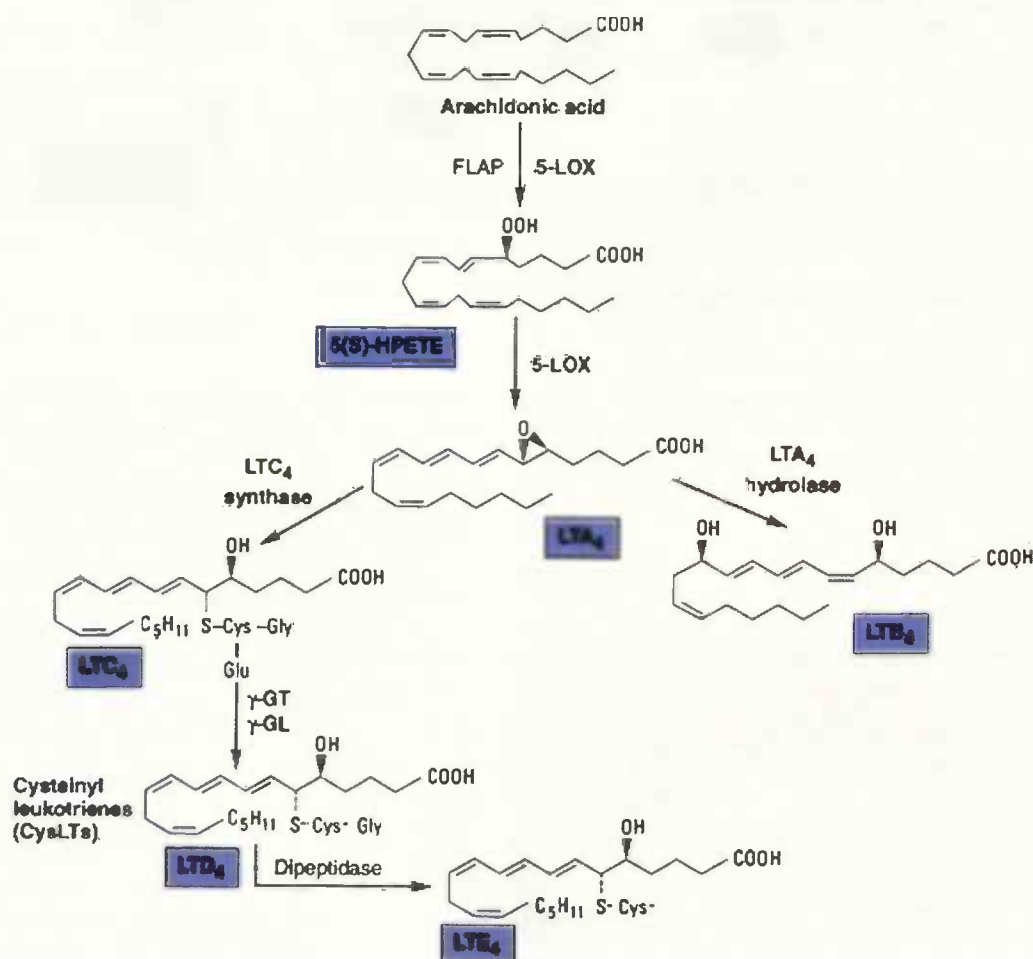
ლიპოქსიგენაზას პროდუქტები

არაქიდონის მკეპას 5-, 12-, და 15-ლიპოქსიგენაზები (LOX) მეგაბოლომის შედეგად ჰიდროპროქსიეოკოპაგტრაენის მკეპები (HPETES) წარმოიქმნება, რომლებიც მალევე გარდაიქმნიებიან ჰიდროქსი ნაწარმებად (HETEs) და ლეიკოტრაენებად (იხ. სურათი 18-3). ლეიკოტრაენებიდან ამკამად ყველაზე კარგად ანთებით უჯრედებში (პოლიმორფონუკლეური ლეიკოციტები [PMNs], ბაზოფილები, პოხიკური უჯრედები, ეოზინოფილები, მაკროფაგები) 5-ლიპოქსიგენაზის მიერ წარმოქმნილი ლეიკოტრაენები შექწყალები. ასომის, ანაფილაქსიური შოკისა და კარდიოვასკულური დაავადებების პათოგენეზში ამ გზის (5-ლიპოქსიგენაზური გზა) როლის დადგენის შექდეგ მის მიმართ ინტერესი მალე დღია. ანთებითი უჯრედების სტიმულირება იწვევს უჯრედშიდა Ca^{2+} გაზრდას და არაქიდონის მკეპას გამონთავისუფლებას; 5- LOX-ის მიერ მოლეკულური კინზბადის მიერთება და 5- LOX გამაიქცივებელი ცილა (FLAP) შეუალელო მეგაბოლის, არასტაბილურ ეპოქსიდს. ლეიკოტრაენი A_2 -ს წარმოქმნის, რომელიც შემდეგ ის დიჰიდროქსი ლეიკოტრაენ B_2 -ად (LTB₂) გარდაიქმნება, ან გლუკათიონთან კონიუ-

გერდება და ლეიკოტრიენ C_4 -ს (LTC_4) წარმოქმნის, რომელსე პეპტიდაზების მიერ გლუტათიონის ნაწილის საფუხურებო დეგრადაციას განიცდის და LTD_4 და LTE_4 წარმოქმნის. მტკბ-ლიომის ამ სამ პროდუქტს ცისტეინური ლეიკოტრიენები, ან პეპტიდოლეიკოტრიენები ეწოდებათ.

LTC₄ და LTD₄ ძლიერი ბრონქოკონსტრიქტორებია. ითვლება, რომ ისინი ასთმისა და ანაფილაქსიის დროს სეკრეტირებული ანაფილაქსიის ნელად მორეაგირე სუბსტანციის (SRS-A) ძირითადი კომპონენტებია. ლეიკოტრიენების საწინააღმდეგო საშუალებების გავრცელებისას ოთხი მიდგომაა: 5-ლიპოქსიგენაზური ფერმენტის ინჰიბირება, ლეიკოტრიენული რეცეპტორების ბლოკადა, FLAP-ისა და ფოსფოლიპაზა A₂-ს ინჰიბირება, ლეიკოტრიენების წოცხიური სელექციური ანტაგონისტი (მათერლუკასტი, მონტელუკასტი და პრანლუკასტი) ასთმის სამკურნალოდ გამოყენება, ზოგადად მსესხავლის ფაზაშია.

5-LOX-ის პირველადი მეტაბოლიტი LTA₄ შესაძლოა თრომბოციტებში, უფრო მეტ 12-LOX-ის მეშვეობით, ლიპოქსინებად - LXA₄ და LXB₄-ად გარდაიქმნას. ეს მედიატორები 15-HETE-ის (არაქიდონის მეიკის 15-LOX-2-ის მეტაბოლიზმის პროდუქტები) 5 LOX მეტაბოლიზმის შედეგად იწარმოებიან.



ან. 15-LOX-1-სათვის 15S-ჰიდროქსილაზის მქონე მკვლელობის შემთხვევაში ლიპოპროტეინების მქონე უფრო ხელსაყრელი სუბსტრატია. მისი სტრუქტურითი მსგავსებით, 15R-HETE, ასპირინის მიერ აცეტილირებული COX-2-დანაც მსგავსაა; შემდგომ იგი ლიპოპროტეინების, 5-LOX-ის მეშვეობით ე.წ. ასპირინ-გრძელვად ლიპოპროტეინებად, 15-ეპი-LXA₄ ან 15-ეპი-LXB₄, გარდაქმნება. 12-HETE-ს შეუძლია დაეჭვებდეს კარგად მსგავსებულ გარდაქმნას ეპი-ჰიდროქსი-ეპი-კომა-გრძელვად ლიპოპროტეინად, პეპტიდიზაცია ეწევა. ამ მდგომარეობის ბიოლოგიური როლი კვლავ უცნობია რჩება.

ეპიდერმულ უჯრედებში ლიპოპროტეინების LOX-ები ასევე ლიპოპროტეინების გარდაქმნის მქონე მსგავსებულებას – მათთვის არაქილინისა და ლიპოპროტეინების მქონე არ არიან ბუნებრივი სუბსტრატები. ფოსფოლიპაზა და იქტილიზაციის დამახასიათებელი ეპიდერმისში 12R-HETE-ის დაგროვება, ამიტომ კანის პროლიფერაციული დაავადებების სამკურნალოდ ეპიდერმული 12R-LOX ინჰიბიტორების გამოყენება კვლევის აქტიურ ფაზაშია.

ეპოქსიგენაზური პროდუქტები

მიკროსომული ცილოვანი P450 მონოოქსიგენაზების საეკო-ფიკური იზოენზიმები არაქილინის მქონე მათი ეპოქსი-ეპი-კომა-გრძელვად (EETs) გარდაქმნის განაპირობებენ (იხ. სურათი 18-1). ეს მქონეები: 5,6-, 6,9-, 11,12-, და 14,15- დაგროვებული პროდუქტები. თითოეულ EET-ს ორი სტერეოიზომერი აქვს (R და S). P450 სისტემის ექსპრესიაზე მემკვიდრული ფაქტორები (ფარმაკოლოგური, კვებითი და გენეტიკური ფაქტორები) დიდ გავლენას ახდენს მათ ბიოსინთეზზე. ეს ეპოქსიდები არაბა-ბილური ნაერთებია და ამიტომ სწრაფადვე ქმნიან შესაბამის ლიპიდოქსი-ეპი-კომა-გრძელვად მქონე (DHET), მაგ. 5,6-DHET. პროსტაგლანდინებისაგან განსხვავებით, ორივე მათგანს (როგორც EET ასევე DHET-ები) შეუძლია ფოსფოლიპიდებში ინკორპორირება და ლიპიდის წარმოქმნა. უჯრედშია ცხიმო-ვანი მქონეების შემადგენელი ცილები შესაძლოა სხვადასხ-ვაგვარად უკავშირდებიან EET-სა და DHET-ს, რის შედეგადაც იწვევენ მათი მტკიცებულების, აქტიურობისა და სამიზნეების მოდ-ულირებას. ეპოქსიგენაზური პროდუქტები ენდოთელურ უჯრ-ედებში სინთეზირდებიან და გლუვი კუნთის Ca²⁺-დამოკიდებუ-ლი K⁺-ის არხების გააქტივების გზით, მრავალი სისხლძარ-ღოვანი კალაპოტის გაფართოვებას განაპირობებენ. გლუვი კუნთის უჯრედების პიკროლარიზაციისა და სისხლძარღვებ-ის გაფართოვების შედეგად არტერიული წნევის დაქვეითო-ბას აქვს ადგილი. არხების მქონე მტკიცებულება, რომ ეპო-ქსი-ეპი-კომა-გრძელვად მქონე (EETs) ენდოთელური ფაქტორის უფქციის ახრულე-ბენ, განსაკუთრებით კორონარულ სისხლძარღვებში.

იზოპროსტანები

არაქილინის მქონეგან იზოპროსტანების წარმოქმნა მუ-ტაბილიზაციის კიდევ ერთი პოტენციური მსაქმელური გზაა. იზოპროსტანები პროსტაგლანდინების სტერეოიზომერებს წარ-მოადგენენ. პროსტაგლანდინების მრავალი ასიმეტრიული ცენ-ტრი აქვთ, ამიტომ მათი მრავალი პოტენციური სტერეოიზომერი არსებობს. იზოპროსტანების წარმოქმნაში ცილოქსიგენაზა არ მონაწილეობს, შესაბამისად, ასპირინით ან სხვა ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით განპირობე-ბული ცილოქსიგენაზის ინჰიბირება იზოპროსტანების წარ-

მოქმნაზე გავლენას არ ახდენს. ეპიმერიზაციის უმთავრეს მქონეშია თავისუფალი რადიკალების მეშვეობით არაქილი-ნის მქონე პეროქსიდაცია წარმოადგენს, რაც მემბრანის ფოს-ფოლიპიდებთან არაქილინის მქონე ეპი-ეპი-კომა-გრძელვად კი ხდება. ამრიგად, პროსტაგლანდინებისგან გან-სხვავებით, ეს სტერეოიზომერები მემბრანის კომპონენტის სახ-ით „ინახებიან“. სავარაუდოდ, ისინი შემდგომში ფოსფოლიპა-ზების მიერ იხსნებიან, ცირკულირებენ სისხლში და შარდთან ერთად გამოიყოფიან. იზოპროსტანები ორგანიზმში ძალზედ უხვად არიან წარმოდგენილი (სისხლსა და შარდში მათი რაოდენობა დაახლოებით ათჯერ აღემატება ცილოქსიგენა-ზურ წარმოქმნის – პროსტაგლანდინების). თირკმელების, ან სხვა სახის სისხლძარღვების კალაპოტში სინთეზის შემთხვევაში ისინი ძლიერ ეპოქსი-ეპი-კომა-გრძელვად ექვეყნა ავლენს: გარდა ამისა, ისინი იწვევენ პროსტაგლანდინული რეცეპტორების გააქ-ტივებას. სავარაუდოდ, შესაძლოა, რომ ისინი გარკვეულ როლს ასრულებდნენ ცილოქსიგენაზის ინჰიბიტორების მიმართ ცილოქსიგენაზის ანთებითი რეაქციის პათოფიზიოლოგიაში.

ბიოქიმიური პროცესების ბაზისური ფარმაკოლოგია

ბიოქიმიური პროცესების მოქმედების მექანიზმები და უშუალოდ

რეცეპტორული მექანიზმები

ციკლოქსიგენაზის ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახ-სიათი, ამიტომ ისინი მოქმედებენ აუტოკრინული და პარ-აკრინული მექანიზმებით და თავიანთი გეგმავლენას სინთეზის ადგილის მახლობელ უბნებზე ახორციელებენ. ეს ლიგანდები უკავშირდებიან უჯრედის ზედაპირულ ლიპოპროტეინულ რეცე-პტორებს: ფარმაკოლოგური საეკოფიკური რეცეპტორების სიმჭიდროვესა და უჯრედის კონკრეტულ გიპოზა დამოკიდ-ბული. PGI₂, PGF₂ (FP) და TXA₂ (TP) რეცეპტორებისათვის გე-ნის მხოლოდ ერთი პროდუქტის იდენტიფიცირება მოხერხდა (IP - რეცეპტორი). მაშინ, როდესაც PGE₂ ისათვის (EPs 1-4) ოთხი სხვადასხვა რეცეპტორი, ხოლო PGD₂ -სათვის ორი (DP₁ and DP₂) რეცეპტორი იქნა კლასიფიცირებული. mRNA-ის სხვადასხვა შევრთების შედეგად, შესაძლებელია რეცეპტორების დამატე-ბითი იზოფორმების წარმოქმნა, კერძოდ TP (ალფა და ბეტა), FP (A და B) და EP₃ (A-D). ორ-ორი რეცეპტორი არსებობს, როგორც LTB₄ (BLT₁ და BLT₂)-ისთვის, ასევე ცისტეინური ლეიკოტრეინებისთვის (cysLT₁ და cysLT₂). აღმოჩნდა, რომ ALX-ის სახელით ცნობილი ერთეული ლიპოქსინური რეცეპტორი, ფორმალ პეპტიდური რეცეპტორის (MPL)-1 იდენტურია. ყვე-ლა მემოთი ჩამოთვლილი რეცეპტორი G ცილასთან შეწყვილე-ბულია: რეცეპტორები, რომელთა ოვისებები კარგადაა შესწავ-ლილი 18-1 ცხრილში მოცემული.

EP₁, EP₂, IP და DP₂ რეცეპტორები აქტივებენ აღნიშნულ ციკლაზის G_i ს მეშვეობით, რის შედეგადაც უჯრედშია cAMP-ის დონე იზრდება, რაც თავის მხრივ სეკიფიკური პროტეინ კინაზების გააქტივებას განაპირობებს (იხ. მე-2 თავი). ეს კინა-ზები უჯრედშია კალციუმის გეგმების ცილების ფოსფორილე-ბას განაპირობებენ, რის შედეგადაც თავისუფალი კალციუმის უჯრედშია დონე იზრდება. ამის საპირისპიროდ, EP₃, FP, და

ცხრილი 18-1. ეიკოზანოიდური რეცეპტორები

რეცეპტორი	ენდოგენური ლიგანდი	მეორადი ლიგანდები	G პროტეინი, მეორადი მესენჯერი	„ნოკაუტირებულ“ ვირთაგვებში წარმოდგენილი ძირითადი ფუნოტიპი (-ები)
DP ₁	PGD ₂		G _s , ↑cAMP	↓ალერგიული ასთმა
DP ₂ , CRTH2	PGD ₂	15d-PGJ ₂	G _i , ↑Ca ²⁺ _i	↓სასუნთქი გზების ალერგიული ანთება
EP ₁	PGE ₂	PGI ₂	G _q , ↑Ca ²⁺ _i	↓კოლინჯის კანცეროგენები
EP ₂	PGE ₂		G _s , ↑cAMP	ფერტილიზაციისა და ოვულაციის შეფერხება
				მარილ – დამოკიდებული პიპერგენზია
EP _{3A-D}	PGE ₂		G _i , ↓cAMP	პიროგენების მიმართ რეზისტენტობა
			G _s , ↑cAMP	↓კანის საფარის მწვავე ანთება
			G _q , ↑PLC	
EP ₄	PGE ₂		G _i , ↑cAMP	არტერიული საღინის (ბოტალის) შეუხორცებლობა
				↓ძელის მასა/სიმკვრივე ბებერ თაგვში
				↑ნაწლავური ანთება /იმუნური პასუხი
				↓კოლინჯის კანცეროგენები
FP _{A,B}	PGF ₂ -ალფა	isoPs	G _q , ↑PLC	მშობიარობის აქტის დათრგუნვა
IP	PGI ₂	PGE ₂	G _s , ↑cAMP	წითრომბოციური საპასუხო რეაქცია
				↑საპასუხო რეაქცია სისხლძარღვის დაზიანებაზე
				↑ათეროსკლეროზი
				↑გულის ფიბროზი
				სუფრის მარილზე დამოკიდებული პიპერგენზია
				↓სახსრების ანთება
TP _{ალფა}	TXA ₂	isoPs	G _q , G _i , G _{12/13} , G ₁₆ , ↑PLC	↑სისხლძარღვის დროის ხანგრძლივობა
				↓საპასუხო რეაქცია სისხლძარღვის დაზიანებაზე
				↓ათეროსკლეროზი
				↑სიცოცხლის უნარიანობა გულის ალერგიული გადანერგვისას
BLT ₁	LTB ₄		G ₁₆ , G _i	ანთებითი საპასუხო რეაქციის სუპრესია
BLT ₂	LTB ₄	12S-HETE	G _q -მსგავსი, G _i - მსგავსი, G _{12/13} - მსგავსი	?

ეიკოზანოიდური რეცეპტორებთან შეერთების ვარიანტები ნაჩვენებია შესაბამისობის მიხედვით. –
Ca²⁺_i – უჯრედშიდა კალციუმი; cAMP – ადენოზინი 3',5'-მონოფოსფატი; PLC – ფოსფოლიპაზა C; isoPs – იზო-
პროსტანები; 15d-PGJ₂ – 15-დეოქსი-დელტა^{12,14}-PGJ₂.

TP რეცეპტორები ააქტივებენ ფოსფატიდილ ინოზიტოლის მეტაბოლიზმს და InsP_3 (IP_3)-ის წარმოქმნას უბრუნველყოფენ, რასაც თან სდევს Ca^{2+} -ის მარაგის მობილიზაცია და თავისუფალი კალციუმის უჯრედში კონცენტრაციის გაზრდა. TP-რეცეპტორების სილოლოზების გააქტივებამ შესაძლოა გამოიწვიოს ადენილილ ციკლაზის ინჰიბირება, ან პირიქით, გააქტივება. შენაბამისად G_i ($\text{TP}_{\text{გააქტივებული}}$)-ით ან G_q ($\text{TP}_{\text{ინჰიბირებული}}$)-ით განპირობებული და G_q -ს ან სხვა რომელიმე მსგავსი ცილის მეშვეობით გადასცენ სიგნალი მემბრანასთან ასოცირებულ პროტეინების (MAP) კინაზურ სისხინგნალ გზებს. EP_3 რეცეპტორები შეწყვილებულია, როგორც უჯრედში კალციუმის კონცენტრაციის მაგებასთან, ასევე cAMP-ის კონცენტრაციის კლებასთან. DP_2 რეცეპტორი, რომელიც არცერთ პროსტაგლანდინულ რეცეპტორს არ მიეკუთვნება, fMLP რეცეპტორების სუპეროჯახის წარმომადგენელია. სხვადასხვა ტიპის უჯრედში იგი G_i -ცილასთან შეწყვილების გზით ირეგულაციას cAMP-ის სინთეზს და ამასთანავე, ზრდის უჯრედში კალციუმის დონეს.

LTB_4 -ისა და BLT_1 რეცეპტორების ურთიერთკავშირი InsP_3 გამონთავისუფლებასთან არის დაკავშირებული, რაც იწვევს პოლიმორფონუკლეური უჯრედების გააქტივებას. ლეგრანულაციას და სუპეროქსიდური ანიონების გენერირებას. LTB_4 -ის მიმართ BLT_2 რეცეპტორებს დაბალი აფინურობა ახასიათებთ და უფრო მეტად I2S - ან I2R HETE -ს უკავშირდებიან, თუმცა ამ ურთიერთქმედების ბიოლოგიური მნიშვნელობა ამჟამად დადგენილი არ არის. CysLT_1 რეცეპტორებისა და G_q -ის ცილის შეწყვილება უჯრედში Ca^{2+} -ის დონის მაგებას განაპირობებს.

ეიკოზანოიდების გლუვი კუნთის მომადუნებელი ეფექტი cAMP-ის დაგროვებას უკავშირდება, და პირიქით, მათი შემცირება იწვევს კალციუმის გამონთავისუფლების შედეგად. ეიკოზანოიდების ეფექტები მრავალ სამიზნე სისტემაზე, მათ შორის მიუნერზე, ამ მექანიზმებით აისახება (იხ. ქვემოთ). ექსტრაცელულური კალციუმის კონცენტრაციის დაქვეითების, ან კალციუმის არსების ბლოკირების გზით შესაძლებელია გლუვი კუნთზე ეიკოზანოიდების მრავალი კონსტრიქციული ეფექტის ინჰიბირება.

in vitro პროსტაგლანდინების საკმარისი კონცენტრაციით დამატების შემთხვევაში პეროქსიზომ-პროლიფერატორ-გამააქტივებელი რეცეპტორების (PPARs) სტიმულაციას აქვს ადგილი, თუმცა ეს ჯერ კიდევ არ მოუთხოვს იმაზე, რომ *in vivo* ამ ნაერთების კონცენტრაციები საკმარისია იმისათვის, რომ მათ ბირთვული რეცეპტორებისათვის ენდოგენური ლიგანდების როლი შეასრულოს.

პროსტაგლანდინებისა და თრომბოპოსტაზების ეფექტები

პროსტაგლანდინებისა და თრომბოპოსტაზების ეფექტები ძირითადად გლუვი კუნთის ოთხ გეგმატორულ კი სისხლძარღვს, კუჭ-ნაწლავის, სასუნთქი და რეპროდუქციული სისტემების გლუვი კუნთებზე ვრცელდება. სხვა მნიშვნელოვანი სამიზნეები კუჭოვანის აგრეგირებული თრომბოციტები, მონოციტები, თირკმელები, ცენტრალური ნერვული სისტემა, ავტონომური პრესინაუსური ნერვული დაბოლოებები, სენსორული ნერვული დაბოლოებები, ენდოკრინული ორგანოები, ცხიმოვანი ქსოვილი და თვალის (თვალზე ეფექტები შესაძლოა გლუვი კუნთთან იყოს დაკავშირებული).

გლუვი კუნთი

სისხლძარღვოვანი

TXA_2 ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორია. იგი ერთადერთი ეიკოზანოიდია, რომელსაც გლუვი კუნთოვანი უჯრედის მიტოგენური თვისება გააჩნია. მის მიტოგენურ ეფექტს გსტატიკურ-

ონი აძლიერებს; ეს უკანასკნელი იწვევს გლუვი კუნთების TP რეცეპტორების „აპრეგულაციას“ (*up-regulation*). $\text{PGF}_{2\alpha}$ -საც აღენიშნება ვაზოკონსტრიქტული თვისება. თუმცა იგი არ გვევლინება გლუვი კუნთის უჯრედების მიტოგენად. იზოპროსტან-8-iso-PGF₂ კიდევ ერთი ვაზოკონსტრიქტორია. რომელიც TP რეცეპტორის მეშვეობით მოქმედებს; იგი ცნობილია აგრეთვე, როგორც $\text{iPF}_{2\alpha}$ III. ციროზის შემთხვევაში ღვიძლის მიერ ამ ნივთიერების დიდი რაოდენობით წარმოქმნას აქვს ადგილი. ამიტომ ამ ვაზოკონსტრიქტორის ჰეპატო-რენული სინდრომის პათოფიზიოლოგიაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია.

ვაზოდილატაციური პროსტაგლანდინების, კერძოდ PGI_2 -ისა და PGE_2 -ის ეფექტები cAMP-ის გაზრდითა და გლუვი კუნთის უჯრედში კალციუმის დონის შემცირებით არის განპირობებული. რაც ძირითადად IP და EP_4 რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. სისხლძარღვოვანი პროსტაგლანდინების სინთეზი გლუვი კუნთის უჯრედებსა და ენდოთელურ უჯრედებში მიმდინარეობს. თუმცა უკანასკნელის უპირატესობით. მიკროცირკულაციაში არსებული PGE_2 ენდოთელურ უჯრედებში წარმოქმნილი ვაზოდილატატორია.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი

პროსტაგლანდინებისა და თრომბოპოსტაზების უმრავლესობა იწვევენ კუჭ-ნაწლავის გლუვი კუნთის გააქტივებას. გასწვრივი კუნთების შეკუმშვას იწვევენ PGE_2 (EP_3 რეცეპტორის მეშვეობით) და $\text{PGF}_{2\alpha}$ (FP რეცეპტორების მეშვეობით). ხოლო $\text{PGF}_{2\alpha}$ ირგვლივ კუნთების ძლიერ კონსტრიქტორად. PGI_2 კი სუსტ კონსტრიქტორად გვევლინება; PGE_2 გლუვი კუნთის რელაქსაციას იწვევს (EP_4 რეცეპტორების მეშვეობით). ორგანიზმში PGE_2 -ის ან $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ს შეყვანა იწვევს შეგვეითი ხასიათის აბდომინურ ტკივილებს (იხ. ქვევით ეიკოზანოიდების კლინიკური ფარმაცოლოგია). ძლიერი შეკუმშვის უნარი ლეიკოტრიენებსაც ახასიათებთ.

სასუნთქი გზები

სასუნთქი გზების გლუვი კუნთზე მომადუნებლად მოქმედებს PGE_2 და PGI_2 . კონსტრიქტორად კი PGD_2 , TXA_2 , და $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ია. DP_1 რეცეპტორებისგან „ნოკაუტირებულ“ ვირთაგვებზე კვლევის შედეგების მიხედვით, ამ რეცეპტორების მნიშვნელოვანი როლი აკისრიათ ასთმის მიმდინარეობაში. ცისტეინურ ლეიკოტრიენებს ბრონქოკონსტრიქციული ეფექტი ახასიათებთ. ისინი ძირითადად პერიფერიული სასუნთქი გზების გლუვი კუნთებზე მოქმედებენ და ამ მიმართებით მსგავსიანაა თიასჯერ უფრო ძლიერნი არიან (როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro*). ისინი ბრონქებში ლორწოს გამომუშავებასა და ლორწოვანი გარსის შეშუპებასაც უწყობენ ხელს. ასთმის საწინააღმდეგო არასტეროიდული სამკურნალებით მკურნალობის პერიოდში ბრონქოსპაზმის გამოვლენა შემთხვევითაა 10%-შია აღწერილი. რის მიზეზადაც სავარაუდოდ, არაქილინის მკაფიო მეტაბოლიზმის COX1 -დან LOX -ზე გადართვა გვევლინება, რის შედეგადაც შესაბამისად ლეიკოტრიენების სინთეზი იზრდება.

რეპროდუქციული სისტემა

რეპროდუქციული სისტემის გლუვი კუნთებზე პროსტაგლანდინების ეფექტები განსილულია ქვემოთ, იხ. ქვეთავი რეპროდუქციული ორგანოები.

თრომბოპოსტაზი

ეიკოზანოიდები მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენენ თრომბოციტების აგრეგაციაზე. PGE_2 -ს დაბალი კონცენტრაცია ახტიპულირებს, ხოლო მისი მაღალი კონცენტრაცია კი თრგუნავს თრომბოციტების აგრეგაციას. PGD_2 და PGI_2 ანტიაგრეგანტებია. თრომბოციტების COX1 -ის ძირითადი პროდუქტი TXA_2 -ია.

რომელიც თრომბოციტების აგრეგაციას უწყობს ხელს და ღამ-აგებით, სხვა აგრეგატების (მაგ., თრომბინის) ეფექტებსაც აძლიერებს. PGI_2 იწვევს თრომბოციტებზე TXA_2 -ის ზეგავლენის დათრგუნვას *in vivo*. გააქტივებისა და აგრეგაციის დროს თრომბოციტები TXA_2 -ს წარმოშობენ. მთლიანობის ინფარქტის დროს შარღში TXA_2 -ის შეგროვების რაოდენობის გაზრდას აქვს ადგილი. ასპირინის დაბალი დოზები იწვევენ მათ შეშუპებას, თუმცა სხვადასხვა ხარისხით, რადგან მაკროფაგების $COX-2$ ნაკლებად მგრძნობიარეა ამგვარი შედეგების მიმართ. ჯერ-ჯერობით ასპირინის მაღალი და დაბალი დოზების კარდიოპროტექტული თვისების შედარებითი კვლევა არ განხორციელებულა, თუმცა, შედარების არაპირდაპირი პლაცებო მეთოდის გამოყენების მიხედვით, ასპირინის დოზის გაზრდა არ კორელირებს მკერნალობის შედეგის გაუმჯობესებასთან; ფაქტობრივად, ადგილი აქვს დოზისა და ეფექტის უკუპროპორციულ დამოკიდებულებას, რაც საფარაულოდ, ასპირინის მაღალი დოზებით გამოყენებისას PGI_2 -ის სინთეზის ინჰიბირებაზე მიუთითებს. ასპირინის დაბალი დოზების ქრონიკული გამოყენება იწვევს თრომბოციტების $COX-1$ -ის ნაწარმების, თრომბოქსანის, შეუქცევად ინჰიბირებას, საფარაულოდ, თამბაქოს მომხმარებელში TX -ის ბიოსინთეზის 10%-იანი მაგვრისა მაკროფაგების $COX-2$ -ით არის განპირობებული, ხოლო დანრჩენი 90%-ის სინთეზი კი თრომბოციტებში მიმდინარეობს.

თირკმელები

თირკმელების როგორც გვინოვანი, ასევე ქერქოვანი შრეები ჩართულნი არიან პროსტაგლანდინების სინთეზში, თუმცა აღსანიშნავია რომ გვინოვანი ნაწილი ამ მხრივ უფრო მეტად აქტიურია. თირკმელები ასინთეზირებენ აგრეთვე რამოლენიმე პილაროქსი კომპლექტარების შეკვას, ლეიკოტრინებს, ციგოქრომ $P450$ -ის პროდუქტებსა და ეპოქსიდებს. ამ ნაერთებს დიდი მნიშვნელობა აქვთ თირკმელების ავტორეგულაციისთვის, რასაც ისინი რენული ჰემოდინამიკისა და გლობერულ-გუბულური ფუნქციის მოდულირების გზით ახორციელებენ. ამ მარეგულირებელ როლს განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა აქვს თირკმელების მარგინალური ფუნქციონირების შემთხვევაში, რისი თვალსაზრისით მაგალითიცაა ხანდაზმული პაციენტებში, ან თირკმელების პათოლოგიის შემთხვევაში რენული ფუნქციის COX -ის ინჰიბიტორებით განპირობებული დაქვეითება.

თირკმელების ქერქოვანი შრის ძირითადი ეიკოზანოიდებია PGE_2 და PGI_2 . ორივე მათგანი აძლიერებს რენინის გამონთავისუფლებას; თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ნორმაში რენინის გამონთავისუფლება ბევრად აღრესიერებების კონტროლს ექვემდებარება.

ვაზოდilatაციური ეფექტის გამო PGE_2 და PGI_2 იწვევენ გლობერული ფოტრაციის გაზრდას. ეს პროსტაგლანდინები წყლისა და ნატრიუმის ექსკრეციასაც აძლიერებენ. საფარაულოდ, წყლის კლირენსის გაზრდა აღნიშნულ ციკლაზამე ანგილერებელი პირობის შემთხვევების დაქვეითების შედეგად, ჯერ-ჯერობით უცნობია ნატრიუმული ეფექტის ბუნება შექანში, საფარაულოდ იგი განპირობებულია ან დისკალურ მილაკებში ნატრიუმის რეაბსორბციის პირდაპირი დათრგუნვით, ან გვინოვანი შრის პერფუზიის გაძლიერებით. მარეგულირებელი მარდმდენების, მაგ. ფეროსემიდის, ზოგადი ეფექტი COX -ის გააქტივებასთან არის დაკავშირებული, რაც ნორმალურად მოუწევინებდა თირკმელებში ვაზოდilatაციური პროსტაგლანდინების სინთეზის გაძლიერებას განპირობების, აღსანიშნავია რომ, მარეგულირებელი მარდმდენებისა და COX -ის ინჰიბიტორების ერთდროულად გამოყენებისას აღივლი აქვს დიერეზული ეფექტის შესუსტებას (იხ. თავი 15).

TXA_2 იწვევს სინგარულ ვაზოკონსტრიქციას (შესაძლოა, ADH -ის მაგვარი ეფექტი), რაც თირკმელების ფუნქციის მნიშვნელოვან დაქვეითებას განაპირობებს. თირკმელები ნორმაში TXA_2 -ის მხოლოდ მცირე რაოდენობას ასინთეზირებს, თუმცა

ანთებითი ხასიათის უჯრედული ისოლტრაციის დროს (მაგ., გლობერული ფოტრაცი, რენული გრანსპლანტაციის მოცილების რეაქცია) ანთებითი უჯრედები (მონოციტ-მაკროფაგები) TXA_2 -ის მნიშვნელოვან რაოდენობას ასინთეზირებენ. თეორიულად, ასეთ შემთხვევაში TXA_2 -ის სინთეზის ინჰიბიტორები ან მათი რეცეპტორების ანტიგონისტები უნდა აუქმობეს დაზიანებული უჯრედების უზრუნველყოფას, თუმცა ჯერ-ჯერობით ასეთი მოქმედების შედეგები კლინიკური გამოცდებისათვის ხელმისაწვდომი არ არის.

ზოგიერთ ექსპერიმენტულ მოდელში (მაგ., *Goldblatt*-ის თირკმელების მოდელში) ჰიპერტენზია დაკავშირებულია TXA_2 -ის სინთეზის მომატებასთან, აგრეთვე PGE_2 -ისა და PGI_2 -ის სინთეზის დაქვეითებასთან. ჯერ-ჯერობით უცნობია ამ ცვლილებების როლი ჰიპერტენზიის განვითარებაში – გვევლინება თუ არა ისინი პირველად მიზეზად, თუ პროცესის მეორად პასუხს წარმოადგენენ. ციკლოპროსინით განპირობებულ ნეფროგოქსიკაციის დროს დაუფიქსირებულია TXA_2 -ის ჭარბი პროდუქცია, თუმცა მიზეზობრივი კავშირი დადგენილი არ არის.

რეპროდუქციული ორგანოები

ქალის სასქესო ორგანოები

PGF_2 -ისა და TXA_2 -ის ნორმალური კონცენტრაციები, აგრეთვე PGE_2 -ის დაბალი კონცენტრაცია საშვილოსნოს კუნთის შეკუმშვას იწვევს, ხოლო PGE_2 -ის მაღალი კონცენტრაცია და PGI_2 -ის ნორმალური კონცენტრაცია კი საშვილოსნოს კუნთის მოღუნებას განაპირობებს. მშობიარობის აქტის ინიცირებისათვის აუცილებელია ოქსიგენისა და $PGF_{2\alpha}$ -ის თანაარსებობა. პროსტაგლანდინების ეფექტები საშვილოსნოს უზრუნველყოფით არის დეგალურად განხილული. (იხ. ეიკოზანოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია).

მამაკაცის სასქესო ორგანოები

სპერმაზე პროსტაგლანდინების ზემოქმედება ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი. ამ პროსტაგლანდინების ძირითადი წყარო სათესლე ვეზიკლებია. პროსტაგლა (სახელწოდება – „პროსტაგლანდინები“-ს მიუხედავად) და სათესლე ჯირკვლები პროსტაგლანდინების მხოლოდ მცირე რაოდენობას ასინთეზირებენ. აღამიანის სათესლე პლამში პროსტაგლანდინების კონცენტრაციის განმსაზღვრელი ფაქტორები ჯერ კიდევ არ არის დეგალურად შესწავლილი; თუმცა ცნობილია, რომ პროსტაგლანდინების წარმოქმნაში გეგოსტერონი არ მონაწილეობს. სათესლე პლამში თრომბოქსანები და ლეიკოტრინები აღმოჩენილი არ არის. მამაკაცში, რომლებსაც სათესლე სითხეში პროსტაგლანდინების დაბალი კონცენტრაცია აღენიშნებათ, ნაკლებად ფერტილური არიან.

გლუვი კუნთის მომადუნებელი პროსტაგლანდინები, როგორცაა PGE_1 , აძლიერებს პენისის ერექციას კვერნობული სხეულის გლუვი კუნთის მოღუნებით (იხ. ეიკოზანოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია).

სენზორული და პერიფერიული ნერვული სისტემა

ცხელება

PGE_2 მრდის სხეულის გემპერაგურას, საფარაულოდ EP_3 რეცეპტორების მეშვეობით. ეს ეფექტი განსაკუთრებით გამოხატულია ამ ნივთიერების თავის გვინის პარკუჭებში უშუალოდ შეყვანის შემდეგ. არც ერთი მათგანი ცხელების ბუნებრივ რეაქციის განვითარებაში არ მონაწილეობს, თუმცა ეგზოგენური $PGF_{2\alpha}$ და PGI_2 ცხელების ინდუქტორებია, ხოლო PGD_2 და TXA_2 კი ეს თვისება არ ახასიათებთ. პიროვნული ნივთიერებები სინგულეკინ-1-ის გამონთავისუფლებას უწყობენ ხელს.

რაიკ PGE₂-ის სინთეზისა და გამონთავისუფლების წინაპირობაა. ასპირინი და სიციხის დამწვევი სხვა სამკურნალოები იწვევენ PGE₂-ის სინთეზის დათრგუნვას.

ძილი

PDE₂-ის უშუალოდ თავის გეისის პარკეტებში შეყვანის შემდეგ ბუნებრივი ძილის დაღვრება აქვს ადგილი (რაიკ დასტურდება ელექტროენცეფალოგრაფიის ანალიზით). ამ ეფექტის საფუძველს DP₁ რეცეპტორების გააქტივება და აღენიშნის მკორალი გამონთავისუფლება წარმოადგენს.

ნერეული გადაცემა

PGE-ის ნაწარმები ირგუნავენ პოსტგანგლიური სიმპათიკური სერეული დაბოლოებებიდან სორადრენალინის გამონთავისუფლებას. უფრო მეტიც, NSAID-ები აბლიერებენ სორადრენალინის გამონთავისუფლებას *in vivo*, რაიკ ამ პროცესში პროსტაგლანდინების ფიზიოლოგიურ როლზე მიუთითებს. COX-ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდში გამოვლენილი ეპიკონსტრიქცია, შესაძლოა ნაწილობრივ განპირობებული იყოს სორადრენალინის გაბლიერებული გამონთავისუფლებით, ნაწილობრივ კი ენდოთელურ უჯრედებში ვაზოდლატატორების, PGE₂ და PGI₂-ის, სინთეზის ინჰიბირებით. სოციეპტორების ზღუდლის დაქვეითების გამო, PGE₂ და PGI₂ ზრდიან ტკივილის მიმართ პერიფერიული ნერეული დაბოლოებების მგრძნობელობას. PGE₂ ცენტრალურად იწვევს ზურგის გეისში ტკივილის ნეირონული გადაცემის გზების აგზნებადობის მომატებას. LT_{B4}-საიკ აქვს პიპერალგეზიის გამოწვევის უნარი. ამრიგად,ანთებითი პროცესის დროს ამ ეიკოზანოიდების გამონთავისუფლება სოციეფუციის ამპლიფიკაციას ემსახურება.

ნაირონალპროინული ორგანოები

როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro* კელეებით დაღვნილი იქნა, რომ ზოგიერთი ეიკოზანოიდი ზეგავლენას ახდენს პიპოფიზის წინა წილის ჰორმონების გამომუშავებაზე. PGE₂ ასტიმულირებს ზრდის ჰორმონის,პროლაქტინის, TSH-ის, ACTH-ის, FSH-სა და LH-ის გამონთავისუფლებას. თუმცა, PGE-ის ნაერთებით მკურნალობის პერიოდში, მათი ამ ეფექტით განპირობებული რაიმე მნიშვნელოვანი ენდოკრინული ცვლილებები არ ელინდება. მშობიარობის აქტის დროს, PGF_{2α} განაპირობებს პროტეგერონის დონის ოქსიგონინ-დამოკიდებულ შემცირებას. LOX-ური გზის მეტაბოლიტებიც აელენენ ენდოკრინულ ეფექტებს. LTC₄ და LTD₄ ასტიმულირებენ LHRH-სა და LH-ის სეკრეციას (იხ. ქვემოთ). 12-HETE ორმაგად მოქმედებს ალდოსტერონის გამონთავისუფლებაზე: ერთი მხრივ ასტიმულირებს იორკმელზე და ჯირკელის ქერქიდან ალდოსტერონის გამონთავისუფლებას, მეორე მხრივ კი ხელს უწყობს ანგიოტენზინ II-ით განპირობებულ ალდოსტერონის გამოთავისუფლებას (თუმცა არ მოქმედებს ალდოსტერონის ACTH-დამოკიდებულ გამონთავისუფლებაზე).

ძელის მეტაბოლიზმი

პროსტაგლანდინების წარმოქმნა ოსტეობლასტებსა და პემოპოზურ უჯრედებში მიმდინარეობს, ამიგომ ჩონჩხის ქსოვილში ისინი ფართოდ არიან გავრცელებულნი. პროსტაგლანდინების ძირითადი ეფექტი *In vivo* (განსაკუთრებით კი EP₄ რეცეპტორებზე მოქმედი PGE₂-ის) ძელის მეტაბოლიზმის ინტენსივობის გაზრდაა, ანუ ძელის წარმოქმნისა და მისი რეზორბციის გაზრდაა. EP₄ რეცეპტორების გაქრობა თაგვებში იწვევს ძელის წარმოქმნასა და რეზორბციის შორის ბალანსის დარღვევას, რაიკ დიდი ასაკის ცხოველებში ძელის მახასა და სიმკერევის შორის უარყოფითი ბალანსის ჩამოყალიბებას უწევს ხელს. შესაძლოა ანთებითი პროცესების დროს პროსტაგლანდინები ძეალზე მოქმედი მექანიკური ძალების ეფექტურ ბიისა და ძეალში ცელილებების მედიატორებად გვევლინება.

ესიკაძლოა ანთებითი პროცესების დროს პროსტაგლანდინები ძეალზე მოქმედი მექანიკური ძალების ეფექტურ ბიისა და ძეალში ცელილებების მედიატორებად გვევლინება. ექსპერიმენტულ ცხოველებში EP₄ რეცეპტორების გაქრობა, აგრეიუე პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზის დათრგუნვა ძელის მოტეხილობის შეხორცების დარღვევასთან არის ასოცირებული. პროსტაგლანდინები ასტიმულირებენ მიოციტების პროლიფერაციის, დიფერენციაციისა და ფიბროზის გამოწვევის ენარს, ამიგომ COX-ის ინჰიბიტორები ანელებენ შეხორცების პროცესებს ჩონჩხის კუნთებში. შესაძლოა პროსტაგლანდინები გარკვეულ როლს ასრულებდნენ ძელოვანი მასის პოსტტრაპაუზური დინამიკის განვითარებაში; მრავალი მოსაზრება იქნა გამოთქმული ასაკოვან ძალებში NSAID-ების ოსტეოპოროზის შესაძლო პრევენციულ უნარზე. თუმცა, ასეთი თერაპიული ჩარევის ეფექტურობა ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია.

თვალში

PGE-სა და PGF-ს ნაწარმები ამცირებენ თვალშილა წნეკას. ამ ეფექტის მექანიზმი შესწავლილი არ არის, თუმცა ფიქრობენ რომ იგი დაკავშირებულია წინა საკნიდას თვალის ნამის ინტენსიური გამოდინებით ეეეოსკლერული გზების შემკვობით (იხ. ეიკოზანოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია).

ლიპოქსიგენაზური და ციგოქრომ 450 გზების მეტაბოლიტების ეფექტები

ლიპოქსიგენაზური გზის შედეგად წარმოქმნილი ნაერთები უჯრედის ანთებითი და იმუნური საპასუხო რეაქციების რეგულირებაში იღებენ მონაწილეობას. ციგოქრომ P450 გზის მეტაბოლიტები, პირდაპირ ან აქტიური მეტაბოლიტების სახით, მეტაელენას ახდენენ ნეფრონის საგრანსპორტო ფუნქციაზე (იხ. ქვემოთ). ჰიდროქსი – და ჰიდროპეროქსიეიკოზანოიდური მეტაბოლიტების სხვადასხვა ფორმების ბიოლოგიური ფუნქციები უნობია, თუმცა მიაზმეჭდავია მათი ფარმაკოლოგიური ძალა.

სისხლის უჯრედები და ანთება

LTB₄ პოლიმორფონუკლეური უჯრედების,ეიკონოფილებისა და მონოციტების ძლიერი ქემოატრაქტანტია. LTC₄ და LTD₄ ეიკონოფილების ძლიერი ქემოატრაქტანტები არიან. მაღალ კონცენტრაციაში ლეიკოტრინები იწვევენ ეიკონოფილების ალექსიას, ლეგნაუციასა და კანცხადის რაიდილის წარმოქმნას.

ლეიკოტრინები მონაწილეობას იღებენ ანთებითი პროცესში, განსაკუთრებით კი ისეთ ქრონიკული დაავადების დროს, როგორცაა ასთმა და ნაწლავის ანთებითი დაავადებები. მეორე მხრივ, ზოგადად, პროსტაგლანდინები ირგუნავენ ლიმფოციტების ფუნქციასა და პროლიფერაციას, რითაც იმუნური საპასუხო რეაქციის სუპრესიას განაპირობებენ. PGE₂, აისპობრებს B ლიმფოციტების დიფერენცირების პროცესს ანგისხეულების წარმოქმნელ პლაზმურ უჯრედებად, რის გაიოე ჰუმორული იმუნური პასუხის ინჰიბიტორად გვევლინება. იგი ირგუნავს აგრეიუე T ლიმფოციტების მიგოგრ-დამოკიდებულ პროლიფერაციასა და სენსიბილიზებული T უჯრედებიდან ლიმფოკინების გამონთავისუფლებას. მოუმწოფებელი თიმოციტების აპოპტოზის რეგულაციის გზით, შესაძლოა PGE₂ და TxA₂ გარკვეულ როლს ასრულებდნენ T ლიმფოციტების განვითარებაში. პოხიერი უჯრედების ძირითადი პროდუქტი PGD₂, ეიკონოფილების ძლიერი ქემოატრაქტანტია და მასზეა დამოკიდებული TH2 ლიმფოციტების ქემოატრქსის და მიგრაცია. მისი დამლის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტის, 15d-PGJ₂, ფიზიოლოგიური კონცენტრაცია აქტივებს ეიკონოფილებს DP₁ (CRTH2) რეცეპტორების მეშვეობით.

ლიპოქსინები სხვადასხვა ლეიკოციტებზე განსხვავებულ ეფექტებს ავლენენ, მაგ., ააქტივებენ მოსოციტებსა და მაროფაგებს და აინჰიბირებენ ნეიტროფილების, ეოზინოფილებისა და ლიმფოციტების აქტივობას. A და B ლიპოქსინები თრგუნავენ ბუნიტრები ქილერი უჯრედების ციტოტოქსიკურობას.

გული და გლუვი კუნთი

კარდიოპროტექტორი

12(S)-HETE გლუვი კუნთის უჯრედების ძლიერი ქე-მოაგრაქტანგია და დაბალ კონცენტრაციამდე კი იწვევს მათი მიგრაციას; შესაძლოა იგი გარკვეულ როლს ასრულებდეს სისხლძარღვების დაზიანების შემდგომი მიონიგმური პროლიფერაციის პროცესში, მაგ., ანგიოპლასტიკით განპირობებული დაზიანება. მის სტერეოიზომერს, 12(R)-HETE, ქე-მოაგრაქტანგული თვისება არ ახასიათებს, თუმცა იგი თვალის რქოვანას Na^+/K^+ ATP-აზას ძლიერი ინჰიბიტორია. LTC_4 და LTD_4 აქტიუბენ მთლიანად შეკუმშვის ძალასა და კორონარულ სისხლმომარაგებას, რაც გულის დეპრესიას განაპირობებს. *in vitro* ორივე ლიპოქსინი, როგორც A, ასევე B, იწვევენ კორონარული სისხლძარღვების შევიწროვებას.

კუჭ-ნაწლავის გრაქტი

აღამიანის მსხვილი ნაწლავის ეპითელი ასინთეზირებს LTB_4 -ს, რომელიც ნეიტროფილების ქე-მოაგრაქტანგს წარმოადგენს. ნაწლავების ანთებითი დაავადებების დროს ნაწლავის ლორწოვანი შეიყვანს LTB_4 -ის საკმაოდ მაღალ რაოდენობას.

სახუნთო გზები

ციტგინური ლეიკოტრიენები, კერძოდ LTC_4 და LTD_4 ძლიერი ბრონქოკონსტრიქტორებია, გარდა ამისა ისინი მიკროვასკულური განვლადობის გაზრდას, პლაზმის ექსულაციასა და ლორწოს გაძლიერებულ გამოყოფას იწვევენ. სადავო საკითხს წარმოადგენს ლეიკოტრიენული რეცეპტორების სტრუქტურისა და სპეციფიკურობის სხვაობა ადამიანებსა და ცხოველთა ექსპერიმენტულ მოდელებში. იდენტიფიცირებულია ორივე გზის LTD_4 რეცეპტორები (როგორც მაღალი, ასევე დაბალი აფინურობის), თუმცა ადამიანის ფილგვის ქსოვილში LTC_4 -ის სპეციფიკური რეცეპტორები აღმოჩენილი არ არის.

რენული სისტემა

ლეიკოტრიენების, აგრეთვე ციტოქრომ P450 გზის მეტაბოლიტების როლი ადამიანის თირკმელების ფუნქციონირებაში გაურკვეველია, თუმცა ექსპერიმენტულ ცხოველურ მოდელებში დადგენილი იქნა, რომ 5,6-ეპოქსიდი თირკმელების სისხლძარღვების ძლიერი ვაზოდilatატორია.

სიმსივნე

პროსტაგლანდინებისა და COX-2-ის როლი მალეგინიზაციის პროცესში დიდ ინტერესს იმსახურებს. COX-2-ის ნაწარმები TXA_2 , აგრეთვე PGE_2 და PGI_2 მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენებისთვის აუცილებელი ანგიოგენეზის ხელის შეწყობა ფაქტორებს წარმოადგენენ. ექსპერიმენტულ ცხოველებზე კვლევის მიხედვით დადგენილი იქნა, რომ COX-ის ინჰიბიტორები ირრგუნავენ მსხვილი ნაწლავის კიბოს წარმოქმნის ინტენსივობას. ფართო ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით დადგენილი იქნა, რომ NSAID-ების გამოყენება 40-50%-ით ამცირებს მსხვილი ნაწლავის კიბოს განვითარების ალბათობას. ნაწლავის ოჯახური პოლიპოზის შემთხვევაში COX-ის ინჰიბიტორები მნიშვნელოვნად ამცირებენ პოლიპის წარმოქმნის სიხშირეს. COX-2-ის პოლიმორფიზმი მსხვილი ნაწლავის კიბოს განვი-

თარების რისკთან არის დაკავშირებული. რამოდენიმე კვლევის მიხედვით დადგენილი იქნა, რომ COX-2-ის ექსპრესია ძუძუს კიბოს პროგრესირების რამოდენიმე მარკერთანაა ასოცირებული. თავის სარძევე ჯირკელის ქსოვილში COX-2 პრო-ონკოგენს წარმოადგენს. ქალებში ასპირინის გამოყენება ამცირებს ძუძუს კიბოს განვითარების რისკს, განსაკუთრებით კი ჰორმონული რეცეპტორ-პოზიტიური სიმსივნეების შემთხვევაში.

სხვადასხვა

ამ პროდუქტების ეფექტები რეპროდუქციულ ორგანოებზე კარგად არის ახსნილი. ამის მსგავსად, მათი მოქმედება წერეულ სისტემაზეც ახსნილია. მაგრამ არ არის დადასტურებული. 12 HETE ასტიმულირებს ალდოსტერონის გამონთავისუფლებას თირკმელზედა ჯირკელის ქერქოვანი შრიდან; იგი ხელს უწყობს აგრეთვე ალდოსტერონის ნაწილის ანგიოტენზინ II-ით განპირობებულ გამონთავისუფლებასაც, მაგრამ არ იღებს მონაწილეობას ამ ჰორმონის ACTH-დამოკიდებულ გამონთავისუფლებაში. ვირთაგვას იზოლირებული აღნოპიოპოზიდან LH-ისა და LHRH-ის გამოთავისუფლების ინტენსივობას ზრდის LTC_4 -ის ძალზე დაბალი, სოლო არაქილდონაგისგან წარმოებული ემოქსილების კი ძალზე მაღალი კონცენტრაციები.

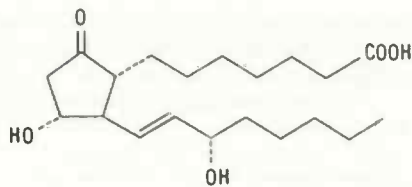
ჰეპატოპროტექტორი სინთეზის ინჰიბირება

რამოდენიმე მაინჰიბირებელი ცილის (რომელთა კრებოთი სახელია ანექსინები ან ლიპოკოტგინები) სინთეზის გაძლიერების გამო, კორტიკოსტეროიდები იწვევენ ეიკოზანოიდების სინთეზის ყველა ცნობილი გზის ბლოკირებას. კორტიკოსტეროიდები აინჰიბირებენ ფოსფოლიპაზა A_2 -ის აქტივობას, სავარაუდოდ, ფოსფოლიპიდთან შეკავშირებისა და შესაბამისად, არაქილდონის შეკავს გამონთავისუფლების ხელის შეშლის გზით.

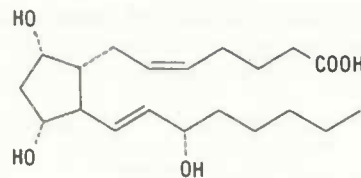
NSAID-ები (მაგ., ინდომეტაცინი, იბუპროფენი) შექცევადად აინჰიბირებენ COX-ის აქტივობას, ამიტომ თრგუნავენ როგორც პროსტაგლანდინის, ასევე თრომბოქსანის წარმოქმნას. გრაფიკული NSAID-ები არასელექციური არიან COX-1-ისა და COX-2-ის მიმართ. უკანასკნელ პერიოდში შექმნილია COX-2-ის სელექციური ინჰიბიტორები, რომლებიც ერთმანეთისგან სელექციურობის ხარისხის მიხედვით განსხვავდებიან. ასპირინი COX-ის შეუქცევადი ინჰიბიტორია. თრომბოციტები უბირთვო უჯრედებია, რის გამოც მათში ცილის რეისინთეზი არ მიმდინარეობს, რაც შეუძლებელს ხდის COX-ის აღდგენას, ეს კი თრომბოციტებში TXA_2 -ის ბიოსინთეზის ხანგრძლივ დათრგუნვას განაპირობებს.

შესწავლის პროცესშია ოსტეოპოროზისა და ძვლის მოტეხილობის მეკრნალობაში EP რეცეპტორების აგონისტებისა და ანტაგონისტების როლი. კვლევის საგანია, აგრეთვე კარდიოპროტექტორი სინდრომების სამკურნალოდ TP რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენება.

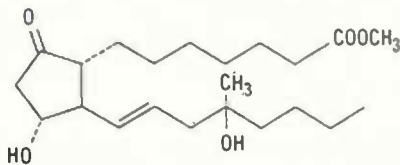
ლიპოქსიგენაზური გზის სელექციური ინჰიბიტორებიც შესწავლის საგანს წარმოადგენენ. რამოდენიმე გამონაკლისის გარდა, ყველა NSAID-ის ის კონცენტრაცია, რომელიც მნიშვნელოვნად თრგუნავს COX-ის აქტივობას, არ განაპირობებს ლიპოქსიგენაზური აქტივობის ინჰიბირებას. ფაქტურად, არაქილდონის შეკავს მეტაბოლიზმის COX-დამოკიდებული გზის NSAID-ებით განპირობებულმა ინჰიბირებამ შესაძლოა ლიპოქსიგენაზური გზის სუბსტრატების რაოდენობრივი მაგება გამოიწვიოს, რაც ანთებითი ლეიკოტრიენების წარმოქმნას შეუწყობს ხელს. თვითონ COX-დამოკიდებულ გზებშიც კი, ერთ-ერთი ნაწარმის სინთეზის დათრგუნვამ შესაძლოა ფერმენტულად დაკავშირებული მეორე ნაერთის სინთეზის გაძლიერება გამოიწვიოს. ამჟამად, მიმდინარეობს ისეთი პრეპარატების შემუშავება, რომლებიც ერთდროულად დათრგუნავენ როგორც COX-ურ, ასევე ლიპოქსიგენაზურ გზებს.



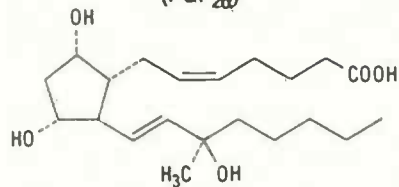
Alprostadil
(prostaglandin E₁)



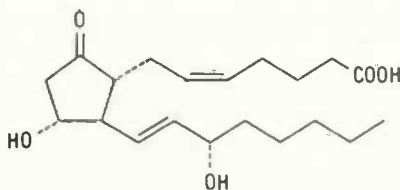
Prostaglandin F_{2α}
(PGF_{2α})



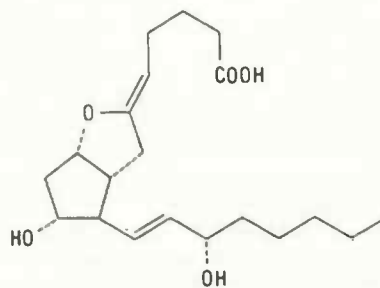
Misoprostol
(prostaglandin E₁ analog)



Carboprost tromethamine
(prostaglandin F_{2α} analog)



Dinoprostone
(prostaglandin E₂, PGE₂)



Epoprostendil
(prostacyclin, PGI₂)

სურათი 18-4

ამჟამად, კლინიკურად გამოყენებული ზოგიერთი პროსტაგლანდინისა და მათი ანალოგების ქიმიური სტრუქტურა.

ეიკოზანოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია

ეიკოზანოიდების კლინიკურ გამოყენებაში რამდენიმე მიდგომაა გამოყენებული. პირველი, შემუშავებული იქნა ბუნებრივი პროსტაგლანდინების სტაბილურად და ხანგრძლივად მოქმედი ორალური და პარენტერული ანალოგები. რასოდენიმე ასეთი ნაერთის კლინიკური გამოყენება დამტკიცებულ იქნა ჯერ სხვა ქვეყნებში, შემდგომ კი აშშ-შიც (სურათი 18-4). მეორე, სინთეზისა და ეფექტურობის გაზრდის მიზნით, შეიქმნა ეიკოზანოიდების ფერმენტების ინჰიბიტორები და მათი რეცეპტორების ანტაგონისტები. ანთებითი პროსტანოიდების ძირითად წყაროდ COX-2-ის დადგენის შემდეგ კი საუქმედი ჩაეყარა იდეას COX 2-ის სელექციური ინჰიბიტორების შექმნის შესახებ, რისი მთავარი მიზანიც იყო COX 1-ის დათრგუნვით განპირობებული გასტროინტესტინალური და რენული გოქსიკურობის თავიდან აცილება. მესამე, უარყოფითად გამოყენება კვებითი მანიპულაციების, რომლებიც მიმართულია უჯრედის მემბრანის ფოსფოლიპიდებში პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების პრეკურსორების ჩანაცვლებისა და ეიკოზანოიდების სინთეზის შეწყლისაკენ, გაზრდილია აგრეთვე ცივ წყალში მოხინარე თევზების საკვებ პროდუქტად მოხმარება.

ქალის რეპროდუქციული ორგანოები

„ნოკაუტრებულ“ თავებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა პროსტაგლანდინების როლი რეპროდუქციისა და მშობიარობის აქტში. საფარადლოდ, COX-1-ის პროდუქტი PGF₂-ი, ლუთეალიზისისაივის არის აუცილებელი, აგრეთვე COX-1-ის დეფიციტის თავებში დაგვიანებული მშობიარობის მიზეზია. PGF₂-სა და ოქსიგენის შორის კომპლექსური ურთიერთდამოკიდებულება კრიტიკულ როლს ასრულებს მშობიარობის აქტის ინიცირებაში. EP₂ რეცეპტორების დეფიციტის შემთხვევაში თავებში პრეიმპლანტაციური დეფექტი ელინდება, რაც COX-2-ის მარეგულირებელი გენის „ნოკაუტის“ პირობებში თავების გამრავლებასთან დაკავშირებულ გართულებებს განაპირობებს.

აბორტი

PGE₂ და PGF_{2α}-ი ძლიერი ოქსიგენოგური ეფექტი ახასიათებთ. E და F პროსტაგლანდინები და მათი ანალოგები საშვილოსნოს კუნთის ძლიერ შეკუმშვას იწვევენ, ამიტომ წყვეტენ ორსულობას ნებისმიერ საფეხურზე. ამ ეფექტმა კლინიკური გამოყენება პოვნა. მთელი მსოფლიოს მასშტაბით მიმდინარე მრავალი კვლევის მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ პროსტაგლანდინების გამოყენება იწვევს ორსულობის შეწყვეტას. აბორ-

გის ინიცირებისათვის, აგრეთვე აბორტის წინ საშვილოსნოს ყელის მოსამზადებლად პრეპარატები გამოიყენება ორსულობის პირველ და მეორე ტრიმესტრში. საკარადლოდ, პროსტაგლანდინები საშვილოსნოს ყელის მოღუწებას იწვევენ მისი პროტეოლიტიკური შემადგენლობის გამოდგომისა და კოლაგენის ბიოფიზიკური მახასიათებლების შეცვლის გზით.

PGE₂-ის სინთეზური ანალოგი დინოპროსტონი მშობიარობის აქტის დაჩქარების მიზნით ინტრავენურად ინიშნება. ამჟამად ნებადართულია მისი გამოყენება მეორე ტრიმესტრში ორსულობის შეწყვეტისა (მაგ., გადაცილებული აბორტის, კეთილთვისებიანი ქრონიკული დისტიფიკაციის) და ორსულობის ბოლოს, მშობიარობის აქტის გამოწვევის მიზნით (საშვილოსნოს ყელის მოსაღუწებლად).

დინოპროსტონი იწვევს საშვილოსნოს კუნთის შეკუმშვის ინტენსივობის გაზრდას ორსულობის ნებისმიერ პერიოდში. ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად იზრდება საშვილოსნოს კუნთის მგრძნობელობა დინოპროსტონის მიმართ. გარდა ამისა, ძლიერდება ოქსიგენის ეფექტი. დინოპროსტონი უშუალოდ მოქმედებს საშვილოსნოს ყელის კოლაგენაზზე, რითაც ხელს უწყობს საშვილოსნოს ყელის ღარბილებას. ეგზინალურად მიღებული პრეპარატი ღელის სისხლისმიმოქცევაში ზღადავს, შედიკამენტის მცირე ნაწილი კი საშვილოსნოს მიერ შეიწოვება. საშვილოსნოს ყელითა და ლიმფური სისტემის მეშვეობით, ლოკალურ ქსოვილებსა და ფილგებში დინოპროსტონი პირველად მეტაბოლიზმს (პრეკლავიკულარული ელამინაციის) ექვემდებარება (დაახლოებით 95%). მისი მეტაბოლიტები ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა. პლაზმაში მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 2.5-5 წუთს შეადგენს.

მშობიარობის აქტის ინიცირების მიზნით, დინოპროსტონი გამოიყენება გულის (PGE₂-ის 0.5 მგ) ან გამონთავისუფლების კონტროლირებადი ფორმების (PGE₂-ის 10 მგ) სახით, რომელიც 12 საათის განმავლობაში განაგრძობს *in vivo* PGE₂-ის განთავისუფლებას, სიჩქარით 0.3 მგ/სთ. გამონთავისუფლების კონტროლირებადი ფორმების უპირატესობა კუჭ-ნაწლავის სისტემის მხრივ გვერდითი ეფექტების უფრო დაბალი სიხშირით გამოვლენილი მდგომარეობის (1%) გამოდგომისაა.

აბორტის გამოწვევის თვალსაზრისით რეკომენდებულია დინოპროსტონის 20 მგ-იანი სახითის 3-5 საათიანი ინტერვალით გამოყენება; დროის ინტერვალის ხანგრძლივობა დინოპროსტონის მიმართ საშვილოსნოს მგრძნობელობაზე დამოკიდებულია. აბორტი საშუალოდ 17 საათში ინიცირდება, თუმცა შემთხვევაში 25%-ში აბორტი არახრულია და დამატებით ინტერვენციას საჭიროებს.

საშვილოსნოს ყელის მოღუწების მიზნით, ორსულობის დასასრულს გამოიყენება PGE₂-ის 10-მგ-ის შემცველი ვაგინალური გამოსხივანი ან PGE₂-ის 0.5 მგ-ის შემცველი ვაგინალური გული; პრეპარატი 6 საათიანი ინტერვალთა ინიცირება. საშვილოსნოს ყელის მოღუწება აჩქარებს და მნიშვნელოვნად ამცირებს მშობიარობის აქტის ხანგრძლივობას.

ფართოდ იქნა შეწავალილი PGE-ის ანალოგების გამოყენება „მენსტრუალური ციკლის დარეგულირების“ ან ძალიან ნაადრევად აბორტის (ბოლო მენსტრუალური პერიოდისა და ერთი ან ორი კვირის შემდეგ) მიზნით. ამ შედეგების გამოყენებასთან სდევს ორი ძირითადი გართულება: გახანგრძლივებული ვაგინალური სისხლდენა და მენსტრუალური ძლიერი ტკივილი.

აღრეული აბორტის გამოწვევის მიზნით ანტიპროგესტინები (მაგ., მეთეპრისტონი, RU486) გამოიყენება ორალურად აქტიურ ოქსიგენურ პროსტაგლანდინებთან (მაგ., მინოპროსტოლი) ერთად კომბინაციაში. მკერძის სისტემის რეკომენდებული დოზით გამოიყენება როგორც ამჟამად, ასევე ევროპაში (სხ. თავი 39). რიგ შემთხვევებში გამოიყენების სიმარტივე და კომბინაციის ეფექტურობა საღაო საკითხად იქნა. მის ხშირ გვერდით ეფექტებს ეკითხვის ფაღარათი და სპაზმური ხასიათის ტკივილი. ეფექტურობის თვალსაზრისით მინოპროსტოლის როგორც ორალური, ასევე ვაგინალური ფორმები თანაბრია, მაგრამ ვაგინალური გზა

სწრაფად ასიცირებული სეფსისთან. ამიგომ ამჟამად, ყველა მარეგულირებელი ორგანოს მიერ, უპირატესობა ორალურ გზას ენიჭება.

PGF₂ გინეკოლოგიურ კლინიკაში გამოიყენება. კარბო-პროსტ გრომეტამინი (15 – მეთილ – PGF₂; 15 – მეთილის ჯგუფი ახანგრძლივებს მომქმედების დროს) მესამე ტრიმესტრში ორსულობის შეწყვეტის მიზნით გამოიყენება; გარდა ამისა, მას წვეული მეთოდების ეფექტურობის შემთხვევაში მშობიარობის შემდგომი სისხლდენის საკონტროლოდ იყენებენ. პაციენტთა 80%-ში მკერძის ეფექტურობა. პრეპარატის 250 მკგ ერთჯერადი ინტრამუსკულური ინექციის სახით ინიშნება; საჭიროების შემთხვევაში დასაშვებია პროცედურის გამეორება. კუჭ-ნაწლავის გლეკ კუნთზე მასტიმულირებული ზეგავლენის გამო, პრეპარატი ხშირად იწვევს ღებინებასა და ფაღარათის ტემპერატურის გარდასაღილი მომაგება პაციენტთა 12.5%-შია დაფიქსირებული.

მშობიარობის აქტის სტიმულაცია

მრავალი კვლევის მიხედვით დადგინდა იქნა, რომ PGE₂, PGF₂ და მათი ანალოგები არიან როგორც მშობიარობის აქტის ინიცირებელი ასევე სტიმულატორები. აღსანიშნავია, რომ PGE₂ ათჯერ უფრო ძლიერია, ვიდრე PGF₂, თუმცა ინტრავენური მიღების შემთხვევაში მათი ერთნაირი ეფექტურობა ახასიათებთ. შესაძლოა ლოკალური გამოყენებისას, ყელის მომწოვების გამო, ისინი უფრო ეფექტური იყვნენ. ოქსიგენისა და გემით აღნიშნულ პროსტაგლანდინებს, ეფექტურობისა და მშობიარობის აქტის ხანგრძლივობის შემცირების თვალსაზრისით, თანაბარი მანქნებულება ახასიათებთ. პროსტაგლანდინების გვერდითი ეფექტები საშუალო სიმძიმისაა, თუმცა ოქსიგენისთან შედარებით მათ უფრო ხშირად ახასიათებთ კუჭ-ნაწლავის გრაქტის მხრივ სხვათა გვერდითი ეფექტები, როგორცაა გულისრევა, პირღებინება და ფაღარათი. PGF₂ –ს, PGE₂ თანა შედარებით უფრო მაღალი გასტროინტესტინალური გოქსიკურობა ახასიათებს. რეკომენდებული დოზით გამოიყენებისას, არც ერთი მათგანი არ იწვევს ღელის მხრივ რაიმე სახის კარდიოვასკულურ გართულებებს. არგერიული წნევის შემცირებისა და გულის რითმის გახშირების მიზნით PGE₂ ისევე უნდა გამოიყენებოდეს მშობიარობის აქტის ინიცირებისათვის რეკომენდებულ სიჩქარეს.

PGF₂ ბრონქოკონსტრიქტორია, ამიგომ ასიმილ დაიფარებულ ქალებში სიფრთხილის დაცვა აუცილებელია, თუმცა მშობიარობის აქტის ინიცირების მიზნით მათი გამოყენებისას ასეთი შედეგისა და ბრონქოკონსტრიქციის არც ერთი შემთხვევა არ არის დაფიქსირებული. მიუხედავად ამისა, რომ PGE₂ და PGF₂ ადვილად გადიან ფეკალალურ გზად ბარბორებს, მათი გამოყენება უფრო მაღალი გოქსიკურობა ძალზე იშვიათია.

მშობიარობის აქტის სტიმულაციის ეფექტურობის თვალსაზრისით შედარებულ იქნა ორალური PGE₂ (0.5-1.5 მგ/სთ) და ინტრავენური ოქსიგენის, აგრეთვე მისი ნაწარმი, ორალური დემოქსიგენის. უმრავლესი კვლევის მიხედვით, ორალური PGE₂ ის ეფექტურობა გაცილებით აღემატება ორალური დემოქსიგენის ეფექტურობას, ხოლო ორალური PGE₂ და ინტრავენური ოქსიგენის ერთნაირი ეფექტურობა ახასიათებდათ. ორალურად მიღებულ PGF₂ –ს ძალზე მრავალი გასტროინტესტინური გართულებები აქვს, რაც ორგანიზმში მისი ამ გზით შეყვანის შემზღუდველი ფაქტორია.

ოქსიგენისგან განსხვავებით, პროსტაგლანდინებს ანგიო-თერეული ეფექტი არ ახასიათებთ, ამიგომ თორორულად, მკლანჭის, პრე-ეკლამპსიის, აგრეთვე თირკმელებისა და კარდიოვასკულური დაავადებების დროს, მშობიარობის აქტის დასაჩქარებლად ოქსიგენისთან შედარებით უფრო ეფექტური უნდა იყოს PGE₂-სა და PGF₂ –ს გამოყენება. გარდა ამისა, PGE₂ ნაგრიერებული ეფექტითაც ხასიათდება. თუმცა, ამ ნაერთების ეფექტების კლინიკური სარგებელი ჯერ-ჯერობით ლოკურ

გირებული არ არის. საკარგოდ, ნაყოფის პრენატალური დაღუპვის შემთხვევაში, საშვილოსნოდან ნაყოფის გამოძევების მიზნით ეფექტური უნდა იყოს მხოლოდ პროსტატაგლანდინების, ან მათი ოქსიგენისთან კომბინაციაში გამოყენება.

დისმენორეა

პირველადი დისმენორეის მიზეზად მენსტრუაციის დროს ენდომეტრიუმის მიერ PGE_2 -ისა და PGF_2 -ის ჭარბი პროდუქცია გვევლინება, რაც საშვილოსნოს შეკუმშვებთან და იმპიურ ტკივილთან არის ასოცირებული. NSAID-ები ეფექტურად ირგუნებენ მემოთ აღნიშნული პროსტატაგლანდინების სინთეზს და შესაბამისად, შემთხვევათა 75-80%-ში ხსნიან დისმენორეულ მიზეზებს (იხ. თავი 36). ამ პრეპარატების უმრავლესობა აუთიოქსიდან რეცეპტის გარეშე გასაქმვ წამლებს რიცხვს ეკუთვნის. ასპირინი ეფექტურია დისმენორეის სამკურნალოდ. მაგრამ იგი სწრაფად ჰიდროლიზდება, მისი ეფექტი არცთუ ძლიერია და ხანმოკლეა, ამიტომ აუცილებელი ხდება მისი მადლი დოზებითა და ხანმოკლე ინტერვალებით გამოყენება. გარდა ამისა, ასპირინის მიერ თრომბოციტური COX -ის აცეფლირება მრავალ TXA_2 -ის შექცევად ინჰიბირებასთან არის დაკავშირებული. შესაძლოა გამარდოს მენსტრუალური სისხლდენა.

მაბაკის რეპროდუქციული სისტემა

ერექციული დისფუნქციის მკურნალობაში მთრე აღვლი უკავია მღვმისთან სხეულში ალპროსტადილის (PGE_1) ინექციის, ან ურეთრალური ხანთლის სახით შეყვანის. ეფექტური დოზა 2.5-25 მიკროგრამა. ხშირი გვერდითი ეფექტია ახოს ტკივილი, რაც შესაძლოა PGE -ების ალგემიურ ეფექტთან იყოს დაკავშირებული. ძალზედ იშვიათია ტკივილის გამო მკურნალობაზე უარის შემთხვევები. უფრო იშვიათი გვერდითი ეფექტია პროლონგირებული ერექცია და პრიაპიზმი, რომლებიც პაციენტთა მხოლოდ 4%-ში ევლინება. მათი თავადან აცილება შესაძლოა დოზის ფრთხილ ტიტრაციითა და მინიმალური ეფექტური დოზის ზუსტი განსაზღვრით. ინექციის სახით ალპროსტადილი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მისთერაპიის, ან პაპავერინთან და ფენტოლამინთან კომბინირებული თერაპიის სახით.

რენული სისტემა

პროსტატაგლანდინების ჭარბწარმოება ბარტერის სინდრომის ერთ-ერთი ფორმასთან არის ასოცირებული. ამ ძალზე იშვიათი პათოლოგიის დაბალი ან ნორმალური არტერიული წნევა, ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობელობის დაქვეითება, მიპერენსივობა, მიპერალბუმინურია და დიდი რაოდენობით K^+ -ის კარგვა ახასიათებს. შარდში იმატებს პროსტატაგლანდინების, განსაკუთრებით კი PGE -ს ექსკრეცია. COX -ს ინჰიბიტორების ხანგრძლივი გამოყენების შემდეგ, ნორმალური უბრუნდება როგორც ანგიოტენზინის მიმართ მგრძნობელობა, ასევე რენინისა და ალდოსტერონის მაჩვენებლები პლაზმაში. მიუხედავად იმისა, რომ K^+ -ის კონცენტრაცია პლაზმაში შედარებით იმატებს, ნორმალურად შედარებით იგი კვლავ დაბალი რჩება, ამასთანავე კრძალდება მისი გაძლიერებული ექსკრეცია. ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი ბარტერის სინდრომის განვითარების მექანიზმი – დაკავშირებულია თუ არა იგი პროსტატაგლანდინების ბიოსინთეზის ინტენსივობის გაზრდასთან, თუ უფრო ღრმა ფიზიოლოგიური დეფექტის შედეგად.

კარდიოვასკულური სისტემა

PGE -ს ნაწარმების ეპაბილიტაციური ეფექტი ფართოდ იქნა შესწავლილი მიპერტენზიით დაავადებულ პაციენტებში. ეს ნაერთები ნაგრეუმის დიურეზიკად უწყობენ ხელს. მათი პრაქ-

ტიკული გამოყენებისათვის აუცილებელია შეიქმნას ორალურად აქტიური, ხანგრძლივი ნახეარდამლის პერიოდის და ნაკლები გვერდითი ეფექტის მქონე ნაერთები.

პულმონური პიპერტენიზია

პროსტაციკლინი ამცირებს პერიფერიული, ფილტვებისა და კორონარული სისხლძარღვების რემისგენობას. იგი გამოიყენება როგორც პირველადი, ასევე მთრადი პულმონური პიპერტენიის სამკურნალო, რომელიც ზოგჯერ მიგრალურ სარქველზე ქირურგიული ოპერაციის შემდეგ ვითარდება. გარდა ამისა, პროსტაციკლინი წარმატებით გამოიყენება ლიმფის პათოლოგიის ფონზე მთრადლად განვითარებული პორტო-პულმონური პიპერტენიის დროს. პროსტაციკლინის კომერციული ფორმა (ეპაპროსტენოლი) პირველადი პულმონური პიპერტენიის მკურნალოდ გამოიყენება. იგი სწვევს დაავადების გაუმჯობესებას, ახანგრძლივებს სიცოცხლის უნარაძინობას და ხელს უწყობს ფილტვის ან გულ-ფილტვის ტრანსპლანტაციის საჭიროების გადავლახებას ან პრევენციას. პრეპარატს ხანმოკლე ნახეარდამლის პერიოდი ახასიათებს, ამიტომ აუცილებელია მისი მიღება ხანგრძლივი ინტრავენური ინფუზიის სახით. შემუშავებული იქნა პროსტაციკლინების, ხანგრძლივი ნახეარდამლის პერიოდის მქონე რამოდენიმე ანალოგი. ტრეპროსტენილი პულმონური პიპერტენიის სამკურნალოდ გამოიყენება, ხანგრძლივი კანქვეშა ინფუზიის სახით.

პერიფერული სისხლძარღვების დაავადებები

რამოდენიმე კვლევაში შესწავლილი იქნა PGE -ისა და PGI_2 -ის როლი რენინის ფენომენისა და პერიფერიული ათეროსკლეროზის განვითარებაში. ათეროსკლეროზის დროს, ზედა აღნიშნული პროსტატაგლანდინების ხანგრძლივი ინფუზიის მეთოდი იქნა გამოყენებული, როგორც სისხლძარღვების კვლის რემოდულირებისა და იმპიური წყლულის რეგრესიის ხელშეწყობის ფაქტორი.

არტერიული სპინდრის შეზღუდვა

ნაყოფის ღია არტერიული ხაღინრის შეზღუდვა დამოკიდებულია $COX-2$ -ისგან წარმოებულ PGE_2 -ზე, რომელიც EP_4 რეცეპტორებზე მოქმედებს. დაბადებისას, გაძლიერებული მიკროციტოზის შედეგად PGE_2 -ის დიდი მცირდება, რაც ხელს უწყობს არტერიული ხაღინრის ოკლუზიას. გულის ზოგიერთი თანდაყოლილი დაავადების დროს (მაგ., მსხვილი ყაღინის არტერიის ტრანსპოზიცია, პულმონური აგრიზია, ფილტვის არტერიის სტენოზი), ქირურგიულ ჩარევამდე აუცილებელია ახალშობილის არტერიული ხაღინრის ღია შენარჩუნება. ამ მიზნის განხორციელებაში PGE_1 -ს პრეპარატი ალპროსტადილი გვეხმარება. PGE_2 -ის მსგავსად, PGE_1 ხელს ეპაბილიტაციური და ანგიოტენზინგული თვისებები ახასიათებს, გარდა ამისა იგი საშვილოსნოსა და ნაწლავის გლუვი კუნთის შეკუმშვას განაპირობებს. მისი გვერდითი ეფექტებია ანოპერადიკალია, პიპერტენია და მიპერპირექსია. ფილტვისმიერი სწრაფი კლინიკის გამო, პრეპარატს ხანგრძლივი ინფუზია ინიშნება, საწყისი სინქარიტი 0.05-1 მიკროგრამა კგ წთ. რომელიც შემდგომ შესაძლოა გაზარდოს 0.4 მიკროგრამა კგ წთ. -მდე. ხანგრძლივი მკურნალობა ზრდის არტერიული ხაღინრის დამინებისა და რეპერტის რისკს.

არტერიული ხაღინრის დაგვიანებული ოკლუზიის დროს, PGE_2 -ის სინთეზის დაბრუნებისა და ხაღინრის დაბრუნების ხელშეწყობის მიზნით, ხშირად COX -ის ინჰიბიტორები გამოიყენება. დღესათლად ახალშობილებში, ხაღინრის შეზღუდვის გამო განვითარებული რესპირატორული დისტრეს სინდრომის სამკურნალოდ ინდომეტაციის გამოიყენება. მკურნალობის შედეგად ხშირად შესაძლებელი ხდება ხაღინრის დაბრუნების

მიზნით ქირურგიული ჩარევის თავიდან აცილება.

სისხლი

როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, ეიკოზანოიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თრომბოზების განვითარებაში, რაც TXA₂-ის აგრეგანტული და PGI₂ ანგიაგრეგანტული თვისებებით აისხნება. ასპირინის დაბალი დოზა სელექტიურად თრგუნავს COX-1-ის აქტივობას. თრომბოციტების გააქტივებასთან ერთად TXA₂ ზრდის აგრეთვე მათ მგრძნობელობას აგონისტების მიმართ; მათი სინთეზის დათრგუნვა ხელს უშლის თრომბოციტების მეორად აგრეგაციას, რომელიც განპირობებულია ADP-ით, თრომბინისა და კოლაგენის დაბალი კონცენტრაციითა და ეპინეფრინით.

მიმოხილვითი ანალიზის მიხედვით, ასპირინის დაბალი დოზა 25%-ით ამცირებს გულის შეტევასა და ინსულტის მეორად განვითარების ალბათობას. თუმცა, იმპედროულად ორჯერ იზრდება საჭმლის მომწელებელი სისტემიდან ძლიერი სისხლდენის რისკი. ასპირინის მცირე დოზა ამცირებს მიოკარდიუმის ინფარქტის პირველადი განვითარების ალბათობასაც. ასპირინის დაღებითი ეფექტებისა და გასტროინტესტინური სისტემის მხრივ აღმოცენებული გართულებების შეფასება საკმაოდ რთულია. 34-ე თავში უფრო დეტალურადაა განხილული ასპირინის ზეგავლენა თრომბოციტების ფუნქციებზე.

სასუნთქი სისტემა

ინჰალაციურ PGE₂-ს ძლიერი ბრონქოდილატაციური თვისება ახასიათებს. თუმცა, სამწუხაროდ იგი იწვევს ხველას. ჯერ-ჯერობით, არ არის შექმნილი მისი ისეთი ნაერთი, რომელსაც მხოლოდ ბრონქოდილატაციური ეფექტი ექნებოდა.

PGF_{2α} და TXA₂ ძლიერი ბრონქოკონსტრიქტორები არიან. გარკვეული პერიოდის განმავლობაში არსებობდა აზრი, რომ ისინი მსხვერპლად როლს ასრულებენ ასთმის პათოფიზიოლოგიაში. აღამიანებში, ასთმასთან არის დაკავშირებული PGD₂ სინთეზისა და TP-ს გენების პოლიმორფიზმი. DP-ის გენის ამომლა კი მკვეთრად ამცირებს ალერგენ-განპირობებული ლიმფოციტური და ეოზინოფილური ინფილტრაციის ალბათობასა და ზოგადად სასუნთქი გზების ჰიპერმგრძნობელობას. ფიქრობენ, რომ სასუნთქი გზების ასთმური ფიზიოლოგიის კონსტრუქციისას ღმინირებენ ცისტეინური ლეიკოტრიენები, LTC₄, LTD₄, და LTE₄, როგორც აღწერილია 20-ე თავში, ლეიკოტრიენული რეცეპტორების ინჰიბიტორები (მაგ., ზაფირლუკასტი, მონტელუკასტი) ასთმის სამკურნალო ეფექტური საშუალებებია. ასთმის სამკურნალო ხშირად გამოიყენება აგრეთვე ლიპოქსიგენაზის ინჰიბიტორი (ზილუეტონი), თუმცა იგი ვერ სარგებლობს ლეიკოტრიენული რეცეპტორების ანტაგონისტების მსგავსი პოპულარობით. მწვავე რესპირატორულ დისტრესის სინდრომში ლეიკოტრიენების როლი ჯერ-ჯერობით უცნობია. კორტიკოსტეროიდები და კრომოლინი ასთმის სამკურნალო ეფექტურობით ხასიათდებიან. კორტიკოსტეროიდები თრგუნავენ ეიკოზანოიდების სინთეზს და შესაბამისად ამცირებენ გამონთავისუფლებელი ეიკოზანოიდების რაოდენობას. საიარაულოდ, კრომოლინი თრგუნავს პოხიური უჯრედებიდან ეიკოზანოიდებისა და სხვა ისეთი მედიატორების გამონთავისუფლებას, როგორიცაა ჰისტამინი და თრომბოციტების გამაქტივებელი ფაქტორი.

საჭმლის მომწელებელი სისტემა

კერძინი „ეიკოპროსტაქსი“ პირველად შემოთავაზებული იქნა ცხოველებში პეპტიური წყალის საწინააღმდეგო E პროსტაგლანდინის პროტექციული ეფექტის აღნიშვნის მიზნით, რადგან მისი ეს ეფექტი მარილმჟავას სეკრეციის დათრგუნვის გარეშე ელახება (მცირე დოზის გამოყენებისას). მრავალმა ექსპერიმენტულმა თუ კლინიკურმა კვლევამ ცხადყო, რომ PGE

და მათი ანალოგები ხელს უშლიან NSAID-ებით ან კორტიკოსტეროიდებით განპირობებული პეპტიური წყალის გაქნებას. მიზოპროსტოლი PGE₁-ის ორალურად აქტიური სინთეზური ანალოგია. FDA-ს მიერ იგი დამტკიცებულია როგორც NSAID-ებით განპირობებული პეპტიური წყალის სამკურნალო საშუალება. მისი რეკომენდებული დოზაა 200 მკგ ოთხჯერ დღეში. ეს და PGE-ების სხვა ანალოგები (მაგ. ენპროსტილი) დაბალი დოზებით გამოყენებისას ციგოპროსტეტულ ეფექტს ავლენენ, ხოლო მაღალ დოზებში კი თრგუნავენ მარილმჟავას სეკრეციას. აბდომინური დისკომფორტი და ზოგჯერ დიარეა მათი დოზა-დამოკიდებული გვერდითი ეფექტებია. უკანასკნელ ხანებში, PGE-ს ხანგრძლივი გამოყენების აღწერილია ძვლების გაცივლისა და ჰიპეროსტოზის დოზა-დამოკიდებული შექმნივები ღვიძლის სხედასხვა პათოლოგიებით დაავადებულ პაციენტებში.

კუჭის COX1-ის პროდუქტების PGE₂-ისა და PGI₂ ის გამოყოფის თავიდან აცილების მიზნით, შეიქმნილია COX-2-ის სელექციური ინჰიბიტორები (იხ. 36-ე თავი). აღსანიშნავია, რომ ამ მაღალი სელექციური საშუალებების კლინიკურ გამოყენებას შესაძლოა თან ახლდეს გულსისხლძარღვთა სისტემასთან დაკავშირებული ტოქსიკური ეფექტები.

იმუნური სისტემა

იმუნური სისტემის უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ეიკოზანოიდების ბიოსინთეზში, რომელიც იმუნური პასუხის განვითარების პროცესში მიმდინარეობს. T და B ლიმფოციტები სინთეზის პირველად წყაროს არ წარმოადგენენ, თუმცა ეიკოზანოიდების მასინთეზირებელი მონოციტ-მაკროფაგული უჯრედებისათვის შესაძლოა ისინი არაქილონის მქავეს რესურს წარმოადგენენ. გარდა ამისა, მტკიცებულებების მიხედვით, არსებობს თრომბოციტების, კრითროციტების, პოლიმორფონუკლეური და ენდოთელური უჯრედების ეიკოზანოიდ-დამოკიდებული უჯრეთმორისი ურთიერთქმედება.

იმუნურ უჯრედულ პასუხზე დაკვირვებამ ცხადყო, რომ ეიკოზანოიდები იმუნური სისტემის მოდულატორები არიან. *In vitro*, PGE₂ და PGI₂ კორტიკოსტეროიდების მსგავსად თრგუნავენ T-უჯრედების პროლიფერაციას. T-უჯრედების კლონურ ექსპრესიას ასუსტებს აგრეთვე ინტერლეიკინ-1-ისა და II-ის ინჰიბირება და მაკროფაგების ან სხვა ანტიგენმარეზენტირებული უჯრედებით კლასი II ანტიგენის ექსპრესია. ლეიკოტრიენები, TXA₂ და თრომბოციტების გამაქტივებელი ფაქტორი ასტიმულირებენ T-უჯრედების კლონურ ექსპრესიას. ეს ნაერთები ასტიმულირებენ ინტერლეიკინ-1-ისა და II-ის გამოშვებებს, აგრეთვე ინტერლეიკინ-II-ის რეცეპტორების ექსპრესიას. ლეიკოტრიენები ხელს უწყობენ ინტერლეიკინის γ-ს გამონთავისუფლებას და ამ თვისების გამო შეუძლიათ ინტერლეიკინ-γ-ს გამონთავისუფლების სტიმულატორის, ინტერლეიკინ-2-ის ჩანაცვლება. ეიკოზანოიდების ეს *in vitro* ეფექტები თანმხვედრია მათი *in vivo* ეფექტების, რომლებსაც ისინი ცხოველებში გრანსპლანტაციის მოცილების მწვავე რეაქციის განვითარების დროსაც ავლენენ, როგორც ქვემოთ არის აღწერილი.

უჯრედ-დამოკიდებული გრანსპლანტაციის მოცილება

გრანსპლანტაციური ორგანოს მწვავე მოცილება, უჯრედ-დამოკიდებული იმუნური პასუხია (იხ. 56-ე თავი). თირკმელების გადანერგვის დროს PGI₂-ის გამოყენება, ზოგიერთ შემთხვევაში მოცილების პროცესის უკუგანვითარებას განაპირობებს როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro* ექსპერიმენტებში ცხადყო. PGE₂ და PGI₂ ასუსტებენ T-უჯრედულ პასუხს; ასეთი ეფექტის მიღწევა შესაძლებელია TXA₂-ისა და ლეიკოტრიენების სინთეზის დამთრგუნველი საშუალებებითაც. კორტიკოსტეროიდები, რომლებიც თავიანთი ლიმფოციტური ეფექტის გამო, გრანსპლანტაციის

განგის მწვავე მოცილების საწინააღმდეგო პირველი რიგის პრეპარატებია, აინჰიბირებს როგორც ფოსფოლიპაზას, ასევე COX-2-ის აქტივობას.

ანთება

ასპირინი, დაახლოებით უკვე 100 წელია ართრიტის სამკურნალოდ გამოიყენება, თუმცა 1971 წლამდე მისი მოქმედების მექანიზმი უცნობი იყო. ასპირინი და COX-ის დამთრეფელი ანთების საწინააღმდეგო სხვა სამკურნალები 36-ე თავშია განხილული. COX-2 უფრემენტის ის ფორმაა, რომელიც უფრო ხშირად ანთებით პროცესებში მონაწილე უჯრედებთან არის ასოცირებული. PGD₂-ის გარდა, პროსტანოიდები არ არიან ქე-მოაგრაქტანგები; ლეიკოტრიენები და ზოგიერთი HETE-ები (მაგ. 12-HETE) ძლიერი ქე-მოაგრაქტანგებია. PGE₂ თრეგნავს B ლიმფოციტების, როგორც ანტიგენ-განპირობებულ, ასევე მიტოგენ-განპირობებულ პროლიფერაციასა და პლაზმურ უჯრედებად დიფერენციაციას, რაც იწვევს IgM-ის სინთეზის ინჰიბირებას. PGE₂-ის მიერ იმუნოგლობულინების ჯგუფის IgE-სკენ გადართვის უნარით აისხნება მძიმე გრავმისა და პოკისის დაავადების დროს შრატში IgE-ს, აგრეთვე მონოციტური PGE₂-ის სინთეზის ერთდროული გაზრდა.

რემატოიდული ართრიტი

რემატოიდული ართრიტის დროს დაზიანებულ სახსრებში ადგილი აქვს იმუნური კომპლექსების დეპონირებას, რაც ანთებითი პროცესის, ეიკოზანოიდებით განპირობებულ გაძლიერებას იწვევს. ლიმფოციტები და მაკროფაგები ძირითადად სინოვიალურ გარსში აკუმულირდებიან, ხოლო პოლიმორფონუკლეური უჯრედები კი უმთავრესად სინოვიალურ სისხლში დეპონირდებიან. ეიკოზანოიდებიდან პოლიმორფონუკლეური უჯრედები ძირითადად ლეიკოტრიენებს წარმოქმნიან, რომლებიც აძლიერებენ T უჯრედების პროლიფერაციას და ქე-მოაგრაქტანგების სახით მოქმედებენ. ადამიანის მაკროფაგები ასინთეზირებენ COX-ის პროდუქტებს (კერძოდ, PGE₂-სა და TXA₂-ს) და ლეიკოტრიენების დიდ რაოდენობას.

ინფექცია

ეიკოზანოიდების ადგილი ინფექციურ დაავადებებში ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი. დადგენილია კორელაციური კავშირი ანთების საწინააღმდეგო სტეროიდული სამკურნალების გამოყენებასა და ინფექციის განვითარების რისკს შორის. საყრდენოდ, NSAID-ების გამოყენება არ ახდენს გეგვლენას ინფექციური დაავადებების მიმართ პაციენტის საპასუხო რეაქციაზე.

გლუკომა

PGF₂-ის სტაბილური და ხანგრძლივი ანალოგი ლაგანოპროსტი, პროსტანოიდების შორის გლუკომის სამკურნალო პირველი პრეპარატია. ლაგანოპროსტის წარმატებამ ბიძგი მისცა თვალის წნეხის დამაქვეითებელი უფექტის მქონე მსგავსი პროსტანოიდების, ბიმაგოპროსტის, გრავაპროსტის, და უნოპროსტონის შექმნას. ისინი FP რეცეპტორებზე მოქმედებენ და თვალის წნეხის სახით დღეში ორჯერ ინიშნებიან. მათი გვერდითი უფექტებია: თვალის უფრადი გარსისა და წამწამების მეუქვეალი ეპისფერი პიგმენტაცია, თვალის სიმშრალე და კონიუქტივიტი.

არაქილონის მჟავას მებაბოლიზმის კვებითი მანიპულაციები

ორგანიზმში არაქილონის მჟავა საკვებითან ერთად მიღებული ესენციური ცხიმოვანი მჟავების – ლინოლისა და ალფა-ლინოლისის შემცვეობით ხვდება. ამიგომ ფართოდ იქნა შესწავლილი კვებითი რეჟიმის გეგვლენა არაქილონის მჟავას მეტაბოლიზმზე. ორი ძირითადი მდგომარეობა იქნა გამოიყენებული: პირველის მსხედვით კვებით რაციონში ემაგვოდა ლინოლისის მჟავას (C18:2) შემცველი სიმინდის, საფორისა და მჭვუშშირის ზეთი მატვლობს. მეორეს მსხედვით კი კვებით რაციონს ემაგვობოდა ცივ წვლებში მოზინარე თევზის ცხიმში შემავალი ე.წ. ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავები, ეიკოზაპენტაენის მჟავა (C20:5) და დოკოზაპენტაენის მჟავა (C22:6). კვების ორივე რეჟიმი ცვლის უჯრედული მემბრანების ლიპიდურ შემადგენლობას, კერძოდ ხდება არაქილონის მჟავას ჩანაცვლება კვებითი რაციონით მიღებული ცხიმოვანი მჟავით, საყრდენოდ, უნდა შემცირდეს TXA₂-ისა და PGI₂-ის სინთეზის ინტენსივობა, რაც შეამცირებს თრომბოციტების აგრეგაციას, ეაზომოტორულ სპაზმს და ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმს.

როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, სხვადასხვა პოლიენური მჟავების დაეანგვით მრავალი მეტაბოლიტი წარმოიქმნება. ხაზგასასმელია კვებითი თავისებურების გეგვლენა მეტაბოლიტებზე. ამგვარად, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი საკვების მომხმარებისას იმაგებს თრომბოციტების აგრეგაციის ალბათობა, რაც სხვადასხვა საკვლევი ჯგუფების შედარებით იქნა დაგვნილი. პოლიენური ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი საკვების მომხმარებელთან (მაგ. იტალიელები) შედარებით, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი საკვების მომხმარებლებში (მაგ. აშშ-ს მეილენი, ფინელები) უფრო მაღალია მიოკარდიუმის ინფარქტის გავრცელების სიხშირე.

სელმისაწვდომი პრეპარატები

ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ჩამოთვლილია 36-ე თავში	კარბოპროსტ გრომეთამინი (კემაბაგი)
ალპროსტადილი	ამულის ერთი მილილიტრი შეიცავს 250 მკგ კარბოპროსტსა და 83 მკგ გრომეთამინს
პენისში ინექციისათვის (Caverject, Edex): 5, 10, 20, 40 მკგ სტერილური ფხვნილი რეკონსტიტუცისათვის	დინოპროსტონი [პროსტაგლანდინი E ₂] (პროსტინ E ₂ , პრეპიდილი, ცერვიდილი)
პენისში მოსათავსებელი გრანულა (Muse): 125, 250, 500, 1000 მკგ	ეპინალური: 20 მგ ხანოილი, 0.5 მგ გელი, 10 მგ კონტროლირებადი გამონთავისუფლების სისტემა
პარენტერული ფორმა (Prostin VR Pediatric): 500 მკგ/მლ. ამ-პულებში	ეპოპროსტენოლი [პროსტაციკლინი] (ფლოლანი)
ბიმაგოპროსტი (ლემიგანი)	ინტრავენური: 0.5, 1.5 მგ ფხვნილი
ოფთალმოლოგიური: 0.03 %-იანი ხსნარი თვალის წვეთების სახით	რეკონსტიტუცისათვის
	ლაგანოპროსტი (ქსალაგანი)
	ადგილობრივი : 0.005% ოფთალმოლოგიური ხსნარი თვალის წვეთების სახით

ხელმისაწვდომი პრეპარატები (გავრძელება)

მიზოპროსტოლი (გენერირებული სახელწოდება- საიტოგეკი)
 ორალური: 100 და 200 მკგ ტაბლეტები
 მონტელუკასტი (სინგულარი)
 ორალური: 4, 5 მგ ხალკი ტაბლეტები, 10 მგ ტაბლეტი, 4 მგ
 კრანულები
 ტრაეპროსტი (ტრაეგანსი)
 ოფთალმოლოგიური: 0.004% ხსნარი, თვალის წვეთების სახ-
 ითი
 ტრეპროსტინილი (რემოდელისი)

პარენტერული: 1, 2.5, 5, 10 მგ/მლ, ხანგრძლივი კანქვეშა ინ-
 ფუზიისათვის
 უნოპროსტონი (რესკულა)
 ალგილობრივად: 0.15% ოფთალმოლოგიური ხსნარი თვალის
 წვეთების სახით
 ზაფირლუკასტი (აკოლატი)
 ორალური: 10, 20 მგ ტაბლეტები
 ზილუგსონი (ზიულო)
 ორალური: 600 მგ ტაბლეტები

REFERENCES

- Berger J, Moller DE: The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409. [PMID: 11818483]
- Breyer RM et al: Prostanoid receptors: Subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:661. [PMID: 11264472]
- Brink C et al: International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol Rev* 2003;55:195. [PMID: 12615958]
- Cheng HF, Harris RC: Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004;43:525. [PMID: 14732722]
- Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM: Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000;342:946. [PMID: 10738054]
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4. [PMID: 16395396]
- Leonhardt A et al: Expression of prostanoid receptors in human ductus arteriosus. *Br J Pharmacol* 2003;138:655. [PMID: 12598419]
- Martel-Pelletier J et al: Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX: selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2003;62:501. [PMID: 12759283]
- Maxey KM: Eicosanoids acting via nuclear receptors: The 15-deoxy PGJ compounds and congeners. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000;62:1.
- McAdam BF et al: Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:272. [PMID: 9874808]
- Narumiya S, FitzGerald GA: Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest* 2001;108:25. [PMID: 11435452]
- Olschewski H et al: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322. [PMID: 12151469]
- Rocca B, FitzGerald GA: Cyclooxygenases and prostaglandins: shaping up the immune response. *Int Immunopharmacol* 2002;2:603. [PMID: 12013502]
- Smith WL, Dewitt DL, Garavito MR: Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000;69:145. [PMID: 10966456]
- Smyth EM, FitzGerald GA: Prostaglandin mediators. In: Bradshaw RD, Dennis EA (editors): *Handbook of Cell Signaling*. Academic Press, 2003:265.
- Tilley SL, Coffman TM, Koller BH: Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001;108:15. [PMID: 11435451]
- Wang D, Dubois RN: Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006;55:115. [PMID: 16118353]
- Wang D, Mann JR, DuBois RN: The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2005;128:1445. [PMID: 15887126]

აზოტის ოქსიდი მეტბრანებში ადვილად დიფუნდირებადი აირივით სხივით მოლეკულაა; იგი არეგულირებს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური პროცესების ფართო სპექტრს. მათ შორის კარდიოვასკულურ, ანთებით, იმუნურ და ნეირონულ ფუნქციებს. კარგად უნდა გავარჩიოთ ერთმანეთისგან აზოტის ოქსიდი და აზოტის ქვეჟანგი (N_2O): ეს უკანასკნელი ცნობილია, როგორც საანესთეზიო აირივითი საშუალება.

ენდოგენურად გენერირებული აზოტის ოქსიდის ალმოქნიის ისტორია

პირველად, ენდოგენურად გენერირებული აზოტის ოქსიდის ბიოლოგიური როლის იდეტიფიცირება მღრნელების მაკროფაგებსა და ნეიტროფილებში მოხერხდა: ამ უჯრედებში *in vitro* ენდოტოქსინებითა და ლიპოპოლისაქარიდებით შემოქმედებამ მათ კულტურაში ნიტრიტებისა და ნიტრატების მნიშვნელოვანი რაოდენობით დაგროვება გამოიწვია. გარდა ამისა, ენდოტოქსინების ინექციის შემდეგ ზოგიერთი ცხოველის შარდში საგრძნობლად გაიზარდა NO -ს დაქანცვის ორი პროდუქტის – ნიტრატებისა და ნიტრიტების დონე.

მეორე კვლევა 1980 წელს ჩატარდა, რომლის მიხედვითაც აღმოჩენილ იქნა, რომ აცეტილქოლინი ბოცერის აორტის იმოღვრებული ზოლების რელაქსაციას მხოლოდ ენდოთელის მთლიანობის პირობებში ახდენდა. ენდოთელის მოცილების შემთხვევაში, გლუვი კუნთი ინარჩუნებდა ნიტროვასკულარული მიმართ მგრძნობელობას და აელენდა რელაქსაციურ პასუხს, ხოლო აცეტილქოლინისა და კარბაქილის მიმართ კი მგრძნობელობა იკარგებოდა და რელაქსაციური პასუხი აღარ ვლინდებოდა. აღმოჩნდა, რომ აცეტილქოლინის ან კარბაქილის ზეგავლენით ენდოთელის ბიოგენული ფაქტორები მოლეკულას, რომელიც სრულყოფილად გლუვი კუნთის მოღვრებას იწვევს. ციკლოქსიგენაზის ინჰიბიტორები ამ მოლეკულის სინთეზზე ზეგავლენას არ ახდენდნენ, რის საფუძველზეც გამოირიცხა მისი კავშირი ენდოთელის წარმოქმნილ პროსტაგლანდინთან. მეტყველებს ამ ეპიდემიოლოგიურ ნაერთს ენდოთელისგან წარმოებული რელაქსაციური ფაქტორი უწოდეს (*Endothelium-derived relaxing factor (EDRF)*). ვინაიდან იგი ხელს უწყობდა პრეკონსტრიქციულ მღვრელობაში მყოფი გლუვი კუნთის რელაქსაციას.

1987 წელს, მოლეკულების ფარმაკოლოგიური და ბიოქიმიური თვისებების შემსწავლელი სამი დამოუკიდებელი კვლე-

ვის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ *EDRF* და *NO* ერთიდაიგივე მოლეკულაა. მოგვიანებით, გამოითქვა ვარაუდი, *EDRF*-ის შემადგენლობაში სხვა ეპიდემიოლოგიური მოლეკულების არსებობის შესაძლებლობის შესახებ. თუმცა ნათელია, რომ მისი აქტიურობის დიდი ნაწილი *NO*-ზეა დამოკიდებული. მომდევნო კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ *NO* მრავალი სხვა უჯრედის მიერაც პროდუცირდება და ეპიდემიოლოგიის მსგავსად (იხ. თავი 18), თითქმის ყველა ქსოვილში მოიპოვება. *NO*-ს ენდოგენურად წარმოქმნისა და მისი სპეციფიკური ბიოლოგიური ფუნქციების აღმოჩენამ ნათელი მოპოვინა. თუ რატომ წარმოადგენს *NO*-ს გამომავლის უფლებელი ფარმაკოლოგიური საშუალებები (ნიტრატები, ნიტრიტები, ნიტროპრუსიდი; იხ. თავი 11 და 12) ძლიერ ეპიდემიოლოგიურებს.

აზოტის ოქსიდის სინთეზი, სასინთალო გეგმები და მათი ინაქტივაცია

სინთეზი

ქიმიურ სტრუქტურაში ერთი არაწყვეილი ელექტრონის არსებობის გამოხატავდა აზოტის ოქსიდი *NO*-ს სახით იწვევდა. იგი მრავალ უჯრედში სინთეზირდება და ძალზედ რეაქტიულ სახიფათო მოლეკულად ითვლება; ძირითადად, მისი სინთეზი ნეიტროფიში, ჩონჩხის კუნთებში, ენდოთელურ და იმუნურ სისტემის ზოგიერთ უჯრედში მიმდინარეობს, *NO* სინთეზის სამი ერთმანეთის მსგავსი (*NOS*, EC 1.14.13.49) იზოფორმების მეშვეობით. რომელთაგანაც თითოეული ცალკეული გენის მიერ კოდირდება. ხოლო სახელები კი იმ ქსოვილების მიხედვით აქვთ მისიჭებული, რომელშიც პირველად იქნენ აღმოჩენილი (იხ. ცხრილი 19-1). ეს ფორმები – ნეიტროფი (*nNOS* ან *NOS-1*), მაკროფაგული ანუ ინტელექტუალური (*iNOS* ან *NOS-2*) და ენდოთელური (*eNOS* ან *NOS-3*) და მიუხედავად მათი სახელების სპეციფიკისა, მრავალ სხვადასხვა უჯრედშია აღმოჩენილი: ერთიდაიგივე უჯრედში რამდენიმე სახის *NOS* არსებობაც არის შესაძლებელი. *NO* სინთეზის იზოფორმები მონაწილეობას იღებენ ამონომეტი *L*-არგინინისგან *NO*-ს სინთეზში, რაც O_2 - და *NADPH*-დამოკიდებული რეაქციების მეშვეობით მიმდინარეობს (სურათი 19-1). ამ ფორმულ რეაქციებში მონაწილეობას იღებენ აგრეთვე ფერმენტის შეკავშირებული კოფაქტორები – ჰემი. გეტრაპიდრობიოფერისი და ფლავინ ადენინ დინუკლეოტიდი. *nNOS*-ისა და *eNOS*-ს შემთხვევაში, *NO*-ს სინთეზის მაქსიმალური ფაქტორად გვევლინება ყველა ის პროცესი თუ ნივთიერება, რომელიც ციკლოქსიგენაზის კალციუმის დონის გაზრდას განაპირობებს. კალციუმის-კალციუმის კომპლექსისა და *nNOS*-ის თუ *eNOS*-ს შეკავშირება ფერმენტის გააქტივებას იწვევს; მეორე მხრივ, *iNOS* იზოფორმის აქტივობა კალციუმზე არ არის დამოკიდებული, არამედ ინტელექტუალურია. მაქროფაგებსა და ზოგიერთ სხვა ტიპის უჯრედებში ანთებით

*ავტორი ხაზს უსვამს ამ თავის წინა ავტორების დამახასიათებელს, George Thomas, PhD, და Peter Rammell, PhD.

ცხრილი 19-1. აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) სამი იზოფორმის თვისებები

შახასიათებლები	იზოფორმის სახელი		
	NOS-1	NOS-2	NOS-3
სხვა სახელები	nNOS (ნეირონული NOS-ები)	iNOS (ინდუციბელური NOS-ები)	eNOS (ენდოთელური NOS-ები)
ქსოვილი	ნეირონები, ეპითელური უჯრედები	მაკროფაგები, გლუმიკოსიოზის უჯრედები	ენდოთელური უჯრედები
ექსპრესია	კონსტიტუციური	გრანსკრიფციული ინდუქცია	კონსტიტუციური
კალციუმ-დამოკიდებული რეგულაცია	დიახ	არა	დიახ
კრომოსომა	12	17	7
დაახლოებითი მასა	150-160 kDa	125-135 kDa	133kDa

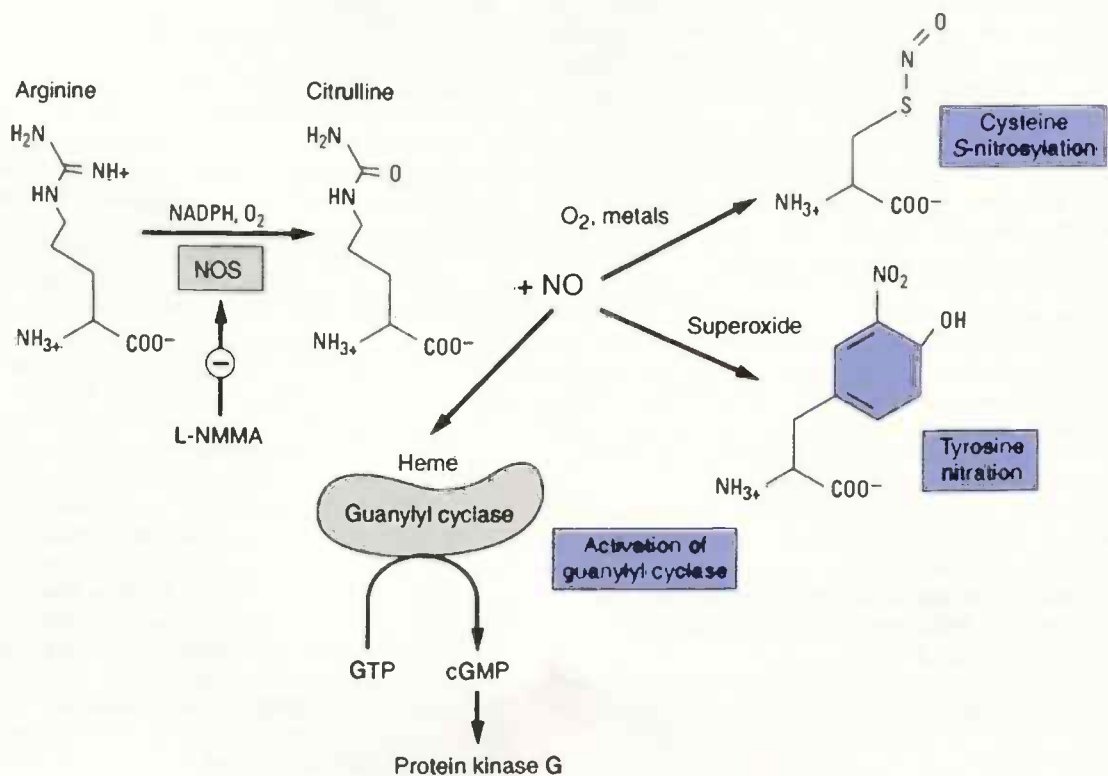
მედიკატორები იწვევენ *iNOS*-ს გენის გრანსკრიფციურ გააქტივებას, *iNOS*-ს დაგროვებასა და *NO*-ს დიდი რაოდენობით წარმოქმნას.

სასიგნალო მექანიზმები

NO-ს ეფექტების განხორციელებას ცილების კოვალენტური მოდიფიკაცია ესაჭიროება. *NO*-ს სამიზნე სამი ძირითადი ეფექტორია (სურათი 19-1).

მეტაბოროტიზმები

NO ურთიერტიქსელებს ლაიონებთან, განსაკუთრებით პემის რეინასთან. ცუანოზინ გრიფოსუაგიდან (GTP) ციკლური GMP-ის წარმოქმნაში მონაწილე სხნადი გუანილილ ციკლაზა (sGC) შეიცავს პემს, რომელიც აღეილად უკეშირდება *NO*-ს, ეს კი sGC-ის გააქტივებასა და უჯრედშიდა cGMP-ის გაზრდის განაპირობებს. cGMP სპეციფიკური ცილების ფოსფორილაციაში მონაწილე პროტეინ კინაზა G-ს (PKG) ააქტივებს. *NO*-ს ვაზოდილატაციური ეფექტები (სხ. თავი 12) ახასიათებს, რომ-



სურათი 19-1

აზოტის ოქსიდის წარმოქმნა L-არგინინიდან და აზოტის ოქსიდის დონორები; cGMP-ის წარმოქმნა. L-NMMA იწვევს აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირებას ზოგიერთ დონორს (მაგ, ფუროქსანები, ორგანული ნიტრატები და ნიტრიტები) აზოტის ოქსიდის წარმოქმნისათვის თიოლური კოფაქტორების (მაგ, ცისტეინი და გლუტათიონი) არსებობა ესაჭიროება.

ცხრილი 19-2. აზოტის ოქსიდები

სახელი	სიმბოლო	სწრაფი ფუნქცია
აზოტის ოქსიდი	NO*	ვაზოდილატატორი, თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორი, იმუნური რეგულატორი, ნეიროტრანსმიტერი
ნიტროქსიდის ანიონი	NO	გლუვი კუნთის რელაქსანტი
აზოტის დიოქსიდი	NO ₂ *	თავისუფალი რადიკალი, მანიტრომეტილი ნივთიერება, ფილტვის გამაღიზიანებელი
აზოტის ქვექსიდი	N ₂ O	სასუნთქო საშუალება
დინიტროგენ ტრიოქსიდი	N ₂ O ₃	მანიტრომეტილი ნივთიერება
დინიტროგენ ტეტრაოქსიდი	N ₂ O ₄	მანიტრომეტილი ნივთიერება
ნიტრიტი	NO ₂	შეჟე pH -ის პირობებში, წარმოქმნის NO ⁻ -ს
ნიტრატი	NO ₃	NO ⁻ -ს დაჟანგვის სტაბილური პროდუქტი

ლებზე ძირითადად cGMP-სა და PKG-ს აქტივობის NO -დამოკიდებული გაძლიერებით არის განპირობებული. რამდენიმე სხვა შეგუბლოპოტეინიც NO-ს სამიზნეს წარმოადგენს. რკინა-გოგირდოვანი კლასტერების შემცველ ფერმენტებზე (მაგ., კრების გრიკარბონულ ციკლში მონაწილე ერთი ფერმენტზე – აკონიტაზაზე) მინიპირებული ზეგავლენა რკინის მიმართ NO-ს აფინურობით არის განპირობებული. ციკლოქსი ოქსიდაზას ინჰიბიტორების გამო, NO მიტოქონდრული სუნთქვითი ჯაჭვის ფუნქციონირებასაც ორგუნავს. ლეიძლის ანთებითი დაავადებების ძირითადი პათოგენური მექანიზმი NO-ს მიერ ჰემის შემცველი ციკლოქსი P450 ფერმენტების დათრგუნვაში მდგომარეობს.

თიოლები

NO-სა და თიოლების (SH ჯგუფების შემცველი ნაერთები) ურთიერთქმედებით ნიტროზოთიოლები წარმოქმნიებიან. ცილების შემადგენლობაში შემავალი ამისომეაჟა ცისტეინი თიოლის რადიკალს შეიცავს. NO-სა და ზოგიერთი ცილის ურთიერთქმედება ნიტროზოთიოლების აკუმულირებას იწვევს, რაც ამ ცილების აქტივობის გაზრდას, ან დათრგუნვის განაპირობებს. ეს პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია, ანუ S- ნიტროზილაცია, უჯრედშიდა აღმდგენების მიერ ქიმიურ რელექსიას ექვემდებარება. ნიტროზოთიოლები NO-სა და თიოლების უშუალო ურთიერთქმედების შედეგად არ წარმოქმნიებიან და ამ პროცესს, კატალიზატორის სახით, ლითონის ან ჟანგბადის თანაარსებობა ესაჭიროება. მართლაც, NO ექვემდებარება როგორც კანგვით, ასევე აღდგენით რეაქციებს, რომელთა შედეგადაც აზოტის მრავალი სხვადასხვაგვარი ოქსიდი წარმოქმნიება, რომლებსაც აქეთ თიოლებისა და ნიტრაგ თიოზინების ნიტროზილების უნარი, ან რომლებიც დაჟანგულ სტაბილურ პროდუქტებს წარმოადგენენ (იხ. ცხრილი 19-2). უჯრედების პროლიფერაციის მარეგულირებელი გენის (H-ras) გააქტივება S- ნიტროზილაციის რეაქციის შედეგია, მაშინ როცა მეტაბოლური ფერმენტი გლიცერალდეჰი-3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზა S- ნიტროზილაციის რეაქციის შედეგად თიოგუნება. სულფიდრული ჯგუფების შემცველი ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი უჯრედული ნაერთი გლუკათიონი, NO-სთან ურთიერთქმედების შედეგად S- ნიტროზოგლუკათიონის წარმოქმნის, რომელიც NO-ს უფრო სტაბილურ ფორმას წარმოადგენს. ნიტროზოგლუკათიონი ენდოგენური NO-ს ხანგრძლივ ნაერთს, ან მატარებელს წარმოადგენს. დაბეგისა და ათეროსკლეროზის დროს მკვეთრად მცირდება ვასკულური გლუკათიონის შემ-

ცველობა, რაც შესაძლებელია ამ დაავადებების კარდოვასკულური გართულებების მაღალი სისხნის ერთ-ერთი ძირითად მიზეზად გვევლინებოდეს.

თიოზინის ნიტრირება

NO ინგენისურად ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდიან პეროქსინიტრატის (ONOO⁻) წარმოქმნით. პეროქსინიტრატი ძლიერი დამჟანგავია და იწვევს DNA-ს დამიანებას, თიოზინის შეუქცევად ნიტრირებას და ცისტეინის დაჟანგვას დისულფიდებად ან სხვადასხვა ოქსიდებად (SO₂). რიგი დაავადებების დროს, იშემიის ან უჯრედის აპოპოზის შედეგად ინციერებული უჯრედული დეგრადაცია სუპეროქსიდის ჭარბწარმოებას იწვევს, რაც თავის მხრივ პეროქსინიტრატის ღონის მატებას განაპირობებს. ნიტროთიოზინების შემცველი მრავალი ცილაა აღმოჩენილი, რაც რიგ შემთხვევებში ცილის ფუნქციის გაზრდასთან, ზოგჯერ კი შემცირებასთან ასოცირდება. თუმცა, თიოზინის ნიტრირების ფიზიოლოგიური სახიგნალო და პათოფიზიოლოგიური ძირითადი როლი ჯერ-ჯერობით დადგენილი არ არის. ოქსიდაციური ან ნიტროზული სტრესის დადგენის მიზნით ცილის თიოზინის ნიტრირება შეიძლება გამოყენებული იქნას მარკერად. პეროქსინიტრატით განპირობებული ცილის მოდიფიკაციის რეგულირება გლუკათიონის უჯრედშიდა კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული: გლუკათიონი, როგორც პეროქსინიტრატის სკავინჯერი, შესაბამისად, უჯრედის დამიანებისგან დაცვას ემსახურება. გლუკათიონის ბიოსინთეზისა და დეგრადაციის მარეგულირებელი ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ NO-ს გოქსიკურობის თვალსაზრისით.

ინაქტივაცია

NO-ს ლაბილურობა განპირობებულია ლითონთან ან ჟანგბადის რეაქტიულ სახეობებთან მისი სწრაფი ურთიერთობის უნარით. ამრიგად, NO ურთიერთქმედებს ჰემთან და ჰემოპროტეინებთან, მათ შორის ოქსიჰემოგლობინთან, რომელიც თავის მხრივ NO-ს ნიტრაგად დაჟანგვის კატალიზატორია. NO-სა და ჰემოგლობინის შორის ურთიერთქმედების შედეგად შესაძლოა ჰემოგლობინის ნაწილობრივ S- ნიტროზილირებას პქონდეს აღგილი, რის შედეგადაც NO სისხლძარღვოვან სისგემაში გრანსპორტირდება. სუპეროქსიდის ზემოქმედებით NO ინაქტივაციას განიცდის; თუმცა სუპეროქსიდული ანიონის სკავინჯერი – სუპეროქსიდ დისმუგაზა, იყავს NO-ს, რითაც ხელს უწყობს მისი მოქმედების გაძლიერებას და გახანგრძლივებას.

■ აზოტის მონოქსილთან ლაპაპშირებული ფარმაკოლოგიური მანუქულაციები

აზოტის ოქსიდის სინთეზის ინჰიბიტორები

უჯრედებში NO-ს სინთეზის ლაირგუნეის ძირითადი სტრატეგია NOS-ების ინჰიბირებაა. ინჰიბიტორების ძირითადი წარმომადგენლები არგინინის ანალოგებია, რომლებიც NOS-ს უკავშირდებიან არგინინული ბმის უბანზე. ითიოიული NOS-ს იზოლორმას მსგავსი ამინომჟავური თანმომლელობა ახასიათებს, ამიტომ ინჰიბიტორები იზოლორმების სელექციურ ლაირგუნეებს ვერ განაპირობებენ. ანიებისა და სეფოსის დროს (იხ. ქვემოთ) ეფექტური იქნებოდა iNOS იზოლორმის ლაირგუნეა, ხოლო ნეიროლეგენერაციული ლაირგუნეების შემთხვევაში კი nNOS სპეციფიკური ინჰიბიტორის გამოყენება. არასელექციური NOS ინჰიბიტორების გამოყენებისას აღვლით აქვს eNOS-ების კონკურენტულ ინჰიბიტორებს. რაც ხელს უშლის პოქოსტაბური ხასიათის სიგნალურ გადაცემას და, გარდა ამისა ეპოქოსტაბური ციბიჯ განაპირობებს, რის შედეგადაც შესაძლებელია ორგანოთა იმეშიური ღაბიანება. გემოთ აღნიშნულის გავალ-ისწინებით, შეიქმნა NOS-ს იზოლორმების ახალი სელექციური ინჰიბიტორები, რომლებიც ერომანეისგან სუბსტრატის შემკავ-შირებული უბნების მისელებით განსხვავდებიან. NOS-ს ახალი სელექციური ინჰიბიტორები ხელს უშლიან NOS-ს ღიმერმა-ციას – კონფორმაციას, რომელიც აუცილებელია ფერმენტული აქტივობისათვის. NOS-ს იზოლორმების სელექციური ინჰიბიტორების გამოყენების ეფექტურობა კლინიკურ პრაქტიკაში ჯერ კიდევ კვლევის პროცესშია.

აზოტის ოქსიდის დონორები

ნაერთებს, რომლებიც NO-ს, ან მის მსგავს ნივთიერებას გამოანთავსულებენ, NO-ს დონორები ეწოდებათ. ისინი ძირითადად გლუვი კუნთის მოღუნების მიმართ გამოიყენებიან. NO-ს დონორების სხვადასხვა ჯგუფს განსხვავებული ბიოლოგიური თვისებები ახასიათებს, რაც NO-ს გამოანთავსულების შექანშიმებთან და NO-ს სახეობასთან არის ღაკავშირებული.

ორგანული ნიტრატები

კორონარული არტერიებისა და ვენების ღილაგატორის, ნიტროგლიცერინის მეგაბოლიზმი მიტოქონდრიული ალდეჰიდ რედუქტაზას მეშვეობით მიმდინარეობს, რის შედეგადაც NO წარმოიქმნება; მიტოქონდრიული ალდეჰიდ რედუქტაზა უხვა-ღაა წარმოდგენილი ვენების გლუვი კუნთში, რაც ნიტროგლიცერინის ძლიერ ვენურ ეპოლილაგაციურ ეფექტს განაპირობებს. სხვა ორგანული ნიტრატები, მაგ. იზოსორბიდი ღინიტრატგი, NO-ს გამოანთავსულებულ ნაერთებადღე. ჯერჯერობით უცნობი ფერმენტების მეშვეობით მეგაბოლიზდება. მეგაბოლური სწრაფი აქტივაციისათვის აუცილებელი ფერმენტული გზების არქონის გამო, ორგანული ნიტრატები ნაკლებად მოქმედებენ ორომბოციტების აგრეგაციაზე. ხანგრძლივი გამოყენებისას თერაპიული ეფექტის ღაკარგა ორგანული ნიტრატების კლინიკური გამოყენების შემზღღაფი ფაქტორია. ნიტრატების მიმართ გოლ-ერანგობის განვითარების მიზეზად შესაძლოა მიტოქონდრიული ალდეჰიდ რედუქტაზას NO-ით განაპირობებული ინჰიბირება გვექვლინება.

ორგანული ნიტრიტები

ორგანული ნიტრიტები, მაგ., აქროლადი ოხევალი ნივთიერება იზოანისლსიტრიტი, ანგანგინალური საშუალებებია. ეპოლორ-

ლაქსაციური ეფექტისათვის იგი მეგაბოლურ გააქტივებას საჭიროებს; ამ პროცესში მონაწილე ფერმენტები ჯერ-ჯერო-ბით ღაღვლები არ არის. ნიტრიტები არტერიულ სისხლძარღვებს აფართოებენ და მათ ნიტრატების მსგავსი გოლერანგობას არ ახასიათებთ.

ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი

ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი, სინათლის საპასუხოდ, ან უჯრედულ მეგბრანებში ქიმიური თუ ფერმენტული შექანშიმე-ის მეშვეობით, იწვევს NO-ს წარმოქმნას. იგი არტერიული წნე-ვის სწრაფი ღაქციეობის მიმართ გამოიყენება. ღეგალური ინ-ფორმაციისათვის იხ. მე-11 თავი.

NO-ს პიბრიდული დონორები

ახალი სტრატეგიები გულისხმობს კარდიოვასკულური ღაირგუნეების ცნობილ საშუალებებში NO-ს დო-ნორი რაღიკალების ინკორპორირებას. ამ ახალი მიღგომის გამოცდა თავღაპირეღად ახპირისა და ანგიოტენზინის მა-კონკერტარტული ფერმენტის ინჰიბიტორზე, კაპტოპრილზე განს-ორციელდა. ამქამად, ეფექტურობის შესწავლის ფაზაშია SNO-Cap, რომელიც კაპტოპრილზე ნიტროზოთიოთლური ჯგუფის ინკორპორირებას უწევობს ხელს.

საინჰალაციო აირი NO

NO შესაძლებელია გამოიყენებულ იქნას თერაპიული მიმნებისთვის. ინჰალაციური NO აქციეობებს ფილგვისმიერ არტერიულ წნევის და აუქობების ფილგვების ენგოლაფი-ური უბნების პერფუზიას. ინჰალაციური NO ფილგვის ფუნქციის ხანმოკლე გაუმჯობესებას განაპირობებს. ამიტომ გაღაულებუ-ლი მღგომარეობების – რესპირატორული ღისტრეს სინდრო-მის, პიპოქსემიისა და კარდიო-პულმონური რეანშიაციული მეკრნალობის მიმართ გამოიყენება.

ალტერნატიული სტრატეგიები

სასიგნალო გადაცემის NO-ღამოკიღებული გზის გა-ძლიერება NO-ს აქტივობის გაზრდის კიდევ ერთი შექანშიმა. გიპი-5 ფოსფოღიციერაზას ინჰიბიტორი, სილენაფილი, იწვევს NO-ღამოკიღებული cGMP-ის კონცენტრაციის გაზრ-დის გახანგრძლივებას სხვადასხვა ქსოვილში (იხ. მე-12 თავი).

■ აზოტის ოქსიდის როლი ღაპაპღა-ბათა პათოგენეზში

სისხლარღოვანი ეფექტები

NO-ს მნიშვნელოვანი მეგავლენა გაანწია სისხლძარღვებ-ის გლუვი კუნთის გონესისა და არტერიულ წნევაზე. ენლოთუ-ლიუმ-ღამოკიღებული მრავალი ეპოლილაგატორი, მაგ. აგე-გილქოლისი, ბრადიკინინი, მრღიან უჯრედშიდა კალციუმის ღონეს, რაც NO-ს სინთეზს განაპირობებს. eNOS გუნის მეგავი-ის მქონე „სიკუეგირებულ“ თავგვებს აღნიშნებათ სისხ-ლძარღვების გონესის გაზრდა და საშუალო არტერიული წნე-ვის მომატება, რაც მიუთითებს eNOS-ს ფუნდამენტურ როლზე არტერიული წნევის რეგულირებაში. NOS-ის ინჰიბირება შევეთრად მრღის ეპოპირესული საშუალებების ეფექტებს.

გარდა ამისა, რომ ეპოლილაგატორია, NO-ს ორომბოზისა და ათეროგუნებისგან ღამეაფი რამოღენიშე შექანშიმე ახა-სიათებს, რომლითა შორის ძირითადია სისხლძარღვის გლუვი კუნთის პროლიფერაციისა და მიგრაციის ინჰიბირება. ეს-

ოველებში, ანგიოპლასტიკის შემდგომი მისინგის პროლიფერაციის დაორგულება შესაძლებელია NO-ს დონორების ან NO-ს ინჰალაციის გამოყენებით, აგრეთვე NOS-ს გენის გრანსფერით.

NO-ს ანგიოთრომბოზული ეფექტი თრომბოციტების აგრეგაციის NO-დამოკიდებული ინჰიბირებითაც არის განპირობებული. ენდოთელური უჯრედები, აგრეთვე თრომბოციტები შეიცავენ eNOS-ს, რომელიც თრომბოს წარმოქმნას არეგულირებს. ამრიგად, ენდოთელურმა დისფუნქციამ და NO-ს სინთეზის მასთან ასოცირებულმა დაქვეითებამ შესაძლოა თრომბოციტების არანორმალური ფუნქციონირება გამოიწვიოს. სისხლძარღვის ვლუვი კუნთის მსგავსად, თრომბოციტებშიც NO-ს ეფექტის მედიატორი cGMP-ია. პლაზმინოგენზე ზემოქმედების გზით NO ასტიმულირებს ფიბრინოლიზურ პროცესებს, რის გამოც კიდევ ერთი დამატებითი მექანიზმით, იწვევს სისხლს შეღებვის დაორგულებას.

ლეიკოციტებისა და მონოციტების ენდოთელური ადჰეზია ათეროგენული ფოლაქის ნაადრევი განვითარების რისკს წარმოადგენს. NO აინჰიბირებს ადჰეზიური მოლეკულების ენდოთელის ბედაპირზე ექსპრესიას, რის გამოც ხელს უშლის ათერომატული ფოლაქის წარმოქმნას. გარდა ამისა, მას ანგიოქსიდანტური ფუნქციებიც ახასიათებს, რადგან აბლოკირებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაგროვებას, რითაც ამცირებს სისხლძარღვის კედელში „ქაფიანი“ უჯრედების წარმოქმნას. ფოლაქის წარმოქმნას ხელს უშლის აგრეთვე ლიპოპროტეინების მიმართ ენდოთელური უჯრედების გაცვალადობის NO-ით განპირობებული შემცირებაც. კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარებაში eNOS-ების როლი განსაკუთრებით კარგად ელანდება იმ ცხოველებში, რომლებსაც ფარმაკოლოგიური საშუალებებით დათრგუნული აქვთ eNOS-ების ნორმალური ფუნქციონირება. ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორები – თამბაქოს მოხმარება, ჰიპერლიპიდემია, დიაბეტი და ჰიპერტენზია, ასოცირებული არიან ენდოთელური NO-ს სინთეზის შემცირებასთან, რაც ხელს უწყობს ათეროგენეზს.

სეპტიური შოკი

როგორც ზემოთ არის აღნიშნული, მარდთან ერთად NO-ს ოქსიდაციური პროდუქტის, ნიტრატის ჭარბი ექსკრეცია, გრამ უარყოფითი ბაქტერიებით ინფიცირებაზე მოუთხოვს. ბაქტერიის გარდასვლის შემდეგ ლიპოპოლისაქტირებული კომპონენტი ხელს უწყობს iNOS-ის სინთეზს, რაც იწვევს მნიშვნელოვან ჰიპოტენზიას. შოკს და რაც შემთხვევებში სიკვდილს. ამ პირობებში ეფექტის თავედან აცილება შესაძლებელია NOS ინჰიბიტორის, L-NAME-ს გამოყენებით, როგორც აღამიანებში, ასევე ექსპერიმენტულ ცხოველურ მოდელებში (იხ. ცხრილი 19-3). მსგავსი ეფექტის მიღწევა შესაძლებელია NO-ს მოქმედების ინჰიბიტორებითა (მაგ., მეთილენის ლურჯი) და NO-ს „საკაფის“

ჯერებით“ (მაგ., ჰემოგლობინი). გარდა ამისა, „საკაფირებულ“ თავგები, რომლებსაც iNOS გენის ფუნქციური დეფიციტი აღენიშნებათ, რემისტურულნი არიან ენდოტელის მიმართ. თუმცა, ჯერ-ჯერობით არ არის ნაპოვნი კონკრეტული კავშირი გრამ-ნეგატიური ბაქტერიებით განპირობებული სეფსისის სამკურნალოდ არასელექციური NOS ინჰიბიტორების გამოყენებას (ჰემოდინამიკური ეფექტების) და გადარჩენის სისხრის შორის. ის, რომ მკერნალაობის სასურველი შედეგის მიღწევა გაძნელებულია, შესაძლოა მიუთითებდეს იმაზე, რომ NOS არასელექციური ინჰიბიტორები ვერ ახლენენ NOS იმოფორმების დეფერენცირებას, გარდა ამისა შესაძლოა ისინი iNOS სახიგნალო სისტემის სახარგებლო ასპექტებსაც აინჰიბირებენ.

ანოთება

ინფექციასა და დამიანებაზე ორგანიზმის საპასუხო რეაქცია ლეიკოციტების მობილიზაციასა და ანთებითი მედიატორების გამონთავისუფლებაში მდგომარეობს. NO ერთ-ერთი ასეთი ანთებითი მედიატორია. მრავალი სხვადასხვა ციტოკინისა (მაგ., სიმიტინის მანეროზირებული ფაქტორი, ინტერლეკინი-1) და ბაქტერიული მედიატორების მეგაქელის შედეგად ლეიკოციტებში, ფიბრობლასტებსა და სხვა გიპის უჯრედებში iNOS-ს გრანსკრიფციას აქვს ადგილი, რაც NO-ს დონის გაზრდას განაპირობებს. NO ძლიერი მიკრობიციდული ნაერთია და შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ანთებითი პროცესის მიმართ ქსოვილების აღადგენაში. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ NO-ს ჭარბად წარმოქმნა იწვევს ქსოვილების უფრო მეტად დამიანებას, როგორც მწვეფე, ასევე ქრონიკული ანთებადი მედიატორების დროს. ანთების დროს წარმოქმნილი NO მინაწილეობს მწვეფე ანთებასთან დაკავშირებულ ვაზოდილატაციას. იგი ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდთან, პეროქსინიტრატის წარმოქმნით, რის შედეგადაც იწვევს ცილების, ლიპიდების და ნუკლეოტიდების მოდოფიცირებას. მწვეფე ანთების ექსპერიმენტულ მოდელებში iNOS ინჰიბიტორები ავლენენ ლიპოპოლისზე პროტექტულ ეფექტს, რაც ადასტურებს იმ ფაქტს, რომ ანთების დროს სისხლძარღვებიანი ვაზოდილატობის გაზრდა და შეშუპება NO-ით არის განპირობებული. ქრონიკული ანთების ექსპერიმენტულ მოდელებში NO ზიანის მომგან ეფექტს ავლენს; საკვებ პროდუქტთან ერთად მიღებული L-არგინინი აუარესებს ანთების მიმდინარეობას, iNOS ინჰიბიტორები კი პროტექტულ ეფექტს ავლენენ. აღამიანებში, NO-სა და iNOS-ის სიჭარბეს აქვს ადგილი ფსორიაზის (ფსორიაზული კანის დეფექტი), ათიშისა (ხსუნთქვის გზების ეპითელიუმი) და ნაწლავის ანთებითი დაავადებების დროს (ნაწლავის ეპითელიუმი). ანთების შემთხვევაში სისოვალური სითხე ძალადი კონცენტრაციით შეიცავს NO-ს კანგვით პროდუქტებს, კერძოდ კი პეროქსინიტრატს. უკანასკნელი კვლევების მიხედვით დადგინდა

ცხრილი 19-3. აზოტის ოქსიდის სინთეზისა და მოქმედების ზოგიერთი ინჰიბიტორი

ინჰიბიტორი	პიკატიონი	კომენტარი
N ^G -ნიტრო- α -არგინინი (L-NMMA)	NOS ინჰიბიტორი	რაც ქსოვილებში იგი შესაძლოა იყოს სუბსტრატია
N ^G -ნიტრო- α -არგინინი-მეთილის ეთერი (L-NAME)	NOS ინჰიბიტორი	NOS საკლებად ხელეცხერი ინჰიბიტორი
7-ნიტროინდოლი	NOS ინჰიბიტორი	NOS-1-ის სელექციური ინჰიბიტორი <i>in vivo</i>
S-მეთილითიოცარგელინი	NOS ინჰიბიტორი	NOS-1-ის ნაწლავობრივ ხელეცხერი ინჰიბიტორი
პეპსი	აზოტის ოქსიდის „საკაფის“	

*NOS- აზოტის ოქსიდის სინთეზი

იქნა, რომ NO იწვევს ციკლოოქსიგენაზას იმუნობი- II-ის გააქტივებას (COX-2), რის შედეგადაც იზრდება ანთებითი პროსტაგლანდინების სინთეზი. ამრიგად, ანთებითი დაავადებების მიმდინარეობაზე (მათ შორის სახსრების დაავადებები) შესაძლოა დადებითად იმოქმედოს NO-ის სასიგნალო გზის დათრევნა.

საეარაულოდ, ორგანიზმის დამცველ ფუნქციას NO არა მარტო ანთებითი, არამედ იმუნურ უჯრედებზე ზეგავლენითაც ასრულებს. უცხო ანტიგენის შემოჭრას TH1 უჯრედები NO-ს გამონთავისუფლებით პასუხობენ (იხ. 56-ე თავი). NOS ინჰიბირება, ან ცხოველებში iNOS გენის „ამოღება“, მნიშვნელოვან უარყოფით ზეგავლენას ახდენს პარაზიტებით დაინფიცირებით განპირობებულ საპასუხო დაცვით რეაქციაზე ცხოველურ მოდელებში.

ცენტრალური ნერვული სისტემა

ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში NO-ს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია. ცნს-ში იგი შესაძლოა ასრულებდეს ნეიროტრანსმიტერის როლს, ლიგანდ-დამოკიდებული არხების მოდულატორის როლს, ან ორივეს ერთად. NMDA ქვეტიპის კალციუმი-რეცეპტორების აგზნების შედეგად იზრდება ცალციუმი-ინფლუქსი (უჯრედში შემოსვლა) და iNOS-ის აქტივობა, რაც ნეირონების პოსტსინაფსურ უბანში NO-ს სინთეზს განაპირობებს. პოსტსინაფსურად სინთეზირებული NO შესაძლებელია რეგულატორული მექანიზმების როლს ასრულებდეს – უკან, პრესინაფსურ ტერმინალში დიფუნდირდეს და გაზარდოს ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლება, რაც თავის მხრივ cGMP-ზე და წინგრომულირების მექანიზმზე არის დამოკიდებული. საეარაულოდ, NO-ს ძირითადი ფუნქციაა სინაფსური გადცემის უწყვეტობის შენარჩუნება, რაც სწავლისა და ქცევის პროცესების ძირითადი მოლეკულური საფუძველია.

პერიფერიული ნერვული სისტემა

პერიფერიულ ქსოვილებში, განსაკუთრებით კი კუჭ-ნაწლავისა და რებროლუქციულ სისტემებში ფართოდაა წარმოდგენილი არა-ადრენერგული და არა-ქოლინერგული ნეირონები (NANC) (იხ. მე-6 თავი). მტკიცებულებების მნიშვნელოვანი ნაწილის მიხედვით, NANC ნეირონი მოქმედებს NO უწყობს ხელს. ზოგიერთი ნეირონი კი NO-ს ანთავისუფლებს. საეარაულოდ, მაშაკაცის სასქესო ასოს ერექცია NANC ნეირონებიდან NO-ს გამონთავისუფლების შედეგია; დადგენილია, რომ NO იწვევს მღიმოვანი სხეულის გლუვი კუნთის მოღუნებას, რაც ერექციის საწყისი საფეხურია. ყირთავებში, NOS-ს ინჰიბიტორები ხელს უშლიან შენჯის ნერვის სტიმულაციით განპირობებულ ერექციას. ამრიგად, NO-ს ღონიერების ერთ-ერთი გამოყენების ჩვენება იმპოტენციაა. ამ მიმართულებით წაგარებულია კვლევები ნიგროგლიცინის მალამოსა და სალბუნის გამოყენებით, რის შედეგადაც დადაგენილ იქნა, იმპოტენციის დროს, ერექციული ფუნქციის გასაუმჯობესებლად, სასურველია cGMP-ის დაშლის თავიდან აცილება. აქედან გამომდინარე, უპრიანია მღიმოვანი სხეულის გლუვი კუნთის ფოსფოდიესტერაზას (PDE 5 ინჰიბიტორმა) დათრევნა. სილდენაფილსა და სხვა მის მსგავს პრეპარატებს (იხ. მე-12 თავი) მოქმედების სწორედ ეს მექანიზმი ახასიათებს.

სასუნთქი გზების დაავადებები

NO აუმჯობესებს გულსა და ფილტვების ფუნქციას ზრდასრული ასაკის პაციენტებში ფილტვის არტერიის პიპერგენიის დროს, რის გამოც ამ გამოყენების ჩვენებით ინჰალაცი-

ური გზით ინიშნება (იხ. პრეპარატების ნუსხა). იგი ახალშობილი ფილტვისმიერი პიპერგენიისა და რესპირატორული დისტრესის სინდრომის დროსაც გამოიყენება. ამჟამად, ახალშობილებში აიროვანი ცელის მძიმე დარღვევების სამკურნალოდ ოქსიგენაციის ექსტრაკორპორული მემბრანული მეთოდი (ECMO) გამოიყენება, რომელიც ვერ ახდენს პირდაპირ ზეგავლენას ფილტვის სისხლძარღვების წნევაზე. NO-ს ინჰალაცია აქვეითებს პულმონურ არტერიულ წნევას და აუმჯობესებს სისხლის ოქსიგენაციას. ამრიგად, პულმონური რემისტანციის გაზრდის შემთხვევაში, ვაზოდილატაციური ეფექტის მისაღებად, შესაძლებელია NO-ს, როგორც ინჰალაციური აირის გამოყენება. NO-თი ინჰალაციური მკურნალობა სახარგებლო ეფექტის მაგარებელია მომრდილით ასაკის რესპირატორული დისტრესის სინდრომის შემთხვევაშიც. შესაძლოა, NO-ს დამატებითი როლი ჰქონდეს სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის კუნთის მოღუნების თვალსაზრისით, რის შედეგადაც ბრონქოდილატაციის ფუნქციასაც ასრულებდეს. ამ მიზეზების გამო, NO-თი ინჰალაციური თერაპიის ეფექტურობა ფართოდ იქნა შესწავლილი როგორც ახალშობილით, ასევე მომრდილით ასაკის რესპირატორული დისტრესის სინდრომის მკურნალობაში. NO-ს კლინიკური გამოყენების თანმხლები არასასურველი ეფექტები შეფასებული არ არის.

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ამოგის ოქსიდი (INOmax)

საინჰალაციო: 100, 800 ppm აირი

REFERENCES

- Blum A et al: Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation* 2000;101:2160. [PMID: 10801756]
- Chen Z et al: An essential role for mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12159. [PMID: 16103363]
- Davis KL et al: Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:203. [PMID: 11264456]
- Derry F et al: Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: A review. *Urology* 2002;20(2 Suppl 2):49.
- Furchgott RF: Endothelium-derived relaxing factor: Discovery, early studies, and identification as NO. *Biosci Rep* 1999;19:235. [PMID: 10589989]
- Hofseth LJ et al: Nitric oxide-induced cellular stress and p53 activation in chronic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:143. [PMID: 12518062]
- Napoli C, Ignarro LJ: Nitric oxide-releasing drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:97. [PMID: 12540742]
- Toda N, Okamura T: The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2003;55:271. [PMID: 12773630]

ასომის დროს გამოყენებული საშუალებები

კლინიკურად ასომის ახასიათებს შეგვიითი ხასიათის ხე-
ლა, ქოშინი, გულმკერდზე მოჭერის შეგრძნება და მსგეისავე ხს-
ინი; ფიზიოლოგიურად – უმრავლესი ბრონქული გზის შექცევა-
დი შევიწროება და მათი შეგრძნობილობის მომაგება ინჰალაცი-
ური გაზებიანობების მიმართ; პათოლოგიური თვალსაზრისით
კი – ბრონქული ლორწოვანი გარსის ლიმფოციტური და ეოზი-
ნოფილური ანთება. პათოლოგიურად აღსანიშნავია აგრეთვე
ბრონქების ლორწოვანი გარსის რემოდელირება, ეპითელიუმის
რეგულური ფორმის ქვეშ კოლაგენური დეპოზიტებითა და
ყველა სტრუქტურული ელემენტის – სისხლძარღვების, გლუვი
კუნთის, სეკრეტორული ჯირკვლებისა და ეპითელიური (ბოკა-
ლისებური) უჯრედების ჰიპერპლაზიით.

ასომის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს სიმპტომები ძალზე
იშვიათად აღინიშნება და დაკავშირებულია რაიმე სახის ალერ-
გიებისა და რიგი სახის პოლუგანგების ჩასუნთქვასთან, ფიზ-
იკურ დატვირთვასთან ან ზედა სასუნთქი გზების ვირუსული
ინფექციასთან. ასომის უფრო მძიმე ფორმები კი მსგეისავე ქოშინ-
ის ეპიზოდებით მიმდინარეობს, რომლებიც უფრო ხშირად ღა-
მის საათებში ვითარდება და შესაძლოა ასოცირებული იყოს
სახუნთო გზების ქრონიკულ შევიწროებასთან, რაც თავის მხრივ
იწვევს ხუნთვების ქრონიკულ დარღვევას. მწვავე ბრონქოკონ-
სტრიქციის მომხსნელი („სიმპტომების მოკლე ვადით შემამსუბ-
უქებლები“) და სიმპტომების სისხირის გაზამთვრებით, პათო-
ლოგიკური ცვლილების ყველაზე მრავალი საშუალების („სიმ-
პტომების ხანგრძლივი კონსტრუქციის“) ხელმძღვანელობა-
ბის გამო აქამდე, ასომით განპირობებული გართულებები უმ-
რავლეს შემთხვევაში პრევენციის ქვეშეობაზეა.

ასომის მწვავე შეტევის დროს სასუნთქი გზების შევიწროე-
ბის მოშვება: სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის შეკუმშვა, სანა-
თურის სქელი, ბლანტი ლორწოვანი სეკრეტი დაიკრება, შეშუპე-
ბის გამო ბრონქების ლორწოვანის გასქელება, უჯრედული ინ-
ფილტრაცია და სეკრეტული, ეასკულური და გლუვი კუნთოვანი
ბოჭკოების ჰიპერპლაზია. ამ ფაქტორთაგან ყველაზე მარტი-
ვად შექცევადი გლუვი კუნთის კონსტრიქციაა: შემუშავებისა და
ინფილტრაციის საწინააღმდეგო კი აუცილებელია ანთების
საწინააღმდეგო საშუალებებით ხანგრძლივი მკურნალობა.

ხანმოკლე თერაპიული ეფექტისათვის უმჯობესია გლუვი კუნ-
თის მომადუნებელი საშუალებების გამოყენება, რომელთა შორის
ყველაზე ეფექტური და ფართოდ გამოყენებული ბეგა- ადრენო-
რეცეპტორების აგონისტებია (იხ. თავი 9). ბრონქოკონსტრიქცი-
ის საწინააღმდეგო გამოყენება აგრეთვე მეთილქსანტინი თეო-
ფილინი და ანტიმუსკარინული საშუალებები (იხ. თავი 8).

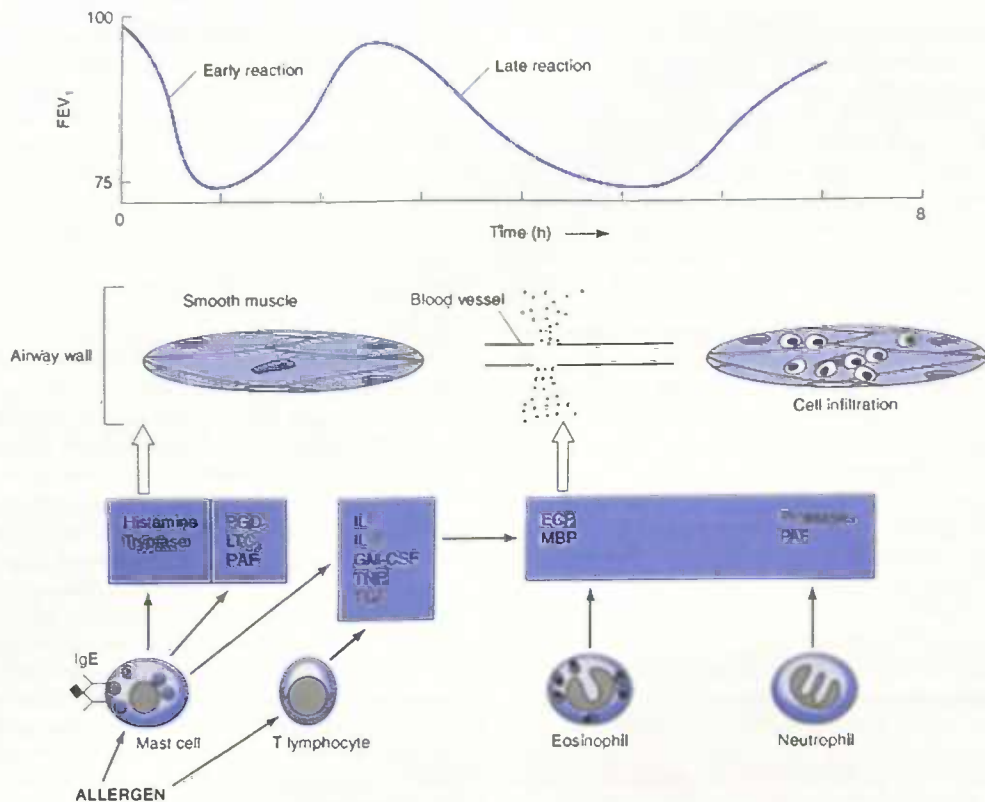
დაავადების ხანგრძლივი კონსტრუქციისათვის ყველაზე ეფექ-
ტურია ანთების საწინააღმდეგო ისეთი ინჰალაციური საშუალე-
ბები, როგორიცაა კორტიკოსტეროიდები. უფრო ნაკლებ ეფექ-
ტურნი არიან ლეიკოტრინების ანტაგონისტები და პოხიური
უჯრედების ლეკრანულაციის ინჰიბიტორები – კრომოლინი ან
ნელოკრომილი. დაბოლოს, კლინიკური კვლევების შედეგად დად-
გენილი იქნა, რომ ასომის დროს ეფექტურია ალბანის მონოკ-
ლონური ანტისხეულის, ომალაზუმბის გამოყენება, რომელიც მი-
ზანდახასხულადაა შექმნილი ალერგიული ჰიპერმგრძნობელო-
ბის განვითარებაზე პასუხისმგებელი IgE-ის საწინააღმდეგო.

„სიმპტომების მოკლე ვადით შემამსუბუქებლები“ და „სიმ-
პტომების ხანგრძლივი მკურნალობის საშუალებები“ საშუალებები
შორის განსხვავება არც თუ ისე დიდია. ბრონქოდილატორი
თეოფილინი აინჰიბირებს ლიმფოციტების ზოგიერთ ფუნქციასა
და ამცირებს სასუნთქი გზების ლორწოვანი გარსის ანთებას. „ხან-
გრძლივი მკურნალობის საშუალებები“ საშუალებები წოდებული ინ-
ჰალაციური კორტიკოსტეროიდები დაუყოვნებლივ იწვევენ უმნიშ-
ვნელოდ გამოხატულ ბრონქოდილატაციას. ბეგა ადრენორეცეპ-
ტორების შეღარებით ახალი აგონისტები – ხალმეტროლი და
ფორმოტეროლი, აუპოვებენ ასომის მიმდინარეობას, გან-
საკუთრებით კორტიკოსტეროიდებთან ერთად გამოყენებისას.

ამ თავში განხილულია მეთილქსანტინების, კრომოლინის,
ლეიკოტრინების ანტაგონისტების და IgE-ის საწინააღმდეგო
მონოკლონური ანტისხეულების ძირითადი ფარმაკოლოგიური
ასექტები. ეს ფარმაკოლოგიური ჯგუფები კლინიკურად მხო-
ლოდ ფილტვისმიერი პათოლოგიების დროს გამოიყენებიან.
ზემოთ აღნიშნული სხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფები მხოლოდ
ასომის მკურნალობასთან მიმართებაში იქნება განხილული.

ასომის პათოგენეზი

კლასიკური იმუნური მოდელის მიხედვით ასომა არის დაა-
ვადება, რომლის მედიატორადაც რეაგირებს იმუნოგლობული-
ნი (IgE) გველეინება. IgE-ის წარმოქმნის მაპროვოცირებელ უცხო
ნაწილაკებს „ალერგენები“ ეწოდებათ. ყველაზე გავრცელებულ
ალერგენებს ეკუთვნის ცილები, რომლებიც შედიან სახლისა და
ყვავილის მგერში, ობის სოკოში, გარაკნებისა და კატის ქერ-
ცლში. IgE-ს გიპის ანტისხეულების წარმოქმნის მიმართ მი-
დრეკილება გენეტიკურადაა განპირობებული; ასომა და სხვა
ალერგიული ეტიოლოგიის დაავადებები, როგორც წესი, ოჯახ-
ურ ხასიათს ატარებს. IgE წარმოქმნისთანავე სასუნთქი გზების
ლორწოვანის პოხიურ უჯრედებს უკავშირდება (იხ. სურათი 20-
1). სპეციფიკური ალერგენთან განმეორებითი კონტაქტის შემთხ-
ვევაში, ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსი წარმოიქმნება, რომელ-
თა ურთიერთქმედებაც პოხიურ უჯრედებში დეპონირებული
მედიატორების გამონთავისუფლებას, ხოლო ახალი მედიატორ-
ების კი როგორც სინთეზის, ასევე გამონთავისუფლებას განა-
პირობებს. გამონთავისუფლებული ჰისტამინი, ტრიფტაზა, ლეიკოტ-
რინები C₄ და D₄, პროსტაგლანდინი D₂ სასუნთქი გზების ლორ-
წოვანში დიფუნდირებენ და ხელს უწყობენ გლუვი კუნთის შე-
კუმშვასა და ადგილობრივი სისხლძარღვების კონვალბის მო-
მაგებას, რაც „ასომური ადრეული რეაქციისათვის“ დამახასია-
თებელ ბრონქოკონსტრიქციას განაპირობებს. ამ საპასუხო
რეაქციის შემდეგ, 4-8 საათში, ვითარდება ბრონქოკონსტრიქცი-
ის შეღარებით ხანგრძლივი, მეორე ფაზა – „დაყოვნებული ასო-
მური რეაქცია“, რომელიც ასოცირებულია ბრონქების ლორ-
წოვანში ანთებითი უჯრედების შეღწევისთან და ბრონქების
მგრძნობელობის მომაგებასთან, რაც შესაძლოა ალერგენის
პირველი შესუნთქვადან რამდენიმე კვირა გაგრძელდეს. სა-
ვარაუდოდ, ამ დაყოვნებული ასომური რეაქციის ჩამოყალიბება-
ში მონაწილე მედიატორები



სურათი 21-1

ასომის იმუნოპათოგენების კონცენტრაციული მოდელი. ალერგენთან რეაქტიულობა IgE-ს გამოთავისუფლებას იწვევს. რომელიც სასუნთქი სისტემის პოხიერ უჯრედებს უკავშირდება. პოხიერი უჯრედების ზედაპირზე ანტიგენ-ანტიგენის კომპლექსის რეაქტიულობა ანაფილაქსიური მედიატორების – ჰისტამინის, ტრიფტალას, პროსტაგლანდინი D₂ (PGD₂), ლეიკოტრიენ C₄-სა და თრომბოციტების გამაქტივებელი ფაქტორის (PAF) გამოთავისუფლებას განაპირობებს. ეს ნივთიერებები სასუნთქი სისტემის გლუვი კუნთის შეკუმშვას იწვევს, რაც შესუნთქვის მოცულობის (FEV₁) მცირე შეცდომებს იწვევს. ალერგენთან რეაქტიულობა პოხიერი უჯრედებიდან და T ლიმფოციტებიდან სხვადასხვაგვარი ციტოკინების სინთეზსა და გამოთავისუფლებას განაპირობებს, ესენია: ინტერლეიკინი 4 და 5, გრანულოციტ-მაკროფაგული კოლონიის მასტიმულატორი ფაქტორი (GM-CSF), სიმსივნის მანიეროზებული ფაქტორი (TNF) და ქსოვილოვანი ზრდის ფაქტორი (TGF). თავის მხრივ, ზემოთ ჩამოთვლილი ციტოკინები იზიდავენ და ააქტივებენ ეოზინოფილებსა და ნეიტროფილებს. რომელთა პროლუქციასაც ეკუთვნის ეოზინოფიური კაიონური ცილა (ECP), ძირითადი გრუკი ცილა (MBP), პროტეაზები და თრომბოციტების გამაქტივებელი ფაქტორი. ეს მედიატორები იწვევენ შეშუპებას, ლორწოს ჰიპერსეკრეციას, გლუვი კუნთის შეკუმშვას და ზრდიან ბრონქების რეაქტიულობას, რაც მოგვიანებით ასთმურ რეაქციასთან არის ასოცირებული, რომლის ინდიკატორიცაა 2–8 საათის შემდეგ FEV₁ შემცირება.

არიან TH2 ლიმფოციტების მიერ პროლუცირებული ციტოკინები, განსაკუთრებით ინტერლეიკინები 5, 9 და 13. ვარაუდობენ, რომ ციტოკინები იზიდავენ და ააქტივებენ ეოზინოფილებს, აგრეთვე ასტიმულირებენ B ლიმფოციტების მიერ IgE-ს წარმოქმნას და ბრონქული ეპითელიის მიერ ლორწოს პროლუქციას. ჯერ-ჯერობით არ არის ბოლომდე შესწავლილი, თუ რომელი უჯრედები, ლიმფოციტები თუ სასუნთქი გზების პოხიერი უჯრედები გვევლინებიან მოგვიანებითი ანთებითი რეაქციის ძირითად წყაროდ, თუმცა კორტიკოსტეროიდების ეფექტურობის მიზეზად სასუნთქი გზებში ციტოკინების წარმოქმნის დათრგუნვა არის მისწავლილი.

ასომის ყველა გამოვლინება არ აისხნება ალერგენული მოდელით. უფრო მეტიც, ასომის უმრავლესი შეგვეა ალერგენის ინჰალაციასთან არ არის დაკავშირებული. მოციფით ასომით დაავადებული მოზრდილს არ აღენიშნება ალერგენის მხარით ალერგიული განწყობა, ხოლო ალერგიული განწყობის

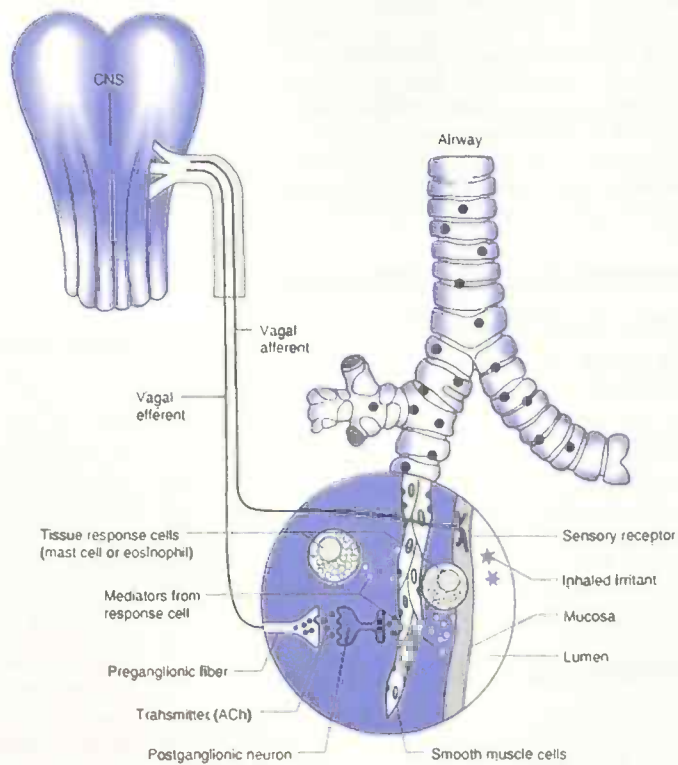
მქონე პაციენტებში არ აღინიშნება სიმპტომების სიმძიმესა და ატმოსფეროში ალერგენის კონცენტრაციას შორის კორელაციური კავშირი.

ბრონქოსპაზმის პროოციტირება არაალერგიულ სტიმულსაც შეუძლია, მაგ., გამოსხილ წყალს, ეარჯიშს, ცივ ჰაერს. გოგირდის დიოქსიდსა და სწრაფ რესპირატორულ მანევრებს.

ასომისთვის დამახასიათებელი ნიშანია ისეთი ალერგენის მიერ ბრონქოსპაზმის განვითარება, რომელიც ჯანსაღ ადამიანში არანაირ რეაქციას არ იწვევს. მოგვიანდელ რეაქციას, სპეციფიკური ანტიგენის მიმართ ბრონქული პასუხის განსხვავების მიზნით, „არასპეციფიკური ხასიათის ბრონქულ ჰიპერმგრძნობელობას“ უწოდებენ. ბრონქული რეაქტიულობის შეფასება მეთაქლინის მზარდი კონცენტრაციების სერიული ჩასუნთქვის შემდეგ 1 წამში გამოდენილი ჰაერის ფორსირებული ამოსუნთქვითი მოცულობის (FEV₁) ვარდნის მიხედვით ხორციელდება. სასუნთქი გზების მომაკვებელი რეაქტიულობა ასომის პათო-

სურათი 20-2

ჩასუნთქული გამლიზინებლების მიმართ აღმოცენებული საპასუხო რეაქციის მექანიზმი. სასუნთქო გზები მიკროსკოპულად არის წარმოდგენილი კედლის განივი ჭრილის სახით, სანიათურის მახლობლად განლაგებული ცლომილი ნერვის სენსორულ ტოტებთან ერთად. ვაგუსის აუერენტული გზა მიემართება ცენტრალურ ნერვულ სისტემას; ცენტრალური ნერვული სისტემიდან მომავალი ეფერენტული გზა კი მოემართება ეფერენტულ განგლიაში. პოსტგანგლიური ნეირონები აცეტილქოლისინს გამოყოფენ (ACh), რომელიც უკავშირდება სასუნთქო გზების გლუვ კუნთზე ლოკალიზებულ მუსკარინულ რეცეპტორებს. ჩასუნთქულმა ნივთიერებებმა ბრონქოკონსტრიქცია შესაძლოა რამოდენიმე მექანიზმით გამოიწვიოს. პირველი, შესაძლოა მათ პოხიური უჯრედებიდან ქიმიური მედიატორების გამონთავისუფლება გამოიწვიოს. მეორე, შესაძლოა მათ გამოიწვიოს აუერენტული რეცეპტორების აგზნება და რეფლექსური ბრონქოკონსტრიქცია, ან გლუვ კუნთზე პირდაპირი გზით მოქმედი ტაქიკინინების (მაგ., სუბსტანცია P) გამონთავისუფლებას შეეწყოს ხელი.



გენქმის წამყვანი მიზეზია, რაზეც ის ფაქტი მიუთითებს, რომ ასთმით დაავადებულ თითქმის ყველა პაციენტს აღენიშნება რეაქტიულობის გაზრდა და მისი ხარისხი დაავადების კლინიკური ნიშნების სიმძიმესთან კორელაციურ კავშირშია.

ბრონქული ჰიპერმგრძნობელობის მექანიზმი რამდენადაც დაკავშირებულია სასუნთქო გზების ლორწოვანი გარსის ასთიებით პროცესთან. ბრონქული რეაქტიულობის გაზრდას იწვევს ოზონი, ალერგენის ჩასუნთქვა. ასევე ანიუბის გამომწვევი რესპირატორული ვირუსები. ალერგენის ჩასუნთქვით განპირობებული ბრონქული რეაქტიულობის გაზრდას შემთხვევაში ადგილი აქვს ეოზინოფილებისა და პოლიმორფონუკლეური ლეიკოციტების მომატებას ბრონქულ სისხეში. ალერგენის ჩასუნთქვით განპირობებული მოგვიანებით ასთმურ პასუხთან ასოცირებული ბრონქული რეაქტიულობა (იხ. სურათი 20-2) მდგრადია და საკარადლოდ ასთიებით პროცესით არის განპირობებული, რადგან კორტიკოსტეროიდის სინჰალაციით შესაძლებელია მისი პრევენცია.

ბრონქულ ჰიპერმგრძნობელობაზე პასუხისმგებელი მექანიზმებიდან გამომდინარე, საკარადლოდ ბრონქოკონსტრიქცია მარტივად, მხოლოდ გამონთავისუფლებული მედიატორების უშუალო გემოქმედებით არ არის განპირობებული. მისი კიდევ ერთი ხელშეწყობი ფაქტორი მედიატორების მიერ ნერვული და პუტორული გზების გააქტივებაა. ნეირონული გზის მნიშვნელობის დამადასტურებელი მტკიცებულება ძირითადად, ლაბორატორიულ ცხოველებზე კვლევის მიხედვით არის დადგენილი. მაღლებში, პისტამინის სინჰალაციით განპირობებული ბრონქოკონსტრიქციის ინტენსივობის დაქვეითება შესაძლებელია ალგოლობრევი საანესთეზიო საშუალებით ან აგროპისით პრე-

მდიკაციის, აგრეთვე ცლომილი ნერვის გაღატრის გზით. ასთმით დაავადებული ადამიანების კვლევის შედეგად დადგენილი იქნა, რომ ანტიგენური და არაანტიგენური გამლიზინებლით განპირობებულ ბრონქოსპასტურ საპასუხო რეაქციას აგროპისნი მხოლოდ ამცირებს, თუმცა სრულად ვერ აქრობს. შესაძლოა, რომ სხვა, მაგ., არაადრენერგული და არაქოლინერგული ნეირონული გზების აქტივობა ბრონქიომოტორული საპასუხო რეაქციის სტიმულს წარმოადგენდეს.

ამ კვლევების შედეგად შემთავაზებულია ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც ასთმური ბრონქოსპაზმი განპირობებულია როგორც გამონთავისუფლებული მედიატორებით. ასევე მათ მიმართ მგრძნობელობის მომატებით. რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ასთმის ეფექტური მკურნალობისათვის შესაძლებელია მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმის მქონე პრეპარატების გამოყენება. ასთმური ბრონქოსპაზმის პრევენცია, ან მოხსნა, შესაძლებელია ისეთი პრეპარატებით, რომლებიც ამცირებენ პოხიურ უჯრედთან მორეაგირე ლეE-ის კონცენტრაციას (ლეE საწინააღმდეგო ანტისხეულები). ხელს უშლიან პოხიური უჯრედების ლეგრანულაციას (კროთოლინი ან ნელოკრომოლინი, სიმპათომიმეტიკური საშუალებები, კალციუმის არხების ბლოკატორები), აინჰიბირებენ გამონთავისუფლებული მედიატორების მოქმედებას (ანტიჰისტამინური საშუალებები და ლეიკოტრინული რეცეპტორების ბლოკატორები). თრეფინავენ ვაგუსის მოტორული ნეირონებიდან გამონთავისუფლებული აცეტილქოლისინის მოქმედებას (მუსკარინული ანტაგონისტები) ან პირდაპირ იწვევენ გლუვი კუნთის მოღუნებას (სიმპათომიმეტიკური საშუალებები, თეოფილინი).

ასთმის მკურნალობისაღმე მკორე მადგომა მხოლოდ მწვევე ბრონქოსპაზმის პრევენციას, ან მოხსნას, არ ითვალ-

ისწინებს. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება აგრეთვე ბრონქული საპასუხო რეაქციის უნარის დაქვეითებას. ბრონქების მგრძნობელობის მომატება სასუნთქი გზების ანთებით პროცესთან არის დაკავშირებული, ანთებითი პროცესი კი მოგვიწოდებით ასთმური რეაქციის მახასიათებელია. ამიტომ მკურნალობის ეს სტრატეგია ითვალისწინებს, როგორც ანთების მაპროვოცირებელ ალერგენებთან კონტაქტის შეზღუდვას, ასევე ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით. განსაკუთრებით ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდებით გრძელვადიან მკურნალობას.

ასთმის სამკურნალო საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

ასთმის მართვისათვის ყველაზე ხშირად აღრენორეცეპტორების აგონისტები ან სიმპათომიმეტიკური საშუალებები გამოიყენება (როგორც „შეგუების მომხსნელები“), ასე ბრონქოდილატორები, აგრეთვე ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდები (როგორც „მაკონტროლებლები“), ან ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები). მათი ბაზისური ფარმაკოლოგია სხვა თავებშია განხილული (იხ., თავი 9 და 39). ამ თავში განხილულია მათი ფარმაკოლოგიური თავისებურებები ასთმისთან მიმართებაში.

სიმპათომიმეტიკური საშუალებები

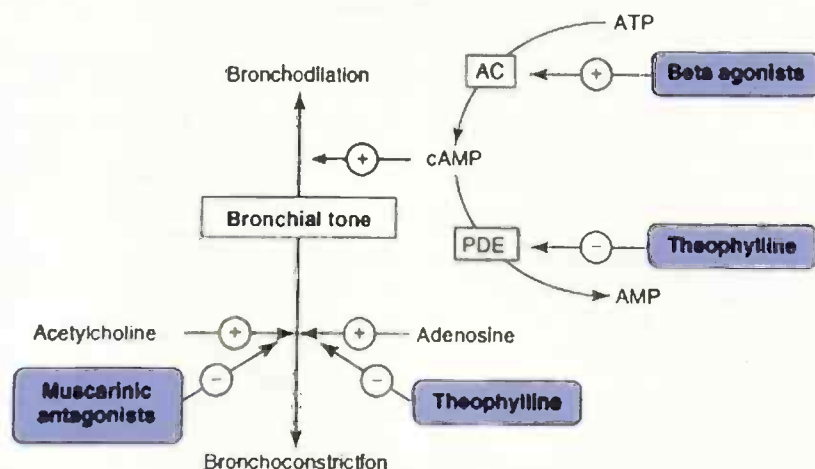
აღრენორეცეპტორების აგონისტებს რამოლენიზე ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებთ, რასაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ასთმის მკურნალობისთვის. ისინი აღწევენ გლუვი კუნთებსა და თრეკუნავენ პოხიერი უჯრედებიდან ბრონქოკონსტრიქტორების გამონთავისუფლებას. ისინი ამცირებენ აგრეთვე მიკროციკულაქიში მონაწილე სისხლძარღვთა განვლადობას და, წამწამოიანი ეპითელის აქტიუობის გაზრდის ხარჯზე, აუმჯობესებენ მუკოცილიურ გრანსპორტს. ისევე როგორც სხვა ქსოვილებში, ბეგა აგონისტები ასტიმულირებენ აღნილილ

ციკლაზას, რითაც ხელს უწყობენ უჯრედშია cAMP-ის წარმოქმნას (იხ. სურათი 20-3).

სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის მოღუწება ბეგა აღრენორეცეპტორების ყველაზე დამახასიათებელი თვისებაა. აღნიშნის სასუნთქი გზების მნიშვნელოვანი სიმპათიკური ინერეციის შესახებ მტკიცებულება არ მოგვეპოვება, თუმცა არსებობს მტკიცებულებათა მთელი რიგი, რომელთა მიხედვით სასუნთქი გზებში აღრენორეცეპტორების სიუხვეს აქვს ადგილი. მოგადად, ბეგა აღრენორეცეპტორების აგონისტის შედეგად სასუნთქი გზების გლუვი კუნთი ღუწდება და ფრხდება მედიატორების გამოწვევის სისხლის გაზრდას (ძირითადად ბეგა რეცეპტორებით განპირობებული), ამიტომ მათი გამოყენება მხოლოდ განსაკუთრებულ შემთხვევებშია რეკომენდებული (იხ. ქვემოთ).

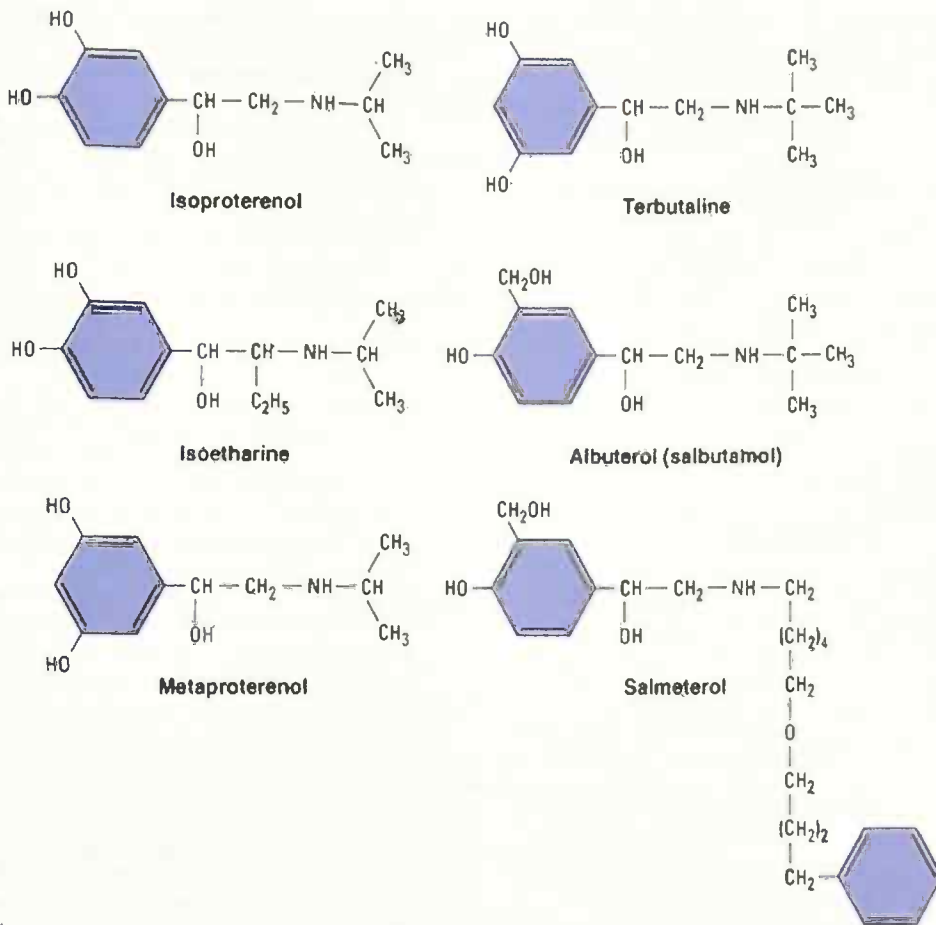
მოგადად, ორგანიზმში აღრენორეცეპტორების აგონისტების შეყვანის საუკეთესო გზა ინჰალაციურია, რადგან იგი მაქსიმალური ლოკალური ყუქტის და მინიმალური სისტემური ტოქსიკური ყუქტების განვითარების საშუალებას იძლევა. აეროზოლის შეყვანით შესუნთქული წამლის განაწილება დამოკიდებულია ნაწილაქების მომაზე, სუნთქვაზე (მოცულობა და სისხირე) და სასუნთქი გზების გეომეტრიულ მახასიათებლებზე. ნაწილაქების ოპტიმალური ზომის (2-5 μm) პირობებში კი, შესუნთქული ღობის 80-90% ზირის ღრუში ან ხახაში დეპონირდება. 1-2 μm -ზე ნაკლები ზომის ნაწილაქები შესაძლოა ჩამოეკიდოს და ამოსუნთქვის ღრის ამონასუნთქ აირთან ერთად გამოიღვენოს. დეპონიციის გაზრდა შესაძლებელია ჩასუნთქვის შეკაების გზით.

ეპინეფრინი, ყუქტური და სწრაფად მოქმედი ბრონქოდილატორია, მისი მიღება შესაძლოა როგორც კანქეშ (1:1000 სისარის 0.4 მლ), ასევე ინჰალაციურად (320 მკგ ერთ შესუნთქვაზე). მაქსიმალური ბრონქოდილატაცია ინჰალაციიდან



სურათი 20-3

cAMP-ით განპირობებული ბრონქოდილატაცია. უჯრედშია cAMP-ის კონცენტრაციის გაზრდა შესაძლებელია აღნილილ ციკლაზას სინთეზის დაქვეითებით, რასაც ბეგა-აღრენორეცეპტორების აგონისტები განაპირობებენ; ან ფოსფოდიესტერაზა (PDE) ინჰიბიტორებით, როგორცაა თეოფილინი, რომელიც იწვევს cAMP-ის დეგრადაციის სინქარის შეზღუდვას. ბრონქოკონსტრიქციის დათრეწვა შესაძლებელია მუსკარინული და სეარაულდო, აღწეობის ანტაგონისტებითაც.



სურათი 20-4

იზოპროტერენოლისა და ზოგიერთი ბეტა₂ სელექციური ანალოგების სტრუქტურები.

15 წუთში ვლინდება და 60–90 წთ გრძელდება. ეპინეფრინის ასტიმულირებს როგორც α, ასევე ბეტა₁ და ბეტა₂ რეცეპტორებს, ამიტომ მისი სერიოზული გვერდითი ეფექტებია ტაქიკარდია, არითმია და სტენოკარდიის მიმდინარეობის გაუარესება. კარდიოვასკულური ეფექტების გამო, ეპინეფრინი მწვავე ემოციონალური და მოკის, აგრეთვე ანაფილაქსიური ბრონქოსპაზმის სამკურნალო მნიშვნელოვანი პრეპარატია. თუმცა, ამჟამად ასთმის სამკურნალოდ უპირატესობა სელექციურ- ბეტა₂ აგონისტებს ენიჭება.

ეფედრინი დახვეწილ სამკაროში 1924 წელს გამოიწვია, ხინურ მელიტინაში კი იგი 2000 წლით ადრე გამოიყენებოდა. ეპინეფრინთან შედარებით მას უფრო ხანგრძლივი მოქმედება, ორალური აქტიუობა, უფრო მეტიორად გამოხატული ცენტრალური ეფექტები და მოქმედების მნიშვნელოვნად მცირე ძალა ახასიათებს. უფრო მეტად ეფექტური ბეტა₂ სელექციური საშუალებების ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩენის გამო, მნიშვნელოვნად შემცირდა ეფედრინის როლი ასთმის მკურნალობაში.

იზოპროტერენოლი ძლიერი ბრონქოდილატატორია; მაღალი წნევის კანისტრიდან მიკროაეროზოლის სახით შესუნთქვის დროს მისი 80–120 მკგ მაქსიმალურ ბრონქოდილატაციას 5 წუთში იძლევა. იზოპროტერენოლის ეფექტი 60–დან 90 წუთამდე გრძელდება. დიდ ბრიტანეთში, 1960-იანი წლების შუა პერიოდში ასთმით სიკვდილიანობის სახმირის ზრდა საინჰალაციო იზოპროტერენოლით განპირობებული არითმიების

შედეგი აღმოჩნდა. ამჟამად იგი ერთეულ შემთხვევაში გამოიყენება.

ბეტა₂ სელექციური საშუალებები

ამჟამად, ასთმის სამკურნალოდ, სიმპათომიმეტიკურ საშუალებებს შორის, ყველაზე ფართოდ ბეტა₂ სელექციური აგონისტები გამოიყენება (იხ. სურათი 20-4). ისინი ეპინეფრინისგან სტრუქტურულად განსხვავდებიან, კერძოდ არიზგულ რგოლში ჰიდროქსილის განლაგებისა და ამინოჯგუფში უფრო დიდი ზომის ჩამნაცვლებელი ჯგუფების არსებობის მიხედვით. ისინი ეფექტური არიან როგორც ორალური, ასევე სინალაციური გზით მიღებისას; გარდა ამისა, მათ ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს.

ალბუტეროლი, გერბუგალინი, მეტაპროტერენოლი და პირბუტეროლი ხელმისაწვდომია ღებირებული ინჰალატორების სახით. სინალაციურად გამოყენებისას ისინი იზოპროტერენოლის მსგავს ბრონქოდილატაციას იწვევენ. ბრონქოდილატაციის ხარისხი მის მაქსიმუმს 15–30 წუთის შემდეგ აღწევს და 3–4 საათი გრძელდება. ყველა მათგანი შესაძლოა განზავებული იქნას ფიზიოლოგიურ ხსნარში, რაც მათი ნებულაიზერის მეშვეობით გამოყენების საშუალებას იძლევა. ნებულაიზერით წარმოქმნილი ნაწილაკების ზომა ვაცილებით აჭარბებს ღებირებული ინჰალატორით წარმოქმნილი ნაწილაკების ზომას, ამიტომ ნებულაიზერით მიღებული ღებირებული მალაღ

უნდა იყოს (2.5-5.0 მგ, მაშინ, როდესაც ინჰალაციური მიღებული დოზა 100–400 მკგ-ის ტოლია). თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ ნებულაბეჭდვის გამოყენებისას ეფექტის გაზრდას არ აქვს ადგილი. პრეპარატები ნებულაბეჭდვით ძირითადად იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც უჭირთ ღებინებები ხანმოკლე საშუალებების გამოყენება.

ალბუგეროლი და გერბუგალინი გაბლერების სახითაც არის ხელმისაწვდომი. ამ პრეპარატებით მკურნალობის წვეული რეჟიმი ერთი გაბლერი 2, ან 3-ჯერ დღეში; მათი ძირითადი გვერდითი ეფექტებია წონის კენთების გრძელვადი, აგზნებადობა და პერიოდული სისუსტე, რომელთა გამოვლენის ინტენსივობა შეზღუდებულია შემცირებულ ოქსაჰემოგლობინის დონეში, პირველი 2 კვირის განმავლობაში ნახევარი გაბლერის დღეში 2, ან 3-ჯერ მიღებით. აღსანიშნავია, რომ ორალური ვაზა, ინჰალაციური გზითაა შეღებვით, არაერთი უპირატესობით არ ხასიათდება.

ბეგა, აგონისტებიდან მხოლოდ გერბუგალინის კანცეპსია საინექციო ფორმით (0.25 მგ) ხელმისაწვდომი. პრეპარატის ეს ფორმა იგივე დანიშნულებისაა, რაც ეპინეფრინის კანცეპსია ინექცია, კერძოდ, ასომის მწვავე შეტევა, როდესაც საინჰალაციო ფორმები უეფექტოა ან ხელმისაწვდომი არ არის; გასათვალისწინებელია, რომ გერბუგალინი ხანგრძლივი მოქმედებისაა, ამიტომ განმეორებითი ინექციები კომპლაციურ ეფექტს იწვევენ.

ახალი თაობის ხანგრძლივი მოქმედების ბეგა, ხელექსიური პრეპარატებია საღმებეროლი და ფორმოგეროლი. ორივე მათგანი ძლიერი ბეგა, ხელექსიური აგონისტია, რომლებსაც ცხიმში მაღალი ხსნადობის გამო, მოქმედების ხანგრძლივი პერიოდი (12 საათი და მეტი) ახასიათებთ. ცხიმში ხსნადობა მათ გლუვი კენთის უკუღელს მიმდინარეობაში მაღალი კონცენტრაციით განვითარებაში ეხმარება; ან, შესაძლოა ისინი ადრენორეცეპტორების მახლობლად „ლუმბინერ“ მოლეკულებს ებმოდნენ, სადაც პერიოდულად თავისუფლებიან და ბეგა, რეცეპტორებთან მიიგრებიან, ამიტომ ხანგრძლივად მოქმედებენ. ეს პრეპარატები ურთიერთქმედებენ საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდებთან და აუქსიბეჭდვით ასომის კონტროლის შესაძლებლობას, ამიტომ ამ პრეპარატებით მონო თერაპია რეკომენდირებული არ არის და ისინი მხოლოდ ინჰალაციურ კორტიკოსტეროიდებთან ერთად ინიშნება.

ტოქსიკურობა

თავდაპირველად, შემოწოვების იწვევდა ასომის სამკურნალოდ სამპროტომატიკური საშუალებების ინჰალაციური გამოყენება, არითმიისა და მწვავე პიპოქსიის განვითარების, აგრეთვე განმეორებითი გამოყენებისას გაჭიფილაქსიისა და გოლერანგობის მაღალი ალბათობის გამო. სინამდვილეს შეეხება ის ფაქტი, რომ ბეგა, აგონისტის გამოვლენადიკური ეფექტი იწვევს ფილტვის ცეცხლ ენგეილირებად უბნების პერფუზიის გაზრდას და არტერიულ სისხლში ენგეზადის პარციალური წნევის (PaO₂) გარდამავალ დაქვეითებას. წვეულებრივ, ეს ეფექტი უმნიშვნელოა და იგი ნებისმიერი ბრონქოდილატატორის გამოყენებისას ელანდება; მისი ინტენსივობა პაციენტის PaO₂-ზე დამოკიდებულია. ასომის მწვავე, მძიმე შეტევის რუგინული მკურნალობა ენგეზადის მიწოდებასაც ითვალისწინებს, რაც ანეიგრალებს ამ ეფექტის რაიმე დამაზიანებელ შედეგს. ბეგა- აგონისტებით განპირობებული ლეგალური არითმიის განვითარების ვარაუდი ჯერ-ჯერობით არ არის დადასტურებული. ბრონქოდილატატორების შეგავლენით აერთიანებული მოწესრიგებისათვის ერთად უქმობდება გულის არარეგულარული რითმი.

არ არის დადასტურებული კონცეფცია იმის შესახებ, რომ მათ მთელი განპირობებული გაჭიფილაქსიის გამო, ბეგა აგონისტები აუარესებენ ასომის კლასიკურ მამდინარეობას, კვლე-

ვითა უმრავლესობის მიხედვით, ბეგა აგონისტებით ხანგრძლივი მკურნალობა მხოლოდ უმნიშვნელოდ ცვლის ბეგა რეცეპტორების აგზნებით განპირობებულ ბრონქოდილატაციურ ეფექტს; თუმცა, პოგიერთი კვლევის მიხედვით, ვარჯიშით, მეთაქლოლის ით ან ანტიგენით განპირობებული ბრონქოკონსტრქციის დროს ბეგა აგონისტები ვერ უმრავლყოფენ ბრონქოდილატაციას (აღნიშნულს „ბრონქოპროტექტული უნარის დაკარგვა“ ეწოდება).

ლეგალური ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგების მიხედვით უარყოფილი იქნა პიპოქსია, ბეგა აგონისტების ინტენსიური მოხმარებისას ავადობისა და სიკვდილიანობის სისძირის გაზრდის შესახებ. ბეგა აგონისტების ინტენსიური მოხმარების საჭიროება კორტიკოსტეროიდებით პროფილაქტიკური მკურნალობის აუცილებლობაზე მიუთითებს.

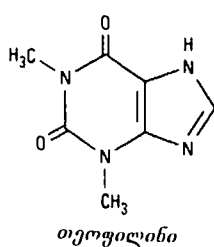
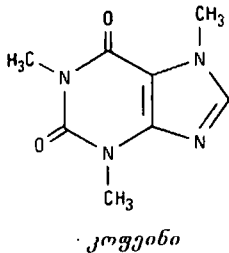
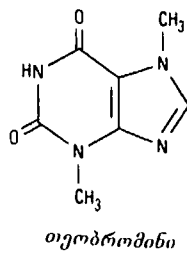
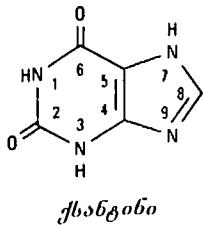
უმრავლესი პაციენტთათვის ბეგა, ადრენორეცეპტორების აგონისტები უსაფრთხო და ეფექტური პრეპარატებია, თუმცა პოგიერთი მკაცრებულების მიხედვით, პოგიერთი ინდივიდების ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატებით ქრონიკული მკურნალობისას მაღალია გვერდითი ეფექტების გამოვლენის რისკი, რაც საკარაულოდ, ბეგა რეცეპტორების გენეტიკურ მრავალფეროვნებასთან უნდა იყოს დაკავშირებული. ორი რეგროსპექტული და ერთი პროსპექტული კვლევის მიხედვით დადგინდა ოქსაჰემოგლობინის განსხვავებები იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც ბეგა რეცეპტორის B-16 ლოკუსზე პოლიმოტიკური არიან გლიცინის მიმართ (და არა არგინინის). არგინინის მიმართ პოლიმოტიკური პაციენტების გენოტიპი აღმოჩენილია აშშ-ს მოსახლეობის თეთრკანიანი პოპულაციის 16%-ში, თუმცა იგი უფრო ხშირია აფრო-ამერიკელი წარმოშობის პოპულაციაში, რომელთა ალბუგეროლითა და საღმებეროლით მკურნალობა, იგივე ლოკუსზე გლიცინის პოლიმოტიკური გენის მქონე პაციენტებთან შედარებით, ნაკლები ეფექტურობით ხასიათდება. აუცილებელია ასეთი ხასიათის უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევის ჩატარება, თუმცა მრავალრიცხოვანი კვლევის დროს გამოვლენა იმის მტკიცება, რომ ასომის დროს ბეგა აგონისტების რეგულარული გამოყენებით განპირობებული სიკვდილიანობის ზრდას გენეტიკური ვარიანტობა ულევს საფუძვლად.

მედიკამენტოზი

თეოფილინი, თეობრომინი და კოფეინი მეთილქსანტინების სამი მნიშვნელოვანი წარმომადგენელია. მათი ძირითადი წყარო სამედიკამენტო (ჩაი, კაკო და ყავა, შესაბამისად). ასომის მწვავე შეტევისათვის ადრენორეცეპტორების საინჰალაციო აგონისტების, ხოლო ქრონიკული ასომისათვის კი ანთების საწინააღმდეგო საინჰალაციო საშუალებების მაღალი ეფექტურობის დადგენის შემდეგ, თეოფილინის, როგორც ასომის სამკურნალო საშუალების მნიშვნელობა ძალზე შემცირებულია. თუმცა, დაბალი ფასის გამო, ეკონომიკურად წამორჩენილ ქვეყნებში იგი კვლავ ფართოდ გამოიყენება.

ქიმიური თვისებები

როგორც ქვემოთაა ნახეხები, თეოფილინი 1.3 დიმიტილქსანტინია; თეობრომინი 3.7 – დიმიტილქსანტინი; ხოლო კოფეინი კი 13.7 – გრამიტილქსანტინი. წვეულებრივ, თერაპიულ დოზებში თეოფილინის პრეპარატი, ამსოფილინი გამოიყენება, რომელიც თეოფილინისა და ეთილენდიამინის კომპლექს წარმოადგენს. თეოფილინის ფარმაკოკინეტიკა ქვემოთაა განხილული (სხ., მეთილქსანტინების კლასიკური გამოყენება). მედიკამენტოზური მკურნალობის პრობლემები, ნაწილობრივ დამოკიდებულია ქსანტინები, (არა შარლოვანა) შარლოვან ერთად ექსკრეტირდება.



მოქმედების მექანიზმი

მეთილქსანტინების მოქმედების რამდენიმე მექანიზმი მოწოდებულია, თუმცა მათგან არცერთი ბოლომდე დადასტურებული არ არის. *In vitro*, მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მათ ფოსფოდიესთერაზების ოჯახის ფერმენტების რამდენიმე წევრის ინჰიბირების უნარი გააჩნიათ (იხ. სურათი 20-3). ფოსფოდიესთერაზები ციკლური ნუკლეოტიდების პირდაპირი განაპირობებენ, ამიტომ მათი ინჰიბირება იწვევს cAMP-ის უჯრულში კონცენტრაციის გაზრდას, ხოლო რიგ ქსანტინებში კი cGMP-ისაც. cAMP უჯრულში მთელ რიგ ფუნქციებში იღებს მონაწილეობას, მაგ., გულის კუნთის მოქმედების სტიმულაცია, გლუვი კუნთის რელაქსაცია, ასევე სპეციფიკური უჯრულების იმუნური და ანთებითი აქტივობის დაქვეითება.

ფოსფოდიესთერაზების მრავალრიცხოვანი იზოფორმების გამოყოფის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ მეთილქსანტინების ზეგავლენა სასუნთქი გზების გლუვი კუნთისა და ანთებითი უჯრულებზე ფოსფოდიესთერაზის PDE4 იზოფორმით არის განპირობებული. ანთებითი უჯრულებში PDE4-ის ინჰიბირება იცავს კუნთებისა და ქრონიკების გამონთავისფლების ინტენსივობას აქვეითებს, რაც შესაძლებლად ამცირებს იმუნური უჯრულების მიგრაციასა და აქტივობას.

ეფექტურობის გაზრდასა და გოქსიკურობის შემცირების მიზნით, ფილგის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) სამკურნალოდ შექმნილია PDE4-ის სელექციური ინჰიბიტორები. ამჟამად, ზოგიერთი უკვე კლინიკურ გამოცდაზე გადის (მაგ., როფლუმილასტი, ცილომილასტი, ტოფიშილასტი). თუმცა ჯერ-ჯერობით FDA-ის მიერ არც ერთი მათგანი არ არის დამტკიცებული კლინიკური გამოცდებისათვის. მიუხედავად მათზე დიდი იმუნულების დამტკიცებისა, არცერთი მათგანი არ არის თავისუფალი ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფისათვის დამახასიათებელი ძირითადი გვერდითი ეფექტებისგან (გულისრევა და პირღებინება).

მეთილქსანტინების მოქმედების კიდევ ერთი საგარეო მექანიზმი უჯრულის ზედაპირზე ლოკალიზებული აღნიშნული რეცეპტორების ინჰიბირება. ეს რეცეპტორები აღნიშნული ცილაზის აქტივობის მოდულატორები არიან; გარდა ამისა, დამტკიცებულია, რომ აღნიშნული იწვევს სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის ბოლდირებას უჯრულების შეკუმშვას და პოხერო უჯრულებიდან მისგანის გამონთავისფლებას. დადგენილია, რომ ქსანტინის ნაწარმები, მიუხედავად აღნიშნულის მიმართ ანტაგონიზმისა.

ნისკური მოქმედებისა (მაგ., ენპროფილინი), ასომით დაავადებულ პაციენტებში საკმაოდ ძლიერი ბრონქოკონსტრიქციის მაინჰიბირებელ უნარს ავლენენ.

მეთილქსანტინების ფარმაკოდინამიკა

მეთილქსანტინები გავლენას ახდენენ ცნს-ზე, ითრკმელებზე, აგრეთვე გულის, ზონისა და გლუვი კუნთებზე. ზემოთ აღნიშნული სამი პრეპარატიდან გლუვი კუნთის მიმართ ყველაზე სელექციური თეოფილინია, ხოლო კოფეინი კი უპირატესად ცნს-ზე ზეგავლენით ხასიათდება.

ცნს-ის მხრივი ეფექტები

მეთილქსანტინები, განსაკუთრებით კი კოფეინი, საშუალო და მაღალი დოზებით გამოყენებისას იწვევენ თავის გეგის ქერქის საშუალო ხარისხის აგზნებას და ენერგიის მომდევნებას. კოფეინი ზოგიერთი სახმელის შემადგენლობაში შედის, მაგ., ერთი ფიჯან ყავაში მისი შემცველობა დაახლოებით 100 მგ-ია, რაც ამ ნივთიერების მიმართ მგრძნობიარე ადამიანში გაღმინებადობასა და უძილობას, ხოლო ასომით დაავადებულ ინდივიდებში კი სუსტ ბრონქოდილატაციას განაპირობებს. ეფექტური ბრონქოდილატაციის გამომწვევი დოზა ზოგიერთი პაციენტში გრძელდრთის და აღგზნებადობის გაზრდასთან არის დაკავშირებული. შეუძლებელია ან სუციდის მდგელობის მიზნით მიღებული კოფეინის ძალზე მაღალი დოზა ზოგრძო გეგის სტიმულაციასა და კრუნსხეებს იწვევს, რაც შესაძლოა სახიკედილოც კი აღმონდეს.

კარდიოვასკულური ეფექტები

მეთილქსანტინებს დადებითი ქრონოტროპული და ინოტროპული ეფექტები გააჩნიათ. მცირე დოზის გამოყენებისას მათი ეს ეფექტები ნერეული დაბოლოებებიდან კატექოლამინების გამონთავისფლებასთან არის დაკავშირებული, რაც პრესინაფური აღნიშნისერი რეცეპტორების ინჰიბირების შედეგია. უფრო მაღალი კონცენტრაცია (> 10 μ მოლ/ლ, 2 მგ/ლ) იწვევს ფოსფოდიესთერაზის აქტივობის დათრგუნვას და cAMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას, რასაც შესაძლოა თან სდევდეს კალციუმის უჯრულში შემომავალი ნაკადის გაზრდა. განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაცია (~100 μ მოლ/ლ) არღვევს კალციუმის ხარკოლაბმურ რეცეპტულში სეკესტრირების პროცესს.

სხვადასხვა ადამიანის კარდიოვასკულურ სისტემაზე ეს ეფექტები კლინიკურად განსხვავებულად ვლინდება. ყავისა და მეთილქსანტინის შემცველი ნივთიერებების მიხმარება, როგორც წესი მსუბუქი ხასიათის გავიკარდას, გულის წეითმეეელობისა და პერიფერიული რეზისტენტობის გაზრდას იწვევს, რასაც არგერიული წნეეის მცირედი მატებაე ახდაეს თან. მგრძნობიარე ადამიანებში კი რამდენიმე ჰიქა ყავამ არითმიად კი შეიძლება გამოიწვიოს. ამ ნივთიერებების მაღალი კონცენტრაცია, თავის გეგის სისხლძარღვების გარდა, ყველა სისხლძარღვის გლუვი კუნთის მოღუნებას იწვევს; გამონა კლისს წარმოადგენს ცერუბრული სისხლძარღვები, რომლებზედაც ისინი კონსტრიქციულად მოქმედებენ.

მეთილქსანტინები სისხლის სიღღანგეს ამცირებენ, ამიტომ ზოგიერთი გარემოების დროს შესაძლოა გააუმჯობესოს კიდეე სისხლით მომარაგება. ამ ეფექტის მოქმედების მექანიზმი ცნობილი არ არის, თუმცა დამეთილქსანტინი პენტოქსიფილინი ხანგამომეებითი კოქლობის სამკურნალოდ გამოყენება, იუმცა, არ მოგვეეეება მტკიცებულება ამ სახის თერაპიის ებორაქსობის შესახებ სხვა სახის მკურნალობასთან მიმართებაში.

უქმებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე

მეთილქსანტინები ასტიმულირებენ კუჭის წველისა და საჭმლის მომწელებელი ფერმენტების სეკრეციას. სეკრეციაზე დეკოფინირებულ ყავასაც კი ძლიერი მასტიმულირებელი ეფექტი გააჩნია, რაც იმაზე მოითხოვს, რომ კოფეინი არ არის ყავაში შემავალი სეკრეტოგოგებიდან ძირითადი.

უქმებები თირკმელზედა

მეთილქსანტინებს, განსაკუთრებით კი თეოფილინს, მსუბუქი შარდმდენი თვისება ახასიათებთ. შარდის წარმოქმნაზე მათი ზეგავლენა შესაძლოა განპირობებული იყოს გლომერულური ფილტრაციის გაძლიერებით, აგრეთვე ნაგრიუმის მილაკივანი რეაბსორბციის შემცირებით. მეთილქსანტინებით განპირობებული შარდმდენი ეფექტის ხარისხი არასაკმარისია ამ პრეპარატების დიურეზულუბად კლინიკური გამოყენებისთვის.

უქმებები გლუვ კუნთებზე

მეთილქსანტინების ბრონქოდილატაციური თვისება ასომის სამკურნალოდ მათი გამოყენების ძირითად კრიტერიუმად გვევლინება. მათი მიმართ გოლერანგობა არ ვითარდება, თუმცა მეთილქსანტინების გვერდითი ეფექტები, განსაკუთრებით კი ცნს-ის მხრივ, შესაძლოა მათი გამოყენების მაღალი დოზირებულ ფაქტორად იქცეს (იხ. ქვემოთ). ამ ნივთიერებების შესაბამისი კონცენტრაციები, სასუნთქი სისტემის გლუვ კუნთზე ზემოქმედების გარდა იწვევენ პისგამინის ანტიგენდამოკიდებული გამონთავისფლების ინჰიბირებას ფილტვის ქსოვილიდან; მუკოცილარულ გრანსპორტზე მათი ზეგავლენა უცნობია.

უქმებები ჩონჩხის კუნთებზე

სასუნთქ სისტემაზე მეთილქსანტინების ზეგავლენა მხოლოდ სასუნთქი გზებით არ შემოიფარგლება; *in vitro* ისინი აძლიერებენ ჩონჩხის იზოლირებული კუნთის კუმშვადობას და ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს აუმჯობესებენ დიაფრაგმის კუმშვადობას და ამცირებენ მის სისუსტეს. დიაფრაგმაზე ეს დადებითი ზეგავლენა (და არა სუნთქვის ცენტრზე ზემოქმედება) თეოფილინის ის თვისებაა, რომელიც სასუნთქი გზების შეუქცევადი ობსტრუქციის დროსაც კი იწვევს პიპოქსიის საპასუხო ვენტილატიური რეაქციის გაუმჯობესებასა და ქოშინის შემცირებას.

მეთილქსანტინების კლინიკური გამოყენება

თეოფილინი, ქსანტინებს შორის, ყველაზე ეფექტური ბრონქოდილატატორია; იგი იწვევს, როგორც მწვავე ასთმის შეტევის მოხსნას, ასევე ამსუბუქებს ქრონიკული ასთმის კლინიკურ მიმდინარეობას და შესაბამისად, პაციენტების სკოლაში თუ საშინაო გარემოში ავადმყოფობის გამო დაკარგულ დროს ამცირებს. თეოფილინის ფუძე წყალში კუდად იხსნება, ამიტომ იგი, ფუძის სხვადასხვა კონცენტრაციით შემცველი, რამოდენიმე მარილის სახით გამოიყენება. თეოფილინის პრეპარატების უმრავლესობა კარგად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, თუმცა მათი რექტალური გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის.

თეოფილინის პრეპარატების ეფექტურობა დამოკიდებულია მათი ფიზიკურ თვისებებზე და არა ფორმულაზე, მაგ., ანჰიდული თეოფილინის მიკროკრისტალურ ფორმას ზედაპირის დიდი ფართობი აქვს, რაც აუმჯობესებს მის ხსნადობას და ორალურად მიღებისას მის სრულ და სწრაფ შეწოვას უზრუნველყოფს. ამკამად, თეოფილინის თანდათანობით-გამომანთავისუფლებუ-

ლი პრეპარატია სელმისაწვდომი (იხ., პრეპარატების ნუსხა), რომლებიც უზრუნველყოფენ სისხლში თეოფილინის თერაპიული კონცენტრაციის 12 საათიან (ან >) შენარჩუნებას. ეს პრეპარატები მიღებითა რაოდენობისა და სისხლში თეოფილინის კონცენტრაციის ფლუქტუაციის შემცირების საშუალებას იძლევიან, რაც რიგ შემთხვევებში ღამის ბრონქოსპაზმის ძალზედ ეფექტური მკურნალობის საშუალებაა.

თეოფილინის ვიწრო თერაპიული სივრცე გააჩნია და მისი თერაპიული თუ ტოქსიკური ეფექტები მჭიდრო, პირდაპირ კავშირშია პრეპარატის კონცენტრაციასთან სისხლში, ამიტომ თეოფილინის გამოყენება მხოლოდ იმ დაწესებულებაში არის რეკომენდებული, სადაც შესაძლებელია სისხლში თეოფილინის კონცენტრაციის მუდმივი კონტროლი. რეკომენდებული ფუნქციის გაუმჯობესება თეოფილინის 5-20 მგ/ლ კონცენტრაციაზე აღინიშნება. თეოფილინის 15 მგ/ლ კონცენტრაციაზე ზოგერთი პაციენტში უკვე აღვლილი აქვს უმაღლესი, გულისრევას, პირღებინებას, აბდომინურ დისკომფორტს, თავის ტკივილსა და მოუხერხებლობას, თუმცა უმრავლეს შემთხვევაში ეს სიმპტომები თეოფილინის 20 მგ/ლ კონცენტრაციაზე ელახება. უფრო მაღალი კონცენტრაციის (>40 მგ/ლ) პირობებში ვითარდება კრუნჩხვა ან არითმია, რომლებსაც შესაძლოა წინ არ უძღვოდეს რომელიმე გამაფრთხილებელი სიმპტომი კუჭ-ნაწლავის ან ცნს-ის მხრივ.

თეოფილინის კლერენსი ძლიერ ვარიაციულობს. პრეპარატი ღვიძლში მეტაბოლიზდება და ამრიგად, ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების დროს ჩვეული თერაპიული დოზაც კი შესაძლოა ტოქსიკური აღმოჩნდეს. აღსანიშნავია აგრეთვე ისიც, რომ კლერენსზე ზეგავლენას ახდენს ღვიძლის ფერმენტების ინდუქცია, ამიტომ თამბაქოს მოხმარება ან დიეტური თავისებურებანი იწვევენ თეოფილინის კლერენსის გაზრდას. ბავშვებში, მოზრდილებთან შედარებით, თეოფილინის კლერენსი სწრაფია (1-1.5 მლ/კგ/წთ). ახალშობილებსა და ჩვილებს ყველაზე ნელი კლერენსი ახასიათებთ (იხ. თავი 60). ამრიგად, თეოფილინის კონცენტრაცია პლაზმაში ძალზე ვარიაციულობს, ზემოთ აღნიშნული ფაქტორების გათვალისწინებით შერჩეული შემანარჩუნებელი დოზის შემთხვევაშიც კი.

ასომის ხანგრძლივი კონტროლისათვის ძალზედ ეფექტურია თეოფილინით მონო- ან ინჰალაციურ კორტიკოსტეროიდებითა კომბინირებული მკურნალობა. საგულისხმოა ის ფაქტი, რომ თეოფილინის ფასი დაბალია და შესაძლებელია მისი ორალურად მიღება. თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ პრეპარატის გამოყენებისას აუცილებელია პლაზმაში კონცენტრაციის მუდმივი კონტროლი; იგი ხშირად იწვევს მსუბუქს ხასიათის გვერდით ეფექტებს (განსაკუთრებით უძილობას). ხოლო მისი შემთხვევითი, ან გამომწვლი, ჭარბი დოზით გამოყენებისას ვითარდება მძიმე, სიცოცხლისათვის საშიში ტოქსიკური ეფექტები, ზოგჯერ ლეტალური გამოსავლითაც კი. თეოფილინის მყისიერად გასმომანთავისუფლებელი პრეპარატის ორალური დოზა 3-4 მგ/კგ ყოველ 6 საათში ერთხელ, დოზის ცვლილებასთან ერთად, 1-2 დღის ინტერვალში, იცვლება სტაციონარული კონცენტრაციის მანუენებელიც, ამიტომ, მკურნალობის პერიოდში დასაშვებია მისი დოზის გაზრდა მხოლოდ 2-3 დღიანი ინტერვალებით, პლაზმაში თეოფილინის მაქსიმალურ კონცენტრაციაზე (10-20 მგ/ლ) ან გვერდითი ეფექტების გამოვლენამდე.

ანტიმუსკარინული საშუალებები

ინდოეთში ასთმის სამკურნალოდ *Datura stramonium* –ის გამოყენებამ საფუძველი ჩაუყარა აგროპინის, როგორც აცეტილქოლინის პოსტგანგლიური „მუსკარინული“ რეცეპტორების კონკურენტული ინჰიბიტორი ბრონქოდილატატორის აღმოჩენას. ანტიმუსკარინული ნივთიერებების მიმართ ინტერესი გაიზარდა ლაბორატორიულ ცხოველებში ბრონქოსპასტიური ეფექტის განვითარებაში ვაგუსის როლის დადგენისა და საინჰალაციო, ცუდი აბსორბირებადი უნარის მქონე აგროპინის ანალოგის შექმნის შემდეგ; ამ უკანასკნელს აბსორბირების დაბალი ხარისხის გამო, ნაკლებად ახასიათებს აგროპინის მსგავსი სისხრე-მური ეფექტები.

მოქმედების მექანიზმი

მუსკარინული ანტაგონისტები იწვევენ მუსკარინულ რეცეპტორებზე აცეტილქოლინის ზეგავლენის კონკურენტულ ინჰიბირებას (იხ., თავი 8). აცეტილქოლინი სასუნთქ გზებში ცლო-მით ნერვის ეფერენტული დაბოლოებებიდან გამონათავისუფლება, ანტიმუსკარინული საშუალებები კი სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის შეკუმშვასა და ვაგუსის სტიმულაციით განპირობებულ ლორწოს სეკრეციას იზრუნავენ (იხ. სურათი 20-2). არამუსკარინულ სტიმულაციაზე სასუნთქი გზების საპასუხო რეაქციის დასაბრუნებლად მათი ძალზედ მაღალი კონცენტრაციაა საჭირო (მაქსიმალური თერაპიული ეფექტის მისაღწევად საჭიროზე მაღალი). ანტიმუსკარინული საშუალებების ამგვარი სელექციურობა ექსპერიმენტული ნივთიერებების სახით მათი გამოყენების საშუალებას იძლევა, მაგ., ბრონქოტოტორულ საპასუხო რეაქციებში პარაბიომპათიკური ნერვული სისტემის როლის შესწავლის სახით, თუმცა ხელს უშლის მათ კლინიკურ გამოყენებას ბრონქოსპაზმის პრევენციისათვის. ჩვეული დოზებით გამოყენებისას, ანტიმუსკარინული საშუალებები თრგუნავენ მხოლოდ მუსკარინული რეცეპტორებით განპირობებულ ეფექტებს, რომელთა გამოვლენაც ერთი მხრივ გამომი-იანებელზეა დამოკიდებული, მეორე მხრივ კი ერთიდაიგივე გამომიიანებელზე საპასუხო რეაქცია ინდივიდუალური ვარიანტებით გამოირჩევა.

ანტიმუსკარინული საშუალებების კლინიკური გამოყენება

ანტიმუსკარინული საშუალებები ეფექტური ბრონქოდილატატორებია. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პროტოტიპის – აგროპინის მცირე დოზით ინტრავენური მიღებისას ბრონქოდილატაციური ეფექტი ვლინდება. აგროპინის სელექციურობის გასაუმჯობესებლად შესაძლებელია მისი ინჰალაციური გზით გამოყენება, ამ მისი უფრო სელექციური მეოთხეული ნაწარმის – იპრატროპიუმის ბრონქოდიტო ჩანაცვლება. ინჰალაციური გზით იპრატროპიუმის გამოყენება ნაკლებ რისკთან არის დაკავშირებული, რადგან იგი ცუდად შეიწოვება და ნაკლებად აღწევს ნერვულ სისტემაში. ამ პრეპარატის შესწავლისას დადგენილ იქნა, რომ ბრონქოტოტორულ საპასუხო რეაქციაზე პარაბიომპათიკური ნერვული სისტემის ზეგავლენა ინდივიდუალური ვარიანტებით ხასიათდება – ზოგჯერ ბრონქოკონსტრიქცია ეფექტურად ითრგუნება, ზოგჯერ კი ძალზე უმნიშვნელოდ. ანტიმუსკარინული საშუალებების მაღალი კონცენტრაციის არაეფექტურობა მხოლოდ პირობებს უარს უყენებს, რომ რეაქციის გარდა სხვა მექანიზმების მონაწილეობაზე.

ამ ანტიმუსკარინული საშუალებით ნაკლებად დაცულ პაციენტებში კი დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს მათ მიერ განპირობებულ ბრონქოდილატაციასა და პროვოცირებადი

ბრონქოკონსტრიქციის ნაწილობრივი ინჰიბირებას. ანტის-მუსკარინულ საშუალებებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვთ ინჰალაციური ბეგა აგონისტების მიმართ პაციენტის აუტანლობის შემთხვევაში. ასომით განპირობებული ბრონქოსპაზმის მოხსნის თვალსაზრისით ანტიმუსკარინული საშუალებები ბეგა აგონისტებზე უფრო ნაკლებად ეფექტურნი არიან, თუმცა ასთმის მწვავე ეპიზოდებზე შეტყვის დროს იპრატროპიუმში აძლიერების ინჰალაციური აღბეჭერით განპირობებულ ბრონქოდილატაციას.

ფილგუების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება ნაწილობრივად შეცვალა კომპონენტს შეიცავს და მის სამკურნალოდ იპრატროპიუმში დაბალ ეფექტურობას ავლენს. სელექციური, ხანგრძლივად მოქმედი ანტიმუსკარინული საშუალება გიოტროპიუმში ფილგუების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებების სამკურნალოდ არის მოწოდებული. იგი ინჰალაციური გზითაც გამოიყენება; მისი ერთჯერადი დოზა (18 მკგ) 24 საათის განმავლობაში მოქმედებს. ფილგუების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს

გიოტროპიუმის ეფექტურობა ინჰალაცია არა მარტო ფილგუის უწყვეტური მოყვლობას აუქმობს, არამედ გამწვავებების სიმძირისაც ამცირებს.

კორტიკოსტეროიდები

მოქმედების მექანიზმი

ასთმის სამკურნალოდ კორტიკოსტეროიდები 1950 წლიდან გამოიყენება. ვარაუდობენ, რომ მათი ეფექტები ნაწილობრივ ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებით არის განპირობებული, რაც ანთებითი ციტოკინების წარმოქმნის დათრგუნვის შედეგია (იხ. თავი 39). კორტიკოსტეროიდები არ იწვევენ სასუნთქი გზების გლუვი კუნთების რელაქსაციას. ისინი ამცირებენ ბრონქების მგრძნობელობას სხვადასხვა გამომიიანებლების მიმართ, ხოლო მათი რეგულარული მოხმარება კი იწვევს ასთმის გამწვავებების ეპიზოდების გასაზრდობას. სასუნთქი გზების ობსტრუქციაზე კორტიკოსტეროიდების ზეგავლენა საკარგოდ განპირობებულია ბრონქების ლორწოვანი გარსის გაზრდილობით და სისხლით ხავე სისხლძარღვების კონსტრიქციით, მათ მიერ ბეგა-ადრენორეცეპტორების აგონისტების ეფექტების შეზღუდვით და, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, სასუნთქი გზების ლორწოვანის ლიმფოციტური და ეოზინოფილური ხასიათის ანთებითი პროცესის ინჰიბირებით.

კორტიკოსტეროიდების კლინიკური გამოყენება

კორტიკოსტეროიდების კლინიკური კვლევების მიხედვით დადგენილია, რომ ისინი ასთმის თითქმის ყველა კლინიკური გამოვლინების საწინააღმდეგო ეფექტური საშუალებებია: კერძოდ, ისინი ამცირებენ სიმპტომების სიმძიმეს, ბრონქების რეაქტიულობას, გამწვავებათა სიმძირს, აუქმობს სუნთქვის გზების გამავლობა, და რაც მთავარია, აუქმობს სიცოცხლის ხარისხს. მათ ქრონიკულ გამოყენებასთან ახლავს მოულოდნელი გვერდითი ეფექტები, ამიტომ მათი ორალური და პარენტერული ფორმები მხოლოდ იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებზეც ვალდებულ მკურნალობას საჭიროებენ, ანუ ბრონქოდილატატორების არააღქმავი ეფექტურობის, ან შემანარჩუნებელი თერაპიის ფონზე პაციენტის სიმპტომების გაზრდის შემთხვევაში. ასთმის რეგულარული, ანუ „მანკრეტი“ შემანარჩუნებელი მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებ-

ის ინპალაციური ფორმების შეშეუბნით ხორციელდება.

კორტიკოსტეროიდებით გაღებულელი მკურნალობა ხშირად იწვევს პრედნიზოლონის ორალური ფორმით, სადღეღამისო დოზით 30-60 მგ, ან მეთილპრედნიზოლონის ინტრავენური ინექციით, დოზით 1 მგ/კგ, ყოველ 6 საათში ერთხელ; ობსტრუქციის გამოსწორების შემდეგ სადღეღამისო დოზა მცირდება. უმრავლეს შემთხვევაში დაბაშვება სისტემური კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის შეწყვეტა 1 კვირაში, ან 10 დღეში, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში კორტიკოსტეროიდების დოზის შემცირების პერიოდში, უმცირესი დოზების გამოყენებისას, შეიძლება ადგილი ჰქონდეს დაავადების მიმდინარეობის გაუარესებას. თირკმელზედა ჯირკვლის კორტიკოსტეროიდებით განპირობებული სუპრესია დოზაზე დამოკიდებული, გარდა ამისა კორტიკოსტეროიდების ბუნებრივ გამოყოფას დღეღამური რაოდენობის ახასიათებს, ამიტომ მძიმე შეწყობილია კორტიკოსტეროიდების მიღება დღით, ადრეულ საათებში, ადრეულ კორტიკოსტეროიდული პორმონის სეკრეციის მაქსიმალური მაჩვენებლის (პიკის) მიღწევის შემდეგ. ასეთის დამის შეგუების (ნოქტურული ასთმა) პროფილაქტიკისათვის ეფექტურია კორტიკოსტეროიდების ინპალაციური ან ორალური ფორმების დანიშნულება შეაღდის საათებში.

კორტიკოსტეროიდებით განპირობებული გვერდითი ეფექტების თავიდან აცილების მიზნით, ყველაზე ეფექტურია კორტიკოსტეროიდების საინპალაციო ფორმების გამოყენება. ბეკლომეთაზონის, ბუდეზონიდის, ფლუნიზონიდის, ფლუტიკაზონის, მომეტაზონისა და გრამეტინოლონის ხელმისაწვდომობის შემდეგ შესაძლებელი გახდა მინიმალური სისტემური აბსორბირებით სახუნთვ გზებამდე კორტიკოსტეროიდების ადგილობრივი მიწოდება. ეფექტურობისათვის მიმართებაში ბეკლომეთაზონის სადღეღამისო დოზა – თისი შესუნთქვა ორჯერ დღეში (400 მკგ/დღეში) პრედნიზოლონის 10-15 მკგ/დღეში ორალური დოზის ექვივალენტურია და რაც მთავარია, სისტემური გვერდითი ეფექტების გარეშე კორტიკოსტეროიდების ორალური ფორმებიდან ინპალაციურზე გადასვლისას ერთ-ერთი სიფრთხილე იმაში მდგომარეობს, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის პრევენციის მიზნით, ორალური თერაპია ძალზე ფრთხილად, თანდათანობით, ნელა უნდა შეწყდეს. ინპალაციური კორტიკოსტეროიდების სახანდარგული დოზით მკურნალობისას, თუ პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა მაისე საჭიროებს ორალური პრედნიზოლონით მკურნალობის გაგრძელებას, აუცილებელია ინპალაციური კორტიკოსტეროიდის დოზის გაზრდა; ორალური პრედნიზოლონით მკურნალობიდან „მოწყვეტის“ პერიოდში ეფექტურია ინპალაციური ფლუტიკაზონის გამოყენება, სადღეღამისო დოზით 2000 მკგ/დღეში. ინპალაციური სტეროიდების მაღალი დოზით გამოყენებისას არსებობს თირკმელზედა ჯირკვლის სუპრესიის გარკვეული რისკი, თუმცა, ორალურ კორტიკოსტეროიდებთან შედარებით, მათი ქრონიკული გამოყენებით განპირობებული სისტემური გოქიკერობის საშიშროება უმნიშვნელოა.

ინპალაციური, ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდების გამოყენების სპეციფიკური პრობლემაა ორო-ფარინგეული კანდიდიამი. რისკის შემცირება შესაძლებელია პრეპარატის ყოველი მოხმარების შემდეგ პირის ღრუში წყლის გამოყენებით და ამოხვევებით. ინპალაციური კორტიკოსტეროიდების მზერადე იოგებზე პირდაპირი, ადგილობრივი ზეგავლენის გამო ხშირია ხმის ჩახლევება, მოზრდილებში ამ პრეპარატების გამოყენებისას ითიქმის არ ელსდება მნიშვნელოვანი ადრეული გვერდითი ეფექტები, თუმცა, ღრითი განმავლობაში იმრდება ოსტეოპოროზისა და კატარაქტის განვითარების რისკი. ინპალაციური სტეროიდები ბავშვებში იწვევენ ზრდის შეფერხებას, თუმცა, როგორც სჩანს ეს ეფექტი გარდამავალია და დროებით ხასიათის ატარებს; ასეთმა, როგორც კლინიკური ნიშნოლოგია, თავად აუერჩეებს ზრდის ტემპს; გარდა ამისა, არ მოიპოვება

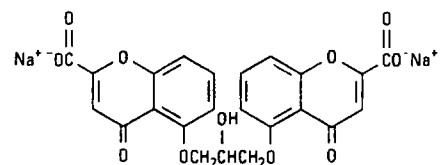
არანაირი მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა ბავშვობაში, რაიმე სახით აისახებოდეს ზრდასრული ადამიანის სიმაღლეზე.

ინპალაციური კორტიკოსტეროიდების სისტემური ეფექტების მაქსიმალურად შემცირებისათვის ახალი მიდგომა საფუძვლად დაედო უახლესი პრეპარატის ციკლემონიდის შექმნას. საცდელი საინპალაციო კორტიკოსტეროიდი პრო-წამალია და მისი გააქტივება ბრონქული ეპითელიური უჯრედების ესთერაზების შემცობით ხორციელდება. აქტიური პროლექტის სისტემური ცირკულაციაში მოხვედრის შემდეგ, იგი პლაზმის ცილებს მჭიდროდ უკავშირდება, ამიტომ გლეუკორტიკოიდების სხვა რეცეპტორებთან (მაგ., რომლებიც ლოკალიზებულია კანზე, თვალებსა და ძვლებში) ვერ ურთიერთქმედებს, რაც ამცირებს კანის გასქელებისა და გუხუბების, კატარაქტის, ოსტეოპოროზის და ზრდის დროებითი შეწყვეტის რისკს.

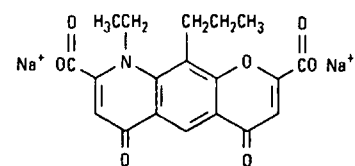
ინპალაციური კორტიკოსტეროიდების ქრონიკული გამოყენება ამცირებს როგორც სიმპტომების გამოვლენის სიხშირეს, ასევე აუქმობს ფლუიდების უზენესი მდგომარეობის ასეთის საშუალო სიმძიმის შემთხვევაში. ინპალაციური კორტიკოსტეროიდების ქრონიკული გამოყენება ამცირებს აგრეთვე ორალური კორტიკოსტეროიდების გამოყენების აუცილებლობას ასეთის უფრო მძიმე ფორმების დროს. ბეკა-ავონისტებისა და თეოფილინისგან განსხვავებით, კორტიკოსტეროიდების ქრონიკული გამოყენებისას ქვეითდება ბრონქების რეაქტიულობა. ინპალაციური კორტიკოსტეროიდების ეფექტურობისა და უსაფრთხოების გამო, ამაჟამად ისინი რეკომენდებულია გამოყენების იმ პაციენტებში, რომლებსაც სიმპტომების მოსახსნელად ბეკა-ავონისტის ხშირი გამოყენება უხდებათ. მკურნალობის ერთი კერსი საშუალოდ 10-12 კვირა გრძელდება, შემდეგ კი პრეპარატის მიღება წყდება, რაც ეხმარება ექიმს იმის დადგენაში, საჭიროებს თუ არა პაციენტი მკურნალობის უფრო ხანგრძლივ კერსს. ინპალაციური კორტიკოსტეროიდები ვერ უზრუნველყოფენ პაციენტის განკურნებას. კორტიკოსტეროიდების მაღალი დოზების 2 წელზე მეტი დროითი გამოყენების შემთხვევაში, თერაპიის შეწყვეტიდან რამდენიმე კვირაში მოსალოდნელია სიმპტომების კვლავ გამოვლენა.

პრომოლინი და ნელოკრომილი

კრომოლინი ნაგრიუმი და ნელოკრომილი ნაგრიუმი, სტაბილური, მაგრამ ამასთანავე ძალზე ცუდად ხსნადი მარილებია (იხ. სტრუქტურა). აეროზოლის სახით გამოყენებისას (ნებულაიზერით ან დიზირებული ინჰალერით), ისინი ეფექტურად აისპობიერებენ როგორც ანტიგენ –, ასევე ვარეშითი განპირობებულ



კრომოლინი ნაგრიუმი



ნელოკრომილი ნაგრიუმი

ასთმას, ხოლო მათი რეგულარული გამოყენება (დღეში 4-ჯერ) კი მხოტოვად ამცირებს ბრონქების რეაქტიულობის ხარისხს. ეს პრეპარატები არ მოქმედებენ ბრონქების გლუვი კუნთების ტონუსზე, შესაბამისად ასთმურ ბრონქოსპაზმზე გავლენას ვერ ახდენენ; მათი მხოლოდ პროფილაქტიკური თვალსაზრისით აქტი მნიშვნელობა.

კრომოლინი კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან ძნელად შეიწოვება, ამიტომ ხელმისაწვდომია საინჰალაციო ფხენილის ან ხსნარის სახით. ნელოკრომილზე ძალზედ დაბალი ბიო-შეწოვადობა ახასიათებს; იგი მხოლოდ ღობირებული ინჰალაციის სახით არის ხელმისაწვდომი.

მოქმედების მექანიზმი

კრომოლინი და ნელოკრომილი სტრუქტურულად ერთმანეთისგან განსხვავდებიან, თუმცა ერთობლივად მოქმედების მექანიზმი ახასიათებთ: უჯრედული მემბრანის ქლორის წელი არხების ფუნქციის შეცვლა და უჯრედული აქტიულობის დათრგუნვა. საეპარულად, სასუნთქი გზების წერტილ დაბოლოებაზე ნელოკრომილის ეს მეგავალენა უღევს საუქედოდ პრეპარატის ხელოს საწინააღმდეგო ეფექტს; პოხიერ უჯრედებზე მგავსი მეგავალენა ანტიგენზე აღრეული საპასუხო რეაქციის ინჰიბირებას განაპირობებს; ეოზინოფილებზე კი, შესუნთქული აღრეული განპირობებული საპასუხო ანთებითი რეაქციის დათრგუნვას. პოხიერ უჯრედებზე კრომოლინის მანჰიბირებული ეფექტი უჯრედ-საეციოკერ ხასიათს აგარებს – იგი ვერ თრგუნავს ბაზოფილებიდან მედიატორების გამონთავისუფლებას. კრომოლინის მოქმედება შესაძლოა ორგანო-საეციოკერის იყოს – იგი თრგუნავს ადამიანისა და პრმაგის პოხიერ უჯრედების ლეგრანულაციის ფილგეის ქსოვილში. მაგრამ არა კინში. თუმცა ეს შესაძლოა თავად პოხიერ უჯრედებს შორის არსებული განსხვავებებით იყოს განპირობებული, მაგ. ნეიტროფილური პროგენაზის შექცეულობის მიხედვით.

უკანასკნელ პერიოდამდე, ფართოდ იყო გავრცელებული ვარაუდი კრომოლინის მანჰიბირებული მეგავალენის შესახებ პოხიერ უჯრედების ლეგრანულაციამდე, ამიტომ პრეპარატი განპირობებულ საპასუხო რეაქციის დათრგუნვასივე პოხიერ უჯრედების მონაწილეობა მთაბრდებოდა. მოგვიანებით, ეს მარტივი პიპოთება უარყოფილი იქნა. ნაწილობრივ კრომოლინისა და ნელოკრომილის სხვა უჯრედებზე მეგავალენის აღმოჩენით, ნაწილობრივ კი ნელოკრომილის მოგვიანებითი საპასუხო რეაქციის დათრგუნვის უნარის დადგენით (პოხიერ უჯრედის ლეგრანულაცია ანტიგენით განპირობებული აღრეული რეაქციის პერიოდში ხდება).

კრომოლინისა და ნელოკრომილის კლინიკური გამოყენება

მოკლე ვალიანი კლინიკური კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ კრომოლინი და ნელოკრომილი აბლოკირებენ აღრეული, ფიბროკური დაგვირითი, გოგირდის დოქსილითა და გარემოს დამაბინძურებელი სხვა მრავალი ფაქტორებით განპირობებულ ბრონქოსპაზმს. ეს მწვედე, დამკვირვებელი უშუალოდ ფიბროკური დაგვირითი, ან აღრეული გარდაუვალ კონტაქტამდე კრომოლინის ერთჯერადად გამოყენების შესაძლებლობას იძლევა.

არასტეონური (პრეკინილური) ასთმის დროს მათი რეგულარული გამოყენება (ორი ან ოთხი შესუნთქვა, თრჯერ ან ოთხჯერ დღეში) რბილად, მაგრამ მნიშვნელოვნად ამცირებს სიმპტომების სიმძიმეს და სხვა ბრონქოდაგვირითების გამოყენების აუცილებლობას. კრომოლინი და ნელოკრომილი ხი-

ძლიერითა და ეფექტურობით გაცილებით წამორჩებიან საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდებს. ზოგადად, ამ პრეპარატებზე კარგად რეაგირებს „გარეგანი ასთმა“ ახალგაზრდებში. ამჟამად, 4 კვრითი საილელი ვალით მათი გამოყენება თერაპიული ეფექტურობის განსაზღვრის ერთადერთი გზაა. ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების სგანდარგულ ღოზებითან ერთად ნელოკრომილის დამატებით გამოყენება საგრძნობლად აუქმობს ასთმის კონტროლს.

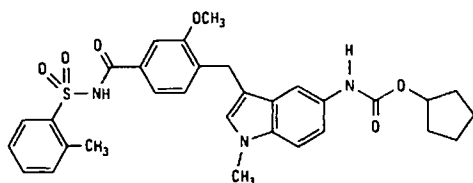
კრომოლინის ხსნარი აღრეული რინოკონიუნქტივიტების სამკურნალო სიმპტომური საშუალებაა. მისი ნაბალერი სპრეის ან თივლის წვეთების სახით, დღეში რამდენჯერმე გამოყენებისას, ეფაულობის სეზონის პიკში კი პაციენტთა 75%-ში მცირდება სეზონური რინოკონიუნქტივიტების სიმპტომები. პრეპარატების ძალზე დაბალი აბსორბიციის უნარის გამო, მათი გვერდითი ეფექტები მირითადად მათი მოქმედების ლოკალიზაციამდე დამოკიდებული. იმეათაოდ ელანდება საე-ლაპავის გაღმინება, ხეცა, პირის სიმშრალე, ხოლო ძალზე იმეათაოდ გულმკერდის არეში დისკომფორტი და ხიხინი. ამ სიმპტომების თივლიან აცილება შესაძლებელია ნელოკრომილის ან კრომოლინის მსაღმდეგ ბეგა – აღრეული ეფექტორების ინჰალაციური აგონისტის გამოყენებით. იმეათი მნიშვნელოვან გვერდით ეფექტებს ეკუთვნის შექცევადი ღრმაგოგი, მიომიგი ან გასტროინტერიტი, რომლებზეც პაციენტთა 2%-ზე ნაკლებში ვხვდებით; ერთეულ შემთხვევაში შესაძლოა გამოვლინდეს ფილგეების ეოზინოფილური ინფილტრაცია და ანაფილაქსია. კრომოლინის უმნიშვნელო ტოქსიკურობა ბავშვთა ასაკში მის ფართო გამოყენების საშუალებას იძლევა. განსაკუთრებით ხწრაფი შრდის პერიოდში. ბავშვებს, რომლებზეც უმართი ინჰალატორების გამოყენება, კრომოლინის 1%-იანი აეროზოლური ხსნარი ენიშნებათ.

ლეიკოტრინული გზების ინჰიბირება

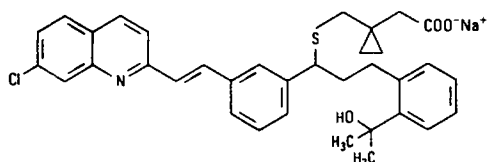
მრავალ ანთებით დაავადებაში და ანაფილაქსიურ რეაქციებში ლეიკოტრინების მონაწილეობის დადგენის შემდეგ (იხ. თავი 18), განსლა არაქსილისის მეგავს პროლუქტების სინთეზის ინჰიბიტორების, ან მათი რეცეპტორების ანტაგონისტების შექმნის იდეა, არაქსილისის მეგავზე 5-ლი პოქსიგენაზის მექანიზმებით ლეიკოტრინები წარმოქმნიება. ეს პროცესი სასუნთქი გზების მრავალ ანთებით უჯრედში მსაღმარეობს. მათ შორის ეოზინოფილებში, პოხიერ უჯრედებში, მაროფაგებსა და ბაზოფილებში. ლეიკოტრინი B_2 (LTB_2) ნეიტროფილების ძლიერი ქემოატრაქტანტია, LTC_4 და LTD_4 კი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ასთმის პათოგენეზში და მრავალი კლინიკური გამოყენება მათზე დამოკიდებული, მაგ. ბრონქოსტენოზი, ბრონქების მომაგებული რეაქტიულობა, ლორწოვანის შეშუპება და ლორწოს პიპერსიკრეცია, აღრეული კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ სენსიტიური ადამიანის ფილგეის ქსოვილში ანტიგენის მოხეცდრა ლეიკოტრინების წარმოქმნას განაპირობებს, სხვა კვლევის მიხედვით კი დადგენილ იქნა, რომ ლეიკოტრინების ინჰალაცია არა მარტო ბრონქოსტენოზი, არამედ პიგამინის მიმართ ბრონქების რეაქტიულობის მომაგებაზეც განაპირობებს, რაც რამოლენიმე დღის განმავლობაში გრძელდება.

ლეიკოტრინული გზის ბლოკირების ორი ძირითადი მსაღმარე საშუალებაა: ფორმეტ 5-ლი პოქსიგენაზის ინჰიბირება, ანუ ლეიკოტრინების სინთეზის დათრგუნვა; და სანმზე ქსოვილებში LTD_4 -ისა და მის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების შეკავშირების დათრგუნვა, რაც მათი ეფექტების თივლიან აცილების საშუალებას იძლევა. ორივე კატეგორიის პრეპარატებს გაანითი სასუნთქი გზების ფიბროკური დაგვირითი და ანტიგენით განპირობებული საპასუხო რეაქტიუების ბლოკირება

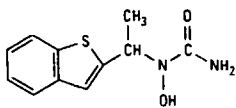
ის უნარი, როგორც 5-ლიპოქსიგენაზას ინჰიბიტორს, მილეუტონს ასევე LTD₄-რეცეპტორების ანტაგონისტებს ზაფხირლუკასტსა და მონტელუკასტს. კლინიკური კვლევის მიხედვით, ამბულატორიულ პაციენტებში ყველა მათგანი აუქტობებს ასთმის კონტროლის შესაძლებლობას და ამცირებს შეტევითა სისხირეს. სიმპტომების (სასუნთქი გზების გაშეღობა, ბრონქების რეაქტიულობა, ანთებითი პროცესი) გაუმჯობესების თვალთახედვით, ინჰალაციურ კორტიკოსტეროიდებთან შედარებით, მათ გაცილებით დაბალი ეფექტურობა ახასიათებთ, თუმცა ისინი კორტიკოსტეროიდების ექვივალენტურად ამცირებენ ასთმური შეტევების სიხშირეს. მათი ძირითადი უპირატესობა ორალურად მისაღები ფორმების ხელმისაწვდომობაა, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პედიატრიული ასაკის პაციენტებისათვის, რადგან ინჰალაციური გზით წამლების გამოყენებისას ისინი გარკვეულ სირთულეებს აწელებიან. მონტელუკასტი 6 წლის ასაკშიც ინიშნება.



ზაფხირლუკასტი



მონტელუკასტი



მილეუტონი

მოზიერთ პაციენტში ეს პრეპარატები საკმაოდ კარგ შედეგს იძლევიან, თუმცა კლინიკური გამოვლენის მიხედვით ძალზე ძნელია მათი ეფექტურობის შეფასება და ეს პროცესი გარკვეული პერიოდის განმავლობაში საცდელ მკურნალობას საჭიროებს. ამ შემთხვევაში რეკომენდაციის მიხედვით მილეუტონი, ორალური დოზით 400-800 მგ 2-4 ჯერ ინიშნება დღეში; ზაფხირლუკასტი, დოზით 20 მგ ორჯერ დღეში; ხოლო მონტელუკასტი კი 10 მგ (მოზრდილებში) ან 4 მგ (ბავშვებში) ერთხელ დღეში.

კვლევების შედეგად დადგენილ იქნა ლეიკოტრიენების ინჰიბიტორების მნიშვნელოვანი როლი ასპირინით განპირობებული ასთმის მკურნალობაში. დიდი ხანია ცნობილია, რომ ასთმით დაავადებული 10-15% ძალზედ მგრძნობიარეა ასპირინის მიმართ, ამიტომ ასპირინის უმნიშვნელო დოზის მიღება კი იწვევს მნიშვნელოვან ბრონქოკონსტრიქციას და ჰისტამინის გამონთავისუფლებით განპირობებულ სისტემურ ეფექტებს, როგორიცაა წამოწეობა და მეტადი არეში ძლიერი გაცივება. ეს რეაქციები არ არის განპირობებული ასპირინის ან მისი მეტაბოლიტების მიმართ ალერგიული განწყობით, უფრო მეტიც, ასეთ პაციენტებში ნებისმიერი ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალების გამოყენებაც იგივე რეაქციებს იწვევს. ასპირინი და ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები იწვევენ პროსტაგლანდინის სინთეზის (ციკლოოქსიგენაზის) დათრგუნვას, რაც არაქილინის მექანიზმით მეტაბოლიზმის პროსტაგლანდინური გზიდან ლეიკოტრიენულ გზაზე გადა-

რთვას განაპირობებს. ამ ვარაუდს ისიც ამყარებს, რომ ლეიკოტრიენული გზის დამთრგუნველები მნიშვნელოვნად ამცირებენ ასპირინის მიმართ მგრძნობიარეობას, ამასთანავე მკურნალობის პერიოდში დღითიღლე აუქტობებს ასთმის კონტროლს.

ლეიკოტრიენული გზის დამთრგუნველებიდან მილეუტონი ყველაზე ნაკლები პოპულარობით სარგებლობს, მისი მოუხერხებელი მკურნალობის რეჟიმის (დღეში ოთხჯერადი მიღება, თუმცა ამჟამად მისი ორჯერადი მისაღები ფორმაც არის ხელმისაწვდომი) და ლეიკოტრიენული გზის მკურნალობის გამო (არასასურველი ეფექტის გამოვლენის სიხშირე დაბალია). რეცეპტორების ანტაგონისტები შედარებით უსაფრთხო პრეპარატებია. იშვიათად აღწერილია ჩარგ-შტრაუსის (Charg-Strauss) სინდრომი (სისტემური ვასკულიტი, რომელსაც თან ახლავს ასთმის მიმდინარეობის გაუარესება, ფილტვების ინფილტრაცია და ეოზინოფილია). სავარაუდოდ სინდრომის განვითარება მხოლოდ შემთხვევითი დამთხვევაა და უფრო მეტად დაკავშირებულია ზაფხირლუკასტის ან მონტელუკასტის გამოყენების ფონზე პრენიზოლონის დოზის შემცირებასთან ან მოხსნასთან.

ასთმის სამკურნალო სხვა საშუალებები

lGE-ის საწინააღმდეგო ანტიმონოკლონური ანტისხეულები

მოლეკულური ბიოლოგიის პროგრესმა ასთმის მკურნალობისადმი საფასურით ახალი მიდგომა განაპირობა. თავიდან მოკლინებული lGE-ის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულებიდან არჩეულ იქნა პოხიერი და სხვა ანთებითი უჯრედების lGE-ურ რეცეპტორებთან (FCε-R1 და FCε-R2 რეცეპტორი) დამაკავშირებელი უბნის საწინააღმდეგო მიმართული მონოკლონური ანტისხეულები.

ომალიზუმაბი, (ასტი-lGE მონოკლონური ანტისხეული) ხელს უშლის როგორც პოხიერ უჯრედთან lGE-ის შეკავშირებას, ასევე პოხიერ უჯრედებთან უკვე შეკავშირებული lGE-ის გააქტივებას. ამიტომ აღარ აქვს ადგილი პოხიერი უჯრედების ლეგრანულაციას. იგი თრგუნავს აგრეთვე lGE-ის, B ლიმფოციტებით განპირობებულ სინთეზს. პრეპარატის მიმართ მგრძნობიარეობის მომატების თავედან აცილების მიზნით, თავიდან ანტისხეულები გენერალურად ჰუმანიზირებულია, მდრწელების ანტისხეულებში უაღმარისი ცილის ამისომეპეპტიდური ფრაგმენტების ინტეგრაციით.

ასთმით დაავადებულ მოხალისეებში ომალიზუმაბით მკურნალობის 10 კვირის შემდეგ მკვეთრად დაეცა lGE-ის კონცენტრაცია პლაზმაში (უმნიშვნელო ნიშნულამდე), ამასთანავე შემცირდა ანტიგენით განპირობებული, როგორც ადრეული ისე გვიანი გიპის ბრონქოსპასტური რეაქციის ხარისხი. ცდების შედეგად დადგინდა რომ lGE-ის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულების ინტრავენური ან კანქვეშა მიღება მნიშვნელოვნად ამსუბუქებს მძიმე ან საშუალო სიმძიმის ასთმის მიმდინარეობას, გარდა ამისა ამცირებს კორტიკოსტეროიდების გამოყენების აუცილებლობას, განსაკუთრებით კი გარემოს ანტიგენების მიმართ ძალიან მგრძნობიარე პაციენტებში; ომალიზუმაბი სეზონური ან მუდმივი ალერგიული რინიტისა და კონსუქტივიტის სამკურნალოდაც გამოიყენება.

ამ პრეპარატის უმნიშვნელოვანესი ეფექტი ასთმური შეტევების სიხშირისა და სიმძიმის მკვეთრი შემცირებაა, გარდა ამისა, იგი კორტიკოსტეროიდების დოზის დაქვეითების საშუალებასაც იძლევა. რამოდენიმე კლინიკური კვლევის შედეგების კომბინირებული ანალიზის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ ომალიზუმაბით მკურნალობა განსაკუთრებით კარგ შედეგებს იძლევა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში აღენიშნებათ

ხშირი და მძიმედ მიმდინარე ასთმური შეტევები, კორგიკოს-გეროიდების გამოყენების მაღალი საჭიროება და ფილტვების უუნარიანობა მკურნალობაში შემაჯავებელია 88%-ში ამცირებს პოსტინფლამაციის საჭიროებას. მისი ეს თვისებები ამართლებს მის მაღალ საბაზრო ფასს.

შესაძლო თერაპიები მომავალში

ასთმის იმუნოპათოგენების მექანიზმული ცოდნის გაღრმავებამ შესაძლებელი გახადა სხვადასხვა სამკურნალო საშუალების შექმნა, რომელთა სამიზნეს იმუნური კასკადის სხვადასხვა საფეხური წარმოადგენს. მათ შორისაა ციტოკინების (IL-4, IL-5, IL-13) წინააღმდეგ მიმართული მონოკლონური ანტისხეულები, უჯრედის აღჭრეული მოლეკულების ანტაგონისტები, პროტეაზების ინჰიბიტორები, აგრეთვე იმუნომოდულატორები, რომლებიც CD4 ლიმფოციტების გადართვას იწვევენ TH2-დან TH1 ფენოტიპზე, ან პირდაპირ ირგუნავენ კონკრეტული ანტიგენისკენ მიმართულ TH2-ლიმფოციტებს. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ასთმის გამწვავების (შესაძლოა გამომწვევიც) ერთ-ერთი ფაქტორია *Chlamydia pneumoniae* ან *Mycoplasma pneumoniae*-ით განპირობებული ქრონიკული ინფექცია. ამით აიხსნება მაკროლიდებით მკურნალობის ეფექტურობა ასთმის დროს; ეს მტკიცებულება დასაბამს დაუღებლად ასთმის სამკურნალო ახალი ანტიბიოტიკებისა და დაავადების ახალი სადიაგნოსტიკო მეთოდების შექმნას.

ასთმის სამკურნალო საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

ასთმა დროის ორ სივრცეში განიხილება – აწმყოსა და მომავალში. აწმყო დროში, ასთმა არის დაავადება, რომელიც იწვევს ხველას, უძილობას, სუნთქვის უკმარისობას, რაც ხელს უშლის პაციენტს მისთვის ჩვეული, სასურველი აქტივობის გაგრძელებაში, აგრეთვე ინტოლერანტულს ხდის მას ფიზიკური დატვირთვის მიმართ. ასთმის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს ბრონქოდილატატორები ადეილად ხსნიან მეშვიდე ჩამოთვლილ ყველა პრობლემას და სიმპტომს. ასთმის უფრო მძიმე ფორმების დროს კი, სიმპტომების მოხსნისა და ზოგადი მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად საჭირო ხდება მკურნალობის კურსში ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების ჩართვა; მომავალ დროსთან მიმართებაში ასთმა სამიზნე დაავადებაა, რადგან მომავალში მისი რისკი მოიცავს გამწვავებებს და ფილტვების უუნარიანობის პროგრესულ დაქვეითებას. აწმყო დროში ბევრ ავთისტებს მეშვეობით ასთმის შეტევების კონტროლი არ ნიშნავს იმას, რომ მომავალ დროში პაციენტს არ ემუქრება ასთმის შორეული გართულებები, განსაკუთრებით კი ამ შემთხვევაში, თუ იგი ერთი თვის განმავლობაში ბევრ ავთისტის ორ ბალონზე მეტს მოიხმარს; აწმყოში ბევრ ავთისტის ასეთი მაღალი დოზით მოხმარებას აუცილებლობა მომავალში ფატალური გამოსავლის მაღალ რისკზე მიუთითებს.

დაავადების აწმყო და მომავალი განსხვავებულ თერაპიულ მიდგომას და შეფასებას საჭიროებს. აწმყოში გამოყენებული დისტრესის დროს მდგომარეობის შეფასება მარტივი კითხვების დასმით არის შესაძლებელი, რომელიც ეხება შეტევების სიხშირეს და სიმძიმეს, ინჰალაციური ბევრ ავთისტის მოხმარების სიხშირეს და ეფექტის ხარისხს, ღამის შეტევების სიხშირეს, ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობას, მომავალი გართულებების რისკის შეფასება უფრო მძლეა, როგორც წესი, აწმყოში მძლეად მართავდა ასთმა მომავალი გართულებების წინა პირობაა, თუმცა არსებობს ისეთი შემთხვევები

როდესაც მოუხედავად მძიმე ობსტრუქციისა სიმპტომიკომპლექსი ცუდადაა გამოხატული (ასეთ პაციენტებს ზოგჯერ, „ღარიბად მგრძნობიარეებს“ უწოდებენ) და მდგომარეობის ობიექტური შეფასება მხოლოდ ფილტვის უუნარიანობის შესწავლით – სპირომეტრის მეშვეობით არის შესაძლებელი: FEV₁ ის შემცირება მომავალი გართულებების მაღალ რისკზე მიუთითებს. მაღალი რისკის სხვა მარკერებს ეკუთვნის ფილტვის ფუნქციის არასტაბილურობა (ეპიზოდური ვიზიტამდე FEV₁ ის ცვლილებების ფართო დიაპაზონი, ბრონქოდილატატორის მოხმარების ცვალებადობა), ბრონქების მნიშვნელოვანი რეაქტიულობა, ნახველში ეოზინოფილების დიდი რაოდენობა ან ამონასუნთქ პაერში NO-ს მაღალი შემცველობა. ამ კრიტერიუმების შეფასება იმ პაციენტების გამოვლენის საშუალებას იძლევა, რომლებიც განსაკუთრებულ მკურნალობას საჭიროებენ, მომავალი გამწვავებისგან დაცვის მიზნით.

ბრონქოდილატატორები

საინჰალაციო ალბუგეროლი სწრაფად მოქმედი, უსაფრთხო და იაფი ბრონქოდილატატორია. პაციენტებს, რომლებსაც სიმპტომების დაბალი სიხშირე აღენიშნებათ, საინჰალაციო ბეგა ავთისტი მხოლოდ საჭიროების მიხედვით (შეგვეის დროს) ენიშნებათ. იმ შემთხვევაში, როდესაც აღინიშნება კვირამი ორჯერ მეტი შეგევა, თუ იგი ორჯერ მეტი ღამის სიმპტომები, ან FEV₁-ის მასშტაბით განსაზღვრული მხოლოდ 80%-ია, დამატებითი მკურნალობა ინიშნება. ასეთ შემთხვევაში პირველი რიგის არჩევის პრეპარატს ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდი წარმოადგენს, თუმცა დასაშვებია ლეიკოტაინული რეცეპტორების ანტაგონისტების ან კრომოლისის გამოყენებაც. თეოფილინი მხოლოდ რთულად სამართავი ასთმის დროს არის რეკომენდებული, როდესაც პაციენტის მდგომარეობა არ უქმობეს-დება საინჰალაციო ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების რეგულარული და ბეგა ავთისტის საჭიროებისას გამოყენების შედეგად. თეოფილინით მკურნალობის ეფექტურობის, ან მისი გვერდითი ეფექტების გამოვლენის შემთხვევაში, აუცილებელია პლაზმაში მისი კონცენტრაციის კონტროლი (თერაპიული დიაპაზონი 10-12 მკ/ლ).

ალბანიშია, რომ ასთმის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს დაბალია საოცხლისთვის სამიზნე გართულების განვითარების რისკი, თუმცა ნულის ტოლი არ არის. ყველა პაციენტმა უნდა იცოდეს მძიმე შეგვეის დროს მოქმედის წესი: მან, 1 საათის განმავლობაში, 20 წუთის ინტერვალებით უნდა მიიღოს საინჰალაციო ალბუგეროლის 4 ულუფა, თუ ამ ღონისძიებას სიმპტომების მკვეთრი გაუმჯობესება არ მოჰყვება, მან სასწრაფოდ უნდა მიმართოს გადაუღებელი დახმარების განყოფილებას.

ანტიმუსკარინული საშუალებები

ასთმის სამკურნალო ინჰალაციური ანტიმუსკარინული საშუალებები ფართოდ არ გამოიყენება. სასუნთქი გზების ბაზისურ რეგისტრაციაზე ანტიმუსკარინული საშუალებების აღქვადური დოზების ეფექტურობა სიმპათომიმეტური საშუალებების ეფექტურობის გოლფასია. ანტიმუსკარინული და სიმპათომიმეტური საშუალებების სრული დოზებით გამოყენებისას აღვილი აქვს ადიტიური ეფექტის გამოვლენის, რაც გამოიყენებულია მძიმე ობსტრუქციის გადაუღებელი მკურნალობისათვის. ანტიმუსკარინული საშუალებების დიდი დოზით უკავიათ ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) მკურნალობაში. ისინი ბევრ ავთისტების მიმართ ინტოლერანტული პაციენტებისათვის მკურნალობის ალტერნატიულ საშუალებებს წარმოადგენენ.

საიკარგოდ, ანტიმუსკარინული საშუალებები ამრობენ სასუნთქი გზების ლორწოვანს და ხელს უშლიან მუკოცილი-

ური აპარატის ნორმალურ ფუნქციონირებას. თუმცა, როგორც აღმოჩნდა ცხოველის სასუნთქო გზის სუბმუკოზური ჯირკვლის ბანისურ სექრეციაზე აგრობის ბეგავლენა უმნიშვნელოა, იგი მხოლოდ ეგვალური სტიმულაციის საპასუხო პიპრესკრეციას ითვალისწინებს. ლორწოვანი გარსის ანგიოპროსტაგლანდინული საშუალებებით განპირობებული ვასკულარული შემოხვევები აღწერილი არ არის.

კორტიკოსტეროიდები

ბრონქოვლადიკატორების გამოყენების მიუხედავად ასთმისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების, ან სასუნთქო გზების მნიშვნელოვანი ობსტრუქციის მდგრადობის შემთხვევაში გარდაუვალია ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების საჭიროება. მძიმე სიმპტომების ან მძიმე ობსტრუქციის მქონე პაციენტებში (მაგ., FEV₁ < 50% ნორმის) ინჰალაციური და ორალური (მაგ., 30მგ/დღეში პრედნიზონი 3 კვირის განმავლობაში) კორტიკოსტეროიდების კომბინირებულ მკურნალობას კურსის საჭიროებენ. სიმპტომების კლინიკური გაუმჯობესების შემდეგ (რაც როგორც წესი 7-10 დღის შემდეგ შეიმჩნევა), ორალური კორტიკოსტეროიდით მკურნალობა უნდა შეწყდეს ან მინიმუმამდე შემცირდეს მისი დოზა.

ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის წესებს ხშირად არ ექვემდებარებიან, რის გამოც კორტიკოსტეროიდების გამოყენებასთან დაკავშირებული რისკები ხიზოვდება. როგორც აღმოჩნდა, პაციენტების ძალზე მცირე რაოდენობა იმ მოსმარის კორტიკოსტეროიდებს რეგულარულად, შესაძლოა ეს ზოგადი „სტეროიდული ფობიის“ შედეგია, რომლის თანახმად კორტიკოსტეროიდების ხანგრძლივი გამოყენებისას მოხდის რიგი საშიში და არასასურველი პროცესების განვითარებას აქვს ადგილი: გარდა ამისა, საზოგადოება ხშირად იგნორირებას უკეთებს კორტიკოსტეროიდებსა და ანაბოლურ სტეროიდებს შორის არსებულ სხვაობას; ეს უკანასკნელი, კენთიუბის მასის გაზრდის მიზნით, ზოგიერთი სპორტსმენის მიერ ბოროტად იქნა გამოყენებული. კორტიკოსტეროიდებისადმი ასეთი შიში პაციენტებს აიძულებს შეწყვიტონ მათი მიღება მცირე გამოუმჯობესებისთანავე, რაც არასწორია. ბოლო ხანებში მძღვრული წესის მიხედვით, ასეთის მსუბუქი, მაგრამ მდგრადი ფორმის დროს, პაციენტებს ურჩევენ სიმპტომების გაუარესების შემთხვევაში დაიწყონ ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების დღეში ორჯერ გამოყენება, რაც ხელს შეუწყობს ფილტვების ფუნქციის შენარჩუნებასა და შეგუების სისხლის გაწმენდას.

ასეთის მძიმე ფორმისათვის, როდესაც ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის სტანდარტული დოზა სიმპტომების აღქმად კონტროლს ვერ უზრუნველყოფს, შემუშავებულია მკურნალობის ორი ძირითადი პრინციპი: 1. ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის ჩვეული დოზის გაორმაგება, ან 2. მკურნალობის კურსში ხანგრძლივი მოქმედების ბეგავლენითი აგონისტის (ხალმეგეროლი ან ფორმოტეროლი) დამატება. მრავალი კვლევის მიხედვით დადგენილია, რომ კომბინირებული მკურნალობა უფრო ეფექტურია, ვიდრე კორტიკოსტეროიდის დოზის გაზრდა. თუმცა, FDA-მ გამოსცა გაფრთხილება ხანგრძლივი მოქმედების ბეგავლენითი აგონისტების აგონისტებთან დაკავშირებით, რომლის თანახმადაც ეს უკანასკნელი იწვევენ სასიკვდილო (ან თითქმის სასიკვდილო) ასთმური შეტევების რისკის ძალიან მცირე, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო შრდას, განსაკუთრებით კი აფრო-ამერიკელი წარმოშობის პოპულაციაში. FDA-ს ამ გაფრთხილებას არ მოჰყოლია ინჰალაციური ფლუტიკაზონისა (კორტიკოსტეროიდი) და ხალმეგეროლის (ხანგრძლივი მოქმედების ბეგავლენითი აგონიზტი) კომბინირებული თერაპიის დანიშნვის სისხლის შემცირება. საკვარაუდოდ კი ამიგომ, რომ მათი კომბინირება ერთ

საინჰალაციო მოწყობილობაში მრავალი დადებითი მხარის მაგარებელია. კომბინირებული ინჰალატორები კომფორტულია: ისინი განიცდიან ხანგრძლივი მოქმედების ბეგავლენის გარეშე მონოთერაპიის შესაძლებლობას (რაც პაციენტს არ იცავს ასთმური შეტევების განვითარებისგან) და რაც მთავარია, ისინი კლინიკური სურათისა და ფილტვის ფუნქციის სწრაფ და ხანგრძლივ გაუმჯობესებასა და ასთმური შეტევების სისხლის შემცირებას განაპირობებენ. კომბინირებული მკურნალობის კურსის პერიოდში აუცილებელია პაციენტის გაფრთხილება იმის შესახებ, რომ სიმპტომების მწვავედ მოხსნის მიზნით მიზანშეწონილია ხანმოკლე მოქმედების ბეგავლენისგან, მაგ., ალბუტეროლის გამოყენება.

კრომოლინი და ნელოკრომილი; ლეიკოტრინების ანტაგონისტები

კორტიკოსტეროიდული თერაპიის ალტერნატიულ ვარიანტს საინჰალაციო კრომოლინი ან ნელოკრომილი, აგრეთვე ლეიკოტრინული რეცეპტორების ანტაგონისტების ორალური ფორმები წარმოადგენენ. მათი გამოყენება რეკომენდებულია პაციენტებისთვის, რომელთაც აღენიშნებათ ასთმური შეტევა, კვირამი ორჯერ (ან მეტჯერ), ან რომლებსაც ერთი თვის განმავლობაში ღამის შეტევების სისხლე ორჯე მეტი აქვთ. აღსანიშნავია, რომ კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის მსგავს დადებით ეფექტს ვერცერთი თერაპია ვერ განაპირობებს, მაგრამ „სტეროიდული ფობიით“ შეპყრობილი პაციენტების სამკურნალოდ აუცილებელი ხდება ალტერნატიული საშუალებების გამოყენება.

რეკომენდებულია კრომოლისისა და ნელოკრომილის გამოყენება სეზონური ასთმის, ვარჯიშით განპირობებული ან ცხოველის ქერგლიან, ან გამძვინვარებით კონტაქტის შედეგად გაწვევებული ასთმის სამკურნალოდ. მდგრადი სიმპტომების, ან გაწვევების მიზეზების დაუდგენლობის შემთხვევაში ძნელია ამ პრეპარატების ეფექტურობის წინასწარი შეფასება. ამიგომ რეკომენდებულია ოთხი კვირის მანძილზე (ინჰალაცია 4-ჯერ დღეში) საცდელი მკურნალობის ჩატარება. მკურნალობის ეფექტურობის შემთხვევაში მომდევნო ეტაპზე ხდება დოზის ოპტიმიზაცია.

ლეიკოტრინების ანტაგონისტები, კერძოდ კი მონტელუკასტი მკურნალობა ფართოდაა დანიშნული პრაქტიკაში, განსაკუთრებით ჯანდაცვის პირველად რგოლში. ლეიკოტრინების ანტაგონისტების ორალურად მიღება მოხერხებულია და ამიგომ მათ, საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდებთან შედარებით, უფრო რეგულარულად იყენებენ. ლეიკოტრინების ანტაგონისტები იშვიათად იწვევენ სერიოზულ გვერდით ეფექტებს. ლეიკოტრინების ანტაგონისტებით და ნელოკრომილით შემზარუნებული თერაპია თუთფილის შემზარუნებელი თერაპიის მსგავსი ეფექტურობით ხასიათდება. საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების ხანგრძლივ გამოყენებასთან დაკავშირებული სისტემური გვერდითი ეფექტების გამო, ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით (კრომოლისი და ნელოკრომილი; ლეიკოტრინების ანტაგონისტები) შემზარუნებული მკურნალობა ამაში ფართოდ გამოიყენება პედიატრიული ასაკის ბავშვების სამკურნალოდ.

IGE-ს საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები

ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის მაღალი დოზითა და ბეგავლენისგან (მაგ., საინჰალაციო 500 მკგ ფლუტიკაზონისა და 50 მკგ ხალმეგეროლის დღიური ორჯერადი დოზა) კომბინირებულ თერაპიის ეფექტურობის შემთხვევაში პემანისებუ

ლი IgE-ს საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები (კერძოდ ომალუმეზაბი) ინიშნება. მკურნალობის ეს ფორმა ამცირებს ბრონქების ლიმფოციტურ, ეოზინოფილურ ანთებას, აგრეთვე გამწვავებათა სიხშირესა და სიმძიმეს. IgE საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულები მხოლოდ ამ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც IgE-დამოკიდებული პიკერმგრძნობელობა (გავრცელებულ ალერგენებზე კანის დაღებითი, ან რადიო-ალერგოტორბენული [RAST] სინჯები) და IgE-ს ის დონე აღენიშნებათ, რომლის დაქვეითება კვირაში ორჯერადი კან-ქეუმა ინექციით არის შესაძლებელი.

ასთმის საწინააღმდეგო სხვა მკურნალობა

ზოგიერთი მონაცემის თანახმად, სტეროიდ-დამოკიდებული ასთმის სამკურნალოდ შესაძლებელია რეკომენდებული ართრიტის სამკურნალო ეფექტური საშუალებების გამოყენება. კორტიკოსტეროიდებით ქრონიკულმა მკურნალობამ შესაძლოა გამოიწვიოს ოსტეოპოროზი, კატარაქტა, გლუკოზის მემართ გოლერანგობის დაქვეითება, მიპერტენზიის მიმდინარეობის გაზარეობა და კემინგოიდური ცვლილებები, ამიტომ მნიშვნელოვანია ალტერნატიული მკურნალობის შემუშავება. საწყისი კვლევის მიხედვით სტეროიდ-დამოკიდებულ პაციენტებში მეთოტრექსატის ან ოქროს მარილის ინექციები დადებით ეფექტს იძლეოდა, თუმცა შემდგომში მათი მოლოდინი ვერ გაამართლეს. მათგან განსხვავებით, ციკლოსპორინი რეალურად სასარგებლო შედეგს იძლევა, თუმცა მას მაღალი ტოქსიკურობა ახასიათებს, ამიტომ ეს აღმოჩენა მხოლოდ იმ იმედის მომცემია, რომ მომავალში შემუშავდება სხვა იმუნომოდულატორული მკურნალობა იმ შემთხვევებისათვის, რომელთა მართვა მხოლოდ პრედნიზონის მაღალი დოზებით არის შესაძლებელი. უკანასკნელ პერიოდში შემოთავაზებული იმუნომოდულატორული მკურნალობა ითვალისწინებს მანკილომბელები სპონდილიტისა და მძიმე რევმატიული ართრიტის სამკურნალო საშუალებების, TNF- α -ის ინჰიბიტორის, ეგანერეცეპტის გამოყენებას.

ასთმის მწვავე ეპიზოდის მართვა

ასთმის მწვავე შეტევა საჭიროებს კლინიკაში მკურნალობას და ფილგვის ფუნქციის განმეორებად შეფასებას. სამუალო სიმძიმის შეტევის დროს ბეგაჟ ადრენორეცეპტორის აგონისტის ინჰალაციისა და ეპინეფრინის კანქეუმა ინექციის ეფექტურიობა გოლფასია. ამ სახის მკურნალობა ამინოფილინის (თეოფილინის ხსნადი მარილი) ინტრავენური ინექციაზე უფრო ეფექტურია. მძიმე ასთმური შეტევების დროს აუცილებელია ვანგზადის, ინჰალაციური ალბუგეროლისა და პრედნიზონის, ან მეთილპრედნიზონის (0.5 მგ/კგ ყოველ 6 საათში ერთხელ) პარენტერული გამოყენება. მკურნალობის ეს აგრესიული ფორმა შედმიე მეთოტრექსატის საჭიროებას და ყოველივეს ეფექტური არ არის. ზოგადი ანესთეზია, ინტუბაცია და მქეპანიკური ვენტილაცია მძიმე გადასაგანი პროცედურებია, მაგრამ მძიმე რესპირატორული უკმარისობის დროს სასიცოცხლოდ აუცილებელია.

პრევენციის პერსპექტივები

ასთმის პრევენციული ღონისძიებების კრიტიკულ აუცილებლობაზე მეთითიებს განვითარებულ ქვეყნებში ასთმის გავრცელების მაღალი სიხშირე, ხოლო განვითარებად ქვეყნებში კი სიხშირის მქეუთი, სწრაფი ზრდა. აღმოჩნდა, რომ ახალშობილებში ანტიგენური ექსპოზიციის მქაცრი შეზღუდვა არაეფექტურია. წვილობის ასაკიდან შინაურ ცხოველებთან (კატებთან და ძაღლებთან), აგრეთვე ფრინველებთან მჭიდრო კონტაქტი ასთმის განვითარებისგან დამცევი ერთ-ერთი ფაქტორია. ამქამად, ასთმის პრევენციის ერთ-ერთი პერსპექტიულ ასპექტს ახალშობილობის პერიოდში მიკრობების ექსპოზიციის მნიშვნელობის შესწავლა წარმოადგენს, რადგან ეს უკანასკნელი, დაბალანსებული იმუნოგეტის ჩამოყალიბების თეალსამრისით, ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ქეაქოთედა; ერთი კვლევის მიხედვით, ალერგიული მშობლების ახალშობილების კვება *Lactobacillus casei* -ით გაჯერებული საკვებით, 2 წლის ასაკისათვის მქეუთრად ამცირებს ალერგიული დერმატიტის განვითარების ალბათობას.

თავი გრძელდება შემდეგ გვერდზე

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ასთმის სამკურნალო სიმპტომთმომხდური საშუალებები

ალბუტეროლი (გენერიკი, Proventil, Ventolini)
 საინჰალაციო: 90 მკგ/შესუნთქვა აეროზოლი: 0.083, 0.5, 0.63% ნებულაიზერის ხსნარი
 ორალური: 2.4 მგ გაბლეკები; 2მგ/5მლ სიროფი
 ორალური: 4.8 მგ გაბლეკები
 ალბუტეროლი/იპრატროპიუმი (Combivent, DuoNeb)
 საინჰალაციო: ალბუტეროლი 103 მკგ + იპრატროპიუმი 18 მკგ /შესუნთქვა;
 ალბუტეროლი 3მგ + იპრატროპიუმი 0.5მგ /3 მლ ნებულაიზერის ხსნარი

ბიტოლტეროლი (Tornalate)
 საინჰალაციო: 0.2% ნებულაიზერის ხსნარი
 ეფედრინი (გენერიკი)
 ორალური: 25 მგ კაფსულები
 პარენტერული: 50 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ეპინეფრინი (გენერიკი, ადრენალინი)
 საინჰალაციო: 1 ან 10 მგ/მლ ნებულაიზერის ხსნარი;
 0.22 მგ/სპრეი ეპინეფრინის ფუძის აეროზოლი
 პარენტერული: 1:10,000 (0.1 მგ/მლ); 1:1000 (1 მგ/მლ)
 ფორმოტეროლი (Foradil)
 საინჰალაციო: 12 მკგ/ერთეული საინჰალაციო პუდრი
 იზოთერინი (გენერიკი)
 საინჰალაციო: 1% ნებულაიზერის ხსნარი
 იზოპროტერენოლი (გენერიკი, Iuprel)
 საინჰალაციო: 0.5, 1% ნებულაიზერის ხსნარი; 80, 131 მკგ/შესუნთქვა აეროზოლები
 პარენტერული: 0.02, 0.2 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ლაველბუტეროლი (Xenopex)
 საინჰალაციო: 0.31, 0.63, 1.25 მგ/3 მლ ხსნარი
 მეტაპროტერენოლი (Alupent, გენერიკი)
 საინჰალაციო: 0.65 მგ/შესუნთქვა აეროზოლი 7 და 14 გ-

იან კონტეინერებში;
 0.4, 0.6, 5% ნებულაიზერის ხსნარი
 პირბუტეროლი (Maxair)
 საინჰალაციო: 0.2 მგ/შესუნთქვა; აეროზოლი, 80 და 300 ლოზის შემცველი კონტეინერები
 სალმეტეროლი (Serevent)
 საინჰალაციო აეროზოლი: 25 მკგ სალმეტეროლის ფუძე/შესუნთქვა; 60 და 120 ლოზის შემცველი კონტეინერები
 საინჰალაციო ფხენილი: 50 მკგ/ერთეული
 სალმეტეროლი/ფლუტიკაზონი (Advair Diskus)
 საინჰალაციო: 100, 250, 500 მკგ ფლუტიკაზონი + 50 მკგ სალმეტეროლი/ერთეული
 ტერბუტალინი (გენერიკი, Brethine)
 ორალური: 2.5, 5 მგ გაბლეკები
 პარენტერული: 1 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების
 (იხ. აგრეთვე თავი 39)
 ბეკლომეთაზონი (QVAR)
 აეროზოლი: 40, 80 მკგ/შესუნთქვა, 100 ლოზის შემცველი კონტეინერები
 ბუდეზონიდი (Pulmicort)
 აეროზოლი ფხენილი (ტერბუტალინი): 160 მკგ/აქტივაციის
 საინჰალაციო სესპენზია: 0.25, 0.5 მგ/2 მლ
 ფლუნიზონიდი (AeroBid, Aerospan)
 აეროზოლი: 80, 250 მკგ/შესუნთქვა; 80, 100, და 120 ლოზის შემცველი კონტეინერები

ფლუტიკაზონი (Flovent)

აეროზოლი: 44, 110, და 220 მკგ/შესუნთქვა, 120 ლოზიან კონტეინერში; ფხენილი 50, 100, 250 მკგ/აქტივაცია
 ფლუტიკაზონი/სალმეტეროლი (Advair Diskus)
 საინჰალაციო: 100, 250, 500 მკგ ფლუტიკაზონი + 50 მკგ სალმეტეროლი/ერთეული
 მომეტაზონი (Asmanex Twisthaler)
 საინჰალაციო: 220 მკგ/აქტივაცია, 14, 30, 60, 120 ლოზის ერთეულები
 გრამაცინოლონი (Azmacort)
 აეროზოლი: 100 მკგ/შესუნთქვა, 240 ლოზიან კონტეინერი

ლემპოტრინეზამის ინჰალატორები

მონტერლუკასტი (Singulair)
 ორალური: 10 მგ გაბლეკები, 4.5 მგ-იანი სალექი გაბლეკები; გრანულები 4მგ/პაკეტი
 ზაფირლუკასტი (Accolate)
 ორალური: 10, 20 მგ-იანი გაბლეკები
 ზილუფტონი (Zyflo)
 ორალური: 600 მგ-იანი გაბლეკები

კრომონ ნატრიუმი და ნელოპრომილ ნატრიუმი

კრომონ ნატრიუმი
 პულმონარული აეროზოლი (გენერიკი, Intal): 800 მკგ/შესუნთქვა, 200 ლოზიან კონტეინერში; 20 მგ/2 მლ ნებულაიზერის ხსნარი (ასთმის სამკურნალოდ)
 ნაზალური აეროზოლი (Nasalcrom): 5.2 მგ/შესუნთქვა (ალერგიული რინიტის -თივის ცხელების სამკურნალოდ)
 ორალური (Gastrocrom): 100 მგ/5მლ კონცენტრატი (გასტროინტესტინური ალერგიისთვის)
 ნატრიუმის ნელოპრომილი (Tilade)
 პულმონალური აეროზოლი: 1.75 მგ/შესუნთქვა 104 ლოზიან კონტეინერში

მეთილქსანტინები: თეოფილინი და მისი ნაწარმები

ამინოფილინი (თეოფილინის ეთილენდიამინი, 79%-იანი თეოფილინი) (გენერიკი)
 ორალური: 105 მგ/5 მლ სიოხე; 100, 200 მგ-იანი გაბლეკები
 რექტალური: 250, 500 მგ-იანი სუპოზიტორები
 პარენტერული: 250 მგ/10 მლ საინექციო ხსნარი
 თეოფილინი (გენერიკი, Ellixophyllin, Slo-phyllin, Uniphyll, Theo-Dur, Theo-24 და სხვა)
 ორალური: გაბლეკები 100 მგ, 125 მგ, 200 მგ, 250 მგ, 300 მგ;
 კაფსულები 100 მგ, 200 მგ;
 ელექსირები, სიროფები და ხსნარები 26.7, 50 მგ/5 მლ.
 ორალური ნელა გამომანიათეისუფლებელი 8-12 საათიანი: კაფსულები 50 მგ, 60 მგ, 75 მგ, 100 მგ, 125 მგ, 200 მგ, 250 მგ, 300 მგ
 ორალური ნელა გამომანიათეისუფლებელი 8-24 საათიანი: გაბლეკები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ, 450 მგ
 ორალური ღრეში გამომანიათეისუფლებელი 12 საათში: კაფსულები 125 მგ, 130 მგ, 250 მგ, 260 მგ, 300 მგ
 ორალური ღრეში გამომანიათეისუფლებელი 12-24 საათში: გაბლეკები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ

ორალური დროში გამომანათიფისუფლებელი 24 საათ-ში: ტაბლეტები და კაფსულები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ, ტაბლეტები 400 მგ, 600 მგ პარენტერული: 200, 400, 800 მგ/კონტეინერი, თეოფილინი და 5% -იანი დექსტროზა საინექციოდ.	მენიშენა: პენტოქსიფილისის გამოყენება ნაჩვენებია მხოლოდ ხანგამოშვებითი კოჭლობის დროს
სხვა მემიშენა	ასთმის სამკურნალო ანტიმუსკარინული საშუალებები
ლიფილინი (გენერიკი) ორალური: ტაბლეტები 200 მგ, 400 მგ; ელექსირი 33.3 მგ/5 მლ ოქსირიფილინი (გენერიკი, Choleval) ორალური: 64, 127, 254, 382 მგ-იანი თეოფილინის ტაბლეტების ექვივალენტური; სიროფი 32, 64 მგ/5 მლ პენტოქსიფილინი (გენერიკი, Trental) ორალური: ტაბლეტები და კონტროლირებადი გამონ-თავისუფლების ტაბლეტები 400 მგ	იპრატროპიუმი (გენერიკი, Atrovent) აეროზოლი: 17 (არ შეიცავს ფრეონს), 18 მკგ/შეხუთი-ვა 200 ლმინი ინჰალატორი; ნებულაიზერის ხსნარი 0.02% (500 მკგ/ულაციონი) ნაზალური სპრეი: 21, 42 მკგ/სპრეი ტიოტროპიუმი (Spiriva) აეროზოლი: 18 მკგ/შესამზაპუნებელი 6 პაკეტში
	ანტიმუსკარინული ომალიმუმაბი (Xolair) ფხვნილი კანექცემა ინექციისათვის: 202.5 მგ

REFERENCES

- სასუნთქი გზების დაავადებების პათოფიზიოლოგია**
Mazzone SB, Canning BJ: Central nervous system control of the airways: Pharmacological implications. Curr Opin Pharmacol 2002;2:220. [PMID: 12020461]
Spina D, Page CP: Pharmacology of airway irritability. Curr Opin Pharmacol 2002;2:264. [PMID: 12020467]
- მეოთქსანტინები**
Nakano J et al: Aminophylline suppresses the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. Respir Med 2006;100:542. [PMID: 16337368]
Page CP: Recent advances in our understanding of the use of theophylline in the treatment of asthma. J Clin Pharmacol 1999;39:237. [PMID: 10073321]
- კრმოლინი და ნელოკრომოლი**
Guevara J et al: Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD003558.
Yoshihara S et al: Effects of early intervention with inhaled sodium cromoglycate in childhood asthma. Lung 2006;184:63. [PMID: 16622775]
- კორტიკოსტეროიდები**
Boushey HA et al: Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519. [PMID: 15829533]
Suissa S et al: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332. [PMID: 10922423]
Wilson AM et al: Anti-inflammatory effects of once daily low dose inhaled ciclesonide in mild to moderate asthmatic patients. Allergy 2006;61:537. [PMID: 16629781]
- ბეგა აგონისტები**
Kelly HW, Harkins MS, Boushey H: The role of inhaled long-acting beta-2 agonists in the management of asthma. J Natl Med Assoc 2006;98:8. [PMID: 16532973]
Maneechotesuwan K et al: Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. Chest 2005;128:1936. [PMID: 16236838]
- ანტიმუსკარინული პრეპარატები**
Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD: Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. Curr Opin Pharmacol 2001;1:223. [PMID: 11712743]
- ლეიკოტრინული გზის დამორგულებლები**
Biernacki WA et al: Effect of montelukast on exhaled leukotrienes and quality of life in asthmatic patients. Chest 2005;128:1958. [PMID: 16236841]
Calhoun WJ: Anti-leukotrienes for asthma. Curr Opin Pharmacol 2001;1:230. [PMID: 11712744]
Krawiec ME, Wenzel SE: Leukotriene inhibitors and non-steroidal therapies in the treatment of asthma. Exp Opin Invest Drugs 2001;2:47. [PMID: 11336568]
- ასთმის სამკურნალო გამოყენებადი სხვა**
მელკაპტინები
Barnes J: Novel signal transduction modulators for the treatment of airway diseases. Pharmacol Ther 2006;109:238. [PMID: 16171872]
Bryan SA et al: Novel therapy for asthma. Exp Opin Invest Drugs 2000;9:25. [PMID: 11060658]
Leckie MJ et al: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000;356:2144.
Lock SH et al: Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:509. [PMID: 8564089]
Patacchini R, Maggi CA: Peripheral tachykinin receptors as targets for new drugs. Eur J Pharmacol 2001;429:13. [PMID: 11698023]
Walker S et al: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD003559.
- პერვამპარი გზების კლასიკური პაროქია**
Barnes PJ: Drugs for asthma. Br J Pharmacol 2006;147(Suppl 1):S297.
Tattersfield AE et al: Asthma. Lancet 2002;360:1313. [PMID: 12414223]

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ასთმის სამკურნალო სიმპტომთმომხდური საშუალებები

ალბუტეროლი(გენერიკი, Proventil, Ventolini)
 საინჰალაციო: 90 მკ/შესუნთქვა აეროზოლი; 0.083, 0.5, 0.63% ნებულაიზერის ხსნარი
 ორალური: 2.4 მგ ტაბლეტები; 2მგ/5მლ სიროფი
 ორალური: 4.8 მგ ტაბლეტები
 ალბუტეროლი/იპრატროპიუმი (Combivent, DuoNeb)
 საინჰალაციო: ალბუტეროლი 103 მკგ + იპრატროპიუმი 18 მკგ /შესუნთქვა;
 ალბუტეროლი 3მგ + იპრატროპიუმი 0.5მგ /3 მლ ნებულაიზერის ხსნარი

ბიგოლტეროლი (Tornalate)
 საინჰალაციო: 0.2% ნებულაიზერის ხსნარი
 ეფედრინი (გენერიკი)
 ორალური: 25 მგ კაფსულები
 პარენტერული: 50 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ეპინეფრინი (გენერიკი, ადრენალინი)
 საინჰალაციო: 1 ან 10 მგ/მლ ნებულაიზერის ხსნარი;
 0.22 მგ/სპრეი ეპინეფრინის ფუძის აეროზოლი
 პარენტერული: 1:10,000 (0.1 მგ/მლ); 1:1000 (1 მგ/მლ)
 ფორმოტეროლი (Foradil)
 საინჰალაციო: 12 მკგ/ერთი საინჰალაციო პუფრი
 იზოთარინი (გენერიკი)
 საინჰალაციო: 1% ნებულაიზერის ხსნარი
 იზოპროტერენოლი (გენერიკი, Iziprel)
 საინჰალაციო: 0.5, 1% ნებულაიზერის ხსნარი; 80, 131 მკგ/შესუნთქვა აეროზოლები

პარენტერული: 0.02, 0.2 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
 ლაველბუტეროლი (Xenopex)
 საინჰალაციო: 0.31, 0.63, 1.25 მგ/3 მლ ხსნარი
 მეტაპროტერენოლი (Alupent, გენერიკი)
 საინჰალაციო: 0.65 მგ/შესუნთქვა აეროზოლი 7 და 14 გ-იან კონტეინერებში;
 0.4, 0.6, 5% ნებულაიზერის ხსნარი

პირბუტეროლი (Maxair)
 საინჰალაციო: 0.2 მგ/შესუნთქვა; აეროზოლი, 80 და 300 ლოზის შემცველი კონტეინერები
 სალმეტეროლი (Serevent)
 საინჰალაციო აეროზოლი: 25 მკგ სალმეტეროლის ფუძე/შესუნთქვა; 60 და 120 ლოზის შემცველი კონტეინერები

საინჰალაციო ფხენილი: 50 მკგ/ერთი სალმეტეროლი/ფლუტიკაზონი (Advair Diskus)
 საინჰალაციო: 100, 250, 500 მკგ ფლუტიკაზონი + 50 მკგ სალმეტეროლი/ერთი სალმეტეროლი/ერთი სალმეტეროლი

ტერბუტალინი (გენერიკი, Brethine)
 ორალური: 2.5, 5 მგ ტაბლეტები
 პარენტერული: 1 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების
 (იხ. აგრეთვე თაბი 39)
 ბეკლომეთაზონი (QVAR)
 აეროზოლი: 40, 80 მკგ/შესუნთქვა, 100 ლოზის შემცველი კონტეინერები

ბუდეზონიდი (Pulmicort)
 აეროზოლი ფხენილი (ტერბუტალინი): 160 მკგ/აქტივაცია

საინჰალაციო სუკსპენზია: 0.25, 0.5 მგ/2 მლ ფლუნიდოლი (AeroBid, Aerospan)
 აეროზოლი: 80, 250 მკგ/შესუნთქვა; 80, 100, და 120 ლოზის შემცველი კონტეინერები

ფლუტიკაზონი (Flovent)
 აეროზოლი: 44, 110, და 220 მკგ/შესუნთქვა, 120 ლოზიან კონტეინერში; ფხენილი 50, 100, 250 მკგ/აქტივაცია
 ფლუტიკაზონი/სალმეტეროლი (Advair Diskus)
 საინჰალაციო: 100, 250, 500 მკგ ფლუტიკაზონი + 50 მკგ სალმეტეროლი/ერთი სალმეტეროლი/ერთი სალმეტეროლი
 მომეტაზონი (Asmanex Twisthaler)
 საინჰალაციო: 220 მკგ/აქტივაცია, 14, 30, 60, 120 ლოზის ერთი სალმეტეროლი/ერთი სალმეტეროლი
 ტრამაცინოლონი (Azmacort)
 აეროზოლი: 100 მკგ/შესუნთქვა, 240 ლოზიანი კონტეინერი

ლეიკოტრიენების ინჰიბიტორები

მონტერლუკასტი (Singulair)
 ორალური: 10 მგ ტაბლეტები, 4.5 მგ-იანი სალექტი ტაბლეტები; გრანულები 4მგ/პაკეტი
 ზაფირლუკასტი (Accolate)
 ორალური: 10, 20 მგ-იანი ტაბლეტები
 ზილფეტონი (Zyflo)
 ორალური: 600 მგ-იანი ტაბლეტები

კრომონინ ნატრიუმი და ნეოკრომინ ნატრიუმი

კრომონინ ნატრიუმი
 პულმონარული აეროზოლი (გენერიკი, Intal): 800 მკგ/შესუნთქვა, 200 ლოზიან კონტეინერში; 20 მგ/2 მლ ნებულაიზერის ხსნარი (ასთმის სამკურნალო)
 ნაზალური აეროზოლი (Nasalcrom): 5.2 მგ/შესუნთქვა (ალერგიული რინიტის —თივის ცხელების სამკურნალო)
 ორალური (Gastrocrom): 100 მგ/5მლ კონცენტრატი (გასტროინტესტინური ალერგიისთვის)
 ნატრიუმის ნეოკრომინი (Tilade)
 პულმონალური აეროზოლი: 1.75 მგ/შესუნთქვა 104 ლოზიან კონტეინერში

მეთილქსანთინები: თეოფილინი და მისი ნაწარმები

ამინოფილინი (თეოფილინის ეთილენდიამინი, 79%-იანი თეოფილინი) (გენერიკი)
 ორალური: 105 მგ/5 მლ სითხე; 100, 200 მგ-იანი ტაბლეტები

რეკალური: 250, 500 მგ-იანი სუპოზიტორები
 პარენტერული: 250 მგ/10 მლ საინექციო ხსნარი
 თეოფილინი (გენერიკი, Ellixophyllin, Slo-phyllin, Uniphyll, Theo-Dur, Theo-24 და სხვა)
 ორალური: ტაბლეტები 100 მგ, 125 მგ, 200 მგ, 250 მგ, 300 მგ;

კაფსულები 100 მგ, 200 მგ;
 ელექსირები, სიროფები და ხსნარები 26.7, 50 მგ/5 მლ ორალური ნელა გამომანთავისუფლებელი 8-12 საათიანი: კაფსულები 50 მგ, 60 მგ, 75 მგ, 100 მგ, 125 მგ, 200 მგ, 250 მგ, 300 მგ

ორალური ნელა გამომანთავისუფლებელი 8-24 საათიანი: ტაბლეტები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ, 450 მგ
 ორალური დროში გამომანთავისუფლებელი 12 საათიანი: კაფსულები 125 მგ, 130 მგ, 250 მგ, 260 მგ, 300 მგ
 ორალური დროში გამომანთავისუფლებელი 12-24 საათიანი: ტაბლეტები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ

ორალური დროში გამომანათიესულებელი 24 საათ-ში: ტაბლეტები და კაფსულები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ; ტაბლეტები 400 მგ, 600 მგ
 პარენტერული: 200, 400, 800 მგ/კონტეინერი, იუოფილინი და 5% -იანი დექსტროზა საინექციოდ.

სხვა მშობილქსანბინები

დიფილინი (გენერიკი)
 ორალური: ტაბლეტები 200 მგ, 400 მგ; ელექსირი 33.3 მგ/5 მლ
 ოქსრიფილინი (გენერიკი, Cholellyl)
 ორალური: 64, 127, 254, 382 მგ-იანი იუოფილინის ტაბლეტების ექვივალენტური; სიროფი 32, 64 მგ/5 მლ
 პენგოქსიფილინი (გენერიკი, Trental)
 ორალური: ტაბლეტები და კონტროლირებადი გამონთავისუფლების ტაბლეტები 400 მგ

შენიშვნა: პენგოქსიფილინის გამოყენება ნაჩვენებია მხოლოდ ხანგამოშვებითი კოჭლობის დროს

ასთმის სამკურნალო ანტიმუსკარინული საშუალებები

იპრატროპიუმი (გენერიკი, Atrovent)
 აეროზოლი: 17 (არ შეიცავს ფრუონს), 18 მკგ/შესუნთქვა 200 ღმინი ინჰალატორი; ნებულაზირის ხსნარი 0.02% (500 მკგ/ულაკონი)
 ნაზალური სპრეი: 21, 42 მკგ/სპრეი
 გიოტროპიუმი (Spiriva)
 აეროზოლი: 18 მკგ/შესუნთქვადევი 6 პაკეტი
 ანტიმუსკარინული
 ომალიმუზაბი (Xolair)
 უხეილი კანქემა ინექციისათვის: 202.5 მგ

REFERENCES

- სასუნთქი გზების დაავადებების პათოფიზიოლოგია*
 Mazzone SB, Canning BJ: Central nervous system control of the airways: Pharmacological implications. Curr Opin Pharmacol 2002;2:220. [PMID: 12020461]
 Spina D, Page CP: Pharmacology of airway irritability. Curr Opin Pharmacol 2002;2:264. [PMID: 12020467]
- მედიკამენტები*
 Nakano J et al: Aminophylline suppresses the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. Respir Med 2006;100:542. [PMID: 16337368]
 Page CP: Recent advances in our understanding of the use of theophylline in the treatment of asthma. J Clin Pharmacol 1999;39:237. [PMID: 10073321]
- კრომოლინი და ნეოკრომილი*
 Guevara J et al: Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD003558.
 Yoshihara S et al: Effects of early intervention with inhaled sodium cromoglycate in childhood asthma. Lung 2006;184:63. [PMID: 16622775]
- კორტიკოსტეროიდები*
 Boushey HA et al: Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519. [PMID: 15829533]
 Suissa S et al: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332. [PMID: 10922423]
 Wilson AM et al: Anti-inflammatory effects of once daily low dose inhaled ciclesonide in mild to moderate asthmatic patients. Allergy 2006;61:537. [PMID: 16629781]
- ბეტა აგონისტები*
 Kelly HW, Harkins MS, Boushey H: The role of inhaled long-acting beta-2 agonists in the management of asthma. J Natl Med Assoc 2006;98:8. [PMID: 16532973]
 Maneechotesuwan K et al: Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. Chest 2005;128:1936. [PMID: 16236838]
- ანტიმუსკარინული პრეპარატები*
 Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD: Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. Curr Opin Pharmacol 2001;1:223. [PMID: 11712743]
- ლეიკოტრინული გზის დამთრეველები*
 Biernacki WA et al: Effect of montelukast on exhaled leukotrienes and quality of life in asthmatic patients. Chest 2005;128:1958. [PMID: 16236841]
 Calhoun WJ: Anti-leukotrienes for asthma. Curr Opin Pharmacol 2001;1:230. [PMID: 11712744]
 Krawiec ME, Wenzel SE: Leukotriene inhibitors and non-steroidal therapies in the treatment of asthma. Exp Opin Invest Drugs 2001;2:47. [PMID: 11336568]
- ასთმის სამკურნალო გამოყენებადი სხვა მედიკამენტები*
 Barnes J: Novel signal transduction modulators for the treatment of airway diseases. Pharmacol Ther 2006;109:238. [PMID: 16171872]
 Bryan SA et al: Novel therapy for asthma. Exp Opin Invest Drugs 2000;9:25. [PMID: 11060658]
 Leckie MJ et al: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000;456:2144.
 Lock SH et al: Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:509. [PMID: 8564089]
 Patacchini R, Maggi CA: Peripheral tachykinin receptors as targets for new drugs. Eur J Pharmacol 2001;429:13. [PMID: 11698023]
 Walker S et al: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD003559.
- პარეგამტარი გზების კლინიკური პართია*
 Barnes PJ: Drugs for asthma. Br J Pharmacol 2006;147(Suppl 1):S297.
 Tattersfield AE et al: Asthma. Lancet 2002;360:1313. [PMID: 12414223]

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ფარმაკოლოგიის შესავალი

21

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე (ცნს) მოქმედი ნაერთები პირველყოფილი ადაპტაციების მიერ აღმოჩენილ სამკურნალო საშუალებებს შორის ერთ-ერთი პირველთაგანი იყენენ. დღემდე ისინი ფარმაკოლოგიურ ჯგუფებს შორის ყველაზე ფართოდ გამოიყენებად სამკურნალო საშუალებების რიცხვს მიეკუთვნებიან. თერაპიული მიზნებით მოხმარების გარდა, მრავალი მათგანი მოსახლეობის მიერ გუნებ-განწყობის ახამაღლებლად, არასამედიცინო მიზნით, ექსიმის დანიშნულების გარეშეც ფართოდ გამოიყენება.

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი სხვადასხვა წამლის მოქმედების მექანიზმი ყოველთვის ნათელი არ არის. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ უკანასკნელი ხაზი ათწლეულის განმავლობაში ცნს-ის ფარმაკოლოგიის შესწავლის მეთოდოლოგიაში უმნიშვნელოვანეს ცვლილებებს ჰქონდა ადგილი. ამჟამად, უკვე შესაძლებელია ამა თუ იმ წამლის გეგავლების შესწავლა როგორც ცალკეულ უჯრედზე, ასევე სინაფსში ლოკალიზებულ კონკრეტულ იონურ არხზე. ასეთი კვლევის შედეგად მიღებული ინფორმაცია საფუძვლად დაედო ცნს-თან დაკავშირებულ ახალ აღმოჩენებს.

ერთი მხრივ, უდავოა რომ ცნს-ზე გეგავლების მქონე ყველა საშუალება მოქმედებს სეციფიკურ რეცეპტორზე, რომლებიც თავის მხრივ ნერვული გადაცემის მოდულატორებად გვევლინებიან. ცნს-ზე გეგავლების მქონე საშუალებებს შორის ძალზე იმეათიად გვხვდება მემბრანებზე არასპეციფიკურად მოქმედი ნივთიერებები, მაგ., ალკოჰოლი და ზოგადი საანესთეზიო საშუალებები, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ამ კრიტერიუმით განხილვა ჯერ კიდევ სადავო საკითხად რჩება, რადგან ეს „არარეცეპ-

ტორული“ მოქმედებაც კი სინაფსური გადაცემის ცვლილებებით ან არის დაკავშირებული.

მეორე მხრივ, წამლებს უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭებათ ცენტრალური ნერვული სისტემის ფიზიოლოგიის ყველა ასპექტის შესწავლის თვალსაზრისით (დაწყებული კრუნჩხვის და დამთავრებული ხანგრძლივი მეხსიერების მექანიზმებით). როგორც ზემოთ იქნა აღწერილი, ასეთი ხასიათის კვლევებისათვის ძალზე მნიშვნელოვანია ბუნებრივი ნეირომედიატორების მსგავსი აგონისტები (რომლებიც უფრო ხშირად ენდოგენურ ნივთიერებებზე უფრო მაღალი სელექციურობით გამოირჩევიან) და მათი ანტაგონისტები. რამოდენიმე ასეთი ნაერთია აღწერილი ამ წიგნის ერთ-ერთ თავში – ნაგურალური გოქსინები, როგორც იონური არხების მახასიათებელი ინსტრუმენტა.

მესამე მხრივ, ზოგიერთი დაავადების მექანიზმების შესახებ მნიშვნელოვანი პირობების წარმოშობას დასაბამი მისცა ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების მოქმედებისა და ცნობილი კლინიკური ეფექტების შესწავლამ. მაგ., მიტოქონიის პათოფიზიოლოგიის მნიშვნელოვან პირობებს საფუძველი ჩაუყარა ინფორმაციამ ანტიფსიქოტური საშუალებების დოფამინურ რეცეპტორებზე მოქმედების შესახებ. γ-ამინოუბოთიკის (GABA) რეცეპტორების აგონისტებისა და ანტაგონისტების ეფექტების შესწავლამ მრავალი დაავადების პათოფიზიოლოგიის (მათ შორის შფოთვისა და ეპილეფსიის) ახალ კონცეფციას მისცა დასაბამი.

წიგნის მომდევნო თავებში განხილული სამკურნალო საშუალებების მექანიზმების უკეთ გაგების თვალსაზრისით, ეს თავი ეთმობა ცნს-ის ფუნქციური ორგანიზაციისა და სინაფსური გადაცემის საფუძვლების განხილვას.

გუნებრივი ტოქსინები, როგორც იონური არხების შესწავლის ინსტრუმენტი

ეოლუციის გზაზე ბუნებამ მრავალი ბუნებრივი გოქსინი შექმნა. რამდენიმე ამინომჟავასგან შემდგარმა პეპტიდმა კი შესაძლოა მნიშვნელოვანი ვარაიები განიცადოს. პეპტიდები კი გოქსინური ნაერთების ფართო სპექტრის მხოლოდ ერთ ნაწილს წარმოადგენენ. მაგ., დადგენილია რომ *Conus*-ის გენები, ზღვის გველით 500 სხვადასხვა სახეობას აერთიანებს. მათი შხამი 50-დან 200-მდე სხვადასხვა სახის პეპტიდს ან ცილას შეიცავს, რაც მსხვერპლის სიკვდილს ან კიღურების დამბლას იწვევს. უფრო მეტიც, *Conus*-ის სხვადასხვა სახეობის წარმომადგენლებს შორის პეპტიდების ღუბლიკაციას თითქმის არ ვხვდებით. სხვა მნიშვნელოვან გოქსინებს შეიცავენ გველები, ბაფაფები, ობობები, უუტკრები, ბზიკები და მორიელები. მომწამლეული თუ თერაპიული ეფექტის მქონე მცენარეების სახეობების რაოდენობა იმდენად დიდია, რომ მათი ჩამოთვლა შეუძლებელია;

მათი ცალკეული წარმომადგენელი ფართოდ არის განხილული წიგნის როგორც ამ ასევე სხვა თავებში.

შხამების უმრავლესობა იონურ არხებზე მოქმედებს, ამიტომ გოქსინები უასაღუდებელ ქიმიურ იარაღს წარმოადგენენ ამ არხების ფუნქციის შესწავლისათვის. ფაქტურად, იონური არხების თვისებების შესახებ ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემები ხელმისაწვდომი ხელექვიური და ძლიერი გოქსინების მხოლოდ მცირე რაოდენობის გამოყენების შედეგია. გოქსინების ძირითად სამიზნეს ვოლტაჟ-დამოკიდებული იონური არხები წარმოადგენენ, თუმცა გამოყენებადი გოქსინების საკმაოდ დიდი რაოდენობა ნეიროტრანსმიტერების იონოტროპული რეცეპტორების დათრგუნებას იწვევს. ცხრილში 21-1 მოცემულია კვლევებისათვის მნიშვნელოვანი გოქსინების ნუსხა, მათი მოქმედების მექანიზმები და მიღების წყაროები.

ცნს-ის ფარმაკოლოგიის შესწავლის მეთოდები

მეცნიერების მრავალი სხვა დარგის მსგავსად, ცნს-ის ფარმაკოლოგიის შესწავლის პროგრესიც ახალი ექსპერიმენტული ტექნიკის განვითარებებზე დამოკიდებულია. სინაფსური გადაცემის პირველი დეტალური შესწავლა მინის მიკროელექტროდების შექმნის შემდეგ გახდა შესაძლებელი, რამაც უკრძალა პროცესების რეგისტრირება გახდა შესაძლებელი. თავის გეგმის სრულობიდან შემსწავლელი ტექნიკის განვითარების შემდეგ სინაფსების ფიზიოლოგიისა და ფარმაკოლოგიის ანალიზი გახდა შესაძლებელი. როგორც ვოლტაჟ, ასევე ლიგანდ-დამოკიდებული არხების დეტალური შესწავლა პოტენციალის საფუძველზე ტექნიკის შექმნას უკავშირდება, თითოეული არხის ღერძის ინდივიდუალური რეგისტრირების შესაძლებლობის გამო. პის-გოქსინური, იმუნოლოგიური და რადიოიზოტოპური მეთოდების წინსვლასთან ერთად გაიზარდა სპეციფიკური ტრანსმიტერების, მათთან ასოცირებული ფერმენტებისა და რეცეპტორების ლოკალიზაციის განსაზღვრის შესაძლებლობა. ცნს-ის რეცეპტორების კვლევაში მოლეკულურმა კლონირებამ გადამწყვეტი როლი შეასრულა. ეს ტექნიკა რეცეპტორებისა და მათთან ასოცირებული არხების დეტალური მოლეკულური სტრუქტურის დადგენაში გვეხმარება. და ბოლოს, სპეციფიკური რეცეპტორების ან ფერმენტების გენების მუტაციის მქონე თევზების („ნოკაუტარები“) თევზები შესწავლა შესაძლოა მნიშვნელოვანი ფაქტორი გახდეს ამ კომპონენტების ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური როლის დადგენაში.

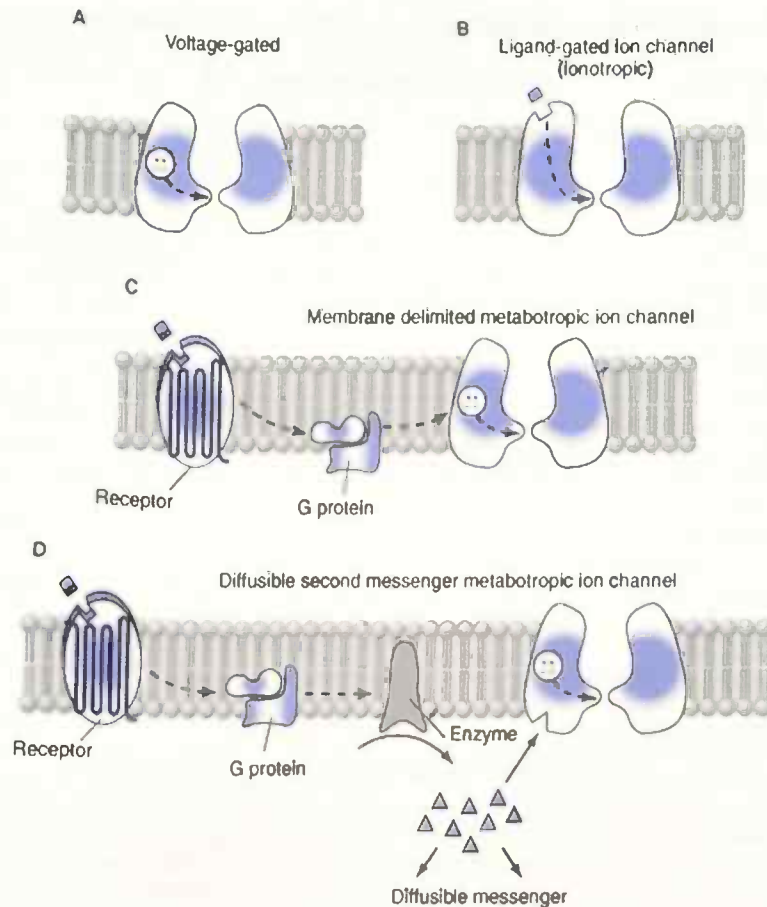
იონური არხები და ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორები

არხების ფუნქციონირების (გახსნა, დახურვა) მექანიზმის მიხედვით ნერვული უჯრედების მემბრანებზე არხების ორ ძირითად გიპს ვხვდებით – ვოლტაჟ-დამოკიდებულ და ლიგანდ-დამოკიდებული არხებს (იხ. სურ. 21-1 A და B). ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხები მემბრანული პოტენციალის ცვლილებაზე რეაგირებენ. მე-14 თავში აღწერილი გულის ვოლტაჟ-დამოკიდებული ნაგრიუმის არხები პირველი გიპის არხების მაგალითის წარმოადგენს. ნერვულ სისტემაში ამ გიპის არხები ნეირო-

ნის საწყის სეგმენტსა და აქსონზე კონცენტრირებული და უჯრედის სხეულიდან ნერვულ გერმინალზე სიგნალის გადაცემის სწრაფ მოქმედების პოტენციალზე არიან პასუხისმგებელნი. უჯრედის სხეულში, ლენგრიტებსა და უჯრედის საწყის სეგმენტებში მრავლადაა წარმოდგენილი სხვადასხვა გიპის კალციუმისა და კალიუმის ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხები, რომლებიც ნელა მოქმედებენ და ნეირონის განმუხტვის სისძირის მოდულირებას ემსახურებიან. მაგ., კალიუმის არხების ზოგიერთი გიპი, რომლებიც უჯრედის დეპოლარიზაციის შედეგად იხსნება, ანელებენ შემდგომ დეპოლარიზაციას და აბრკოლებენ მომდევნო მოქმედების პოტენციალთან დაკავშირებულ განმუხტვას.

ლიგანდ-დამოკიდებული არხები, რომლებსაც იონოტროპულ რეცეპტორებსაც უწოდებენ, მხოლოდ ნეიროტრანსმიტერთან შეკავშირების შემდეგ იხსნიან. რეცეპტორი სუბერთეულებისგან შედგება, ხოლო თავად არხი კი რეცეპტორული კომპლექსის ინტეგრალურ კომპონენტს წარმოადგენს (იხ. სურათი 22-6 და 27-1). ეს არხები თითქმის არ რეაგირებენ მემბრანის პოტენციალის ცვლილებაზე. ლიგანდ-დამოკიდებული არხების გააქტივება მათი მესიერ გახსნას განაპირობებს (რამდენიმე მილისეკუნდიდან ათეულ მილისეკუნდამდე). ლიგანდ-დამოკიდებული არხები ცნს-ის იერარქული გზებისათვის დაბაახათიბებულ სწრაფ სინაფსურ გადაცემაზე არიან პასუხისმგებელნი (იხ. ქვემოთ).

ამჟამად, უკვე ცხადია, რომ გრადიციულად დამკვიდრებული აზრი ვოლტაჟ-დამოკიდებული და ლიგანდ-დამოკიდებული არხების განცალკევებულად არსებობის შესახებ, გარკვეულ მოდიფიკაციას საჭიროებს. როგორც მე-2 თავშია განხილული, ნეიროტრანსმიტერების სრული უმრავლესობა იონოტროპული რეცეპტორების გარდა, G ცილასთან შეკავშირებულ რეცეპტორებსაც (ანუ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებს) უკავშირდება. მეტაბოტროპული რეცეპტორები G ცილის მეშვეობით ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხების მოდულირების ახორციელებენ. ეს ურთიერთქმედება შესაძლოა მემბრანაში მიმდინარეობდეს, რასაც მემბრანასთან დელიმიტირებული გზა ეწოდება (იხ. სურათი 21-1). ამ შემთხვევაში G ცილა (უბსირესად მისი ქუ სუბერთეული) უშუალოდ ურთიერთქმედებს ვოლტაჟ-დამოკიდებულ იონურ არხთან. როგორც წყის, ასეთი ხასიათის სასიგნალო გადაცემის სამიზნეს ორი ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხი – კალციუმისა და კალიუმის არხები წარმოადგენენ. G ცილისა და კალციუმის არხის ურთიერთქმედების შედეგად ითრგუნება



სურათი 21-1

ცნს-ის იონური არხებისა და ნეიროგრანსმიტერების მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების გი პეზი. A. ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხები, რომლებშიც ცილის ვოლტაჟ-მგრძნობიარე კომპონენტი არხის კარიბჭის ფუნქციის მაკონტროლებელია (წყვეტილი ისარი). B. ლიგანდ-დამოკიდებული არხი, რომელშიც ნეიროგრანსმიტერისა და იონოტროპული არხის შეკავშირება აკონტროლებს არხის კარიბჭის ფუნქციას (წყვეტილი ისარი). C. G-ცილასთან შეკავშირებული რეცეპტორი (მეტაბოტროპული), რომელიც ნეიროგრანსმიტერთან შეკავშირების შედეგად იწვევს G ცილის გააქტივებას, რომელიც შემდგომ უშუალოდ ურთიერთქმედებს იონურ არხთან. D. გამოსახულია G-ცილასთან შეკავშირებული რეცეპტორი, რომელიც ნეიროგრანსმიტერთან შეკავშირების შედეგად იწვევს G ცილის გააქტივებას, რომელიც თავის მხრივ ააქტივებს ფერმენტს. გააქტივებული ფერმენტი დიფუზირებადი მეორადი სასიგნალო სისტემის წარმოქმნას განაპირობებს, მაგ., cAMP-ის, რომელიც შემდგომში იონურ არხთან ურთიერთქმედებს.

არხის ფუნქცია. მოქმედების ეს მექანიზმია პასუხისმგებელი პრესინაუსური მეტაბოტროპული რეცეპტორების გააქტივებით განპირობებულ პრესინაუსური ინჰიბირების პროცესზე. ამის საპირისპიროდ, რეცეპტორების პოსტსინაუსური ლოკალიზაციის შემთხვევაში აღვლინა აქვს კალიუმის არხების გააქტივება (გახსნას). რაც ნელ პოსტსინაუსური ინჰიბირებას განაპირობებს. მეტაბოტროპულ რეცეპტორებს ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხების მოდულაციის უნარიც გააჩნიათ, თუმცა ამ ეფექტს არაპირდაპირი მოქმედება უღვევს საფუძვლად, კერძოდ კი დიფუზირებადი მეორადი მესენჯერების წარმოქმნა (იხ. სურათი 21-1 D). ამ სახის მოქმედების კლასიკურ მაგალითია β ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია, რის შედეგადაც აღენი-

ლილ ციკლაზის გააქტივებასა და cAMP-ის წარმოქმნას აქვს აღვლილი (იხ. თავი 2). მემბრანა-დელიმიტირებული პროცესები მხოლოდ მემბრანის მიკროდომენების დონეზე მიმდინარეობენ. ხოლო მეორადი მესენჯერებით განპირობებული ეფექტები კი გარკვეულ მანძილზე ვლინდება. და ბოლოს, იონოტროპული რეცეპტორების ხანმოკლე ეფექტისაგან განსხვავებით, მეტაბოტროპული რეცეპტორების გააქტივებით განპირობებული ეფექტები რამდენიმე წამიდან რამდენიმე წუთამდე გრძელდება, რაც რეცეპტორულ გადაცემაში G ცილის თანამონაწილეობის მნიშვნელოვანი დამსახურებაა. ცნს-ის დიფუზურ ნეირონულ სისტემაში მეტაბოტროპული რეცეპტორები ჭარბად არიან წარმოდგენილი.

ცხრილი 21-1. ზოგიერთი გოქსინი, რომელიც იონური არხების შესწავლისათვის გამოიყენება

არხების ტიპი	გოქსინის მოქმედების მექანიზმი	წარმო
ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხები		
ნატრიუმის არხები		
ტეტროდოტოქსინი (TTX)	გარედან აბლოკირებს არხს	მბერავი თევზი (Puffer fish)
ბატრაქოტოქსინი (BTX)	ანელებს ინაქტივაციის პროცესს, ცელის აქტივაციის პირობებს	კოლუმბიური ბაყაყი
კალიუმის არხები		
აბამინი	აბლოკირებს „მცირე ზომის Ca-აქტივირებულ“ K-ის არხებს	ფუტკარი
ქარიბდოტოქსინი	აბლოკირებს „დიდი ზომის Ca-აქტივირებულ“ K-ის არხებს	მორიელი
კალციუმის არხები		
თმევა კონოტოქსინი (თ-CTX-GVIA)	აბლოკირებს N-ტიპის არხებს	წყნარი ოკეანის კონუსისებრი გველი
აგატოქსინი (თ-AGA-IVA) ლიზანდ-დამოკიდებული არხები	აბლოკირებს P-ტიპის არხებს	ობობა
ნიმფრონი-მოდულირებადი		
α-ბუტაგოტოქსინი	შეუქმევალი ანტაგონისტი	წყლის გველი
GABA _A რეცეპტორი პიროტოქსინი	აბლოკირებს არხს	სამხრეთ წყნარი ოკეანის მცენარე
გლუტამინის რეცეპტორი		
სტრიქნინი	კონკურენტული ანტაგონისტი	ინდური მცენარე
AMPA რეცეპტორი		
ფლანდოტოქსინი	აბლოკირებს არხს	ბზიკი

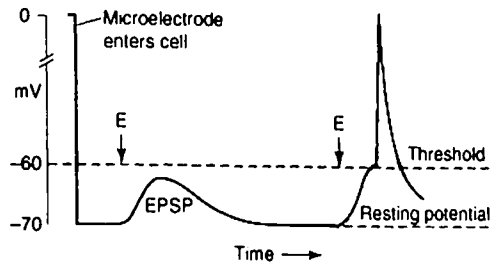
სინაფსი და სინაფსური პოტენციალი

უმრავლეს შემთხვევაში, ცნს-ის ნეირონებს შორის კომუნიკაცია ქიმიური სინაფსების მეშვეობით მიმდინარეობს. (ნეირონებს შორის იშვიათად ეხვებით ელექტრულ ურთიერთკავშირს. ელექტრული შეწყვილება შესაძლოა გარკვეულ როლს ასრულებდეს ნეირონული განშტოების სინქრონიზაციაში, თუმცა ნაკლებად საგარაუდოა, რომ ელექტრული სინაფსები წამლების მოქმედების მნიშვნელოვან ადგილს წარმოადგენდნენ). სინაფსური გადაცემის საფეხურები შესაძლოა შემდეგი სახით შეჯამდეს:

პრესინაფსური ბოჭკოების ბიოელექტრული აგზნება ნერვული გერმინალის ვოლტაჟ-დამოკიდებულ კალციუმის არხებს ააქტივებს (იხ. სურათი 6-3). ნეიროტრანსმისიერის გამონთავისუფლებაზე პასუხისმგებელი კალციუმის არხები რეგულირებული არიან მეთიოტომეტიკ თავეში აღწერილი კალციუმის არხების მახლოკირებელი საშუალებებისა (ვერაპამილი, და ა.შ.), თუმცა მათი დათრგუნვა შესაძლებელია ზღვის ზოგიერთი გოქსინებითა და ლითონთა იონებით (იხ. ცხრილი 12-4 და 21-1). კალციუმის იონები ნეირონის დაბოლოებისკენ გადაადგილდებიან, ხოლო კალციუმის მაღალი კონცენტრაცია კი სინაფსური ვეზიკულებისა და პრესინაფსური მემბრანის შერწყმას განა-

პირობებს. ვეზიკულებიდან გამონთავისუფლებული ნეიროტრანსმისიერი სინაფსურ ნაპრალში იღვრება და პოსტსინაფსური მემბრანის რეცეპტორებისაკენ დიფუნდირებს. ნეიროტრანსმისიერისა და მისი მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორის ურთიერთქმედების შედეგად პოსტსინაფსური უჯრედების მემბრანების იონური განვლადობის ხანმოკლე შეცვლას აქვს ადგილი. დროის მონაკვეთი სინაფსური ბიოელექტრული პოტენციალის გენერაციიდან პოსტსინაფსური რეაქციის განვითარებამდე დაახლოებით 0.5 მილსეკუნდის გოლია. პასუხის დაფიქსირების ძირითად მშვენიერ ნეიროტრანსმისიერის გამონთავისუფლების პროცესი, კერძოდ კი კალციუმის არხების გახსნისათვის საჭირო დრო გვევლინება.

ცნს-ის სინაფსური პოტენციალების სისტემური ანალიზის მცდელობა პირველად ეკლესის (*Eccles*) მიერ განხორციელდა 1950-იან წლებში. იგი აწარმოებდა სპინალური მოტორ ნეირონების უჯრედშიდა აქტივობის რეგისტრაციას. მიკროელექტროდის უჯრედში შესვლისას ადგილი აქვს ელექტრული პოტენციალის სწრაფ, გიჟიერ ცვლილებას, დაახლოებით -70 mV-ის ფარგლებში (იხ. სურათი 21-2), რაც ნეირონის მემბრანის მოსვენებითი პოტენციალს წარმოადგენს. მოტონეიონ ვეზიკი ორი ძირითადი გზა ახდენს გეგაგალებას – ამგზნები და შემაკავებელი.



სურათი 21-2

ამგზნების სინაფსური პოტენციალები და სპაიკის წარმოქმნა. სურათზე ნაჩვენებია პოსტსინაფსური უკრელში ელექტრონის შესვლისა და -70 mV-ის გოლი მოსვენების შემზრანული პოტენციალის რეგისტრირების პროცესი. ამგზნების გზის სტიმულაციის შედეგად (E) გარდამავალ დეპოლარიზაციას აქვს დეგოლი. სტიმულის გაძლიერების შედეგად (მეორე E) იზრდება დეპოლარიზაციის ზომა და იგი სპაიკის წარმოქმნის ზღვრულს აღწევს.

ამგზნების გზის სტიმულირებისას ამგზნებადი პოსტსინაფსური პოტენციალი (EPSP) რეგისტრირდება. იგი ამგზნების ნეიროტრანსმიტერებისა და იონოტროპული რეცეპტორების ურთიერთქმედების შედეგად გენერირდება და ნაგრიუმისა და კალიუმის იონების შემზრანული განვლადობის გაზრდის განაპირობებს. გამკარ გზებზე მოქმედი სტიმულის იტგენსიუბისა და, შესაბამისად, გააქტივებული პრესინაფსური სეირონების რაოლენობის ცვლილებისად ადგილი აქვს დეპოლარიზაციის ხარისხის თანდათანობით შეცვლას. გარკვეული რაოლენობის ამგზნების ბოჭკოების გააქტივების შედეგად წარმოქმნილი EPSP იწვევს პოსტსინაფსური უკრელის ზღვრულამდე დეპოლარიზებას, რასაც თან სდევს მოქმედების პოტენციალის გენერირება „ან სულ, ან არაფრის“ კანონის მიხედვით.

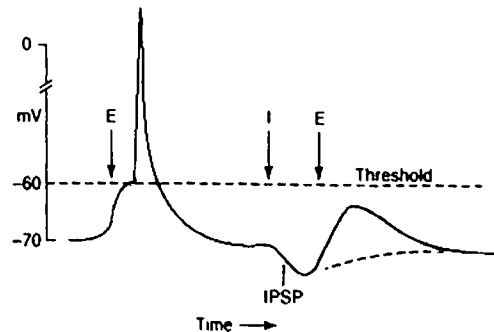
მაისინაბირებული გზების გააქტივება იწვევს პოსტსინაფსური მეზმრანის პიპერპოლარიზაციას, რის შედეგადაც ადგილი აქვს Cl^- -ის არხების სელექციურ გახსნასა და მაისინაბირებული პოსტსინაფსური პოტენციალის წარმოქმნას (IPSP) (სხ. სურათი 21-3). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მეზმრანის მოსვენებით პოტენციალითან (~ -65 mV) შედარებით, Cl^- -ის წონასწორული პოტენციალი მხოლოდ მცირედ არის უარყოფითი, ამიტომ პიპერპოლარიზაცია უმნიშვნელოა და შესაბამისად, შემოკლებულ როლსაც ნიკლებად ასრულებს. Cl^- -ის არხების გახსნის გამო, IPSP-ის პერიოდში ნეირონი „უიწვდის“ ხდება, რის გამოც მეზმრანული პოტენციალის ცვლილების მიღწევა რთულდება. შენგირების ეს ეფექტი აქვეითებს მეზმრანულ პოტენციალის ამგზნების პოსტსინაფსური პოტენციალის (EPSP) პერიოდში, რის შედეგადაც მოსვენებულ მდგომარეობაში მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნილი EPSP ექლარ ახერხებს მოქმედების პოტენციალის აღძვრას IPSP-ის პერიოდში (სხ. სურათი 21-3). ინჰიბიციის მეორე სახეს პრესინაფსური ინჰიბიციაც ეწოდება. აგზნების შეკავების ეს გიპი თაოლამრეულად ზერვის გვისში, შემოვლი სენსორული ნეირონებისთვის იქნა აღწერილი, რომელთა ამგზნების სინაფსების გერმინალები აქსონო-აქსონურ სინაფსებს ქმნიან (აღწერილია მოგვიანებით). გააქტივების შემდეგ, სენსორული ბოჭკოების დაბოლოებების მიერ აქსონო-აქსონურ სინაფსებში გამონთავისუფლებული ნეიროტრანსმიტერის რაოლენობა მცირდება. საინტერესოა, რომ პრესინაფსური ინჰიბიტორული რეცეპტორები თავის გვისის თითქმის ყველა პრესინაფსურ გერმინალზეა წარმოდგენილი, მიუხედავად იმისა, რომ აქსონ-აქსონური სინაფსები მხოლოდ ზერვის გვისშია წარმოდგენილი. თავის გვისში ნეიროტრანსმიტერი ჟონაგს მეზობელი სინაფსებისკენ და პრესინაფსური რეცეპტორების გააქტივებასაც იწვევს.

ნაშლები მოქმედების ლოკალიზაცია

ცნს-ზე მოქმედი ნებისმიერი წამალი თავის ეფექტს სინაფსური გადაცემის ქსოური მოდოფიკაციის გზით იწვევს. სურათზე 21-4 წარმოდგენილია წამლების შემოქმედების ზოგადი საფეხური. წამლების გრანსმიტერ-დამოკიდებული მოქმედება პაროზიტად შეიძლება პრე- და პოსტსინაფსურ კატეგორიებად დაიყოს.

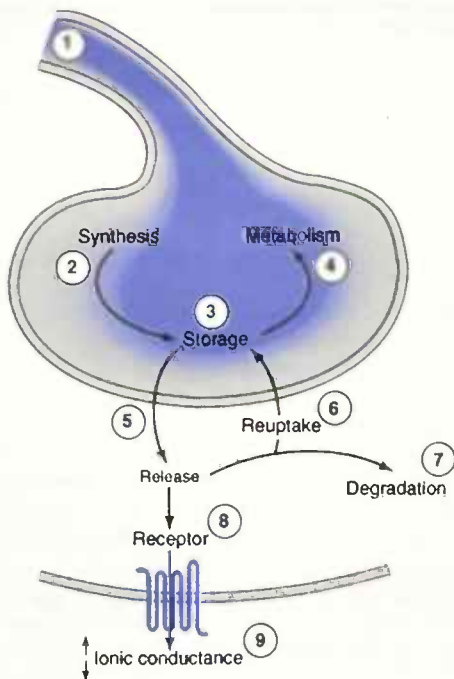
სამკერნალო საშუალებები, რომლებიც მოქმედებენ ნეიროტრანსმიტერების სინთეზზე, შენახვაზე, მეტაბოლიზმსა და გამონთავისუფლებაზე, პრესინაფსურად მოქმედი მედიკამენტების კატეგორიას მიეკუთვნებიან. სინაფსური გადაცემის დაორგნევა შეიძლება გრანსმიტერის სინთეზის, ან მისი დეპონირების შემცირების გზით. მაგ., რებრეპისი მოქმედებს მონოამინურ უკრელშია მარაგზე და იწვევს სინაფსების გამოფიგვას. ნერვულ გერმინალში ნეირომედიატორის კატაბოლიზმის დაორგნევა იწვევს მისი კონსენტრაციისა და ერთი იმპულსის განმავლობაში გამონთავისუფლებული რაოლენობის გაზრდას. წამლები ზეგავლენას ახდენენ მედიატორის გამონთავისუფლების პროცესზეც. მაგ., სტიმულატორი ამფეტამინი აღრენერგული სინაფსებიდან კატეკოლამინების გამონთავისუფლების ინდექსორია (სხ. თავი 6 და 32). კაპსაიცინი სენსორული ნეირონებიდან პეპტიდური სუბსტანცია P-ს გამონთავისუფლებას იწვევს. ხოლო გეგანუსის გოქსინი კი თრგუნავს გრანსმიტერების გამონთავისუფლებას. სინაფსურ ნაპრალში გრანსმიტერის გამონთავისუფლების შემდეგ მისი მოქმედების წყდება. რაც ან უკუმიგაციების, ან მისი დეგრადაციის გზით ხორციელდება. სინაფსურ გერმინალში ან შემოფარგვლელ გლიაში მოქმედების მრავალი ნეიროტრანსმიტერის უკუმიგაციების მექანიზმი. მაგ., კოკაინი თრგუნავს აღრენერგულ სინაფსებში გამონთავისუფლებული კატეკოლამინების უკუმიგაციების პროცესს, რის შედეგადაც იწვევს ამინების მოქმედების პოტენცირებას. მისაგან განსხვავებით, აცეტილქოლისინის ინჰიბიტორიაში არ მონაწილეობენ უკუმიგაციების მექანიზმები და აცეტილქოლისინის მოქმედების შემწევა ფერმენტული დეგრადაციის შედეგია. ანგეიქოლისინსიორიზული საშუალებები თგუნავენ აცეტილქოლისინის ფერმენტული დეგრადაციის პროცესს და შესაბამისად ახანგრძლივებენ მის მოქმედებას. ჯერ-ჯერობით არ არის აღმოჩენილი ცნს-ის მეზმრანული მოქმედების დამსარულებელი არც ერთი უკუმიგაციების მექანიზმი, აგრეთვე არც მათი ფერმენტული საეციუოკერი დეგრადაცია.

პოსტსინაფსურ რევიონში წამლების შემოქმედების უმთავრეს ადგილს გრანსმიტერის მიმართ მგრძნობიარე რე-



სურათი 21-3

ამგზნების და შემოკლებული სინაფსების ურთიერთქმედება. მარცხნივ, ამგზნებ გზაზე მეზმრანული სტიმულის მოქმედების შედეგად მოქმედების პოტენციალი წარმოიშობა. მარჯვნივ, მაისინაბირებული გზის გააქტივების შემდეგ იგივე სახის სტიმული იწვევს მაისინაბირებული პოსტსინაფსური პოტენციალის (IPSP) აღძვრას, რაც ხელს უშლის ამგზნების პოტენციალის მიერ ზღვრულის მიღწევას.



სურათი 21-4

წამლების შესაძლო მოქმედების ლოკალიზაციები. სინაფსურ გადაცემაში წამლების ჩართვის ადგილების სქემატური გამოსახულება. (1) პრესინაფსური ბოჭკოს მოქმედების პოტენციალი; (2) გრანსმიტერის სინთეზი; (3) დეპონირება; (4) მეტაბოლიზმი; (5) გამონთავისუფლება; (6) რეკეპტორები; (7) დეგრადაცია; (8) გრანსმიტერის მიმართ მგრძნობიარე რეკეპტორი; (9) იონური გამავლობის რეკეპტორ-დამოკიდებული გაზრდა ან შემცირება.

ცეპტორი წარმოადგენს. წამალი შესაძლოა მოქმედებდეს, როგორც ნეიროგრანსმიტერის აგონისტი, მაგ, ოპიოიდები, რომლებიც ენკეფალინების მსგავსად მოქმედებენ, ან როგორც რეკეპტორის ფუნქციის ბლოკატორი. ცნს-ზე მოქმედი საშუალებების უმრავლესობა რეკეპტორების ანტაგონისტია, მაგ, სტრიატინი იწვევს ინჰიბიტორული გრანსმიტერის, გლიცინის მიმართ მგრძნობიარე რეკეპტორების ბლოკადას, რაც საფუძვლად უდევს სტრიატინით განპირობებულ კრუნჩხვას. ეს ეფექტი ნათელი მაგალითია იმისა, თუ ინჰიბიტორული პროცესის დათრგუნვა როგორ განაპირობებს აგზნებას. წამლები შესაძლოა იონოტროპული რეკეპტორების იონურ არხებზე მოქმედებდნენ. მაგ, ბარბიტურის მქაფას ნაწარმებს პრაქტიკულად აგზნების იონოტროპული რეკეპტორის იონური არხში შესვლისა და მათი დათრგუნვის უნარი გააჩნიათ. მეტაბოტროპული რეკეპტორის შემთხვევაში, წამლებს შესწევთ რეკეპტორის აგზნების შედეგად უკრძალვით ინიცირებული პროცესის ნებისმიერ საფეხურზე მოქმედების უნარი. ამის საუკეთესო მაგალითია მედიკალური პრაქტიკის მოდელირება, რომლებიც ნეიროგრანსმიტერზე საპასუხო რეაქციის მოდიფიცირებას მორბადი სასიგნალო სისტემის, cAMP-ის, მეშვეობით ახდენენ. მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მეთილქსანტინები თრგუნავენ cAMP-ის მეტაბოლიზმს, რაც cAMP-ის დონის გაზრდასა და მისი მოქმედების გაზანგძრვას განაპირობებს.

ცნს-ზე მოქმედი საშუალებების სელექციურობა ამ ფაქტს ეფუძნება, რომ ცნს-ის ნეირონების სხვადასხვა ჯგუფები განსხვავებულ ნეიროგრანსმიტერებს მოიხმარენ, ხშირად კი ეს გრანსმიტერები ცნს-ის სრულიად განსხვავებული ფუნქციის შემსრულებელ ნეირონულ სისტემებში სეგრეგირდებიან. ამ სეგრეგაციის გარეშე შეუძლებელი იქნებოდა ცნს-ის ფუნქციების სელექციური მოდიფიცირება, ამიტომ პრეპარატის მხოლოდ ერთ ნეიროგრანსმიტერულ სისტემაზე ზემოქმედების პირობებშიც კი ასეთი სეგრეგაციის აღმოჩენამ ნეიროპეცნიერებს დიდი პერსპექტივა გაუხსნა ცნს-ის ნორმალური ფუნქციისა და პათოლოგიური პროცესების მკურნალობის ფარმაკოლოგიური ანალიზის თვალსაზრისით.

ცენტრალური ნეიროგრანსმიტერების ილენტიფიკაცია

ცენტრალური მოქმედების პრეპარატების სელექციურობა ეფუძნება იმ ფაქტს, რომ ცნს-ში, ნერვული გადაცემის სხვადასხვა გზაში იმპულსის გრანსმისია სხვადასხვა გრანსმიტერის მეშვეობით ხორციელდება, ამიტომ ნეიროფარმაკოლოგების უპირველესი მიზანს ცნს-ის გზებში გრანსმიტერის ილენტიფიცირება წარმოადგენს. პერიფერიულ სინაფსებთან შედარებით, ცენტრალურ სინაფსებში გაცილებით უფრო ძნელია ქიმიური ნაერთის გრანსმიტერული ფუნქციის დადგენა. გრანსმიტერის ილენტიფიკაციისათვის შემდეგი კრიტერიუმებია მოწოდებული.

ლოკალიზაცია

შესწავლილი გზების პრესინაფსურ გერმინალში სავარაუდო გრანსმიტერის ლოკალიზაციის ადგილის განსაზღვრა მოიცავს ნეიროგრანსმიტერის რეგიონული კონცენტრაციის ბიოქიმიურ ანალიზს; ხოლო ფერმენტებისა და პეპტიდებისათვის კი იმუნოციტოქიმიური კვლევის მეთოდების გამოყენებას.

გამონთავისუფლება

ნეიროგრანსმიტერის გამონთავისუფლების ადგილის ილენტიფიცირების მიზნით, ზოგჯერ უკრძალვარე სითხის შვერვების გექსიკას მიმართავენ (*in vivo*). გარდა ამისა, გამონთავისუფლებული ნივთიერებების განსაზღვრა შესაძლოა მოხერხდეს გვინის ქსოვილის ანათლების *in vitro* ელექტროლი ან ქიმიური სტიმულირებით. სინაფსურ გადაცემასთან დაკავშირებული გამონთავისუფლებული ნივთიერების განსაზღვრისათვის აუცილებელია გამონთავისუფლების პროცესის კალციუმის იონთან დამოკიდებულების დადგენა (დაკავშირებულია თუ არა იგი კალციუმის იონებთან).

სინაფსური მიმიკრია

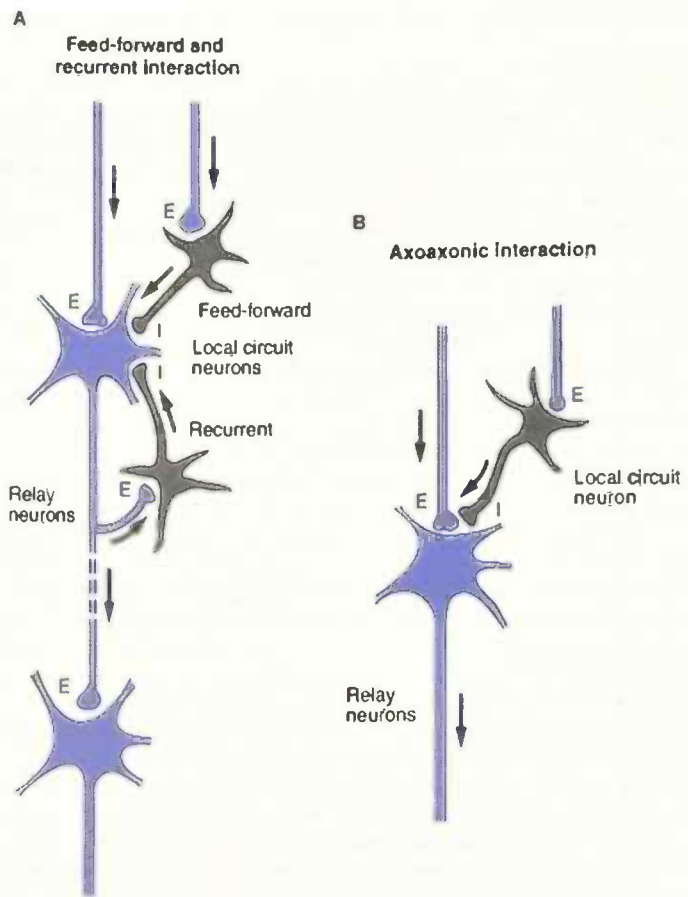
საბოლოოდ, სავარაუდო ნივთიერებამ ნერვის სტიმულირების შედეგად გამონთავისუფლებული გრანსმიტერის მოქმედების მსგავსი საპასუხო რეაქცია უნდა გამოიწვიოს. უფრო მეტიც, სელექციურმა ანტაგონისტმა უნდა დათრგუნოს ეს საპასუხო რეაქცია. მიკროიონტოფორეზი წამლის სასურველ ადგილას შეყვანის საშუალებას იძლევა, ამიტომ ამ მეთოდს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია გრანსმიტერის მოქმედების შესწავლისა და შეფასების საქმეში. ცნს-ის რთული ორგანიზაციის გამო, სინაფსური გადაცემის სპეციფიკური ფარმაკოლოგიური ანტაგონიზმი გრანსმიტერის ილენტიფიცირების მნიშვნელოვან მეთოდს წარმოადგენს.

თავს ბჰინის უკრძალვითი ორგანიზაცია

ცნს-ის უმრავლესი ნეირონული სისტემები შესაძლოა დაიქოს ორ დიდ კატეგორიად: იერარქიულ და არასპეციფიკურ, ანუ დიფუზურ ნეირონულ სისტემებად.

სურათი 21-5

ცნს-ში სიგნალის გამგარი გზები. A. გვიჩვენებს სამ სარელო ნეირონის ნაწილებს (ფერადი) და ორი სახის ინჰიბიტორულ გზას – განმეორებითსა და პირდაპირი კავშირის მქონეს. ინჰიბიტორული ნეირონები ნაცრისფერადაა ნაჩვენები. B. გვიჩვენებს პრესინაფსურ ინჰიბიციამე პასუხისმგებელ გზას, რომელშიც ინჰიბიტორული ნეირონის აქსონი (ნაცრისფერი) ქმნის სინაფსურ კავშირს ამგზნები ნეირონის (ფერადი) აქსონურ ტერმინალთან.



იერარქიული სისტემები

იერარქულ სისტემა მოიცავს ყველა იმ გზას, რომელიც სენსორული შეგრძნებებისა და მოგორულ კონტროლშია ჩართული. იერარქულ სისტემაში შემავალი გზები კარგად შემოსაზღვრულია და დიდი ზომის მიმდინიო შემოვარსული ბოჭკოებისგან შედგება, რომლებიც მოქმედების პოტენციალს 50 მ/წმ-ში მეტი სიჩქარით ატარებენ. ზოგადად, ისეორმაცია ფაზურ ხასიათის ატარებს და მოქმედების პოტენციალების „ამოფრქვევების“ სახით მიმდინარეობს. იგი ინტეგრაციის გზით თანმიმდევრულად გადაამუშავდება ქერქისაკენ მიმავალი გზების ბირთვებში. ამ კავშირის ჯაჭვის რომელიმე რვოლის დაზიანება მთელი სისტემის ფუნქციის დარღვევას იწვევს. ბირთვებსა და ქერქში ორი სახის უჯრედებია წარმოდგენილი: სარელო ანუ პროექციული ნეირონები და ადგილობრივ წრეში შემავალი ნეირონები (იხ. სურათი 21-5A). პროექციული ნეირონებით შექმნილი ურთიერთდამაკავშირებელი გზები სიგნალის გრძელ დისტანციაზე გატარებას უზრუნველყოფენ. უჯრედების სხეულები შედარებით დიდი ზომისაა, ხოლო მათი აქსონები კი ნეირონის მახლობელ სივრცეში კოლაგურულ განშტოებებს წარმოქმნიან. ამ ამგზნები ნეირონების გეგავლენა სინაფსებზე იონოგრაოკული რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება და ძალზედ ხანმოკლეა. უმრავლეს შემთხვევაში ამ ნეირონებიდან გამონთაყისუფლებულ ამგზნებ ნეიროგრანს-მიტერს გლუტამატი წარმოადგენს. პროექციულ ნეირონებთან შედარებით, ლოკალური წრის ნეირონები უფრო მცირე ზომისაა და მათი აქსონები საკუთრივ უჯრედის სხეულის მახლობელ სივრცეში ბოლოვდება. ამ ნეირონების უმრავლესობა შე-

მაკავებელი ხასიათისაა და მათი სტიმულაციის შედეგად ბამბი ან გლიცინი თავისუფლდება. უფრო ხშირად ისინი სინაფსებით უკავშირდებიან უჯრედის სხეულს, თუმცა შესაძლებელია, რომ მათ სინაფსური კავშირები პროექციული ნეირონების დენტრიტებთან, ან უშუალოდ ერთმანეთთანაც წარმოქმნან. ამ ნეირონებისათვის ორი გიპის გზაა დამახასიათებელი: განმეორებითი უკუკავშირის და პირდაპირი კავშირის (იხ. სურათი 21-5A). ზურგის გვინის ლოკალურ წრეში შემავალი ნეირონების განსაკუთრებული ჯგუფი სენსორული აქსონების დაბოლოებებზე ქმნის აქსონ-აქსონურ სინაფსებს (იხ. სურათი 21-5B). ზოგიერთი სენსორული გადაცემი გზის (მაგ, ყნოსვის ბოლქვი და ბაღურა) ლოკალური წრის ნეირონებს შესაძლოა არც კი გააჩნდეთ აქსონები. რის გამოც ნეიროგრანსმიტერი უშუალოდ დენდრიტული დაბოლოებიდან, თანდათანობით, მოქმედების პოტენციალის გარეშეც თავისუფლდება.

იერარქული სისტემების სინაფსური კავშირების მრავალფეროვნების და მიუხედავად, მათში იმპულსის გატარებაში გრანსმიტერების მხოლოდ ლიმიტირებული რაოდენობა იღებს მონაწილეობას. ამიტომ ამ სისტემაზე მოქმედი ნებისმიერი ფარმაკოლოგიური მანიპულაცია მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენს მთელი ცნს-ის აგზნებადობაზე. მაგ, პიკროტოქსინით GABA_A რეცეპტორების სელექციური ბლოკადა იწვევს გენერალურ კრუნჩხვას. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ პიკროტოქსინი GABA_A-ს სპეციფიკური ინჰიბიტორია, მისი ფუნქციური ეფექტები საკმაოდ არასპეციფიკურია. რაც თავის გვინის სინაფსებზე თვითონ GABA-ს მაინჰიბიტორული გეგავლენის ფართო გავრცელებით არის განპირობებული.

არასპეციფიკური, ანუ ლიფუზური, ნეირონული სისტემები

სისტემა, რომელიც რომელიმე მონაბამის (მაგ., ნორეპინეფრინის, დოფამინის, ან 5-ჰიდროქსიტრეფამინის - სეროტონინის) შეიცავს, არასპეციფიკურ ნეირონულ სისტემად გვევლინება. ამ კატეგორიას ეკუთვნის აგრეთვე რეგიკულური ფორმაციდან გამომავალი ზოგიერთი ვზა და ის გზებიც, რომლებშიც სიგნალის გადაცემა პეპტიდების მეშვეობით ხორციელდება. ლიფუზურ ნეირონულ და იერარქულ სისტემებს შორის უზენაესი გზის სხვაობაა, რის საღმოსტრაციო მაგალითსაც ნორადრენერგული სისტემა წარმოადგენს.

ნორადრენერგული უჯრედების სხეულებს ეხედებით ცენტრალური რუხი ნივთიერების კაუდალურ ნაწილში (*caudal pontine*) ლოკალიზებულ უჯრედიან კომპლექტურ ჯგუფში, რომელსაც ლერჯი ლაქა (*locus ceruleus*) ეწოდება. უჯრედიან ამ გროვაში ნეირონების რაოდენობა მცირეა, საშუალოდ, ვირთავგვას თავის გეინის თითოეული მხარე შეიცავს დაახლოებით 1500-ს.

აღნიშნული აქსონები ძალიან თხელია და მიელისის გარეშის გარეშე, ამიტომ მათში სიგნალის გატარება ძალიან ნელაა, დაბალი სიჩქარით (დაახლოებით 0.5 მ/წმ) მიმდინარეობს. აქსონები მრავალჯერ იტოვებიან და განშტოვებიდან სივრცეში სხვადასხვაგვარად ორთქტირებულ გოგებს ქმნიან. ცნს-ის უუნქიურად განსხვავებული ნაწილი შესაძლოა ერთი და იგივე ნეირონის განშტოებით იყოს ისერვირებული, ნეოკორგე ქსში ეს ბოჭკოები განტენციურად არიან ორგანიზებული, რის გამოც მონოსინაფსურ გემოქმედებას ახდენენ ქერქის ვრცელ უბნებზე. ქერქისა და იერარქულ სისტემის ბირთვების ნორადრენერგული ინერეცია ლიფუზური ხასიათისაა და მათზე ამ რეგონის ბოჭკოების გოგალური რაოდენობის ძალზე მცირე პროცენტული წილი მოდის. გარდა ამისა, აქსონების გედაპირზე ეხედებით გაფართოებებს, ე.წ. ვარიკოებს, რომლებიც დიდი რაოდენობით შეიცავენ ვეზიკულებს, რაც შემთხვევებში აღნიშნული ვარიკოციტები სინაფსურ კონტაქტებს არ ქმნიან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ნორეპინეფრინი ლიფუზურად თავისუფლება (გლუვი კენთების ნორადრენერგული ავტონომური ინერეცია) მსგავსად. ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ამ სისტემების უჯრედული სამომხმადებელი რეცეპტორების ლოკალიზაციაა, და არა ნეირომედიატორის გამონთავისუფლების ადგილი. და ბოლოს, ლიფუზურ ნეირონულ სისტემებში მონაწილე ნეიროტრანსმიტერების უმრავლესობა, მათ შორის ნორეპინეფრინიც, საკვარადოდ, მხოლოდ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებზე გემოქმედებენ და შესაბამისად, ხანგრძლივი სინაფსური უფექტების ისიციატორებად გვევლინებიან. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლოა ითქვას, რომ მონაბამისური სისტემები არ გადასცემენ გომოგრაფიულად სპეციფიკურ ინფორმაციას. განხილულიდან გამომდინარე, გაკვირვებას აღარ იწვევს ის ფაქტი, რომ ეს სისტემები ჩართულნი არიან ისეთ გლობალურ უუნქიებში, როგორიცაა ძილ-ღვიძილი, კონცენტრაციის უნარი, შადა და ემოციური მდგომარეობა.

ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერები

თავის გეინიდან გამოყოფილი და შესწავლილია მრავალი მცირე ზომის მოლეკულა; მრავალი ცდისა და დაკვირვების შედეგად კი ლამკიკადა, რომ 21-2 ცხრილში მოცემილი მოლეკულები ცნს-ში ნეიროტრანსმიტერების უუნქიას ასრულებენ. ქვემოთ მოცემულია ამ მოლეკულების მოკლე დახასიათება.

ამინო მჟავები

ამჟამად, უარამაკოლოგებისათვის საინტერესო ამისომჟავები ორ კატეგორიად იყოფა: მჟავური ამისომჟავა გლუტამატი და ნეიგრალური ამისომჟავები – გლიცინი და გეპე. ამ ნეიროთავან ნებისმიერი მაღალი კონცენტრაციითა წარმოლგენილი ცნს-ში, ამასთანავე ისინი ნეირონული აქცივობის უძლიერეს მოლულატორებად გვევლინებიან.

გლუტამატი

გლუტამატი ამგზნები სინაფსური გადაცემის მედიატორია. იგი დიდი რაოდენობითაა (~ 100 mM) წარმოლგენილი ამგზნებ სინაფსურ ვეზიკულებში. სინაფსურ ნაპრალში მისი გამონთავისუფლება Ca^{2+} - დამოკიდებული ეგზოციტოზით ხორციელდება (ის, სურათი 21-6). გამონთავისუფლებული გლუტამატი პოსტ-სინაფსურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს, რის შემდეგაც მემობლად ლოკალიზებულ გლიაში არსებული გლუტამატის საგრანსპორტო სისტემის მიერ ეკემიტირება. გლიაში იგი უერმენტ გლუტამის სინთეზის მიერ გლუტამინად გარდაქმნება. გლიდან გამონთავისუფლებული გლუტამინი ნერვული დაბოლოების მიერ მითგაიება, სადაც იგი უერმენტ გლუტამინაზის მეშვეობით კვლავ გლუტამადად გარდაიქმნება. სინაფსურ ვეზიკულებში გლუტამატის მაღალი კონცენტრაცია გლუტამატის ვეზიკულური გრანსპორტერის (VGLUT) მეშვეობით ვითარდება.

გლუტამატი ამგზნებად მოქმედებს თითქმის ყველა შესწავლულ ნეირონზე. აღგზნება განპირობებულია როგორც იონოტროპული, ასევე მეტაბოტროპული რეცეპტორების გააქცივებით. ეს რეცეპტორები ამჟამად კარგადაა შესწავლილი მოლეკულური კლონირების საფუძველზე. სელექციური აგონისტების – α -ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილსოქსამოლი-4-პროპიონის მჟავის (AMPA), კაინის მჟავისა (KA) და N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) მოქმედების მიხედვით იონოტროპული რეცეპტორები შესაძლოა სამ პირობით ჯგუფად დაიყოს. თითოეული იონოტროპული რეცეპტორი შედგება 4 სუბერთეულისგან. AMPA რეცეპტორები, რომლებიც თითქმის ყველა ნეირონზეა ლოკალიზებული, ოთხი სუბერთეულისგან (GluR1-GluR4) შედგარ პეტროტეგრამერებს წარმოადგენენ. AMPA რეცეპტორების უმრავლესობა შეიცავს GluR2 სუბერთეულს და თავისუფლად აგარებენ Na^{+} -სა და K^{+} იონების (და არა Ca^{2+} იონებს). ისინიბოტოლ ინტერნეირონებზე არსებული ზოგიერთი AMPA რეცეპტორი არ შეიცავს GluR2 სუბერთეულს, ამრიგად ისინი Na^{+} -სა და K^{+} იონებთან ერთად Ca^{2+} -ის იონებისათვისაც განვლადნი არიან.

AMPA რეცეპტორებისგან განსხვავებით, კაინაგური რეცეპტორები არაერთგვაროვნად არიან განაწილებულნი. განსაკუთრებით მაღალია მათი ექსპრესია ჰიპოკამპში, ნაოხეშია და ზურვის გეინში. კაინაგური რეცეპტორები სუბერთეულების (GluR5-GluR7, and KA1 and KA2) სხვადასხვა კომბინაციების შედეგად წარმოიქმნება. თვითონ K1-სა და K2-ს არ გააჩნიათ არხის წარმოქმნის უნარი, თუმცა რეცეპტორში მათი არსებობა ცვლის რეცეპტორის როგორც აფინურობას, ასევე მის კინეტიკას. AMPA რეცეპტორების მსგავსად, კაინაგური რეცეპტორებიც გამტარია Na^{+} და K^{+} -ის იონების მიმართ, ხოლო სუბერთეულების ზოგიერთი კომბინაციის პირობებში კი Ca^{2+} -ის განვლადობის უნარსაც იძენს.

AMPA რეცეპტორების მსგავსად, NMDA რეცეპტორებიც ძალზედ უაროლად გავრცელებული და მათი პრაქტიკულად ცნს-ის ყველა ნეირონზე ეხედებით.

NMDA ყველა რეცეპტორის სრულყოფილ უუნქიონირებას NR1 სუბერთეული არსებობა განსაზღვრავს. არხის შემადგენლობაში შედის აგრეთვე ერთი ან ორი NR2 სუბერთეული

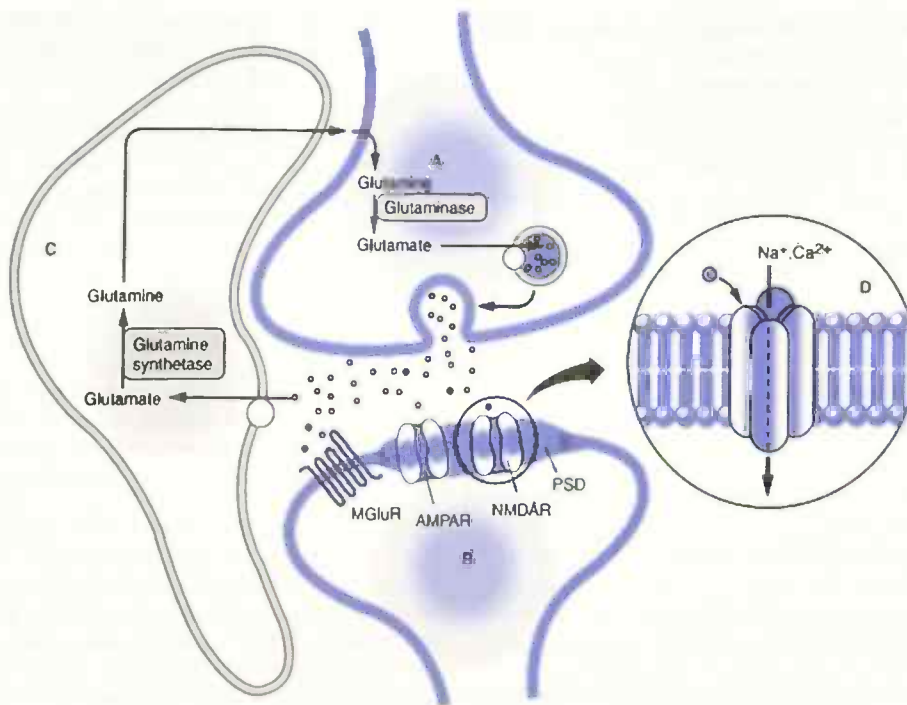
ცხრილი 21-2 ენტერალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცხს-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოუწეციონირე ტრანსმიტერიც [იხ. გეჟსტი])

ტრანსმიტერი	ანატომია	რეცეპტორის ქვეჯგუფები და მათი შესაბამისი ავონისგები	რეცეპტორის ანტაგონისტები	მოქმედების მექანიზმები
აქეტაქოლინი	ყველა ღონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; გრძელი და მოკლე კავშირები	მუსკარინული (M ₁); მუსკარინი	პირენზეპინი, აგროპინი	ამგზნება: $\downarrow K^+$ გამტარობა; $\uparrow IP_3$, DAG
		მუსკარინული (M ₂); მუსკარინი ბიკაქეტაქოლინი	აგროპინი, მეიოქტროპინი	ინჰიბიტორული: $\uparrow K^+$ გამტარობა; $\downarrow cAMP$
	მოტორული ნეირონი რენსოუს უჯრედის სინაფსი	ნიკოტინური; ნიკოტინი	ლიიდრო- β ერითროიდინი, α ბუნგაროტოქსინი	ამგზნება: $\uparrow$ კაითონური გამტარობა
დოფამინი	ყველა ღონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე, ხანმოკლე და გრძელი კავშირები	D ₁	ფენილიამინები	ინჰიბიტორული (?) : $\uparrow cAMP$
		D ₂ ; ბრომოკრითინი	ფენილიამინები, ბუნგაროტოქსინი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): $\downarrow Ca^{2+}$; ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური): $\uparrow K^+$ გამტარობა; $\downarrow cAMP$
GABA - გამა-ამინო-ერბის მჟავა (გამა)	პრე- და პოსტსინაფსურ ინჰიბიტორი მონაწილე სეპტასინაფსური და სინაფსური ინტერნეირონები	გამა; მუსკარინული	ბიკეტულისი, პიკროტოქსინი	ინჰიბიტორული: $\uparrow Cl^-$ გამტარობა
		გამა; ბიკეტულისი	2-OH ბიკეტულისი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): $\downarrow Ca^{2+}$ გამტარობა; ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური): $\uparrow K^+$ გამტარობა
გლუტამატი	ყველა ღონის გამტარი ნეირონი და მოციურთი ინტერნეირონი	N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA); NMDA	2-ამინო-5-ფოსფონოვალერატი, დიჰიდროქსი	ამგზნება: $\uparrow$ კაითონური გამტარობა, განსაკუთრებით Ca^{2+}
		AMPA:AMPA	CNQX	ამგზნება: $\uparrow$ კაითონური გამტარობა
		კაინატი; კაინის მჟავა, ღონის მჟავა		
		მეტაბოტროპული: ACPD, ქოსიკელატი	MCPG	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): $\downarrow Ca^{2+}$ გამტარობა; $\downarrow cAMP$ ამგზნება: $\downarrow K^+$ გამტარობა, $\uparrow IP_3$, DAG
გლიცინი	მურგის გეისის ინტერნეირონები და თევზის გეისის ლერის მოციურთი ინტერნეირონი	გაურინი, β -ალანინი	სტრიქნინი	ინჰიბიტორული: $\uparrow Cl^-$ გამტარობა
5-ჰიდროქსი-ტრიფთამინი (სეროტონინი)	შუა გეისი და ხილი წარმოდგენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა ღონეზე პრე-სინაფსური	5HT _{1A} ; LSD	მეტერგოლინი, სიპერონი	ინჰიბიტორული: $\uparrow K^+$ გამტარობა, $\downarrow cAMP$
		5HT _{2A} ; LSD	კეტასერონი	ამგზნება: $\downarrow K^+$ გამტარობა, $\uparrow IP_3$, DAG

ცხრილი 21-2 ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცნს-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოფუნქციონირე ტრანსმიტერიც [იხ. ტექსტი]) (გავრძელება)

		5HT ₃ : 2-მეთილ-5-HT 5HT ₄	ონდანსეტრონი	ამგზნები: ↑კათიონური გამტარობა
				ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა
ნორეპინეფრინი	ხილისა და თავის ტვინის ლეროს ღონეზე წარმოდგენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა ღონეზე პრეპოსტერულიან	α ₁ : უნისილფრინი α ₂ : კლონიდინი β ₁ : იმპროტერენოლი, დობუტამინი β ₂ : ალბუტეროლი	პრამომინი იოქიმბინი აგენოლოლი, პრაქტოლოლი ბუტოქსამინი	ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა; ↑IP ₃ ; DAG ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა; ინჰიბიტორული: ↑K ⁺ გამტარობა; ↓cAMP ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑cAMP ინჰიბიტორული: შესაძლოა მოიცავს ნატრიუმის ელექტროგენული ტუმბოს აქტივობის გაზრდას; ↑cAMP
ჰისტამინი	ჰიპოთალამუსის უკანა ვენტრალური უჯრედები	H ₁ : 2 (ო-ფლუოროფენილი) - ჰისტამინი H ₂ : დიმეპრიტი H ₃ : R-α-მეთილჰისტამინი	მეპირამინი რანიტიდინი თიოპერამიდი	ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑IP ₃ , DAG ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑cAMP ინჰიბიტორული აუტორეგულაციები
ოპიოიდური პეპტიდები	ყველა ღონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	μ (მიუ): ბენდორფინი δ (დელტა): ენკეფალინი κ (კაპა): ლისორფინი	ნალოქსონი ნალოქსონი ნალოქსონი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა; ↓cAMP ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური): ↑K ⁺ გამტარობა; ↓cAMP
ტაქსინები	პირველადი სენსორული ნერვები, ყველა ღონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	NK1: სუბტანცია P მეთილსაითერი NK2 NK3		ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა; ↑IP ₃ , DAG
ენდოკანაბინოიდები	უარყოფითი გავრცელება	CB1: ანანდამიდი, 2 არაქიდონილგლიცეროლი	რიმონაბანგი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა; ↓cAMP

ACDP – ტრანს-1- ამინო-ციკლოპენტილ-1,3-დიკარბოქსილატი; AMPA – DL-α ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილიმპოქსამოლ-4-პრო-პიონატი; cAMP – ციკლური ადენოზინოსინოფოსფატი; SQNX – 6-ციანო-7- ნიტროქსინოქსალინ-2,3 დიონი; DAG – დიაცილგლიცეროლი; IP₃ – ისოპროტოლ ტრიფოსფატი; LSD – ლიზერგინის მკაეას დიეთილამინი; MCPG – α-მეთილ-4-კარბოქსიფენილგლიცინი.



სურათი 21-6

გლუტამატური სინაფსის სქემატური გამოსახულება. (A) გლუტამატერგულ ნეირონში გლუტამინის გრანსპორტირების შემდეგ იგი გლუტამინაზას მეშვეობით გლუტამატად გარდაიქმნება. გლუტამატის ემ-იკულური გრანსპორტირების (VGLUT) მეშვეობით გლუტამატი ემ-იკულუმში კონცენტრირდება. (B) სინაფსში გამოთავისუფლების შემდეგ გლუტამატი ურთიერთქმედებს პოსტსინაფსურ AMPA და NMDA-იონოტროპულ რეცეპტორულ არსებთან (AMPA, NMDAR), აგრეთვე პოსტსინაფსურ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებთან (mGluR). (C) სინაფსური გადაცემა გლუტამატის აქტიური გრანსპორტის შედეგად წყდება. ეს პროცესი მებოლად ლოკალიზებული გლუტ უჯრედებში არსებული გლუტამატის გრანსპორტირის მეშვეობით ხორციელდება. გლუტამინი სინთეზაზე გლუტამატს გარდაქმნის გლუტამინად, გლუტამინი კი გლუტამატერგულ აქსონში გრანსპორტირდება. (D) ტეტრამერული ცილისაგან შემდგარი NMDA რეცეპტორის არხის კომპლექსური მოდელის სქემატური გამოსახულება; გლუტამატთან შეკავშირების შემდეგ ტეტრამერული ცილა გამჭარი ხდება Na⁺-ისა და Ca²⁺-ის იონების მიმართ.

(NR2A-D). AMPA და კაინატური რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, NMDA ყველა რეცეპტორი ადვილად ატარებს Ca²⁺-ის Na⁺-ისა და K⁺ ის იონებს. NMDA რეცეპტორების ფუნქციონირება სხვადასხვა გზების მეშვეობით კონტროლდება. გლუტამატთან შეკავშირების გარდა, არხი გლიცინთან შეკავშირებასაც (განსხვავებულ უბანზე) საჭიროებს. გლიცინთან შემაკავშირებელი უბანი გლიცინის ნორმალური ამბიენტური კონცენტრაციის პირობებშიც კი გაჯერებულია, ამიტომ გლიცინთან შეკავშირების ფიზიოლოგიური როლი ჯერჯერობით უცნობია. AMPA და კაინატურ რეცეპტორებსა და NMDA რეცეპტორებს შორის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავება იმაში მდგომარეობს, რომ AMPA და კაინატური რეცეპტორების გააქტივება მოსვენების პოტენციალის პირობებშიც კი იწვევს მეტბრანული არხების გახსნას, ხოლო NMDA რეცეპტორების გააქტივება კი ამ პროცესის ინიციატორად არ გვევლინება, რის მიზეზადაც Mg²⁺-ის ექსტრაცელულური იონებით განპირობებული NMDA ფორის ელტაჟ-დამოკიდებული ბლოკადა გვევლინება. სინაფსის, ან მეტბრანულ ლოკალიზებული სინაფსების ძლიერი სტიმულაცია იწვევს ნეირონის ძლიერ დეპოლარიზაციას, რასაც თან სდევს Mg²⁺ ის იონების „გამოტყორცნა“ და არხების გახსნა. აქედან გამომდინარე, NMDA რეცეპტორების არხების გახსნისათვის ორი პირობაა აუცილებელი: რეცეპტორისა და გლუტამატის შეკავშირება, აგრეთვე მეტბრანის დეპოლარიზა-

ცია. არხების გახსნა იწვევს Ca²⁺-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდას და სინაფსური ძალის ხანგრძლივად გაძლიერებას, რასაც ხანგრძლივი პოტენციატია ეწოდება (LTP). ამ ცვლილების ხანგრძლივობამ შესაძლოა რამოდენიმე საათიდან რამოდენიმე დღემდე გასტანოს. ზოგადად, ითვლება, რომ ეს უჯრედული მექანიზმი შესწავლისა და მეხსიერების პროცესებში იღებს მონაწილეობას.

გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები G ცილასთან არიან შეწყვილებულნი და იონურ არხებზე არაპირდაპირი გზით გემოქმედებენ, კერძოდ კი G ცილების მეშვეობით. პირობითად, მეტაბოტროპული რეცეპტორები (mGluR1-mGluR8) სამ კატეგორიად (I, II, III) იყოფა. მეტაბოტროპული რეცეპტორების სხვადასხვა კატეგორიაზე სულექსურად მოქმედი მრავალი სხვადასხვა ანტაგონისტია შექმნილი. პირველ კატეგორიის რეცეპტორები პოსტსინაფსურად არიან ლოკალიზებული. სავარაუდოდ, სერულ აგზნებას ისინი იწვევენ არასელექციური კაითონური არხის გააქტივების გზით. ეს რეცეპტორები ააქტივებენ აგრეთვე ფოსფოლიპაზა C-ს, რასაც თან სდევს Ca²⁺-ის, IP₃ ით განპირობებული. გამოთავისუფლება. რეცეპტორთა ამ კატეგორიისაგან განსხვავებით, II და III კატეგორიის რეცეპტორები სერულ დაბოლოებებში პრესინაფსურად არიან ლოკალიზებული და მაინპიბირებული აუტონეირონების ფუნქციის ასრულებენ. მათი გააქტივება იწვევს Ca²⁺-ის არხების

დახურვას და შესაბამისად, გრანსმიტერის გამოსთავისუფლების დათრგუნვას. ამ რეცეპტორების გააქტივება მხოლოდ გლუტამატის ძალიან მაღალი კონცენტრაციის პირობებში არის შესაძლებელი. გლუტამატის კონცენტრაცია კი ასეთ მაღალ მანქნებულს მხოლოდ სინაფსის განმორებადი სტიმულაციის პირობებში აღწევს. II და III კატეგორიის რეცეპტორების გააქტივებისას, ადგილი აქვს აღენილულ ციკლაზას ინჰიბირებასა და შესაბამისად, cAMP-ის წარმოქმნის დაქვეითებას.

ამგზნებ სინაფსებში პოსტსინაფსური შემზრანა შესქელე-ბულია, რასაც პოსტსინაფსური სიმჭიდროვე ეწოდება (PSD) (იხ. სურათი 21-6). ეს მაღალკომპლექსური სტრუქტურა შეიცავს გლუტამატურ რეცეპტორებს, აგრეთვე სასიგნალო, სკაფოლდურ (სტრუქტურული) და ციტოსკელეტურ ცილებს. გიპიური ამგზნები სინაფსის შემადგენლობაში შედის უპირატესად პერიფერიულად განლაგებული AMPA რეცეპტორები და ცენ-ტრალურად კონცენტრირებული NMDA რეცეპტორები. ამგზნებ სინაფსებში კანატიკურ რეცეპტორებსაც ვხვდებით, იუმცა მათი ზუსტი ლოკალიზაცია უცნობია. ზოგიერთ ამგზნებ სინაფსებში ვხვდებით აგრეთვე პოსტსინაფსური სიმჭიდროვის (PSD) გარეთ განლაგებულ I კატეგორიის გლუტამატურ მეტაბოტრო-პულ რეცეპტორებს.

„ბაჰმ“ და გლიცინი

ბაჰმ და გლიცინი ინჰიბიტორულ ნეიროგრანსმიტერებს წარმოადგენენ და ისინი უპირატესად ლოკალურ ინტერ-ნეირონებში გამოსთავისუფლებიან. გლიცინის გამომთავისუფლებულ ინტერნეირონები ძირითადად გვინის ღეროსა და ზურგის გვინში არიან ლოკალიზებული, ხოლო ბაჰმ-ისა კი უარყოფით არიან გაერელებულნი მთელ ცნს-ში, მათ შორის ზურგის გვინშიც. აღსანიშნავია, რომ ზურგის გვინში არსებული ზოგიერთი ინტერნეირონი გამომთავისუფლებს როგორც ბაჰმ-ს, ასევე გლიცინს. გლიცინის მძაბრი მგრძნობიარე რეცეპტორები პენტამერული სტრუქტურისაა და სელექციურად განუღადნი არიან Cl⁻-ის იონების მიმართ. უპირატესად ზურგის გვინში მოქმედი ძლიერი კონკულსანტი სტრაქსინი იწვევს გლიცინის მძაბრი მგრძნობიარე რეცეპტორების სელექციურ ბლოკადას.

ბაჰმ რეცეპტორები ორ ძირითად ჯგუფად იყოფა – ბაჰმ_A და ბაჰმ_B.

გვინის სხედასხვა უბანში IPSP-ებს ახასიათებთ როგორც სწრაფი, ასევე ნელი კომპონენტები. სწრაფი კომპონენტის მე-დიატორად ბაჰმ_A რეცეპტორი გვევლინება, ნელისა კი ბაჰმ_B. მათ შორის არსებული სხვაობა დამოკიდებულია მათი მოქმედების კინეტიკაზე. აგრეთვე რეცეპტორისა და იონური არხის ერთმანეთთან შეწყვილებაზე. ბაჰმ_A რეცეპტორები, ისინოტრო-პული რეცეპტორების ჯგუფს მიეკუთვნება და გლიცინის რეცეპტორების მსგავსად, Cl⁻ ის იონების სელექციურად გამტარი ხეით სუბერთიულსიგან შედგება. გენერალშიებული კრუნსხ-ვების გამომწვევი ნივთიერებები - პიკროტოქსინი და ბიკუკუ-ლსინი იწვევენ ამ რეცეპტორების სელექციურ ინჰიბირებას. ბაჰმ_A რეცეპტორების ძალიან მრავალი სუბერთიული იქნა კლასირე-ბული. რაც ბაჰმ_A რეცეპტორების ფარმაკოლოგიური ბუნების მრავალფეროვნებასა და კლასიკურად მნიშვნელოვანი ნივ-თიერებების სამიზნეებად გამოყენებას განაპირობებს (იხ. თავი 22). ბაჰმ_B რეცეპტორები მეტაბოტროპული ხასიათისაა. ან-გისპასტაური ხამულება ბაკლოფენი მათი სელექციური აქტი-ვატორია. ბაჰმ_B რეცეპტორები G ცილასთან არიან შეწყვილე-ბულნი და ლოკალიზაციის მხედვით იწვევენ ან Ca²⁺ ის არხე-ბის ინჰიბირებას, ან K⁺ არხების გააქტივებას. IPSP-ის ბაჰმ_B კომპონენტს K⁺ იონების განუღადობის სელექციური გაზრდა წარმოადგენს. რეცეპტორის გააქტივებასა და K⁺ ის არხის გახ-სნას შორის კავშირი არაპირდაპირი და დაყოფიებულია, ამიტ-ომ IPSP-იც ხანგრძლივი და შექნელებულია. ბაჰმ_B რეცეპტორები

პერისინაფსურ რეგიონში არიან ლოკალიზებული და ამიტომ სინაფსური ნაპრალიდან ბაჰმ-ის ცადმოღერას საჭიროებს. ბაჰმ_B რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან აგრეთვე მრავალ ამგზნებში თუ შემკავებული სინაფსის აქსონურ დაბოლოე-ბებზე. შემკავებულ სინაფსში ბაჰმ_B ეკავშირდება ბაჰმ_A რეცეპტორებს და იწვევს Ca²⁺-ის არხების დათრგუნვას, რაც ნეიროგრანსმიტერის გამოსთავისუფლების ინჰიბირებას განა-პირობებს. იონურ არხებთან შეკავშირებასთან ერთად, ბაჰმ_B რეცეპტორები თრგუნავენ აღენილულ ციკლაზას აქტივობასა და შესაბამისად cAMP-ის წარმოქმნას.

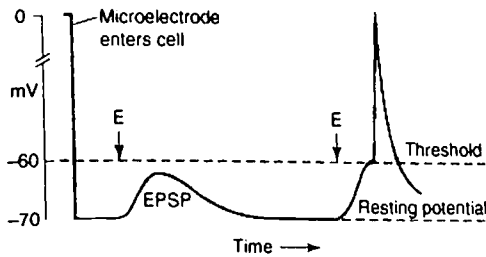
აცეტილქოლინი

აცეტილქოლინი პირველი ნივთიერებაა, რომლის ცნს-ის ნეიროგრანსმიტერული ფუნქცია ფარმაკოლოგიურად იქნა დადგენილი. 1950-იან წლებში ცნობილი გახდა, რომ ნიკოტინის ანტაგონისტები იწვევენ ზურგის გვინის მოტორული აქსონე-ბის კოლაგერალბით განპირობებული რენშოუს უჯრელების აგზნების დათრგუნვას. გარდა ამისა, დადგენილ იქნა, რომ რენშოუს უჯრელები ძალზე მგრძნობიარენი არიან ნიკოტინური აგონისტების მიმართ. ეს ექსპერიმენტები ორი მიზეზით იყო მნიშვნელოვანი: პირველი – ეს ცენტრალური სინაფსები 60-იან წლებშივე წარმოადგენდნენ ერთადერთ სინაფსებს, რომელ-თა ნეიროგრანსმიტერიც ცნობილი იყო; ხამოციან წლებში კი ცნობილი გახდა ბაჰმ-ისა და გლიცინის არსებობა; მეორე, მო-ტორული აქსონის კოლაგერალური სინაფსი დღემდე რჩება ძუქმწოვრების ცნს-ში ყველაზე კარგად დოკუმენტირებული ქოლისერგული ნიკოტინური სინაფსის მაგალითად. მიუხედავად იმისა, რომ ნიკოტინური რეცეპტორები ცნს-ში ფართოდ არიან გაერელებული, რაც *in situ* ჰიბრიდიზაციის მეთოდით არის დადგენილი. აცეტილქოლინიც ცნს-ის ყველა საპასუხო რეაქ-ცია G ცილასთან შეწყვილებული მუხკარინული რეცეპტორე-ბის დღი ოჯახით არის განპირობებული. რამოლსნიმე ადგი-ლას აცეტილქოლინი იწვევს ნეირონის ნელ ინჰიბირებას. M₁ ქვეტიპის რეცეპტორების გააქტივების ხარჯზე, რომლებიც კა-ლიუმის არხების გახსნას განაპირობებენ, აცეტილქოლინის მუხკარინული მოქმედების ყველაზე ხშირ შედეგს, ნელი აგ-ზნება წარმოადგენს. რაც უფრო ხშირად M₁ რეცეპტორებით არის განპირობებული, რენშოუს უჯრელებზე ნიკოტინურ ეფექტებსა და ამისო შედეგების ეფექტებთან შედარებით, ეს მუხკარინული ეფექტები გაიღებთ უფრო ნელით. უფრო მეტ-იც აცეტილქოლინისათვის ეს M₁ ტიპის მუხკარინული აღგზნება უწყველია, რადგან მას კალიუმის გამტარობის შექნელება უღებს საფუძვლად, რაც გრანსმიტერის წვეული მოქმედების სრული-ად საწინააღმდეგო შექნისშია.

აცეტილქოლინი გვხვდება სიგნალის გადაცემის მრავალ გზაში, მათ შორის ნეოსტრიატუმის, მედიალური სუბტალური ბირთვისა და რეტიკულური ფორმაციის ნეირონებში. საყარაუ-დოდ ქოლისერგული გზები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კონტიკურ ფუნქციებში, განსაკუთრებით მეხსიერებაში. ალცაბი-ერის ტიპის პრესინილური ტუკაისუტობა (დემენცია) ქოლის-ერგული ნეირონების მნიშვნელოვან დაკარგვასთან არის ასო-ცირებული. იუმცა, ამ ცვლილებების საყეიფიკერობა სათიუა, რადგან ამ დროს დაქვეითებულია აგრეთვე მეორე გრანსმიტ-ერის, სომატოსიგატინის დონეც.

მონოამინები

მონოამინებს ეკუთვნის კატეკოლამინები (დოფამინი და ნორეპინეფრინი) და 5-ჰიდროქსიტრაფტამინი. მიუხედავად იმ-ისა, რომ ცნს-ში ეს ნაერთები მცირე რაოდენობით გვხვდება, ძალიან მგრძნობიარე მეთოდების მიშველობით მაინც შესაძლე-ბულია მათი ლოკალიზაციის იდენტიფიცირება. მონოამინური



სურათი 21-2

ამგზნების სინაფსური პოტენციალები და სპაიკის წარმოქმნა. სურათზე ნახევრებით მოსახსნავს უჯრედში ელექტრონის შესვლისა და -70 mV-ის გოლი მოსვენების შემდგომი პოტენციალის რეგისტრირების პროცესი. ამგზნების გზის სტამპლაციის შედეგად (E) გარდამავალ დეპოლარიზაციას აქვს აღვით. სტამპლის გაძლიერების შედეგად (მეორე E) იზრდება დეპოლარიზაციის მომა და იგი სპაიკის წარმოქმნის ზღვრულს აღწევს.

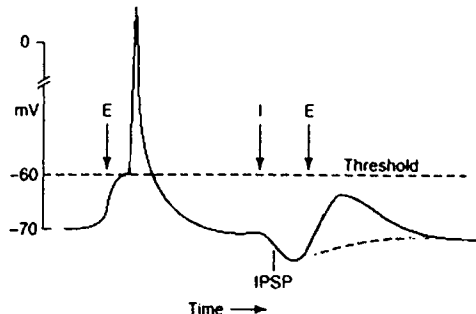
ამგზნების გზის სტამპლირებისას ამგზნებადი პოსტსინაფსური პოტენციალი (EPSP) რეგისტრირდება. იგი ამგზნების ნეიროტრანსმიტერებისა და იონოტროპული რეცეპტორების ურთიერთქმედების შედეგად გენერირდება და ნაგრესისა და კალციუმის იონების შემდგომი განვლადობის გამოვლას განაპირობებს. გამგარ გზებზე მოქმედი სტამპლის ინტენსივობისა და, შესაბამისად, გააქვებულის პრესინაფსური ნეირონების რაოდენობის ცვლილებისას აღვით აქვს დეპოლარიზაციის ხარისხის თანდათანობითი შეცვლას. გარკვეული რაოდენობის ამგზნების ბოჭკოების გააქვების შედეგად წარმოქმნილი EPSP იწვევს პოსტსინაფსური უჯრედის ზღვრულად დეპოლარიზებას, რასაც თან ხდევს მოქმედების პოტენციალის გენერირება „ან სულ, ან არაფრის“ კანონის მიხედვით.

მაინიბიტორული გზების გააქვება იწვევს პოსტსინაფსური მეტბრანის პიპეროლარიზაციას, რის შედეგადაც აღვით აქვს Cl⁻ -ის არხების სელექციურ გახსნასა და მაინიბიტორული პოსტსინაფსური პოტენციალის წარმოქმნის (IPSP) (იხ. სურათი 21-3). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მეტბრანის მოსვენებითი პოტენციალი (~-65 mV) შედარებით, Cl⁻ -ის წონასწორული პოტენციალი მხოლოდ მცირედ არის უარყოფითი. ამგვარ პიპეროლარიზაციას უწინააღმდეგავად შეხაბამისად, შემკავებულ როლსაც ნაკლებად ასრულებს. Cl⁻ -ის არხების გახსნის გამო, IPSP-ის პერიოდში ნეირონი „ეკონვალს“ ხდება, რის გამოც მეტბრანული პოტენციალის ცვლილების მდწვევა რთულდება. შენტირების ეს ეფექტი აქვითების მეტბრანულ პოტენციალს ამგზნების პოსტსინაფსური პოტენციალის (EPSP) პერიოდში, რის შედეგადაც მოსვენებულ მდგომარეობაში მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნა EPSP ევლარ ახერხებს მოქმედების პოტენციალის აღმერას IPSP -ის პერიოდში (იხ. სურათი 21-3). ინიბიტორის მეორე სახეს პრესინაფსური ინიბიტორია ეწოდება. ამგზნების შეკავების ეს გიპი თავდაპირველად ზურგის გვინში, შემკავალი სენსორული ნეირონებისთვის იქნა აღწერილი, რომელთა ამგზნების სინაფსების გერმინალური აქსონო-აქსონურ სინაფსების ქმნიან (აღწერილია მოგვიანებით). გააქვების შემდეგ, სენსორული ბოჭკოების დაბოლოებების მიერ აქსონ-აქსონურ სინაფსებში გამონთავისუფლებული ნეიროტრანსმიტერის რაოდენობა მცირდება. სინტეზისა, რომ პრესინაფსური ინიბიტორული რეცეპტორები თავის გვინის თითქმის ევლად პრესინაფსურ გერმინალურა წარმოდგენილი, მიხედვად იმისა, რომ აქსონ-აქსონური სინაფსები მხოლოდ ზურგის გვინშია წარმოდგენილი. თავის გვინში ნეიროტრანსმიტერი ეონავს მეზობელი სინაფსებისკენ და პრესინაფსური რეცეპტორების გააქვებასაც იწვევს.

ცნს-ზე მოქმედი ნებისმიერი წამალი თავის ეფექტს სინაფსური გადაცემის ქიმიური მოდულირების გზით იწვევს. სურათზე 21-4 წარმოდგენილია წამლების შემოქმედების მოტივითი საფეხური. წამლების გრანსმიტერ-დაბოკლებული მოქმედება პირობითად შეიძლება პრე- და პოსტსინაფსურ კატეგორიებად დაიყოს.

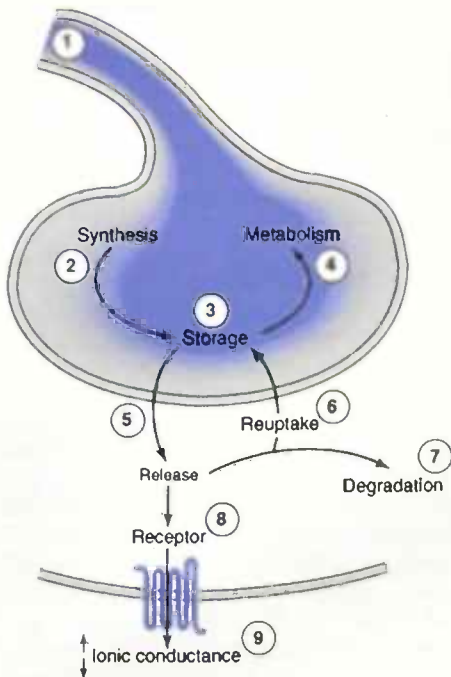
სამკერნალი სამუდებო, რომლებიც მოქმედებენ ნეიროტრანსმიტერების სინთეზზე, შენახვაზე, შეგროვებაზე და გამონთავისუფლებაზე, პრესინაფსურად მოქმედი მედიკამენტების კატეგორიას მიეკუთვნებიან. სინაფსური გადაცემის დაბრუნება შემდგომი გრანსმიტერის სინთეზის, ან მისი ევლთირების შემცირების გზით. მაგ., რეპერმისი მოქმედებს მონოამინურ უჯრედშია მარაგზე და იწვევს სინაფსების გამოთვებას. ნერვულ გერმინალში ნეირომედიატორის კატაბოლიზმის დაბრუნება იწვევს მისი კონცენტრაციისა და ერთი იმპულსის განმელობაში გამონთავისუფლებული რაოდენობის გზრდას. წამლები შეკავების ახლენს მედიატორის გამონთავისუფლების პროცესზე. მაგ., სტამპლაციური ანუკამინი აღრენერგული სინაფსებიდან კატეკოლამინების გამოთავისუფლების ისლექტორია (იხ. თავი 6 და 32). კამაიციანი სენსორული ნეირონებიდან მეტბრანის სუბსტანცია P- ს გამონთავისუფლებას იწვევს, ხოლო გეგანეს გოქსინი კი თრუნავს გრანსმიტერების გამონთავისუფლების სინაფსურ ნაბრალში გრანსმიტერის გამონთავისუფლების შემდეგ მისი მოქმედების წყდება. რაც ან ეკუთვნიან. ან მისი ლეგრადაციის გზით ხორციელდება. სინაფსურ გერმინალში ან შემოთფარგულ გლიაში მოქმედებს მრავალი ნეიროტრანსმიტერის ეკუთვნიანების მექანიზმი. მაგ., კოკისი თრუნავს აღრენერგულ სინაფსებში გამონთავისუფლებული კატეკოლამინების ეკუთვნიანების პროცესს, რის შედეგადაც იწვევს ამინების მოქმედების პოტენცირებას. მისგან განსხვავებით, ანუკილქოლისინი ინაქტივაციამ არ მონაწილეობენ ეკუთვნიანების მექანიზმში და ანუკილქოლისინი მოქმედების შეწყვეტა უერმენგული ლეგრადაციის შედეგია. ანუკილქოლისინი თრუნავს სამუდებო თრუნავს ანუკილქოლისინი უერმენგული ლეგრადაციის პროცესს და შეხაბამისად ახანგრძლივებს მის მოქმედებას. ჯერ-ჯერობით არ არის აღმოჩენილი ცნს-ის მეტბრანის მოქმედების დამაბრუნებელი არც ერთი ეკუთვნიანების მექანიზმი, აგრეთვე არც მათი უერმენგული სპეციფიკური ლეგრადაცია.

პოსტსინაფსურ რეგონში წამლების შემოქმედების უმთავრეს აღვით გრანსმიტერის მამარი გერმინალურ რე-



სურათი 21-3

ამგზნების და შემკავებელი სინაფსების ურთიერთქმედება. მარცხნივ, ამგზნების გზაზე ზღვრულადიანი სტამპლის მოქმედების შედეგად მოქმედების პოტენციალი წარმოიშობა. მარჯვნივ, მაინიბიტორული გზის გააქვების შემდეგ იგივე სახის სტამპლი იწვევს მაინიბიტორული პოსტსინაფსური პოტენციალის (IPSP) აღმერას, რაც ხელს უშლის ამგზნების პოტენციალის მიერ ზღვრულს მდწვევას.



სურათი 21-4

წამლების შესაძლო მოქმედების ლოკალიზაციები. სინაფსურ გადაცემაში წამლების ჩართვის ადგილების სქემატური გამოსახულება. (1) პრესინაფსური ბოჭკოს მოქმედების პოტენციალი; (2) გრანსმიტერის სინთეზი; (3) დეპონირება; (4) მეტაბოლიზმი; (5) გამონთავისუფლება; (6) უკუმიტაცება; (7) ლიგანდაცია; (8) გრანსმიტერის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორი; (9) იონური გაძაბულობის რეცეპტორ-დამოკიდებული გაზრდა ან შემცირება.

ცეპტორი წარმოადგენს. წამალი შესაძლოა მოქმედებდეს, როგორც ნეიროტრანსმიტერის ავონისტი, მაგ., ოპიოიდები, რომლებიც ენკეფალინების მსგავსად მოქმედებენ, ან როგორც რეცეპტორის ფუნქციის ბლოკატორი. ცნს-ზე მოქმედი საშუალებების უმრავლესობა რეცეპტორების ანტაგონისტია, მაგ., სტრიქნინი იწვევს ინჰიბიტორული გრანსმიტერის, გლიცინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკადას, რაც საუკუცლად უღვევს სტრიქნინით განპირობებულ კრუნჩხვას. ეს ეფექტი ნათელი მაგალითია იმისა, თუ ინჰიბიტორული პროცესის დათრგუნვა როგორ განაპირობებს აგზნებას. წამლები შესაძლოა იონოტროპული რეცეპტორების იონურ არხებზე მოქმედებდნენ. მაგ., ბარბიტურის შეკვება წარმოადგენს პრაქტიკულ აგზნებას იონოტროპული რეცეპტორის იონური არხში შესვლისა და მათი დათრგუნვის უნარი გააჩნიათ. მეტაბოტროპული რეცეპტორის შემთხვევაში, წამლები შესწევთ რეცეპტორის აგზნების შედეგად უკრედში ინიცირებული პროცესის ნებისმიერ საფეხურზე მოქმედების უნარი. ამის საუკეთესო მაგალითია მეთილქსანთინების მოქმედება, რომლებიც ნეიროტრანსმიტერზე საპასუხო რეაქციის მოდიფიცირებას მეორადი სასიგნალო სისტემის, cAMP-ის, მეშვეობით ახდენენ. მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მეთილქსანთინები თრგუნავენ cAMP-ის მეტაბოლიზმს, რაც cAMP-ის დონის გაზრდასა და მისი მოქმედების გახანგრძლივებას განაპირობებს.

ცნს-ზე მოქმედი საშუალებების სელექციურობა იმ ფაქტს ეფუძნება, რომ ცნს-ის ნეირონების სხვადასხვა ჯგუფები განსხვავებულ ნეიროტრანსმიტერებს მოიხმარენ, ხშირად კი ეს გრანსმიტერები ცნს-ის სრულიად განსხვავებული ფუნქციის შემსრულებელ ნეირონულ სისტემებში სეგრეგირდებიან. ამ სეგ-

რეგაციის გარეშე შეუძლებელი იქნებოდა ცნს-ის ფუნქციების სელექციური მოდიფიკაცია, თუნდაც პრეპარატის მხოლოდ ერთი ნეიროტრანსმიტერულ სისტემაზე ზემოქმედების პირობებშიც კი. ასეთი სეგრეგაციის აღმოჩენამ ნეირომედიკინურებს დიდი პერსპექტივა გაუხსნა ცნს-ის ნორმალური ფუნქციისა და პათოლოგიური პროცესების მექანიზმების ფარმაკოლოგიური ანალიზის თვალსაზრისით.

ცენტრალური ნეიროტრანსმიტერების ილენტიფიკაცია

ცენტრალური მოქმედების პრეპარატების სელექციურობა ეფუძნება იმ ფაქტს, რომ ცნს-ში, ნერვული გადაცემის სხვადასხვა გზაში იმპულსის გრანსმისია სხვადასხვა გრანსმიტერის მეშვეობით ხორციელდება, ამიტომ ნეიროფარმაკოლოგების უპირველეს მიზანს ცნს-ის გზებში გრანსმიტერის ილენტიფიცირება წარმოადგენს. პერიფერიულ სინაფსებთან შედარებით, ცენტრალურ სინაფსებში გაცილებით უფრო ძნელია ქიმიური ნაერთის გრანსმიტერული ფუნქციის დადგენა. გრანსმიტერის ილენტიფიკაციისათვის შეძლები კრიტერიუმებია მოწოდებული.

ლოკალიზაცია

შესწავლილი გზების პრესინაფსურ ტერმინალში საფარაულო გრანსმიტერის ლოკალიზაციის ადგილის განსაზღვრა მოიცავს ნეიროტრანსმიტერის რეგიონული კონცენტრაციის ბიოქიმიურ ანალიზს; ხოლო ფერმენტებისა და პეპტიდებისათვის კი იმუნოციტოქიმიური კვლევის მეთოდების გამოყენებას.

გამონთავისუფლება

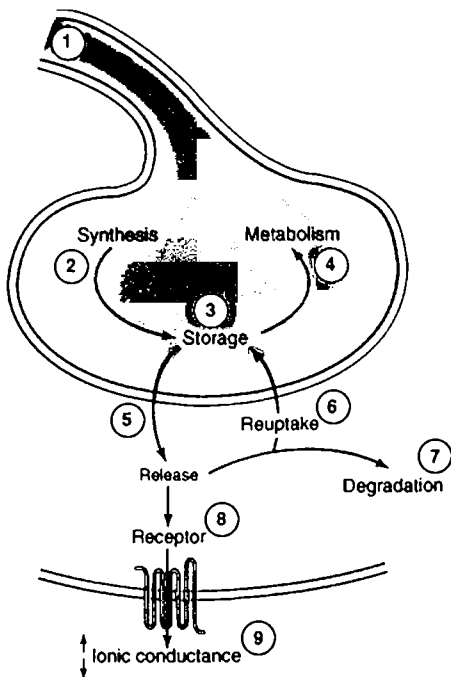
ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლების ადგილის ილენტიფიცირების მიზნით, ზოგჯერ უკრედდარე სითხის შეგროვების ტექნიკას მიმართავენ (*in vivo*). გარდა ამისა, გამონთავისუფლებული ნივთიერებების განსაზღვრა შესაძლოა მოხერხდეს ტვინის ქსოვილის ანათომიის *in vitro* ელექტრული ან ქიმიური სტიმულირებით. სინაფსურ გადაცემასთან დაკავშირებული გამონთავისუფლებული ნივთიერების განსაზღვრისათვის აუცილებელია გამონთავისუფლების პროცესის კალციუმის იონთან დამოკიდებულების დადგენა (დაკავშირებულია თუ არა იგი კალციუმის იონებთან).

სინაფსური მიმიკრია

საბოლოოდ, სავარაუდო ნივთიერებამ ნერვის სტიმულირების შედეგად გამონთავისუფლებული გრანსმიტერის მოქმედების მსგავსი საპასუხო რეაქცია უნდა გამოიწვიოს. უფრო მეტიც, სელექციურმა ანტაგონისტმა უნდა დათრგუნოს ეს საპასუხო რეაქცია. მიკროიონტოფორეზი წამლის სასურველ ადგილას შეყვანის საშუალებას იძლევა, ამიტომ ამ მეთოდს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია გრანსმიტერის მოქმედების შესწავლისა და შეფასების საქმეში. ცნს-ის რთული ორგანიზაციის გამო, სინაფსური გადაცემის სპეციფიკური ფარმაკოლოგიური ანტაგონიზმი გრანსმიტერის ილენტიფიცირების მნიშვნელოვან მეთოდს წარმოადგენს.

თავს ბჟინის უკრედული ორგანიზაცია

ცნს-ის უმრავლესი ნეირონული სისტემები შესაძლოა დაიფოს ორ დიდ კატეგორიად: იერარქიულ და არასპეციფიკურ, ანუ დიფუზურ ნეირონულ სისტემებად.



სურათი 21-4

წამლების შესაძლო მოქმედების ლოკალიზაციები. სინაფსურ გადაცემაში წამლების ჩართვის ადგილების სქემატური გამოსახულება. (1) პრესინაფსური ბოჭკოს მოქმედების პოტენციალი; (2) გრანსმიტერის სინთეზი; (3) დეპონირება; (4) მეტაბოლიზმი; (5) გამოთავისუფლება; (6) უკუმიტაცება; (7) დეგრადაცია; (8) გრანსმიტერის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორი; (9) იონური გამაჟღერებლობის რეცეპტორ-დამოკიდებული გაზრდა ან შემცირება.

ეპეგორი წარმოადგენს. წამალი შესაძლოა მოქმედებდეს, როგორც ნეიროგრანსმიტერის ავონისტი, მაგ., ოპიოიდები, რომლებიც ენკეფალინების მსგავსად მოქმედებენ, ან როგორც რეცეპტორის ფუნქციის ბლოკატორი. ცნს-ზე მოქმედი საშუალებების უმრავლესობა რეცეპტორების ანტაგონისტია, მაგ., სტრეპტონინი იწვევს ინჰიბიტორული გრანსმიტერის, გლიცინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების ბლოკადას, რაც საუფქვლად უღევს სტრეპტონინით განპირობებულ კრუნჩხვას. ეს ეფექტი ნათილი მაგალითია იმისა, თუ ინჰიბიტორული პროცესის დათრგუნვა როგორ განაპირობებს აგზნებას. წამლები შესაძლოა იონოტროპული რეცეპტორების იონურ არხებზე მოქმედებდნენ. მაგ., ბარბიტურის მექანიზმი წარმოადგენს პრაქტიკულ ანთეზებს იონოტროპული რეცეპტორის იონური არხში შესვლისა და მათი დათრგუნვის უნარი გააჩნიათ. მეტაბოტროპული რეცეპტორის შემთხვევაში, წამლები შესწევთ რეცეპტორის აგზნების შედეგად უკრედში სინთეზირებული პროცესის ნებისმიერ საფეხურზე მოქმედების უნარი. ამის საუკეთესო მაგალითია მეთილქსანტინების მოქმედება, რომლებიც ნეიროგრანსმიტერზე საპასუხო რეაქციის მოდიფიცირებას მეორადი სასიგნალო სისტემის, cAMP-ის, მეშვეობით ახდენენ. მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მეთილქსანტინები ორგუზავენ cAMP-ის მეტაბოლიზმს, რაც cAMP-ის დონის გაზრდასა და მისი მოქმედების გახანგრძლივებას განაპირობებს.

ცნს-ზე მოქმედი საშუალებების სელექციურობა იმ ფაქტს ეფუძნება, რომ ცნს-ის ნეირონების სხვადასხვა ჯგუფები განსხვავებულ ნეიროგრანსმიტერებს მოიხმარენ, ხშირად კი ეს გრანსმიტერები ცნს-ის სრულად განსხვავებული ფუნქციის შემსრულებელ ნეირონულ სისტემებში სეგრეგირდებიან. ამ სეგ-

რეგაციის გარეშე შეუძლებელი იქნებოდა ცნს-ის ფუნქციების სელექციური მოდიფიკაცია, იუნდაც პრეპარატის მხოლოდ ერთი ნეიროგრანსმიტერულ სისტემაზე ზემოქმედების პირობებშიც კი. ასეთი სეგრეგაციის აღმოჩენამ ნეირომედიცინურებს დიდი პერსპექტივა გაუხსნა ცნს-ის ნორმალური ფუნქციისა და პათოლოგიური პროცესების მექანიზმების ფარმაკოლოგიური ანალიზის თვალსაზრისით.

ცენტრალური ნეიროგრანსმიტერების ილენტიფიკაცია

ცენტრალური მოქმედების პრეპარატების სელექციურობა ეფუძნება იმ ფაქტს, რომ ცნს-ში, ნერვული გადაცემის სხვადასხვა გზაში იმპულსის გრანსმისია სხვადასხვა გრანსმიტერის მეშვეობით ხორციელდება, ამიტომ ნეიროფარმაკოლოგების უპირველეს მიზანს ცნს-ის გზებში გრანსმიტერის ილენტიფიცირება წარმოადგენს. პერიფერიულ სინაფსებთან შედარებით, ცენტრალურ სინაფსებში გაცილებით უფრო ძნელია ქიმიური ნაერთის გრანსმიტერული ფუნქციის დადგენა. გრანსმიტერის ილენტიფიკაციისათვის შედეგი კრიტერიუმებია მოწოდებული.

ლოკალიზაცია

შესწავლილი გზების პრესინაფსურ გერმინალში საყარაულო გრანსმიტერის ლოკალიზაციის ადგილის განსაზღვრა მოიცავს ნეიროგრანსმიტერის რეგიონული კონცენტრაციის ბიოქიმიურ ანალიზს; ხოლო ფერმენტებისა და პეპტიდებისათვის კი იმუნოციტოქიმიური კვლევის მეთოდების გამოყენებას.

გამონთავისუფლება

ნეიროგრანსმიტერის გამონთავისუფლების ადგილის ილენტიფიცირების მიზნით, ზოგჯერ უკრედდარე სითხის შეგროვების ტექნიკას მიმართავენ (*in vivo*). გარდა ამისა, გამონთავისუფლებული ნივთიერებების განსაზღვრა შესაძლოა მოხერხდეს ტენის ქსოვილის ანათილების *in vitro* ელექტრული ან ქიმიური სტიმულირებით. სინაფსურ გადაცემასთან დაკავშირებული გამონთავისუფლებული ნივთიერების განსაზღვრისათვის აუცილებელია გამონთავისუფლების პროცესის კალციუმის იონთან დამოკიდებულების დადგენა (დაკავშირებულია თუ არა იგი კალციუმის იონებთან).

სინაფსური მიმიკრია

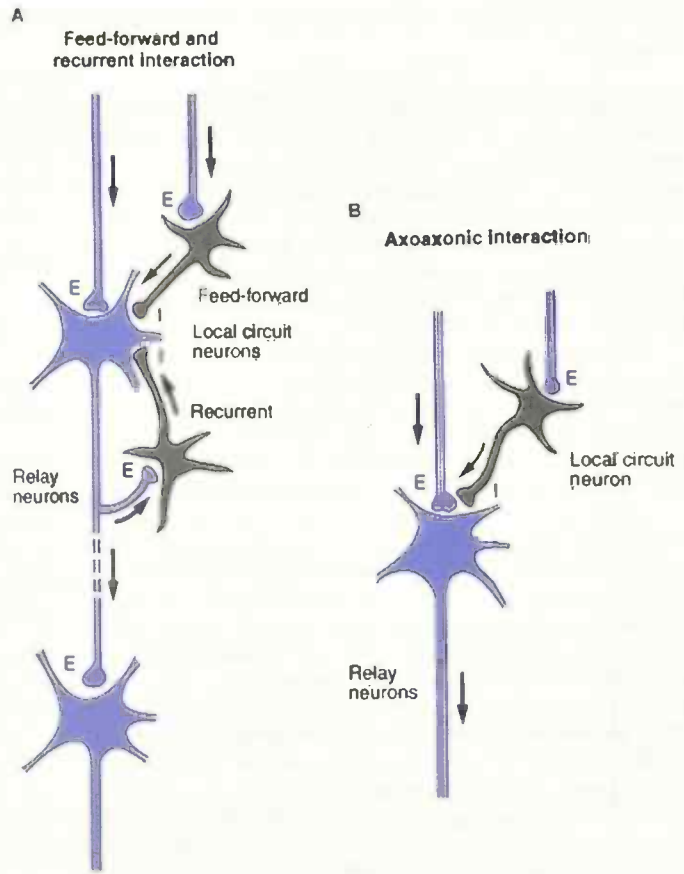
საბოლოოდ, საყარაულო ნივთიერებამ ნერვის სტიმულირების შედეგად გამონთავისუფლებული გრანსმიტერის მოქმედების მსგავსი საპასუხო რეაქცია უნდა გამოიწვიოს. უფრო მეტიც, სელექციურმა ანტაგონისტმა უნდა დათრგუნოს ეს საპასუხო რეაქცია. მიკროინტეგრირები წამლის სასურველ ადგილას შეყვანის საშუალებას იძლევა, ამიტომ ამ მეთოდს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია გრანსმიტერის მოქმედების შესწავლისა და შეფასების საქმეში. ცნს-ის რთული ორგანიზაციის გამო, სინაფსური გადაცემის სპეციფიკური ფარმაკოლოგიური ანტაგონიზმი გრანსმიტერის ილენტიფიცირების მნიშვნელოვან მეთოდს წარმოადგენს.

თავს ტვინის უკრედული ორგანიზაცია

ცნს-ის უმრავლესი ნეირონული სისტემები შესაძლოა ღაფოს ორ დიდ კატეგორიად: იერარქიულ და არასპეციფიკურ, ანუ დიფუზურ ნეირონულ სისტემებად.

სურათი 21-5

ცნს-ში სიგნალის გამგარი გზები. A. გვიჩვენებს სამ სარელო ნეირონის ნაწილებს (ფერადი) და ორი სახის ინჰიბიტორულ გზას – ვანმეორებითა და პირდაპირი კაემირის მქონეს. ინჰიბიტორული ნეირონები ნაცრისფრად ნაჩვენებია. B. გვიჩვენებს პრესინაფსურ ინჰიბიციამე პასუხისმგებელ გზას, რომელშიც ინჰიბიტორული ნეირონის აქსონი (ნაცრისფერი) ქმნის სინაფსურ კაემირს ამგზნები ნეირონის (ფერადი) აქსონურ ტერმინალთან.



იერარქიული სისტემები

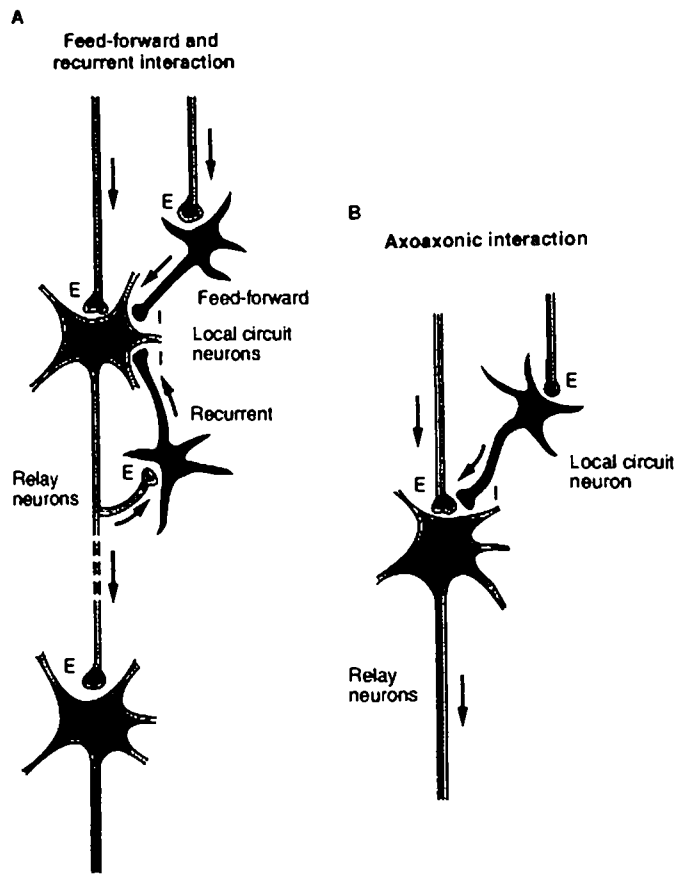
იერარქულ სისტემა მოიცავს ყველა იმ გზას, რომელიც სენსორული შეგრძნებებისა და მოგორულ კონტროლშია ჩართული. იერარქულ სისტემაში შემავალი გზები კარგად შემოსაზღვრულია და დიდი ზომის მივლინით შემოგარსული ბოჭკოებისგან შედგება, რომლებიც მოქმედების პოტენციალს 50 მ/წმ-ში შეგი სიჩქარით აგარებენ. ზოგადად, ინფორმაცია ფაზურ ხასიათის აგარებს და მოქმედების პოტენციალების „ამოფრქვევების“ სახით მიმდინარეობს. იგი ინტეგრაციის გზით თანმიმდევრულად გადაამუშავდება ქერქისაკენ მიმავალი გზების ბირთვებში. ამ კაემირის ჯაჭვის რომელიმე რგოლის დაზიანება მთელი სისტემის ფუნქციის დარღვევას იწვევს. ბირთვებსა და ქერქში ორი სახის უჯრედებია წარმოდგენილი: სარელო ანუ პროექციული ნეირონები და ადგილობრივ წრეში შემავალი ნეირონები (იხ. სურათი 21-5A). პროექციული ნეირონებით შექმნილი ურთიერთდაკავშირებული გზები სიგნალის გრძელ დისტანციაზე გაგარებას უზრუნველყოფენ. უჯრედების სხეულები შედარებით დიდი ზომისაა, ხოლო მათი აქსონები კი ნეირონის მასლობელ სივრცეში კოლაგერულ განშტოებებს წარმოქმნიან. ამ ამგზნები ნეირონების მეგავლენა სინაფსებზე იონოგროკული რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება და ძალზედ ხანმოკლეა. უმრავლეს შემთხვევაში ამ ნეირონებიდან გამონთავისუფლებულ ამგზნებ ნეიროგრანსმიტერს გლუტამატი წარმოადგენს. პროექციულ ნეირონებთან შედარებით, ლოკალური წრის ნეირონები უფრო მცირე ზომისაა და მათი აქსონები საკუთრივ უჯრედის სხეულის მახლობელ სივრცეში ბოლოვდება. ამ ნეირონების უმრავლესობა შე-

მაკაეებელი ხასიათისაა და მათი სტიმულაციის შედეგად ბამბ-ი ან გლიცინი თავისუფლდება. უფრო ხშირად ისინი სინაფსებით უკავშირდებიან უჯრედის სხეულს, თუმცა შესაძლებელია, რომ მათ სინაფსური კაემირები პროექციული ნეირონების დენგრიტებთან, ან უშუალოდ ერთმანეთთანაც წარმოქმნან. ამ ნეირონებისათვის ორი ტიპის გზაა დამახასიათებელი: განმეორებითი უკუკაემირის და პირდაპირი კაემირის (იხ. სურათი 21-5A). ზურგის ტვინის ლოკალურ წრეში შემავალი ნეირონების განსაკუთრებული ჯგუფი სენსორული აქსონების დაბოლოებებზე ქმნის აქსო-აქსონურ სინაფსებს (იხ. სურათი 21-5B). ზოგიერთი სენსორული გადამცემი გზის (მაგ., ყინოსის ბოლქვი და ბადურა) ლოკალური წრის ნეირონებს შესაძლოა არც კი გააჩნდეთ აქსონები, რის გამოც ნეიროგრანსმიტერი უშუალოდ დენდრიტული დაბოლოებებიდან, თანდათანობით, მოქმედების პოტენციალის გარემეც თავისუფლდება.

იერარქული სისტემების სინაფსური კაემირების მრავალფეროვნების და მიუხედავად, მათში იმპულსის გაგარებაში გრანსმიტერების მხოლოდ ლიმიტირებული რაოდენობა იღებს მონაწილეობას, ამიტომ ამ სისტემაზე მოქმედი ნებისმიერი ფარმაკოლოგიური მანიპულაცია მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენს მთელი ცნს-ის აგზნებადობაზე. მაგ., პიკროტოქსინით GABA_A რეცეპტორების სელექციური ბლოკადა იწვევს გენერალისებულ ერუნჩხვას. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ პიკროტოქსინი GABA_A-ს სპეციფიკური ინჰიბიტორია, მისი ფუნქციური ეფექტები საკმაოდ არასპეციფიკურია, რაც თავის ტვინის სინაფსებზე თვითონ GABA-ს მაინჰიბიტორული მეგავლენის ფართო გავრცელებით არის განპირობებული.

სურათი 21-5

ცნს-ში სიგნალის გამგარი გზები. A. გვიჩვენებს სამ სარეულ ნეირონის ნაწილებს (ფერადი) და ორი სახის ინჰიბიტორულ გზას – განმეორებითსა და პირდაპირი კავშირის მქონეს. ინჰიბიტორული ნეირონები ნაცრისფერადია ნაჩვენებში. B. გვიჩვენებს პრესინაუსურ ინჰიბიციამდე პასუხისმგებელ გზას, რომელშიც ინჰიბიტორული ნეირონის აქსონი (ნაცრისფერი) ქმნის სინაფსურ კავშირს ამგზნებ ნეირონის (ფერადი) აქსონურ ტერმინალთან.



იერარქიული სისტემები

იერარქულ სისტემა მოიცავს ყველა იმ გზას, რომელიც სენსორული შეგრძნებებისა და მოგორულ კონტროლშია ჩართული. იერარქულ სისტემაში შემავალი გზები კარგად შეიშლავს და ღილი ზომის მიუღიანი შემოვარდნის ბოჭკოებისგან შედგება, რომლებიც მოქმედების პოტენციალს 50 მ/წმ-ში შეგი სიჩქარით ატარებენ. ზოგადად, ინფორმაცია უაზურ ხასიათის ატარებს და მოქმედების პოტენციალების „ამოფრქვევების“ სახით მიმდინარეობს. იგი ინტეგრაციის გზით თანამიმდევრულად გადაამუშავდება ქერქისაკენ მიმავალი გზების ბირთვებში. ამ კავშირის ჯაჭვის რომელიმე რგოლის დაზიანება მთელი სისტემის ფუნქციის დარღვევას იწვევს. ბირთვებსა და ქერქში ორი სახის უჯრედებია წარმოდგენილი: სარეულ ანუ პროექციული ნეირონები და ადგილობრივი წრეში შემავალი ნეირონები (იხ. სურათი 21-5A). პროექციული ნეირონებითი შექმნილი ურთიერთდაკავშირებული გზები სიგნალის გრძელ დისტანციაზე გატარებას უზრუნველყოფენ. უჯრედების სხეულები შედარებით დიდი ზომისაა, ხოლო მათი აქსონები კი ნეირონის მახლობელ სივრცეში კოლაგერულ განსტოვებებს წარმოქმნიან. ამ ამგზნები ნეირონების გეგავლენა სინაფსებზე იონოტროპული რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება და ძალზედ ხანმოკლეა. უმრავლეს შემთხვევაში ამ ნეირონებიდან გამონათავისუფლებულ ამგზნებ ნეიროტრანსმიტერს გლუტამატი წარმოადგენს. პროექციულ ნეირონებთან შედარებით, ლოკალური წრის ნეირონები უფრო მცირე ზომისაა და მათი აქსონები საკუთრივ უჯრედის სხეულის მახლობელ სივრცეში ბოლოვდება. ამ ნეირონების უმრავლესობა მქ-

მკავებელი ხასიათისაა და მათი სტიმულაციის შედეგად ბაშში ან გლიცინი თავისუფდება. უფრო ხშირად ისინი სინაფსებით უკავშირდებიან უჯრედის სხეულს. თუმცა შესაძლებელია, რომ მათ სინაფსური კავშირები პროექციული ნეირონების დენტრიტებთან, ან უშუალოდ ერთმანეთთანაც წარმოქმნან. ამ ნეირონებისათვის ორი გზის გზაა დამახასიათებელი: განმეორებითი უკუკავშირის და პირდაპირი კავშირის (იხ. სურათი 21-5A). ზურგის ტერის ლოკალურ წრეში შექმნილი ნეირონების განსაკუთრებული ჯგუფი სენსორული აქსონების დაბოლოებებზე ქმნის აქსო-აქსონურ სინაფსებს (იხ. სურათი 21-5B). ზოგიერთი სენსორული გადამცემი გზის (მაგ., ყნოსვის ბოლქვი და ბაღურა) ლოკალური წრის ნეირონებს შესაძლოა არც კი გააჩნდეთ აქსონები, რის გამოც ნეიროტრანსმიტერი უშუალოდ დენდრიტული დაბოლოებიდან, თანდათანობით, მოქმედების პოტენციალის გარეშეც თავისუფდება.

იერარქული სისტემების სინაფსური კავშირების მრავალფეროვნების და მიუხედავად, მათში იმპულსის გატარებაში ტრანსმიტერების მხოლოდ ლიმიტირებული რაოდენობა იღებს მონაწილეობას, ამიტომ ამ სისტემაზე მოქმედი ნებისმიერი ფარმაკოლოგიური მანიპულაცია მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენს მთელი ცნს-ის აგზნებადობაზე. მაგ., პიკროტოქსინით GABA_A რეცეპტორების სელექციური ბლოკადა იწვევს გენერალისებულ კრუნჩხვას. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ პიკროტოქსინი GABA_A-ს სპეციფიკური ინჰიბიტორია, მისი ფუნქციური ეფექტები საკმაოდ არასპეციფიკურია, რაც თავის გვინის სინაფსებზე თვითონ GABA-ს მანისპაბირებელი გეგავლენის ფართო გავრცელებით არის განპირობებული.

არასპეციფიკური, ანუ დიფუზური, ნეირონული სისტემები

სისტემა, რომელიც რომელიმე მონოამინის (მაგ., ნორეპინეფრინის, დოფამინის, ან 5-ჰიდროქსიტრაფეტამინის - სეროტონინის) შეიცავს, არასპეციფიკურ ნეირონულ სისტემად გვევლინება. ამ კატეგორიას ეკუთვნის აგრეთვე რეგიკულური ფორმაციიდან გამოშვებული ზოგიერთი ვბა და ის გვბეძვ, რომლებშიც სივრცის გადამცემა პეპტიდების მეშვეობით ხორციელდება. დიფუზური ნეირონული და იერარქული სისტემების შორის ფუნდამენტური სხვაობაა, რის საღმომოსტრაციო მაგალითისაც ნორადრენერგული სისტემა წარმოადგენს.

ნორადრენერგული უჯრედების სხეულებს ეხედებით ცენტრალური რუხი ნივთიერების კეულალურ ნაწილში (*caudal pontine*) ლოკალიზებულ უჯრედთა კომპაქტურ ჯგუფში, რომელსაც ლურჯი ლაქა (*locus ceruleus*) ეწოდება. უჯრედთა ამ გროვებში ნეირონების რაოდენობა მცირეა, საშუალოდ, ვირთაგვას თავის გვინის თითოეული მხარე შეიცავს დაახლოებით 1500-ს.

აღნიშნული აქსონები ძალიან თხელია და მიელინის გარსის გარეშეა, ამიტომ მათში სივრცის გაგარება ძალიან ნელა, დაბალი სისქარით (დაახლოებით 0.5 მ/წმ) მიმდინარეობს. აქსონები მრავალჯერ იგოგებიან და განსტოვებიდან სიერცეში სხვადასხვაგვარად ორიენტირებულ გოგებს ქმნიან. ცნს-ის ფუნქციურად განსხვავებული ნაწილი შეიძლება ერთი და იგივე ნეირონის განსტოვებით იყოს სიერვირებული. ნეოკორტექსში ეს ბოჭკოები განგენციურად არიან ორგანიზებული, რის გამოც მონოსინაფსურ გემოქმედებას ახდენენ ქერქის ვრცელ უბნებზე. ქერქისა და იერარქული სისტემის ბირთვების ნორადრენერგული ინერვაცია დიფუზური ხასიათისაა და მათზე ამ რეგიონის ბოჭკოებს გოგალური რაოდენობის ძალზე მცირე პროცენტული წილი მოდის. გარდა ამისა, აქსონების გელაბირზე ეხედებით გაფართოებებს, ე.წ. ვარიკოზებს, რომლებიც დიდი რაოდენობით შეიცავენ ვეზიკულებს. რაც შემთხვევებში აღნიშნული ვარიკოზები სინაფსურ კონტაქტებს არ ქმნიან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ნორეპინეფრინი დიფუზურად თავისუფლება (გლუვი კუნიების ნორადრენერგული ავგონომური სიერვიციის მსგავსად). ყოველივე გემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ამ სისტემების უჯრედული სამიზნეების განმსაზღვრელი რეცეპტორების ლოკალიზაციაა, და არა ნეორომოდიატორის გამონთავისუფლების ადგილი. და ბოლოს, დიფუზური ნეირონულ სისტემებში მონაწილე ნეოროტრანსმიტერების უმრავლესობა, მათ შორის ნორეპინეფრინიც, საეარაულოდ, მხოლოდ შეგაბოტროპულ რეცეპტორებზე გემოქმედებენ და შესაბამისად, ხანგრძლივი სინაფსური ეფექტების ისიციაგორებად გვევლინებიან. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლოა ითქვას, რომ მონოამინური სისტემები არ გადასცემენ გოპოგრაფიულად სპეციფიკურ ინფორმაციას. განხილულიდან გამომდინარე, გაკვირვებას აღარ იწვევს ის ფაქტი, რომ ეს სისტემები ჩართულნი არიან ისეთ გლობალურ ფუნქციებში, როგორიცაა ძილ-ღვიძილი, კონცენტრაციის უნარი, შადა და ემოციური მღვობარეობა.

ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერები

თავის გვინიდან გამოყოფილი და შესწავლილია მრავალი მცირე ზომის მოლეკულა: მრავალი ცდისა და დაკვირვების შედეგად კი დამტკიცდა, რომ 21-2 ცხრილში მოყვანილი მოლეკულები ცნს-ში ნეოროტრანსმიტერების ფუნქციას ასრულებენ. ქვემოთ მოცემულია ამ მოლეკულების მოკლე დახასიათება.

ამინო მჟავები

ამჟამად, ფარმაკოლოგებისათვის საინტერესო ამინომჟავები ორ კატეგორიად იყოფა: მჟავური ამინომჟავა გლუტამატი და ნეიგრალური ამინომჟავები – გლიცინი და ბაჰმ. ამ ნეიროთავის ნებისმიერი შადალი კონცენტრაციითა წარმოდგენილი ცნს-ში, ამასთანავე ისინი ნეირონული აქტივობის უძლიერეს მოდულატორებად გვევლინებიან.

გლუტამატი

გლუტამატი ამგზნები სინაფსური გადაცემის მედიატორია. იგი დიდი რაოდენობითაა (~ 100 mM) წარმოდგენილი ამგზნებ სინაფსურ ევბიკულებში. სინაფსურ ნაპრალში მისი გამონთავისუფლება Ca^{2+} - დამოკიდებული ევბოციგოზით ხორციელდება (იხ. სურათი 21-6). გამონთავისუფლებული გლუტამატი პოსტ-სინაფსურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს, რის შემდეგაც მემობლად ლოკალიზებულ გლიამი არსებული გლუტამატის საგრანსპორტო სისტემის მიერ უკუმიტაცდება. გლიამი იგი ფერმენტ გლუტამინ სინთეზაზის მიერ გლუტამინად გარდაქმნება. გლიდან გამონთავისუფლებული გლუტამინი ნერვული დაბოლოების მიერ მიიტაცება, სადაც იგი ფერმენტ გლუტამინაზის მეშვეობით კვლავ გლუტამადად გარდაიქმნება. სინაფსურ ევბიკულებში გლუტამატის შადალი კონცენტრაცია გლუტამატის ვეზიკულური გრანსპორტერის (VGLUT) მეშვეობით ვითარდება.

გლუტამატი ამგზნებად მოქმედებს თითქმის ყველა შესწავლილ ნეირონზე. აღგზნება განსპრობებულია როგორც იონოტროპული, ასევე მეტაბოტროპული რეცეპტორების გააქტივებით. ეს რეცეპტორები ამჟამად კარგადაა შესწავლილი მოლეკულური კლონირების საფუძველზე. სელექციური ავონისიგების – α -ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილისოქსაზოლი-4-პროპიონის მჟავას (AMPA), კაინის მჟავასა (KA) და N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) მოქმედების მიხედვით იონოტროპული რეცეპტორები შესაძლოა სამ პირობით ჯგუფად დაიყოს. თითოეული იონოტროპული რეცეპტორი შედგება 4 სუბერთეულისგან. AMPA რეცეპტორები, რომლებიც თითქმის ყველა ნეირონზეა ლოკალიზებული, ოთხი სუბერთეულისგან (GluR1-GluR4) შემდგარ პეტროტეგერამერებს წარმოადგენენ. AMPA რეცეპტორების უმრავლესობა შეიცავს GluR2 სუბერთეულს და თავისუფლად აგარებენ Na^{+} -ისა და K^{+} იონების (და არა Ca^{2+} იონებს). იმპიზიტროლ სიგერენეირონებზე არსებული ზოგიერთი AMPA რეცეპტორი არ შეიცავს GluR2 სუბერთეულს, ამრიგად ისინი Na^{+} -ისა და K^{+} იონებთან ერთად Ca^{2+} -ის იონებისათვისაც განვლადნი არიან.

AMPA რეცეპტორებისგან განსხვავებით, კაინაგური რეცეპტორები არაერთგვაროვნად არიან განაწილებულნი. განსაკუთრებით შადალია მათი ექსპრესია ჰიპოკამპში, ნაოხუმში და ზურგის გვინში. კაინაგური რეცეპტორები სუბერთეულების (GluR5-GluR7, and KA1 and KA2) სხვადასხვა კომბინაციების შედეგად წარმოიქმნება. თვითონ K1-სა და K2-ს არ გააჩნიათ არხის წარმოქმნის უნარი, თუმცა რეცეპტორში მათი არსებობა ცვლის რეცეპტორის როგორც აფონორობას, ასევე მის კინეტიკას. AMPA რეცეპტორების მსგავსად, კაინაგური რეცეპტორებიც გამგარია Na^{+} და K^{+} -ის იონების მიმართ, ხოლო სუბერთეულების ზოგიერთი კომბინაციის პირობებში კი Ca^{2+} -ის განვლადობის უნარსაც იძენს.

AMPA რეცეპტორების მსგავსად, NMDA რეცეპტორებიც ძალზედ ფართოდაა გავრცელებული და მათ პრაქტიკულად ცნს-ის ყველა ნეირონზე ეხედებით.

NMDA ყველა რეცეპტორის სრულყოფილ ფუნქციონირებას NR1 სუბერთეული არსებობა განსაზღვრავს. არხის შემადგენლობაში შედის აგრეთვე ერთი ან ორი NR2 სუბერთეული

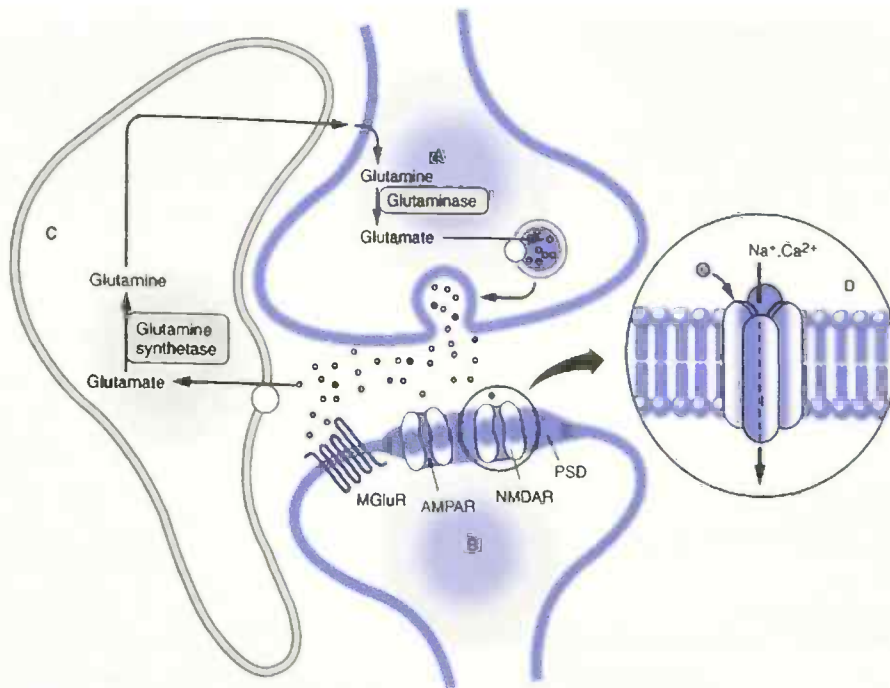
ცხრილი 21-2 ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცხს-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოუწესიონირე ტრანსმიტერიც [იხ. გეჟსი])

ტრანსმიტერი	ანაგომია	რეცეპტორის ქვეჯგუფები და მათი შესაბამისი აგონისტები	რეცეპტორის ანტაგონისტები	მოქმედების მექანიზმები
აქეტაქოლინი	ყველა ღონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; გრძელი და მოკლე კავშირები	მუსკარინული (M ₁): მუსკარინი	პირენზეპინი, აგროპინი	ამგზნება: ↑K ⁺ გამტარობა; ↑IP ₃ , DAG
		მუსკარინული (M ₂): მუსკარინი ბეგანეკლი	აგროპინი, მეთოქტრამინი	ინჰიბიტორული: ↓K ⁺ გამტარობა; ↓cAMP
მოტორული ნეირონი რენსოუს უჯრედის სისხე	მოტორული ნეირონი რენსოუს უჯრედის სისხე	ნიკოტინური: ნიკოტინი	ლიბიდრო-β ერითროიდინი, α ბუტაგარაქოსინი	ამგზნება: ↑ კაითონური გამტარობა
		ნიკოტინური: ნიკოტინი	ლიბიდრო-β ერითროიდინი, α ბუტაგარაქოსინი	ამგზნება: ↑ კაითონური გამტარობა
დოფამინი	ყველა ღონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე, საშუალო და გრძელი კავშირები	D ₁	ფენითიამინები	ინჰიბიტორული (?): ↓cAMP
		D ₂ : ბრომოკრეტიდინი	ფენითიამინები, ბუტაგარაქოსინი	ინჰიბიტორული (პრესინაფური): ↓Ca ²⁺ ; ინჰიბიტორული (პოსტსინაფური): ↑K ⁺ გამტარობა; ↓cAMP
GABA – გამა-ამინო-ერბოს მჟავა (ბამე)	პრე- და პოსტსინაფური ინჰიბიტორი მონაწილე სუპრასინალური და სინალური სინკრეტიზმები	ბამე: მუსკარინული	ბიკუკულინი, მიკროტოქსინი	ინჰიბიტორული: ↑Cl ⁻ გამტარობა
		ბამე: ბაკლოფენი	2-OH საკლოფენი	ინჰიბიტორული (პრესინაფური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა ინჰიბიტორული (პოსტსინაფური): ↑K ⁺ გამტარობა
ვლუტამატი	ყველა ღონის გამტარი ნეირონი და მოვითეროი სინკრეტიზმები	N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA): NMDA	2-ამინო-5-ფოსფონოვალერატი, დამოცილამინი	ამგზნება: ↑ კაითონური გამტარობა, განსაკუთრებით Ca ²⁺
		AMPA:AMPA	CNQX	ამგზნება: ↑ კაითონური გამტარობა
		კაისატი: კაისის მჟავა, დამოცილამინი		
გლიცინი	ზურგის ტოლის სინკრეტიზმები და თავის ტოლის ლეროს მოვითეროი სინკრეტიზმები	მეტაბოტროპული: ACPD, ქუისკვალატი	MCPPG	ინჰიბიტორული (პრესინაფური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა; ↓cAMP ამგზნება: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑IP ₃ , DAG
		გარსის, β-ალანინი	სტრეპტინი	ინჰიბიტორული: ↑Cl ⁻ გამტარობა
5-ჰიდროქსი-ტრიფტამინი (სეროტონინი)	შუა ტვინი და ხილმი წარმოდგენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა ღონეზე პროექტირდებიან	5HT _{1A} : LSD	მეტერგოლინი, სპიპერონი	ინჰიბიტორული: ↑K ⁺ გამტარობა, ↓cAMP
		5HT _{2A} : LSD	ქეტანსერონი	ამგზნება: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑IP ₃ , DAG

ცხრილი 21-2 ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცხს-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოფუნქციონირე ტრანსმიტერიც [იხ. გეჰსტი] (გავრცელება)

		5HT ₂ : 2-მეთილ-5-HT 5HT ₄	ონდანსეტრონი	ამგზნები: ↑ კალიონური გამტარობა
				ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა
ნორეპინეფრინი	ხილისა და თავის გვინის ღეროს ლონგზე წარმოადგენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა ლონგზე პროექციონირდებიან	α ₁ : ფენილეფრინი α ₂ : კლონიდინი β ₁ : :იზოპროტერენოლი, დობუტამინი β ₂ : ალბუტეროლი	პრაზომინი იოქიმბინი ატენოლოლი, პრაქტოლოლი ბუტოქსამინი	ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა; ↑ IP ₃ ; DAG ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა ინჰიბიტორული: ↑K ⁺ გამტარობა; ↓cAMP ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑cAMP ინჰიბიტორული: შესაძლოა მოიცავს ნაგრიუმის ელექტროგენული ტუმბოს აქტივობის გაზრდას; ↑cAMP
პისტამინი	პიპოთილამპის კანა უნტრალური უჯრედები	H ₁ : 2 (ო- ფლუოროფენილი) - პისტამინი H ₂ : დიპარიტი H ₃ : R-α- მეთილპისტამინი	შეპირამინი რანიტიდინი თიოპერამიდი	ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑IP ₃ , DAG ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა, ↑cAMP ინჰიბიტორული აუტორეგულაციები
ოპიოიდური პეპტიდები	ყველა ღონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	μ (მიუ): ბენდორფინი δ (დელტა): ენკეფალინი κ (კაპა): დისორფინი	ნალოქსონი ნალოქსონი ნალოქსონი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა; ↓cAMP ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური): ↑K ⁺ გამტარობა; ↓cAMP
ტაქეკინინები	პირველადი სენსორული ნეურონები, ყველა ლონგზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	NK1: სუბტანცია P მეთილესთერის NK2 NK3		ამგზნები: ↓K ⁺ გამტარობა; ↑IP ₃ , DAG
ენდოკანაბინოიდები	ფართო გავრცელება	CB1: ანანდამიდი, 2 არაქიდონილგლი ცეროლი	რიმონაბანტი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca ²⁺ გამტარობა; ↓cAMP

ACDP – ტრანს-1- ამინო-ციკლოპენტილ-1,3-დიკარბოქსილატი; AMPA – DL-α- ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილიმიდოქსაბოლ-4-პრო-
პიონატი; cAMP – ციკლური ადენოზინმონოფოსფატი; SQNX – 6-ციანო-7- ნიგროქსინოქსალინ-2,3 დიონი;
DAG – დიაცილგლიცეროლი; IP₃ – ინოზიტოლ ტრიფოსფატი; LSD – ლიბერგინის მკაეას დიეთილამინი; MCPG – α-მეთილ-4-
კარბოქსიფენილგლიცინი.



სურათი 21-6

გლუტამატური სინაფსის სქემატური გამოსახულება. (A) გლუტამატერგულ ნეირონში გლუტამინის გრანსპორტირების შემდეგ იგი გლუტამინაზის მეშვეობით გლუტამატად გარდაიქმნება. გლუტამატის ვემიკულური გრანსპორტირების (VGLUT) მეშვეობით გლუტამატი ვემიკულუმში კონცენტრირდება. (B) სინაფსში გამოთავისუფლების შემდეგ გლუტამატი ურთიერთქმედებს პოსტსინაფსურ AMPA და NMDA იონოტროპულ რეცეპტორულ არხებთან (AMPA, NMDAR). აგრეთვე პოსტსინაფსურ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებთან (mGluR). (C) სინაფსური გადაცემა გლუტამატის აქტიური გრანსპორტის შედეგად წყდება. ეს პროცესი მებობლად ლოკალიზებულ გლიურ უჯრედებში არსებული გლუტამატის გრანსპორტირის მეშვეობით ხორციელდება. გლუტამინ სინთეზაზე გლუტამატს გარდაქმნის გლუტამინად, გლუტამინი კი გლუტამატერგულ აქსონში გრანსპორტირდება. (D) ტეტრაპერული ცილისაგან შემდგარი NMDA რეცეპტორის არხის კომპლექსური მოდელის სქემატური გამოსახულება: გლუტამატთან შეკავშირების შემდეგ ტეტრაპერული ცილა გამტარი ხდება Na^+ -ისა და Ca^{2+} -ის იონების მიმართ.

(NR2A-D). AMPA და კაინატური რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, NMDA ყველა რეცეპტორი ადვილად ატარებს Ca^{2+} -ის Na^+ -ისა და K^+ ის იონებს. NMDA რეცეპტორების ფუნქციონირება სხვადასხვა გზების მეშვეობით კონტროლდება. გლუტამატთან შეკავშირების გარდა, არხი გლიცინთან შეკავშირებასაც (განსხვავებულ უბანზე) საჭიროებს. გლიცინთან შეკავშირებული უბანი გლიცინის ნორმალური ამბიენტური კონცენტრაციის პირობებშიც კი გაჯერებულია, ამიტომ გლიცინთან შეკავშირების უიზომოლოგიური როლი ჯერჯერობით უცნობია. AMPA და კაინატური რეცეპტორებსა და NMDA რეცეპტორებს შორის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავება იმაში მდგომარეობს, რომ AMPA და კაინატური რეცეპტორების გააქტივება მოსვენების პოტენციალის პირობებშიც კი იწვევს მემბრანული არხების გახსნას, ხოლო NMDA რეცეპტორების გააქტივება კი ამ პროცესის ინიციატორად არ გვევლინება, რის მიზეზად Mg^{2+} -ის ექსტრაცელულური იონებით განპირობებული NMDA ფორის ვოლტაჟ-დამოკიდებული ბლოკადა გვევლინება. სინაფსის ან მემობლად ლოკალიზებული სინაფსების ძლიერი სტიმულაცია იწვევს ნეირონის ძლიერ დეპოლარიზაციას. რასაც თან სდევს Mg^{2+} ის იონების „გამოტყორცნა“ და არხების გახსნა. აქედან გამომდინარე, NMDA რეცეპტორების არხების გახსნისათვის ორი პირობაა აუცილებელი: რეცეპტორისა და გლუტამატის შეკავშირება, აგრეთვე მემბრანის დეპოლარიზა-

ცია. არხების გახსნა იწვევს Ca^{2+} -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდას და სინაფსური ძალის ხანგრძლივად გაძლიერებას, რასაც ხანგრძლივი პოტენციალი ეწოდება (LTP). ამ ცვლილების ხანგრძლივობამ შესაძლოა რამოდენიმე საათიდან რამოდენიმე დღემდე გასტანოს. ზოგადად, ითვლება, რომ ეს უჯრედული მექანიზმი შესწავლისა და მეხსიერების პროცესებში იღებს მონაწილეობას.

გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები G ცილასთან არიან შეწყვილებულნი და იონურ არხებზე არაპირდაპირი გზით მემოქმედებენ, კერძოდ კი G ცილების მეშვეობით. პირობითად, მეტაბოტროპული რეცეპტორები (mGluR1-mGluR8) სამ კატეგორიად (I, II, III) იყოფა. მეტაბოტროპული რეცეპტორების სხვადასხვა კატეგორიაზე სელექციურად მოქმედი მრავალი სხვადასხვა ანტაგონისტია შექმნილი. პირველ კატეგორიის რეცეპტორები პოსტსინაფსურად არიან ლოკალიზებულნი. სავარაუდოდ, ნერვულ აგზნების ისინი იწვევენ არასელექციური კაითონური არხის გააქტივების გზით. ეს რეცეპტორები ააქტივებენ აგრეთვე ფოსფოლიპაზა C-ს, რასაც თან სდევს Ca^{2+} -ის, IP_3 ით განპირობებული, გამონთავისუფლება. რეცეპტორითა ამ კატეგორიისაგან განსხვავებით. II და III კატეგორიის რეცეპტორები ნერვულ დაბოლოებებში პრესინაფსურად არიან ლოკალიზებულნი და მაინჰიბირებელი აუტონეირონების ფუნქციას ასრულებენ. მათი გააქტივება იწვევს Ca^{2+} -ის არხების

დახურვას და შესაბამისად, გრანსმიგერის გამონთავისუფლების დათრგუნვას. ამ რეცეპტორების გააქტივება მხოლოდ გლუტამატის ძალიან მაღალი კონცენტრაციის პირობებში არის შესაძლებელი, გლუტამატის კონცენტრაცია კი ასეთი მაღალ მასშტაბზე მხოლოდ სინაფსის განმარტადი სტიმულაციის პირობებში აღწევს. II და III კატეგორიის რეცეპტორების გააქტივებისას აღვით აქვს აღნიშნული ციკლაზმას ინჰიბირებასა და შესაბამისად, cAMP-ის წარმოქმნის დაქვეითებას.

ამგზნებ სინაფსებში პოსტსინაფსური მეტბრანა შესქელებულია, რასაც პოსტსინაფსური სიმჭიდროვე ეწოდება (PSD) (იხ. სურათი 21-6). ეს მაღალკომპლექსური სტრუქტურა შეიცავს გლუტამატურ რეცეპტორებს, აგრეთვე სხივგნალო, სკაფოლდურ (სტრუქტურული) და ციტოსკელურ ცილებს. გიპიური ამგზნები სინაფსის შემადგენლობაში შედის უპირატესად პერიფერიულად განლაგებული AMPA რეცეპტორები და ცენტრალურად კონცენტრირებული NMDA რეცეპტორები. ამგზნებ სინაფსებში კანონიკურ რეცეპტორებსაც ეხელება. თუმცა მათი ზუსტი ლოკალიზაცია უცნობია. მოგიერთი ამგზნებ სინაფსებში ეხელება აგრეთვე პოსტსინაფსური სიმჭიდროვის (PSD) გარეთ განლაგებულ I კატეგორიის გლუტამატურ მეტბოტროპულ რეცეპტორებს.

„ბაჰმ“ და გლიცინი

ბაჰმ და გლიცინი ინჰიბიტორულ ნეიროტრანსმიტერებს წარმოადგენენ და ისინი უპირატესად ლოკალურ ინტერნეირონებში გამონთავისუფლებიან. გლიცინის გამონთავისუფლებილი ინტერნეირონები ძირითადად გინის ღეროსა და ზურგის გინში არიან ლოკალიზებული, ხოლო ბაჰმ-ისა კი უარყოფითად არიან გავრცელებული მთელ ცნს-ში. მათ შორის ზურგის გინშიც. აღსანიშნავია, რომ ზურგის გინში არსებული ზოგიერთი ინტერნეირონი გამოიმუშავებს როგორც ბაჰმ-ს, ასევე გლიცინს. გლიცინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორები პენტამერიული სტრუქტურისაა და სელექციურად განვლადნი არიან Cl⁻ ის იონების მიმართ. უპირატესად ზურგის გინში მოქმედი ძლიერი კონველსანტი სტრეპნიინი იწვევს გლიცინის მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორების სელექციურ ბლოკაჰს.

ბაჰმ რეცეპტორები ორ ძირითად ჯგუფად იყოფა – ბაჰმ_A და ბაჰმ_B.

გინის სხვადასხვა უბანში IPSP-ებს ახასიათებთ როგორც სწრაფი, ასევე ნელი კომპონენტები. სწრაფი კომპონენტის შედარებულად ბაჰმ_A რეცეპტორი გვექვს, ნელისა კი ბაჰმ_B. მათ შორის არსებული სხვაობა დამოკიდებულია მათი მოქმედების კინეტიკაზე. აგრეთვე რეცეპტორისა და იონური არხის ერთმანეთთან შეწყვილებაზე. ბაჰმ_A რეცეპტორები, იონოტროპული რეცეპტორების ჯგუფს მიეკუთვნება და გლიცინის რეცეპტორის მსგავსად, Cl⁻ ის იონების სელექციურად გამტარი ხუთი სუბერთეულისგან შედგება. გენერალისტული კრუნჩხვების გამომწვევი ნივთიერებები - პიკროტოქსინი და ბიკუკულინი იწვევენ ამ რეცეპტორების სელექციურ ინჰიბირებას. ბაჰმ_A რეცეპტორების ძალიან მრავალი სუბერთეული იქნა კლონირებული, რაც ბაჰმ_A რეცეპტორების ფარმაკოლოგიური ზუნების მრავალფეროვნებასა და კლასიკურად მნიშვნელოვანი ნივთიერებების სამშენებლად გამოყენებას განაპირობებს (იხ. თაზი 22). ბაჰმ_B რეცეპტორები მეტაბოტროპული ხასიათისაა. ანგისპასტიური საშუალება ბაკლოფენი მათი სელექციური აქტივატორია. ბაჰმ_B რეცეპტორები G ცილასთან არიან შეწყვილებული და ლოკალიზაციის მიხედვით იწვევენ ან Ca²⁺ ის არხების ინჰიბირებას, ან K⁺ არხების გააქტივებას. IPSP-ის ბაჰმ_B კომპონენტს K⁺ იონების განვლადობის სელექციური გაზრდა წარმოადგენს. რეცეპტორის გააქტივებასა და K⁺ -ის არხის გახსნას შორის კავშირი არაპირდაპირი და დაყოფიებულია, ამიტომ IPSP-იც ხანგრძლივი და შენელებულია. ბაჰმ_B რეცეპტორები

პერისინაფსურ რეგიონში არიან ლოკალიზებული და ამიტომ სინაფსური ნაპრალიდან ბაჰმ-ის გადმოღერას საჭიროებს. ბაჰმ_B რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან აგრეთვე მრავალი ამგზნები თუ შემაკავებელი სინაფსის აქსონურ დაბოლოებებზე. შემაკავებელ სინაფსში ბაჰმ_B უკავშირდება ბაჰმ_B რეცეპტორებს და იწვევს Ca²⁺-ის არხების დათრგუნვას, რაც ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლების ინჰიბირებას განაპირობებს. იონურ არხებთან შეკავშირებასთან ერთად, ბაჰმ_B რეცეპტორები თრგუნავენ აღნიშნული ციკლაზმას აქტივობასა და შესაბამისად cAMP-ის წარმოქმნას.

აეცილქოლინი

აეცილქოლინი პირველი ნივთიერებაა, რომლის ცნს-ის ნეიროტრანსმიტერული ფუნქცია ფარმაკოლოგიურად იქნა დადგენილი. 1950-იან წლებში ცნობილი გახდა, რომ ნიკოტინის ანტაგონისტები იწვევენ ზურგის გინის მოტორული აქსონების კოლაგერალებით განპირობებული რენშოუს უჯრედების აგზნების დათრგუნვას. გარდა ამისა, დადგენილი იქნა, რომ რენშოუს უჯრედები ძალზე მგრძნობიარენი არიან ნიკოტინური ავონისტების მიმართ. ეს ექსპერიმენტები ორი მიზეზით იყო მნიშვნელოვანი: პირველი – ეს ცენტრალური სინაფსები 60-იან წლებამდე წარმოადგენდნენ ერთადერთ სინაფსებს, რომელთა ნეიროტრანსმიტერიც ცნობილი იყო; ხამოციან წლებში კი ცნობილი გახდა ბაჰმ-ისა და გლიცინის არსებობა; მეორე, მოტორული აქსონის კოლაგერალური სინაფსი დღემდე რჩება ძუძუმწოვრების ცნს-ში ყველაზე კარგად ლოკალიზირებული ქოლინერგული ნიკოტინური სინაფსის მაგალითად, მუხედავად იმისა, რომ ნიკოტინური რეცეპტორები ცნს-ში უარყოფითად არიან გავრცელებული, რაც *in situ* ჰიბრიდიზაციის მეთოდით არის დადგენილი. აეცილქოლინიც ცნს-ის ყველა სიპასეხო რეაქცია G ცილასთან შეწყვილებული მუსკარინული რეცეპტორების დიდი ოჯახით არის განპირობებული. რამოლენიმე ადგილას აეცილქოლინი იწვევს ნეირონის ნელ ინჰიბიციას, M₂ ქვეჯგუფის რეცეპტორების გააქტივების ხარჯზე, რომელიც კალეუმის არხების გახსნას განაპირობებენ. აეცილქოლინის მუსკარინული მოქმედების ყველაზე ხშირ შედეგს ნელი აგზნება წარმოადგენს, რაც უფრო ხშირად M₁ რეცეპტორებით არის განპირობებული. რენშოუს უჯრედებზე ნიკოტინური ეფექტებისა და ამისო შედეგების ეფექტებთან შედარებით, ეს მუსკარინული ეფექტები გაცილებით უფრო ნელია. უფრო მეტ-იდეალისტული განხილვისათვის ეს M₁ გიპის მუსკარინული ადგზნება უწვევლია, რადგან მას კალეუმის გამტარიბის შეტერება ულეს საფუძვლად, რაც გრანსმიტერის ჩვეული მოქმედების სრულიად საწინააღმდეგო შექანშია.

აეცილქოლინი გვხვდება ხიგნალის გადაცემის მრავალ გზაში, მათ შორის ნეოსტრიაგუმის, შედარებული სეპტალური ბირთვისა და რეგიკულური ფორმაციის ნეირონებში. სავარაუდოდ ქოლინერგული გზები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კოგნიტურ ფუნქციებში, განსაკუთრებით მეხსიერებაში. ალეკაი-ერის გიპის პრესენილური ჰეკასუსტობა (დემენცია) ქოლინერგული ნეირონების მნიშვნელოვან დაკარგვასთან არის ასოცირებული. თუმცა, ამ ცვლილებების სპეციფიკურობა ხათუია, რადგან ამ დროს დაქვეითებულია აგრეთვე მეორე გრანსმიტერის, ხამატოსტატინის დონეც.

მონოამინები

მონოამინებს ეკუთვნის კატექოლამინები (დოფამინი და ნორეპინეფრინი) და 5-ჰიდროქსიტრაფამინი. მიუხედავად იმისა, რომ ცნს-ში ეს ნაერთები მცირე რაოდენობით გვხვდება, ძალიან მგრძნობიარე მეთოდების მეშვეობით მათი შესაძლე ბელია მათი ლოკალიზაციის იდენტიფიცირება. მონოამინური

გზები, მრავალი წამლის სამსხვერპლი წარმოადგენს, მაგ. ცნს-ის სტიმულატორები – კოკაინი, აგრეთვე ამფეტამინები, ძირითადად კატექოლამინურ სინაფსებზე გემოქმედებენ. კოკაინი ორგანიზმის დოფამინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების პროცესს, ხოლო ამფეტამინები კი ხელს უწყობენ ამ გრანსმეტერების გამოსთავისუფლებას პრესინაფსური ტერმინალებიდან.

დოზაჰიმნი

დოფამინის შემცველ სისტემებს ძირითადად ეხებათ შავი სუბსტანციისა და ნეოსტრიატუმის დამაკავშირებელ გზებში, აგრეთვე ენდოგენური გემეტენტული უბნის ლიმბურ სისტემისთან, კერძოდ ლიმბურ კორტექსთან, დამაკავშირებელ გზებში. პარკინსონიზმის სამკურნალო საშუალება ლევოდოპა თავის გეისის შავ სუბსტანციასა და ნეოსტრიატუმში მოქმედებს (ხ. თაყი 28). ხოლო ანტიფსიქოტური საშუალებები კი ლიმბურ კორტექსში (ხ. თაყი 29). გუბერნაციზმურ ენდოგენურ პიპოთალამუსის დოფამინის შემცველი ნეირონები მსომხელოვან როლს ასრულებენ პიპოთალამო-პიპოფიზურ ფუნქციის რეგულირებაში. იდეგეფიციტრებულა ხუთი ხახის დოფამინური რეცეპტორი. ისინი პირობითად ორ დიდ კატეგორიად იყოფა: D_1 -მსგავსი (D_1 და D_5) და D_2 -მსგავსი (D_2 , D_3 , D_4). დოფამინის ყველა რეცეპტორი მეტაბოტროპული ხასიათისაა. ცნს-ის ნეირონებზე დოფამინი ძირითადად, ნელ, მაინიბირებულ გეგეფუნას ახდენს. ამ ფუნქციის საუკეთესო მაგალითის წარმოადგენს შავი სუბსტანციის დოფამინური ნეირონები, სადაც D_2 რეცეპტორების გააქტივება უმრავლესობის კალიუმის არხების გახსნას G_i ცილის მეშვეობით.

ნორაპინეფრინი

ნორადრენერგული ნეირონების უმრავლესობა ლოკალიზებულია ლურჯ ლაქაში (*locus ceruleus*) ან რეცეპტორული ფორმაციის ლაგერალურ გემეტენტურ რეგიონში. მაინერვრებელი ნეირონების ბოჭკოების სიმჭიდროვე სხედასხვა რეგიონის მიხედვით ვარირებს, თუმცა ცნს-ის უმრავლესი უბანი დიფუზური ნორადრენერგული გიპით ინერვირდება. ნორადრენერგული რეცეპტორების ყველა ქვეკატეგორიული მეტაბოტროპულია. ნეირონზე მოხვედრის შემდეგ, ნორეპინეფრინი იწვევს კალიუმის განვლადობის მკვეთრი გაზრდით ინიციერებულ პიპერნოლარმაგიას. ეს ფუნქტი α_2 რეცეპტორებით არის განპირობებული და განსაკუთრებით კარგად არის შესწავლილი *locus ceruleus*-ში. ცნს-ის მრავალ სხედასხვა რეგიონში ნორეპინეფრინი, როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი მექანიზმებით, იწვევს ამგზნების სმპულსების გაძლიერებას. არაპირდაპირ მექანიზმში ეკუთვნის დისინიბიტიკა – ლოკალური წრის მაინიბირებელი ნეირონების დათრგუნვა. პირდაპირი მექანიზმში გულისხმობს ნეირონული განმუხტვის შემცირებული კალიუმის განვლადობის ბლოკადას. იმის და მიხედვით, თუ პროცესში ნეირონის რომელი გიპია ჩართულია, ეს ფუნქტი α_1 ან β რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. ამგზნების სინაფსური გადაცემის გაადვილება ნორადრენერგული გზების მომცველი მრავალ ქვევით პროცესთან არის კავშირში, მაგ. ყვრადლება და სიფხიმლე.

5-ჰიდროქსიტრიაჰინი

5-ჰიდროქსიტრიაჰამინის (5 HT, სეროტონინი) გზების უმრავლესობა ლოკალიზებულია ვაროლის ხილის ნაქრის შუა რეგიონში, აგრეთვე და თავის გეისის ღეროს ზედა ნაწილში. 5HT-ს შეიცავს ცნს-ის სხედასხვა რეგიონის დიფუზურად მაინერვრებული არამიქლინირებული მრავალი ნეირონი, თუმცა მათი სიმჭიდროვე რეგიონების მიხედვით ვარირებს. 5-HT

მრავალ რეცეპტორზე მოქმედებს, რომლებიც, 5-HT₁ რეცეპტორების გარდა, ყველა მათგანი მეტაბოტროპულია. ცნს-ის შოლოდ მოვერო უბანშია იზოტროპული 5-HT₁ რეცეპტორები, რომლებიც სწრაფი ამგზნების მოქმედებით ხასიათდება. ცნს-ის უმრავლეს რეგიონებში კი 5-HT₂ რეცეპტორები, კერძოდ კი 5-HT_{2A} მკვერად მაინიბირებულ მოქმედებას ავლენს. რაც კალიუმის განვლადობის გაზრდითა და შემზრანის პიპერნოლარმაგით არის განპირობებული. ღადგენილია, რომ 5-HT_{1A} და ზამმე რეცეპტორები ერთი და იგივე კალიუმის არხებზე მოქმედებენ. უკრელის მოვეროთი გიპის 5-HT₂ ის გეგეფუნით ნელა ამგზნება, რაც კალიუმის არხების 5-HT₂ და 5-HT₄ რეცეპტორებით განპირობებული ბლოკადის შედეგია. ამგზნება და შემკავებული მოქმედება შესაძლებელია ერთი და იგივე ნეირონში გაბოლდინდეს. LSD იწვევს 5HT₂-ს პერიფერიული ეფექტების ბლოკადას, ამგომ ვარაუდობენ, რომ LSD-ით განპირობებულ პალეცინაციებში 5HT გზები იღებენ მონაწილეობას, თუმცა აღხანისწავია, რომ LSD ცნს-ში არ გეგეფუნება 5HT-ს ანტიგონისტად და LSD-ით განპირობებული გიპიური ქვევითი თავისებურებები ცხოველებში ნაქრის ბართვის დამანების შედეგად ვლდებ. ფიქობენ, რომ ვარდა ზემოთ აღნმწულსია, 5HT-ს შემცველი ნეირონების სხვა მარგეფლირებულ ფუნქციებს ეკუთვნის ძილის, სხეული გემპერაგერის, მადისა და ნეიროენდოკრინული პროცესების კონტროლი.

პეპტიდები

პეპტიდების მრავალი წარმომადგენელია აღმონწილი. ისინი დიდ გეგეფუნას ახდენს ცხოველების როგორც ქვევებზე, ასევე ინდივიდუალური ნეირონის აქტივობაზე. პეპტიდების უმრავლესობა, მათ შორის ოპიოიდური პეპტიდები (მაგ. ენკეფალინები, ენდორფინები), ნეიროგენისიპისუბსტანცია P, სიმგოსტაგინი, ქოლეცისტოკინინი, ვამოაქტიური ინკეტიზური პოლიპეპტიდი, ნეიროპეპტიდი Y, აგრეთვე თიროტროპინის გამომანთავისუფლებელი პორინი, შესწავლილი იქნა მთხროპისგოქიპიური მეთოდების მეშვეობით. პერიფერიული ნერვული სისტემის მსგავსად, ზმირად ცნს-ის ნეირონებშიც პეპტიდები არაპეპტიდურ მედიატორებთან ერთად მოიპოვება. სუბსტანცია P-ს შესწავლის საფუძველზე ღადგენილი იქნა პეპტიდების როლი ცნს-ის ფუნქციონირებაში. სუბსტანცია P გამონთავისუფლება ზურგის გეისისა და თავის გეისის ღეროს მცირე ზომის არამიქლინირებული პირველადი სენსორული ნეირონებიდან და სამომხე ნეირონებში ნელი EPSP-ის წარმოქმნას განაპირობებენ. ცნობილია, რომ ეს მგრანობიარე ბოჭკოები გეიელის სმპულსების გაღადენას ემსახურებიან და მოხუდად იმისა, რომ სუბსტანცია P-ს რეცეპტორების ანტიგონისტებს გაანწიათ მოვერთი გიპის გეიელის საპასუხო რეაქციის მოდოფიციერების უნარი. ისინი არ იწვევენ ამ საპასუხო რეაქციების სრულ ბლოკს. სუბსტანცია P-სთან ერთად სინაფსებიდან გლეგამაგაც თავისუფდება და იგი უმნიშვნელოვანეს როლს ასულებს გეიელის სტიმულის გაღადენაში. სუბსტანცია P მრავალი სხვა ფუნქციის რეგულაციამიც იღებს მონაწილეობას, რამეც ის ფაქტი მითითებს, რომ იგი ცნს-ის იმ უბნებშიც არის აღმონწილი, რომლებიც გეიელის მეგრანებათან არაუთიარი კავშირი არ აქვთ.

ზამთილილი პეპტიდებიდან მრავალი პერიფერიულ სტრუქტურებში, მათ შორის პერიფერიულ სინაფსებშიცაა აღმოჩენილი. ისინი ღეგალურად მე-1 და მე-12 თავებშია განხილული.

აზოგის ოქსიდი

აზოგის ოქსიდის სინთაზა (NOS) საკმაო რაოდენობით გეხდება ცნს-ის ნეირონების განსაკუთრებულ ჯგუფებში. ნეირონული NOS ფერმენტია, რომელიც კალციუმ კალმოდულინის კომპლექსისა და NMDA რეცეპტორების გეგეფუნით აქ

ტივდება, რაც იწვევს კალციუმის უჯრედშიდა ღონის გაზრდასა და ამოგის ოქსიდის წარმოქმნას. დაღვნილია ამოგის ოქსიდის როლი სისხლძარღვების გლუვი კუნთების რეგულაციაში, თუმცა სინაფსურ გადაცემასა და სინაფსურ პლასტიურობაში მისი როლი ჯერ კიდევ უცნობი რჩება.

ენდოკანაბინოიდები

კანაფის უშუალო ფსიქოაქტიური კომპონენტს Δ^9 -ტეტრაჰიდროკანაბინოლი წარმოადგენს (Δ^9 THC), რომელიც სპეციფიკური კანაბინოიდური რეცეპტორების, CB1-ის მეშვეობით ახდენს ზეგავლენას თავის ტვინზე. CB1 რეცეპტორები უხვად ექსპრესირდებიან თავის ტვინის სხვადასხვა რეგიონში. რამდენიმე ტვინოვანი ენდოგენური ლიპიდი, მათ შორის ანანდ-

ამიდი და 2-არაქიდონილგლიცეროლი, მათ ენდოგენურ ლიგანდებს წარმოადგენენ. კლასიკური ნეიროტრანსმიტერებისაგან განსხვავებით, აღნიშნული ლიგანდები მარავის სახით არ ინახებიან. დეპოლარიზაციისა და კალციუმის შემოსვლელი ნაკადის საპასუხოდ ისინი სწრაფად სინთეზირდებიან ნეირონების მიერ. კლასიკური ნეიროტრანსმიტერებისაგან განსხვავებით, ენდოგენურ კანაბინოიდებს რეტროგრადული სინაფსური სასიგნალო სისტემის როლის შეთავსებაც შეუძლიათ: პოსტსინაფსური ნეირონებიდან გამონთავისუფლების შემდეგ ისინი უკუმიმართულებით გაივლიან სინაფსს და ააქტივებენ პრესინაფსური ნეირონების CB1 რეცეპტორებს, რის შედეგადაც ითრგუნება ტრანსმიტერის გამონთავისუფლება. შესაძლოა კანაბინოიდები ამ მექანიზმებით ზეგავლენას ახდენენ მეხსიერების, კოგნიტურ და ტკივილის აღქმის პროცესებზე.

REFERENCES

- Aizenman CD et al: Use-dependent changes in synaptic strength at the Purkinje cell to deep nuclear synapse. *Prog Brain Res* 2000;124:257. [PMID: 10943131]
- Bredt DS, Nicoll RA: AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron* 2003;40:361. [PMID: 14556714]
- Catterall WA et al: Compendium of voltage-gated ion channels: Calcium channels. *Pharmacol Rev* 2003;55:579. [PMID: 14657414]
- Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG: Compendium of voltage-gated ion channels: Sodium channels. *Pharmacol Rev* 2003;55:575. [PMID: 14657413]
- Clapham DE et al: Compendium of voltage-gated ion channels: Transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev* 2003;55:591. [PMID: 14657417]
- Freneau RT, Jr et al: VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. *Trends Neurosci* 2004;27:98. [PMID: 15102489]
- Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer, 2001.
- Gouaux E, MacKinnon R: Principles of selective ion transport in channels and pumps. *Science* 2005;310:1461. [PMID: 16322449]
- Hall ZW: In: *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sinauer, 1992.
- Freund TF, Katona I, Piomelli D: Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003;83:1017. [PMID: 12843414]
- Julius D, Basbaum AI: Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203. [PMID: 11557989]
- Koles L, Furst S, Illes P: P2X and P2Y receptors as possible targets of therapeutic manipulations in CNS illnesses. *Drug News Perspect* 2005;18:85. [PMID: 15883618]
- Malenka RC, Nicoll RA: Long-term potentiation—A decade of progress? *Science* 1999;285:1870. [PMID: 10489359]
- Mody I, Pearce RA: Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. *Trends Neurosci* 2004;27:569. [PMID: 15331240]
- Moran MM, Xu H, Clapham DE: TRP ion channels in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:362. [PMID: 15194117]
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC: *Molecular Neuropharmacology*. McGraw-Hill, 2001.
- Rudolph U, Mohler H: Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:475. [PMID: 14744255]
- Sudhof TC: The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:509. [PMID: 15217342]
- Wilson RI, Nicoll RA: Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 2002;296:678. [PMID: 11976437]

სედაციური და საძილე საშუალებების ფარმაკოლოგიური ჯგუფის წარმომადგენლებს სედაციის (შოთთვის საწინააღმდეგო თანხვედრი ეფექტით) ან ძილის სელექციუზობის უნარი ახასიათებთ. ამ ჯგუფში შემავალი პრეპარატები ერთმანეთისგან ქიმიურად მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან, ამიტომ ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით მათი კლასიფიცირება ძნელია. სედაციური და საძილე საშუალებების კლასიფიკაცია მათი კლინიკური გამოყენების თავისებურებებს ეფუძნება. შოთვითი მდგომარეობები და ძილის დარღვევა საკმაოდ გავრცელებულია თანამედროვე სამყაროში, შესაბამისად, სედაციური და საძილე საშუალებებიც მთელ მსოფლიოში ფართოდ გამოიყენება.

სედაციურ-საძილე საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

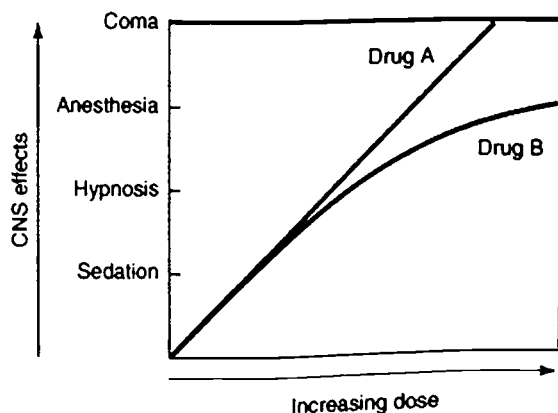
ეფექტურმა სედაციურმა (ანქსიოლიზურმა) საშუალებამ უნდა შეამციროს შოთვა და გამოიწვიოს დამამშვიდებელი ეფექტი. სასურველია, რომ ცნს-ზე ღმთრგუნველი ზეგავლენა სედაციური საშუალების თერაპიული ეფექტის მინიმალურ შემადგენელ კომპონენტს წარმოადგენდეს. საძილე საშუალებამ უნდა გამოიწვიოს გაბრუნების ეფექტი, აგრეთვე ხელი შეუწყოს ბუნებრივი ძილის მსგავსი ძილის დადგომასა და შენარჩუნებას. სედაციურთან შედარებით, საძილე ეფექტი უფრო მეტად არის დაკავშირებული ცნს-ის ღმთრგუნეასთან. რისი მიღწევაც ადვილია ამ ჯგუფში შემავალი მრავალი პრეპარატის ღმთის გაზრდით. სედაციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობისათვის დამახასიათებელია ცნს-ის ფუნქციის თანდათანობითი, ღმთა-დამოკიდებული ღმთრგუნვა, თუმცა ცალკეულ პრეპარატს ღმთისა და ცნს-ის ღმთრგუნვა უნარს შორის განსხვავებული დამოკიდებულება ახასიათებს. ღმთა-პასუხის დამოკიდებულების ორი მაგალითია ნაწვენები სურათზე 22-1. A პრეპარატისათვის დამახასიათებელი წრფივად დახრილი მრუდი გიპიურია სედაციურ-საძილე საშუალებების ძველი თაობის უმრავლესი წარმომადგენლისათვის, მათ შორის ალკოჰოლისა და ბარბიტურის მჟავას ნაწარმებისათვის. ასეთი ნივთიერებების ღმთის გაზრდამ (საძილე ეფექტისათვის საჭირო რაოდენობაზე მეტად) შესაძლოა ზოგადი ანესთეზიის მდგომარეობა გამოიწვიოს, ხოლო კიდევ უფრო მაღალ ღმთებში კი ადვილი ექნება მოგრძო გენსი ლოკალიზებული სუნთქვისა და სისხლძარღვითი მამოძრავებელი ცენტრების დამრგუნვის, რაც კომისა და სასიკვდილო გამოსავალის მიზგზად შეიძლება მოგვევლინოს.

ღმთა-პასუხის წრფივი დამოკიდებულებიდან გადახრის შემთხვევაში, რაც B პრეპარატის მაგალითზეა ნაწვენები, ცნს-ის ღმთრგუნვისათვის გაცილებით უფრო მაღალი ღმთებია საჭირო. საერთოდ, ღმთა-ეფექტის სწორედ ასეთი დამოკიდებულება დამახასიათებელი ბენზოდიამფინებისა და ზოგიერთი ახალი საძილე საშუალებისათვის.

ქიმიური კლასიფიკაცია

ბენზოდიამფინები ფართოდ გამოიყენებული სედაციურ-საძილე საშუალებებია. მათი სტრუქტურა ნაწვენებია სურათზე 22-2. ისინი წარმოადგენენ 1-4 ბენზოდიამფინებს და 7 წვერიან პეტეროციკლურ ბირთვში მათი უმრავლესობა კარბოქსამიდურ ჯგუფს შეიცავს. სედაციური და საძილე ეფექტების გამოვლენისათვის აუცილებელია ჩანაცვლებადი ჯგუფის (მაგ., პალოგენის ან ნიგრო ჯგუფის) არსებობა მეშვიდე პოზიციამზე. გრიაზოლამისა და ალპრაზოლამის სტრუქტურა 1-2 პოზიციამზე დამატებით გრიაზოლის ჯგუფს შეიცავს.

სურათზე 22-3 მოცემულია ზოგიერთი ძველი და ნაკლებად გამოიყენებადი სედაციურ-საძილე საშუალების ქიმიური სტრუქტურა, მათ შორის ბარბიტურის მჟავას ზოგიერთი ნაწარმის. ელუგეითმისა და მეპრობამაგს განსხვავებული ქიმიური სტრუქტურა აქვთ, თუმცა ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების იდენტური ფარმაკოლოგიური ეფექტები ახასიათებთ. მათი კლინიკური გამოყენების სისშირე სწრაფად მცირდება. სედაციურ-საძილე



სურათი 22-1

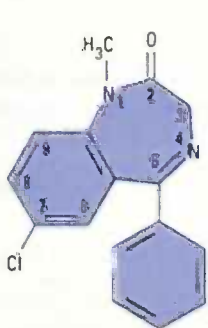
ორი პოპოტუური სედაციურ-საძილე საშუალების ღმთა-პასუხის დამოკიდებულების მრუდები.

საშუალებებს მიეკუთვნება აგრეთვე შედარებით მარტივი ქიმიური სტრუქტურის მქონე ნაერთებიც, მათ შორის ეთილი (იხ. თავი 23) და ქლორალჰიდრატი.

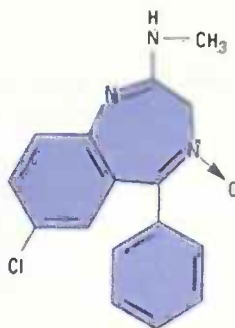
ძილის ღარღევის სამკურნალო მრავალი ახალი ქიმიური სტრუქტურის მქონე საშუალება ამჟამად შექმნილი. იმიდაზოლიპირიდინის ნაწარმი ბოლპიდემი, პირაზოლიპირიდინის ნაწარმი ბალეპლონი და ციკლოპროლიდის ნაწარმი ეს-ბოპიკლონი (იხ. სურათი 22-4) სტრუქტურულად მკვეთრად განსხვავდებიან ბენზოდიამიდეპინებისგან, თუმცა მათ მსგავსი მოქმედების მექანიზმები ახასიათებთ, რაც ქვემოთ არის განხილული. საძილე საშუალება ესზოპიკლონი ბოპიკლონის (S)- ენანტიომერს წარმოადგენს. აშშ-ს საზღვრებს გარეთ იგი 1989 წლიდან არის ხელმისაწვდომი. ახალი საძილე საშუალება რამელტონი მელაგონინის რეცეპტორების აგონისტია (იხ. რამელტონი).

ანქსიოლიზური საშუალება ბუსპირონის ეფექტი ნელა ეითარდება და მისი მოქმედება სხვა სელაციურ-საძილე საშუალებებისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება (იხ. ბუსპირონი).

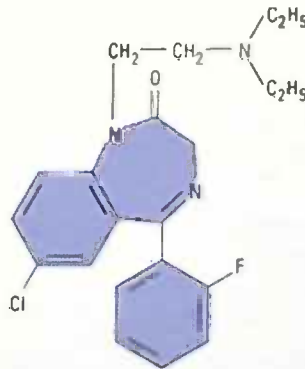
სელაციური ეფექტი სხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფების წარმომადგენლებზე განსხვავებით, მათ შორის ანგიფიქსურ (იხ. თავი 29) და დეპრესიის სამკურნალო მრავალ საშუალებას (იხ. თავი 30). ეს უკანასკნელი ქრონიკული შფოთვის სამკურნალოდ გამოიყენებია. რიგი ანგიფიქსურ საშუალება, მაგ., პიდროქსისინი და პრიმეტიამინი (იხ. თავი 16) სელაციური ეფექტით ხასიათდება. ეს მედიკამენტები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ აგრეთვე პერიფერიულ ავტონომურ ნერვული სისტემაზე. სელაციური ეფექტის მქონე ზოგიერთი ანგიფიქსურ საშუალება აუთიაქსიდან უძილობის სამკურნალო რეცეპტის გარეშე ვასაქცი წამლის სახით არის ხელმისაწვდომი.



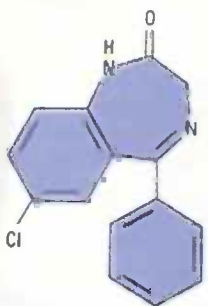
Diazepam



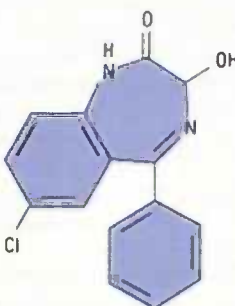
Chlordiazepoxide



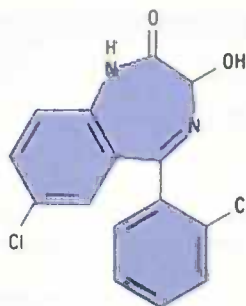
Flurazepam



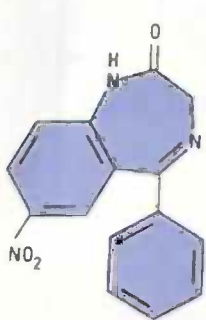
Desmethyldiazepam



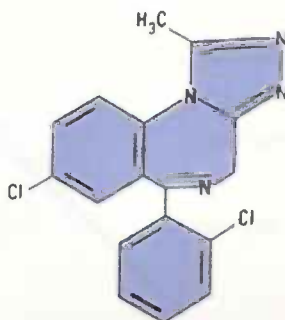
Oxazepam



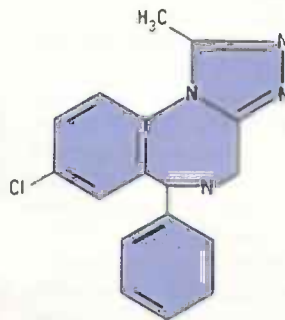
Lorazepam



Nitrazepam



Triazolam



Alprazolam

სურათი 22-2

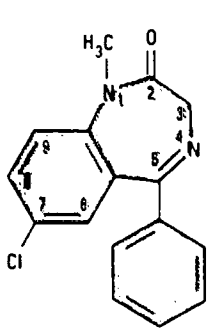
ბენზოდიამიდეპინების ქიმიური სტრუქტურები

საშუალებებს მიეკუთვნება აგრეთვე შედარებით მარტივი ქიმიური სტრუქტურის მქონე ნაერთებიც, მათ შორის ეთილი (იხ. თავი 23) და ქლორალდრადი.

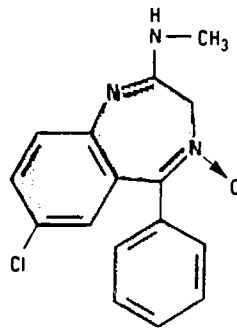
ძილის დარღვევის სამკურნალო მრავალი ახალი ქიმიური სტრუქტურის მქონე საშუალებაა ამჟამად შექმნილი. იმიდაზოლიპირიდინის ნაწარმი ზოლპიდემი, პირაზოლიპირიდინის ნაწარმი ზალეპრონი და ციკლოპირიდინის ნაწარმი ეს-ზოპიკლონი (იხ. სურათი 22-4) სტრუქტურულად მკვეთრად განსხვავდებიან ბენზოდიამიდეპინებისგან, თუმცა მათ მსგავსი მოქმედების მექანიზმები ახასიათებთ, რაც ქვემოთ არის განხილული. საძილე საშუალება ესზოპიკლონი ზოპიკლონის (S)- ენანტიომერს წარმოადგენს. აშშ-ს საზღვრებს გარეთ იგი 1989 წლიდან არის ხელმისაწვდომი. ახალი საძილე საშუალება რამელტონი მელაგონინის რეცეპორების აგონისტია (იხ. რამელტონი).

ანქსიოლიზური საშუალება ბუსპირონის ეფექტი ნელა ეითარდება და მისი მოქმედება სხვა სედაციურ-საძილე საშუალებებისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება (იხ. ბუსპირონი).

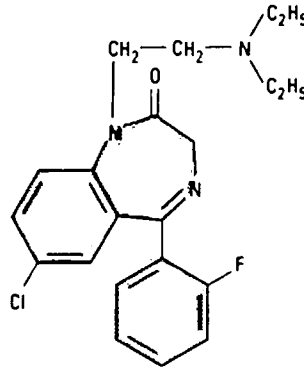
სედაციური ეფექტი სხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფების წარმომადგენლებსავე ახასიათებთ, მათ შორის ანგიფიქსურ (იხ. თავი 29) და ღებრესიის სამკურნალო მრავალ საშუალებას (იხ. თავი 30). ეს უკანასკნელი ქრონიკული შფოთვის სამკურნალოდ გამოიყენებან. რიგი ანგიპისგამინური საშუალება, მაგ., პიდროქსიმინი და პროპეტაზინი (იხ. თავი 16) სედაციური ეფექტით ხასიათდება. ეს მედიკამენტები მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენენ აგრეთვე პერიფერიულ ავტონომურ სერვული სისტემაზე. სედაციური ეფექტის მქონე მოტიერით ანგიპისგამინური საშუალება აფთიაქიდან უძილობის სამკურნალო რეცეპტის გარეშე გასაცემი წამლის სახით არის ხელმისაწვდომი.



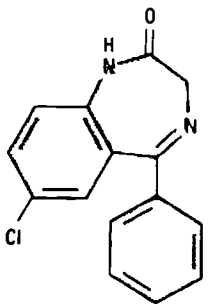
Diazepam



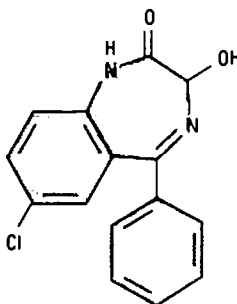
Chlordiazepoxide



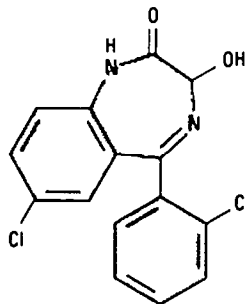
Flurazepam



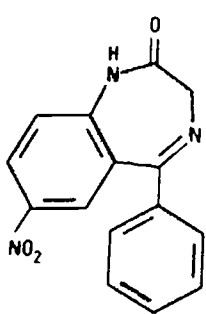
Desmethyldiazepam



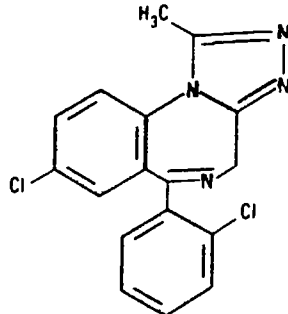
Oxazepam



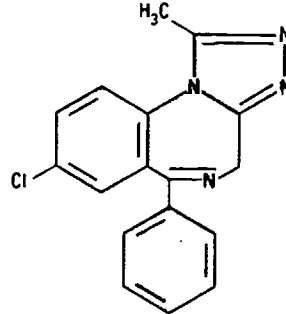
Lorazepam



Nitrazepam



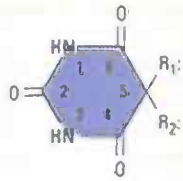
Triazolam



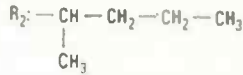
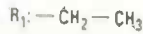
Alprazolam

სურათი 22-2

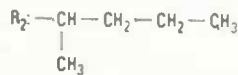
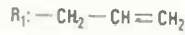
ბენზოდიამიდეპინების ქიმიური სტრუქტურები



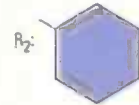
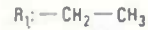
Barbiturate nucleus



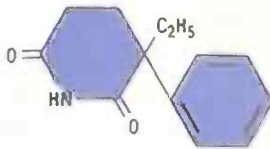
Pentobarbital



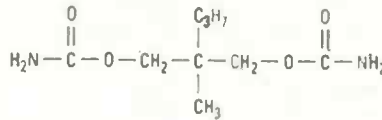
Secobarbital



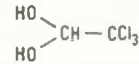
Phenobarbital



Glutethimide



Meprobamate



Chloral hydrate

სურათი 22-3

ბარბიტურის მკაფას ნაწარმებისა და სელაციურ-საძილე სხვა საშუალებების ქიმიური სტრუქტურები.

ფარმაკოკინეტიკა

ფენომა (აბსორბცია) და განაწილება (დისტრიბუცია)

ორალური მიღებისას სელაციურ-საძილე საშუალებებს აბსორბციის განსხვავებული სიჩქარისა ახასიათებთ, რაც მრავალი ფაქტორითაა განპირობებული. მათ შორის ლიპოფილობით. მაგ, ძალიან სწრაფია გრიპოლოლის აბსორბცია: სხვა ბენზოდიამინებთან შედარებით, სწრაფია დიამეპაზისა და კლორამფაგის აქტიური მეტაბოლიტის შეწოვის სიჩქარეც. პროწამალი კლორამფაგი აქტიურ მეტაბოლიტად, დესმეტილდიამეპამად (ნორდიამეპამი), კუჭში მკაფა ჰიდროლიზის შედეგად გარდაიქმნება. ორალურად მიღებისას სისხლში სწრაფად შეიწოვებიან ბარბიტურის მკაფას თიოქსიმის ყველა ნაწარმი, უფრო ძველი თიოქსიმის სელაციურ-საძილე საშუალებები და ახალი საძილეები (ესმოპიკლონი, ზალეპლონი, მისპილემი).

ცხიმში ხსნადობა ნებისმიერი სელაციურ-საძილე საშუალების ცნს-ში მოხვედრის სიჩქარის განსაზღვრელი ფაქტორია. სწორედ ეს მახასიათებელი განსაზღვრავს გრიპოლოლის, თიოქსიმის (თხ. თიოქს 25) და ახალი საძილე საშუალებების მოქმედების სწრაფ დაწყებას.

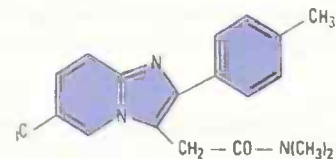
ყველა სელაციურ-საძილე საშუალება გადის პლაცენტრალ ბარიერს. მშობიარობის წინა პერიოდში მათ გამოეყენება შესაძლოა თან მოჰყვეს ახალშობლის სასიცოცხლო ფუნქციების დათრგუნვა. ამ ჯგუფის პრეპარატები ღუდის რძეშიც გადის, რაც ასევე იწვევს ახალშობლის ცნს-ის ღუდისა.

ბიოტრანსფორმაცია

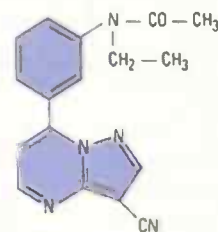
სელაციურ-საძილე საშუალებების კლირენსისათვის აუცილებელია მათი მეტაბოლიზმის გრანსფორმაცია წყალში ხსნად ნაერთებად. ამ პროცესში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებენ წამლების მეტაბოლიზმში მონაწილე ღუდის მიკროსომული ფერმენტები. ორგანიზმიდან უცელები სახით მხოლოდ რამოდენიმე სელაციურ-საძილე საშუალება ექსკრეტირდება, ბუნებრივად გამოდინარე უმრავლესი სელაციურ-საძილე საშუალების ელიმინაციის სიჩქარე მათი ბიოტრანსფორმაციის სიჩქარის პირდაპირპროპორციულია.

ბენზოდიამინები

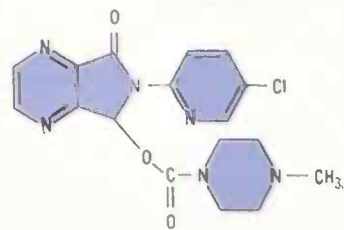
ყველა ბენზოდიამინის კლირენსი ღუდისმიური მეტაბოლიზმის მეშვეობით ხორციელდება. მეტაბოლიზმის ტიპი და სიჩქარე კი თითონ პრეპარატის ქიმიურ მახასიათებლებზეა დამოკიდებული. ბენზოდიამინების უმრავლესობა, მიკროსომულ ოქსიდაციას ექვემდებარება (ფაზა I რეაქცია), რაც N-ალკილკლირებისა და ციტოქრომ P450 სისტემის იმოქმედებით



Zolpidem



Zaleplon



Eszopiclone

სურათი 22-4

ახალი საძილე საშუალებების ქიმიური სტრუქტურები

რამელგეონი

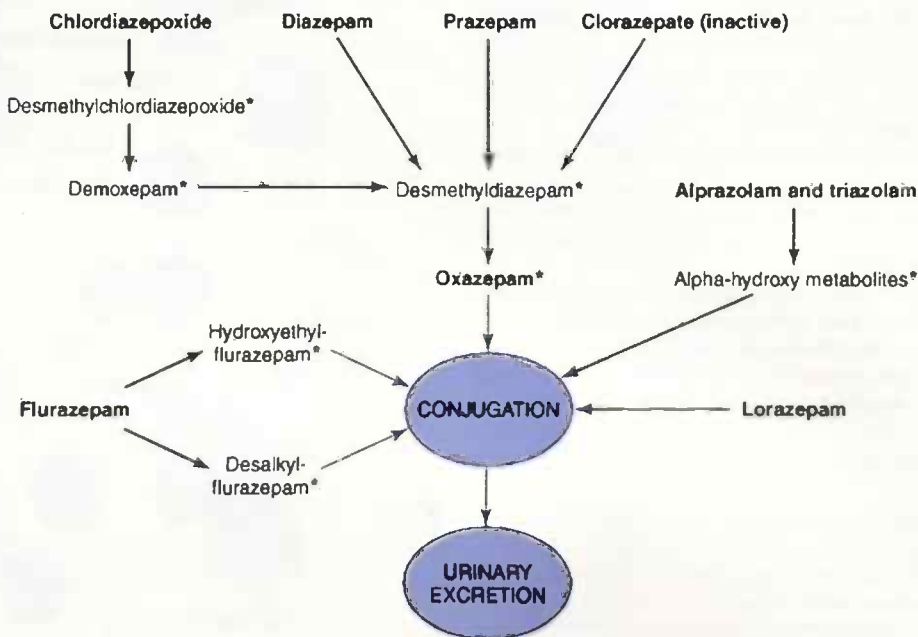
ბილ-ლეიბლის ციკლს საფუძვლად უდევს დღე-ღამის ცირკადული რითმის შენარჩუნება, რაშიც უმნიშვნელოვანეს როლს მელატონინის რეცეპტორები ასრულებენ (იხ. თავი 16). ახალი საძილე საშუალება რამელგეონი, რომელიც ჩაძინებასთან დაკავშირებული პრობლემების მქონე პაციენტებს სპეციფიკურად ენიშნებათ, თავის ტვინში სუპრაქიამურ ბირთვში ლოკალიზებული MT_1 და MT_2 მელატონინური რეცეპტორების აგონისტია. იგი უშუალოდ არ მოქმედებს ცნს-ში ბაზმ-ერვულ ნეიროგრანსმისიაზე. ქრონიკული უძილობით დაავადებული პაციენტების პოლისომნოგრაფიული კვლევის მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ რამელგეონი ამცირებს პერსისტენტული ძილის ლატენსიური ფაზის ხანგრძლივობას და არ იწვევს უკუგებისა ან მოხსნის სინდრომებს. ორალურად მიღების შემდეგ რამელგეონი

სწრაფად შეიწოვება და ღვიძლში პირველი გაელის აქტიური მეტაბოლიზმს ექვემდებარება. რის შედეგადაც აქტიური მეტაბოლიტი წარმოიქმნება. რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი, „მშობელი“ წამალთან შედარებით უფრო ხანგრძლივია (2-5 საათი). რამელგეონის მეტაბოლიზმი ძირითადად ციტოქრომ P450-ის იზოფორმით – CYP1A2-ის მიმდინარეობს. რამელგეონისა და ფლუეტისამინის (CYP1A2 -ის ინჰიბიტორი) ერთად დანიშვნა ღვიძლის დაავადებების მქონე პაციენტებში რეკომენდებული არ არის. რამელგეონის გვერდითი ეფექტებია თავბრუსხვევა, ძლიანობა, დაღლილობა და ენდოკრინული ცვლილებები, აგრეთვე ტესტოსტერონის სეკრეციის დაქვეითება და პროლაქტინის მომატება. რამელგეონი არ ეკუთვნის კონტროლირებად სუბსტანციებს.

ებით (განსაკუთრებით CYP3A4) კატალიზებულ ალიფატურ ჰიდროქსილირებაში მდგომარეობს. მეტაბოლიზმის შედეგად მიღებული მეტაბოლიტები კონიუგირდებიან (ფაზა II რეაქცია) და გლუკურონიდების სახით შარდთან ერთად გამოიყოფიან. აღსანიშნავია, რომ ფაზა I რეაქციის შედეგად მიღებული ბენზოდიამაგინების მრავალი მეტაბოლიტი ფარმაკოლოგიურად აქტიურია, ზოგიერთ მათგანს კი ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ახასიათებს (იხ. სურათი 22-5). მაგ., ქლორდიამაგეოქსიდის, დიამაგამის, პრაზეპამის და კლორაპატის აქტიური მეტაბოლიტის დესმეთილდიამაგეოქსიდის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 40 საათია. აღსანიშნავია, რომ ფაზა I რეაქციის შედეგად მიღებული ბენზოდიამაგინების მრავალი მეტაბოლიტი ფარმაკოლოგიურად აქტიურია, ზოგიერთ მათგანს კი ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ახასიათებს (იხ. სურათი 22-5). მაგ., ქლორდიამაგეოქსიდის, დიამაგამის, პრაზეპამის და კლორაპატის აქტიური მეტაბოლიტის დესმეთილდიამაგეოქსიდის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 40 საათია. აღსანიშნავია, რომ ფაზა I რეაქციის შედეგად მიღებული ბენზოდიამაგინების მრავალი მეტაბოლიტი ფარმაკოლოგიურად აქტიურია, ზოგიერთ მათგანს კი ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ახასიათებს (იხ. სურათი 22-5). მაგ., ქლორდიამაგეოქსიდის, დიამაგამის, პრაზეპამის და კლორაპატის აქტიური მეტაბოლიტის დესმეთილდიამაგეოქსიდის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 40 საათია.

მისი სწრაფი კონიუგირებითაა განპირობებული. ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის (2-3 საათი) გამო გრძელვადიანი უკონიუგირებად საძილე საშუალების სახით (და არა სედაციური გამოყენება).

აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნა ართულებს ბენზოდიამაგინების ფარმაკოკინეტიკის შესწავლას ადამიანებში. რადგან „მშობელი“ წამლის ნახევარდაშლის პერიოდსა და ეფექტის ხანგრძლივობას შორის კორელაციური კავშირში არ არსებობს. ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე ბენზოდიამაგინების (ან ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე აქტიური მეტაბოლიტების) განმეორებითი მიღება ხშირად იწვევს კუმულაციურ ეფექტებს. ესტაბილურ, ოქსაბეპამსა და ლორაპამს ნაკლებად ახასიათებთ კუმულაციური და ნარ-



სურათი 22-5

ბენზოდიამაგინების ბიოგრანსფორმაცია.

ბუნებრივი

ბუნებრივი სელექციური ანქსიოლიზური მოქმედება ახასიათებს და მისი ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები მკვეთრად განსხვავდება ამ თავში აღწერილი სხვა სამედიკინო საშუალებების თვისებებისაგან. ბუნებრივი სისხლის შეთვისება, მაგრამ არ იწვევს სედაციას, ძილიანობას ან ეიფორიას. ბენზოდიამინებისაგან განსხვავებით, მას არ გააჩნია კრუნჩხვის საწინააღმდეგო ან კუნთების მომადუნებელი ეფექტები. ბუნებრივი უშუალოდ არ მოქმედებს ბაჰმ-ერგულ სისტემაზე. იგი თავის გეგმის 5-HT_{1A} რეცეპტორების ნაწილობრივ აგონისგაა და შესაძლოა მისი ანქსიოლიზური მოქმედება ამით იყოს განპირობებული. თუმცა მას ასევე გააჩნია აფისურობა თავის გეგმის ლოპამინის D₂ რეცეპტორების მიმართაც. ბუნებრივი არ იწვევს მკურნალობის შეწყვეტის შემდგომ შეთვისებასა და მოხსნის სინდრომს. იგი არ არის ეფექტური ბენზოდიამინების ან სხვა სედაციურ-საძინებელ საშუალებების ძილების მკვეთრი შეწყვეტის შემდგომი მოხსნის მწვავე სინდრომის დროს. მინიმალურია ბუნებრივისადმი დამოკიდებულების განვითარების ალბათობა. ბენზოდიამინებისგან განსხვავებით, ბუნებრივის ანქსიოლიზური ეფექტის გამოვლენას ერთ კვირაზე უფრო ხანგრძლივი პერიოდი ესაჭიროება, რის გამოც იგი მწვავე შეთვისების მდგომარეობების სამურნალოდ არ გამოიყენება. ბუნებრივი ინჰიბირებს შეთვისების გენერალიზებული ფორმების დროს, თუმცა ნაკლებ ეფექტურია პანიკური მდგომარეობების შემთხვევაში.

ორალურად მიღების შემდეგ ბუნებრივი სწრაფად შეიწოვება. ლეიქმი ექვემდებარება პირველი გაელის ინტენსიურ მეტაბოლიზმს და, ჰიდროქსილირებისა და

დეალკილირების შედეგად, რამოდენიმე აქტიურ მეტაბოლიტს წარმოქმნის. მის უმნიშვნელოვანეს მეტაბოლიტს 1-(2 პირიმიდოლ)-პიპერაზინი (1-PP), ალფა-ადრენორეცეპტორების დამორგუნავი მოქმედება ახასიათებს. იგი აღწევს ცნს-ში და „მშობელ“ წამალზე გაცილებით უფრო მაღალ კონცენტრაციას ქმნის. ბუნებრივის ცენტრალურ ეფექტებში PP-1-ის როლი (თუკი ასეთი არსებობს) ცნობილი არ არის. ბუნებრივის ნახევარდაშლის პერიოდი 2-4 საათია, თუმცა ლეიქმის დისფუნქციის შემთხვევაში შესაძლოა მისი კლირენსი გახანგრძლივდეს. ციგოქრომ P 450 სისტემის ინდუქტორი რიფამპინი, ამოკლებს ბუნებრივის ნახევარდაშლის პერიოდს, ხოლო CYP3A4-ის ინჰიბიტორები (მაგ. ერითრომიცინი, კეტოკონაზოლი) კი ზრდიან ბუნებრივის კონცენტრაციას პლაზმაში.

ბენზოდიამინებისგან განსხვავებით, ბუნებრივი ნაკლებად იწვევს რაიმე სახის ფსიქომოტორულ დისფუნქციას და არ მოქმედებს მანქანის მართვის უნარზე. ამასთანავე, იგი არ იწვევს სედაციურ-საძინებელ ეფექტებში მელიკამენტების, მაგ. ალკოჰოლის ან ტრაიკოქსალური ანტიდეპრესანტების მოქმედების პოტენცირებას. ხანდაშეშე პაციენტები არ არიან უფრო მეტად მგრძნობიარეები მისი მოქმედების მიმართ. ბუნებრივის ძილებისას შეიძლება აღინიშნებოდეს გაჭირვარება, პულსაციის მეგრძნობა, აგზნებადობა, საჭმლის მომწეველი გრძელის დისფუნქცია და პარესთეზიები, ასევე გულის ღრმა-დამოკიდებული შეფერვა. MAO-ინჰიბიტორებთან ერთად ბუნებრივის გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს არტერიული წნევის მომატება.

ჩენი ეფექტები, მაგ., ძილიანობა, რადგან მათ შედარებით ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი აქვთ და მეტაბოლიზმის შედეგად ისინი პირდაპირ არააქტიურ გლუკურონიდებად გარდაქმნიებიან. ზოგიერთი ბენზოდიამინის ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები 22-1 ცხრილშია მოცემული. რამოდენიმე ფართოდ გამოიყენება ბენზოდიამინის, მაგ., დიპეჰამის, მდებარეობისა და ტრიაზოლამის მეტაბოლიზმზე გეგავლენას ახდენენ ციგოქრომ P 450 იზოფერმენტების ინჰიბიტორები და ინდუქტორები (იხ. თავი 4).

ბარბიტურატები

ფენობარბიტალისაგან განსხვავებით, ბარბიტურის მკაფიო ნაწარმების მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილი გამოიყოფა ორგანიზმიდან უცვლელი სახით. ლეიქმი მათი მეტაბოლიზმის ძირითად გზას დაჟანგვა წარმოადგენს, რის შედეგადაც ალკოჰოლები, მეფენი და კეტონები წარმოიქმნიებიან, ეს უკანასკნელი კი გლუკურონიდების სახით შარდთან ერთად გამოიყოფიან. ადამიანებში ლეიქმისმიერი მეტაბოლიზმის სიჩქარე თვითონ ინდივიდუალურ წამალზეა დამოკიდებული (გამონაკლისს წარმოადგენენ თეობარბიტურატები), თუმცა, ჩვეულებრივ ეს პროცესი ხანგრძლივია. სხვადასხვა ინდივიდუალური სეკონდარულია და ფენობარბიტალის ნახევარდაშლის პერიოდი მერყეობს 18-48 საათის ფარგლებში. ხოლო ადამიანებში ფენობარბიტალის ნახევარდაშლის პერიოდი კი 4-5 დღეა. ამ პრეპარატების განმეორებად, მრავალჯერად გამოყენებისას მაღალია კუმულირებული ეფექტების განვითარების რისკი.

ახალი საძირკვე საშუალებები

ზოლიდემის სტანდარტული ფარმაცევტული ფორმების ორალურად მიღებისას პლაზმაში მაქსიმალური კონცენტრაცია 1.6 საათში ვითარდება. ბიოაქტიური გამონთავისუფლების ფორმების გამოყენებისას კი პლაზმაში მისი შემცველობა 2 საათით ხანგრძლივდება. პრეპარატის მეტაბოლიზმი ლეიქმის ციგოქრომ P450 და მისი CYP3A4 იზოფერმენტების მეშვეობით (ქანცითი რეაქციები და ჰიდროლიზი) ხორციელდება. ზოლიდემის ნახევარდაშლის პერიოდი 1.5-3.5 საათია. ხანდაშეშე პაციენტებში მისი კლირენსი ხანგრძლივდება. ზალეპროლის არააქტიურ მეტაბოლიტებად გარდაქმნა ნაწილობრივ ლეიქმის ალდეჰიდ ოქსიდაზაზე, ხოლო ნაწილობრივ კი ციგოქრომ P 450 სისტემის CYP3A4 იზოფერმენტზეა დამოკიდებული. პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით ერთი საათია. ლეიქმის დაავადებების დროს, აგრეთვე ხანდაშეშე პაციენტებში აუცილებელია დოზის შემცირება. ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზისა და CYP3A4-ის ინჰიბიტორი ციმეტიდინი, მნიშვნელოვნად ზრდის ზალეპროლის მაქსიმალურ კონცენტრაციას პლაზმაში. ესმოპიკლონი ლეიქმის ციგოქრომ P450 სისტემის ფერმენტების (განსაკუთრებით კი CYP3A4) მეშვეობით მეტაბოლიზდება, არააქტიური N-ოქსიდ ნაწარმისა და სუსტი აქტივობის მქონე დესმეთილესმოპიკლონის წარმოქმნით. ესმოპიკლონის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 6 საათია, თუმცა ხანდაშეშელობისა და CYP3A4-ის ინჰიბიტორებთან ერთად (მაგ. კეტოკონაზოლი) გამოყენებისას ხანგრძლივდება. CYP3A4-ის ინდუქტორები (მაგ. რიფამპინი) იწვევენ ესმოპიკლონის ლეიქმისმიერი მეტაბოლიზმის გააქტივებას.

ცხრილი 22-1. ზოგიერთი ბენზოლიამინის და ახალი საძილე საშუალებების ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

პრეპარატი	მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის დრო (საათში)	ელემინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი ¹ (საათში)	შენიშვნები
ალპრაზოლამი	1-2	12-15	სწრაფი ორალური აბსორბცია
ქლორდიპროქსიდი	2-4	15-40	აქტიური მეტაბოლიტები: კუნთებში ინექციის შემთხვევაში ცვალებადი ბიომეწვევადობა
კლორაზეპატი	1-2 (ნორდიამეპატი)	50-100	პროწამალი: აქტიურ ფორმად კუჭში პილდოლიმდება
ლიამეპატი	1-2	20-80	აქტიური მეტაბოლიტები: კუნთებში ინექციის შემთხვევაში ცვალებადი ბიომეწვევადობა
ქსიმოკლონი	1	6	ღაბალი აქტიუბის მქონე მეტაბოლიტები
ფლურაზეპატი	1-2	40-100	ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე აქტიური მეტაბოლიტები
ლორაზეპატი	1-6	10-20	არ გაანსია აქტიური მეტაბოლიტები
ოქსაზეპატი	2-4	10-20	არ გაანსია აქტიური მეტაბოლიტები
ტემაზეპატი	2-3	10-40	ნელი შეწოვა ორალური მიღების შემდეგ
ტრაზოლამი	1	2-3	ეფექტის სწრაფი განვითარება: მოქმედების ხანმოკლე პერიოდი
ზალეპლონი	<1	1-2	მეტაბოლიზდება ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზის მეშვეობით
ზოლპიდემი	1-3	1.5-3.5	არ გაანსია აქტიური მეტაბოლიტები

¹ ძირითადი მეტაბოლიტების ნახევარდაშლის პერიოდის ჩათვლით

მესკრეპია

სედაციურ-საძილე საშუალებების წყალში ხსნადი მეტაბოლიტები ფაზა I რეაქციის შედეგად მიღებული მეტაბოლიტების კონიუგირების შედეგად წარმოიქმნებიან. ისინი უპირატესად თირკმელების მეშვეობით, შარდთან ერთად ექსკრეტირდებიან. უმრავლეს შემთხვევაში, თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება საწყისი, „მშობელი“ წამლის ელემინაციამზე შეგავლენას თითქმის არ ახდენს. ფუნქციონირების გარკვეული ნაწილი (დაბრინებში 20-30%) უკლებული სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად, ამიტომ შარდის გაგუგინების შედეგად შესაძლებელია მისი ელემინაციის მნიშვნელოვნად დაქვეითება: ფუნქციონირების სუსტი მკავაა, რომლის pK_a 7.4-ის გოლია, ამიტომ შარდის გუგე pH-ის პირობებში მკვეთრად იმრდება მისი იონიზაციის ხარისხი.

ბიოფისპოგინიამე მოქმედი ფაქტორები

სედაციურ-საძილე საშუალებების ბიოფისპოგინიამე შესაძლოა რამოდენიმე ფაქტორმა იქონიოს შეგავლენა, მათ შორისაა ლეიძლის ფუნქციის დარღვევა, რაც თავის მხრივ შესაძლოა განპირობებული იყოს ან რომელიმე დაავადებით, ან ლეიძლის მიკროსომული ფერმენტების აქტიუბის წამლისმიერი გააქტიუბებით ან ინჰიბირებით (იხ.თავი 4).

ძალიან ხანდაშულ პაციენტებში ან ლეიძლის დაავადებების დროს ამ წამლების ელემინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი მნიშვნელოვნად ხანგრძლივდება, ამიტომ მკვეული დოზის განმკვერებით, მრავალჯერადი მიღებისას იმრდება ცნს-ზე გაღაჭარბებული შემოქმედების რისკი.

პაციენტებს, რომლებიც წარსულში ხანგრძლივად იყვნენ ლეიძლი თაობის სედაციურ-საძილე საშუალებებს, აღნიშნებით ლეიძლის მიკროსომული ფერმენტების გააქტიუბება (ფერმენტული ინჰიბიცია; იხ. თავი 4). ეს ეფექტი ყველაზე მეტად ახასიათებთ ბარბიტურის მკავას ნაწარმებსა (განსაკუთრებით ფენობარბიტალი) და მეპრობამაგს, რის შედეგადაც შესაძლებელია ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზის სუსტი მკავა, ბარბიტურის მკავას ნაწარმების მოხმარების ფონზე სხვა ფარმაკოლოგიური საშუალებების ბიოგანსფორმაციის გაძლიერება წამალთა მომრის ურთიერთქმედების ურთიერთი მაგალითია (იხ. დანართი II). აღნიშნულისაგან განსხვავებით, ბენზოლიამინები და ახალი საძილე საშუალებები, ხანგრძლივი მოხმარების პირობებში კი არ ცვლიან წამლების მეტაბოლიზმში მონაწილე ლეიძლისმიერი ფერმენტების აქტიუბას.

ბენზოლიამინების, ბარბიტურაგებისა და ახალი საძილე საშუალებების ფარმაკოკინეტიკა

GABA_A რეცეპტორის მოლეკულური ფარმაკოლოგია

ბენზოლიამინები, ბარბიტურაგები, ზოლპიდემი, ზალეპლონი და სხვა მრავალი პრეპარატი ცნს-ის ნეირონულ მემბრანაზე ლოკალიზებულ GABA_A რეცეპტორის მოლეკულურ კომპონენტს უკავშირდებიან. GABA_A რეცეპტორი ქლორის იონის არხის ფუნქციის ასრულებს და მისი გააქტიუბება შემოკავებული ნეიროგანსმიაგრებით, კერძოდ GABA-თი, არის შესაძლებელი (იხ.თავი 21).

GABA_A რეცეპტორი პენტამერული სტრუქტურისაა და ხუთი სუბერთეულსაგან შედგება (თითოეულ მათგანს ოთხი გრანს-მემბრანული უბანი გააჩნია). თითოეული სუბერთეული პოლიპეტიდური სხედასხეა ჯგუფის წარმომადგენელია (α, β, γ, δ, ε, π, ρ და ა.შ.). ზოგიერთი ამ ჯგუფის რამოდენიმე სუბერთეულია შესწავლილი, მაგ. ექვსი სხედასხეა აღფა, ოთხი ბეგა და სამი გამა. GABA_A რეცეპტორის ჰიპოთეტიკური მოდელი მოცემულია სურათზე 22-6.

GABA_A რეცეპტორის ძირითადი იმოფორმა თავის გენის მრავალ სხედასხეა უბანში გვხვდება. იგი ორი ალფა, ორი ბეგა და ერთი გამა სუბერთეულსაგან შედგება. ამ იმოფორმაში GABA-ს შემაკავშირებელი უბანი ალფა და ბეგა მიმდებარე სუბერთეულებს შორის მდებარეობს, ხოლო ბენზოდიამფინების (GABA_A რეცეპტორების BZ უბანი) შემაკავშირებელი ჯიბე კი ალფა და გამა სუბერთეულებს შორის არის ლოკალიზებული. აღსანიშნავია, რომ ცნს-ის სხედასხეა რეცეპტორში ეხვდება იმ ძირითადი სუბერთეულების სხედასხეა კომბინაციისაგან შექმნილი GABA_A რეცეპტორებს. ბენზოდიამფინების მრავალ კომბინაციისათვის ამჟამებზე კავშირს, მათ შორის იმათთან, რომლებიც შეიცავენ ალფა, ბეგა და ალფა სუბერთეულებს. GABA_A რეცეპტორების სხედასხეა იმოფორმებთან ბარბიტურატების ამჟამებზე კავშირებს. თუმცა ბენზოდიამფინებისაგან განსხვავებულ უბანთან. ბენზოდიამფინებისგან განსხვავებით, ზოლიდესი, ზალეპოლინი და ესმოიკლონი სელექციურად უკავშირდებიან მხოლოდ იმ GABA_A რეცეპტორებს, რომლებიც ალფა, სუბერთეულებს შეიცავენ. ბენზოდიამფინებისა და მსგავსი

ნაერთების მრავალფეროვანი ფარმაკოლოგიური ეფექტების მოლეკულურ საფუძველს შესაძლოა სწორედ GABA_A რეცეპტორების პეტეოგენობა წარმოადგენდეს (იხ., GABA რეცეპტორის პეტეოგენობა და ფარმაკოლოგიური სელექციურობა).

GABA-საგან განსხვავებით, ბენზოდიამფინებისა და სხვა სელაიურ-საძილე საშუალებებს GABA_A რეცეპტორების მიმართ ძალზე დაბალი აფინურობა ახასიათებთ. სპაზმოლიზური საშუალება ბაკლოფენი იწვევს GABA_A რეცეპტორების გააქტივებას (იხ. თავი 21 და 27).

ნეიროფარმაკოლოგია

GABA (გამა-ამინოჰრო მჟავა) ცნს-ის ძირითადი შემაკავებელი მედიატორია (იხ. თავი 21). ელექტროფიზიოლოგიური ექვლის მიხედვით დადგენილია, რომ ბენზოდიამფინების იწვევენ GABA-ერგული ინჰიბირების პეტეოგენობას.

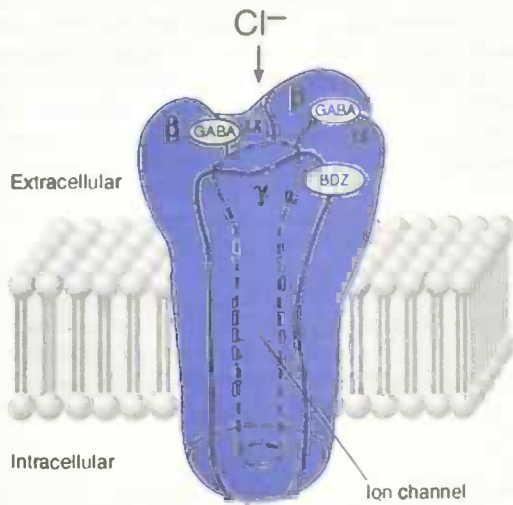
ნეიროლერმის ექვლა ღონეზე, მათ შორის მურგის გენის, პიპოთალამუსის, პიპოკამპის, მათი სუბსტანციის, ნათხევისა და თავის გენის ქერქის ღონეებზე. საეარაუდოდ, ბენზოდიამფინები ზრდიან GABA-ს დამთრგუნაი მოქმედების ეფექტურობას სინაფურ გადაცემაზე. ბენზოდიამფინები არ იმოფორენ.

GABA-ს მოქმედება, არამედ ალოსტერულად აძლიერებენ GABA-ს ეფექტებს ისე, რომ უშუალოდ არ ააქტივებენ GABA_A რეცეპტორებს და არ სხნიან მათთან ასოცირებულ ქლორის არხებს. GABA-სა და ბენზოდიამფინების ურთიერთქმედების შედეგად იზრდება ქლორის იონების განვლადობა, რაც განპირობებულია არხის გახსნის სიხშირის გაზრდით (და არა მათი გახსნის მდგომარეობაში ყოფის გახსნადიქვებით).

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები სელს უწყობენ GABA-მოქმედებას ცნს-ის მრავალ უბანში, თუმცა. ბენზოდიამფინებისგან განსხვავებით, ისინი ახსნადიქვებენ GABA დამოკიდებული ქლორის არხების გახსნის მდგომარეობაში ყოფის დროს. მაღალ კონცენტრაციებში ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები აუღენენ GABA-მიმტერი მოქმედებას და უშუალოდ ააქტივებენ ქლორის არხებს. ამ მოქმედებაზე პასუხისმგებელი უბანი (ან უბნები) განსხვავდებიან რეცეპტორის ბენზოდიამფინებთან შემაკავშირებელი უბნისაგან. ბენზოდიამფინებთან შედარებით, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმებს ნაკლებად სელექციური მოქმედება ახასიათებთ და მათ ამგზნები (მაგ. გლუტამატი) ნეირომედიატორების მოქმედების დათრგუნის უნარიც გააჩნიათ. გარდა ამისა, GABA გადაცემაზე ზეგავლენის პარალელურად ისინი არასინაფურ მეზრანულ ეფექტისაგან იქვევენ. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების მოქმედების ადგილების მრავალფეროვნება შესაძლოა საფუძვლად უდევს მათ ქირურგიული ანესთეზიის ინდექსის უნარს, აგრეთვე ბენზოდიამფინებთან და ახალ საძილე საშუალებებთან შედარებით. უფრო გამოსაგულ ცნს-ის დამთრგუნაი მოქმედებას (რის გამოც მათ უფრო დაბალი უსაფრთხოების საზღვრები ახასიათებთ; იხ. თავი 25).

ბენზოდიამფინების შემაკავშირებელი უბნების ლიგანდები

GABA_A რეცეპტორ-ქლორის იონური არხის მაკრომოლეკულის კომპონენტი, რომელიც ბენზოდიამფინებთან შემაკავშირებელი უბნის როლს ასრულებს, ძლიერ პეტეოგენობას აუღენს (იხ. ქლორის არხი-GABA რეცეპტორული კომპლექსის მრავალფეროვნება). ლიგანდ-ბენზოდიამფინის რეცეპტორის ურთიერთქმედების სამი გიპია აღწერილი: (1) აგონისტები სელს უწყობენ GABA-ს მოქმედებას, რაც ბენზოდიამფინების შემაკავშირებელ მრავალ უბანზე ხორციელდება (მაგ. ბენ-



სურათი 22-6

GABA_A რეცეპტორ-ქლორის იონის არხის მაკრომოლეკულური კომპლექსი. კომპლექსი - პეტეოლოგიზმერული გლიკოპროტეინი, შედგება მემბრანის გამჭოლი ხუთი ან მეტი სუბერთეულსაგან. ალფა ბეგა და გამა სუბერთეულები სხედასხეა პენტამერულ კომბინაციებში შეიძლება იყოს წარმოდგენილი, ისე რომ GABA_A რეცეპტორები მოლეკულურ პეტეოგენობას აუღენენ. GABA ურთიერთქმედებს ალფა ან ბეგა სუბერთეულებთან და ქლორის არხის გახსნას განაპირობებს. რაც იწვევს მემბრანის პიპერპოლარიზაციას. ბენზოდიამფინების შემაკავშირება გამა სუბერთეულთან. ან ალფა სუბერთეულის იმ უბანთან, რომელიც გამა სუბერთეულის გავლენის ქვეშ იმყოფება, სელს უწყობს ქლორის არხების გახსნის პროცესს, თუმცა უარესი ქლორის შესვლის უშუალო ინიციატორი არ არის.

GABA რეცეპტორის კვებროგენობა და ზარბაქოლოგიური სელექციურობა

გენური ინჟინერიის მეშვეობით გამოყენილ თაგვერებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ ბენზოდიამფინებისა და GABA-ს მოქმედების სხვა მოდულატორების ზარბაქოლოგიური ეფექტები GABA_A რეცეპტორების სუბერთეულების შემადგენლობაზე დამოკიდებული. ბენზოდიამფინები თავის გვისის მხოლოდ იმ GABA_A რეცეპტორებზე მოქმედებენ, რომელთა ალფა (1, 2, 3, და 5) სუბერთეულს N ტერმინალურ ნაწილში ჰისტიდინის ნაშთი გააჩნიათ. მუტაციის მეშვეობით მიღებული თაგვების სახეობებს, რომლებსაც ალფა სუბერთეულში ჰისტიდინი ჩანაცვლებული აქვთ არგინინით, გამოუმუშავდათ რეზისტენტობა ბენზოდიამფინების როგორც სელაქციური, ასევე ამნეზიური ეფექტების მიმართ, თუმცა მათ შენარჩუნებული ჰქონდათ ბენზოდიამფინების ანქსიოლიზური და მიორელაქსაციური ეფექტები. ასეთი ცხოველები ალფა სუბერთეულის მქონე GABA_A რეცეპტორების სელექციური აგონისტების, ზოლპიდემისა და ზალექლონის ძილის მომგვრელი ეფექტების მიმართაც

ხლებიან რეზისტენტულნი. ამის საპირისპიროდ, იმ თაგვებს, რომლებშიც GABA_A რეცეპტორების ალფა სუბერთეულში გამოიწვეის ჰისტიდინ-არგინინის მუტაცია, სელექციურად განუვითარდათ რეზისტენტობა ბენზოდიამფინების ანქსიოლიზური ეფექტის მიმართ. ასეთი გიპის კვლევებზე დაყრდნობით დადგენილ იქნა, რომ სავარაუდოდ, GABA_A რეცეპტორების ალფა სუბერთეული პასუხისმგებელია ბენზოდიამფინების სელაქციურ, ამნეზიურ და კრუნჩხვის ნაწინააღმდეგო ეფექტებზე. ხოლო GABA_A რეცეპტორების ალფა სუბერთეული კი ანქსიოლიზურ და მიორელაქსაციურ ეფექტებზე. მუტაციებზე დაფუძნებული სხვა კვლევების შედეგად გამოვლენილ იქნა აგრეთვე, რომ ალფა სუბერთეული შესაძლოა ჩართული იყოს ბენზოდიამფინების გენერირებაში მესხიერების დარღვევის პროცესში. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ GABA_A რეცეპტორების გენეტიკურ კვლევებში წამლების ანქსიოლიზური და ამნეზიური ეფექტები მღრნელების მოდულზე იყო შესწავლილი.

ზოდიამფინები). როგორც გემთი იქნა აღნიშნული, ზოლპიდემი, ზალექლონი და ესმოქილონი ბენზოდიამფინური უბნის სელექციური აგონისტებია, თუმცა ისინი არ წარმოადგენენ ბენზოდიამფინებს. იმ ცხოველების თავის გენში, რომლებსაც არასდროს არ მიუღიათ ამ ჯგუფის მედიკამენტები, აღმოჩენილია ბენზოდიამფინების შემაკავშირებული უბნების ენდოგენური აგონისტის ლიგანდები. აღნიშნის თავის გენში აღმოჩენილია GABA_A რეცეპტორების ბენზოდიამფინების შემაკავშირებული უბნების მიმართ აფინური ბოლექულები. (2) ანტაგონისტების ერთ-ერთი გიპური წარმომადგენელია ფლუმაზენილი. იგი აბლოკირებს ბენზოდიამფინების, ესმოქილონის, ზალექლონისა და ზოლპიდემის მოქმედებას, თუმცა ბარბიტურატების, მეპრობამაგის ან ეთანოლის ანტაგონისტად არ გვექმნება. ბენზოდიამფინებისა და მათი შემაკავშირებული უბნების ურთიერთქმედების დათრგუნვა რამოდენიმე სახის ენდოგენურ სერიოპეპტიდსავე შეუძლია. (3) GABA რეცეპტორების ფუნქციაზე ზარბაქოლოგიური მოდულატორების მსგავსად მოქმედებენ ინვერსიული აგონისტები. GABA_A-სა და მათი ურთიერთქმედება შესაძლოა შუოთის მდგომარეობისა და კრუნჩხვის მიზეზად კი მოგვექმნოს. ამ გიპის მოქმედება ახასიათებს ბეგა კარბონილებს, მაგ., n-ბეტილ-ბეგა-კარბონილ-3-კარბოქსილატს (ბეგა-CCB). უშუალო გემოქმედების გარდა ამ მოლექულებს ბენზოდიამფინების მოქმედების დათრგუნვის უნარიც გააჩნიათ.

GABA-ს მოქმედების ენდოგენური მოდულატორების შესახებ ჯერ კდევ ცოგაა ცნობილი. ღლემდე არ არსებობს უგყვარი მტაცებულება ბენზოდიამფინების შემაკავშირებულ უბნის სავარაუდო ლიგანდების რაიმე როლის შესახებ შუოთის მდგომარეობაზე, ძილსა ან ცნს-ის ფუნქციის ქვევით გამოვლინებებზე.

ეფექტები ორგანულ ღონეზე

ხედავია

ბენზოდიამფინებს, ბარბიტურის მეფას ნაწარმებს და ძველი თაობის სელაქციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობა დაბალ ღონეში იწვევენ სელაქციურ, დამამშვიდებელ ეფექტს.

ზოგადად, სელაქციურ-საძილე საშუალებების ანქსიოლიზურ მოქმედებას თან ახლავს ფსიქომოტორული და კოგნიტიური ფუნქციების დათრგუნვა. ექსპერიმენტულ ცხოველებში, ბენზოდიამფინები და ძველი თაობის სელაქციურ-საძილე საშუალებები ხელს უწყობენ დასვით განპირობებული დათრგუნული ქვევის დისინჰიბირებას. ეს დისინჰიბირება, სელაქციურ-საძილე საშუალებების ანქსიოლიზურ მოქმედებებთანაა გათიანებული; აღსანიშნავია, რომ ეს მოქმედება სელაქციური ეფექტის მქონე ყველა საშუალებას არ ახასიათებს, მაგ., ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტებსა და ანტიჰისტამინურ საშუალებებს. შესაძლოა, რომ წინათ დათრგუნული ქვევის დისინჰიბირება მეტად იყოს დაკავშირებული სელაქციურ-საძილე მედიკამენტების ქვევით დისინჰიბირებულ ეფექტებთან, როგორცაა ეთოროია, მსჯელობის უნარის დარღვევა და თვითკონტროლის დაკარგვა, რამაც შესაძლოა თავი იჩინოს პრეპარატების თერაპიულ ღონეში გამოყენებისას. ბენზოდიამფინებს ღონე-ღმომოქმედებელი ანტიეგორალული ამნეზიაც ახასიათებს (პაციენტი ვერ იხსენებს წამლის გემოქმედების პერიოდში მომხდარ მოვლენებს).

ძილი

საკმარისად მაღალი ღონით მიღებისას თითქმის ყველა სელაქციურ-საძილე საშუალება იწვევს ძილს. ძილის ფაზებზე სელაქციურ-საძილე საშუალებების ზეგავლენა რამოდენიმე ფაქტორზეა დამოკიდებული, რომელთა შორისაა წამლის სპეციფიკობა, ღონა და მიღების სისხშირე. ბუნებრივ ძილზე ბენზოდიამფინებისა და ძველი თაობის სელაქციურ-საძილე საშუალებების ზოგადი ზეგავლენა შემდეგში მდგომარეობს: (1) ღამის ფაზის ხანგრძლივობის შემცირება; (2) ძილის 2 NREM ფაზის გახანგრძლივობის შემცირება; (3) REM ძილის ხანგრძლივობის შემცირება; და (4) ძილის 4 NREM, ე.წ. ნელ-გაღღრღვანი ფაზის ხანგრძლივობის შემცირება. ახლად შექმნილი ყველა საძილე

საშუალება ამცირებს მღრნად ძილის წინა ლატენკური ფაზის ხანგრძლივობას. ზოლპიდემი ამცირებს REM ძილის ხანგრძლივობას, მაგრამ მინიმალურ ეფექტს ახდენს ნელ-გაღღრღვანი ძილის ფაზაზე. ზალექლონი ამცირებს ღამის ხანგრძლივობას ისე, რომ მცირედ მოქმედებს მოლიანი ძილის, აგრეთვე ცალკე REM-ის, ან NREM-ის ხანგრძლივობაზე. ეს-

გოპიკლონი ზრდის მთლიანად ძილის ხანგრძლივობას, ძირითადად ძილის მეორე NREM ფაზის გახანგრძლივებით, ხოლო დაბალ ღოჭებში კი უმნიშვნელო გეგავლენას ახდენს ძილის სტრუქტურაზე. უძალადესი რეკომენდებული დოზით ესმოპიკლონის გამოყენებისას მცირდება REM ძილის ხანგრძლივობა.

სწრაფი ჩადისება და ძილის მეორე ფაზის გახანგრძლივება კლინიკურად შეგად სახერეული ეფექტებია. სედაციურ-საძილე საშუალებების REM და ნელგაღღრესი ძილის ფაზებზე გეგავლენის მნიშვნელობა ბოლომდე ცნობილი არ არის. ძილის REM ფაზის ძალდატანებითი შეწყვეტა (დეპრევიცია) შფოთვასა და გაღიზიანებადობას იწვევს, რახაც ექსპერმენტის ბოლოს თან სდევს REM ძილის უკუგების პრინციპით გახანგრძლივება. ასეთივე სახის „REM უკუგება“ აქვს ადგილი ძველი სედაციურ-საძილე საშუალებებით შეკრნალობის უეცარი შეწყვეტის შემთხვევაში, განსაკუთრებით ხანმოკლე მოქმედების სედაციურ-საძილე საშუალებების (მაგ., გრიამოლამი) მძალე ღოჭით გამოყენებისას. ზოლადემისა და ახალი საძილე საშუალებების რეკომენდებული დოზების მიღების შემდეგ შემთხვევაში იშვიათად ელინდება REM უკუგება, თუმცა, ზოლადემისა და ზალეპლონის მძალე დოზებისათვის დამახასიათებელია უკუგებითი უძილობა, საძილე საშუალებებად ბარბიტურატების ან ბენზოდიამეგინების გამოყენებისას, ნელ-გაღღრესი ძილის ხანგრძლივობის შესაძლო შემცირებას მოხედვად, არა აქვს ადგილი პიპოფიბის ან თირქმელზედა ჯირქელის ჰორმონების სეკრეციის დარღვევას. 1-2 კვირაზე უფრო ხანგრძლივად სედაციურ-საძილე საშუალებების გამოყენება იწვევს გოლერანგობას.

ანესთეზია

როგორც 22-1 სურათზეა ნახეუნი, ზოგიერთი სედაციურ-საძილე საშუალებების მძალე დოზებით გამოყენება იწვევს ცნს-ის დათრგუნვას ზოგადი ანესთეზიის III ხარისხის დონეზე (იხ. თავი 25). ანესთეზიისათვის დამხმარე საშუალებად პრეპარატის გამოყენების მიზანშეწონილება დამოკიდებულია კონკრეტული წამლის ეფექტის განვითარების სისწრაფისა და ხანგრძლივობის განმსაზღვრელ ფიზიკო-ქიმიურ თვისებებზე, თიონენტალ და მეთიოქსილი ეველაზე ლიპოფილური ნაერთებია ბარბიტურის შეგავს ნაწარმებს შორის. ისინი ინგრავენური ინექციის შემდეგ სწრაფად აღწევენ გვინის ქსოვილში, რის გამოც ხელსაყრელია მათი გამოყენება ანესთეზიის ინდექსის მიზნით. მათი ხანმოკლე ეფექტი ქსოვილებში პრეპარატის სწრაფი გადანიწილებით (და არა სწრაფი ელამინაციით) არის განპირობებული, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ანესთეზიიდან სწრაფად გამოსვლისათვის.

ბენზოდიამეგინები, მათ შორის დიამეგამი, ლორაზეპამი და მიდაზოლამი, ხშირად გამოიყენება ინგრავენური ანესთეზიისათვის სხვა საშუალებებთან კომბინაციაში (იხ. თავი 25). გასაკუთრი არ იქნება თუ ვიგვეთ, რომ ბენზოდიამეგინებისა და ზოგად საანესთეზიო საშუალებების კომბინირებული გამოყენებისას ძალზე მძალეა ანესთეზიის შემდგომი სუნთქვის მღერალი დათრგუნვის განვითარების ალბათობა, რაც ბენზოდიამეგინების ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდითა და მათი აქტიური შეგაბოლიგების არსებობით არის განპირობებული. თუმცა, ცნს-ის დამთრგუნვე მოქმედება შექცეული ხდება ულუპაზენილის გამოყენების შემდეგ.

კრუნხვის საწინააღმდეგო ეფექტები

სედაციურ-საძილე მრავალ საშუალებას გააჩნია ეპილეფიური ელექტრული აქტივობის აღმცენებისა და ვაერცელებ-ის დათრგუნვის უნარი ცნს-ში.

ამ ჯგუფის ზოგიერთ წარმომადგენელს გარკვეული სელექტიურობე ახასიათებს, რაც იმაში მღვომარეობს, რომ მათ შიერ განპირობებულ კრუნხვის საწინააღმდეგო ეფექტს ცნს-ის ნაკლებად გამოხატული დერესია ახლავს თან (თუმცა, შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ფსიქომოტორული ფუნქციის დარღვევას). რამოდენიმე ბენზოდიამეგინი, მაგ., კლონაზეპამი, ნიგრამეპამი, ლორაზეპამი და დიამეგამი, საკმარისად სელექტიურია ამისათვის, რომ კრუნხვების მართვისათვის იქნან კლსნიკურად გამოყენებული (იხ. თავი 24). გენერალიზებული გონერკლონური კრუნხვების სამკურნალოდ ბარბიტურატებიდან უენობარბიტალი და შეთარბიტალი (რომელიც შეგაბოლიზმის შემდეგ უენობარბიტალიად გარდაიქმნება) გამოიყენებიან. ზოლადემს, ზალეპლონსა და ესზოპიკლონს კრუნხვების საწინააღმდეგო მოქმედება არ გააჩნიათ, რაც საგარაუდო, GABA_A რეცეპტორების იმოფორმებიან მათი უფრო სელექტიურად შეკემირების უნარით აიხსნება (ბენზოდიამეგინებთან შედარებით).

კუნთების რელაქსაცია

ზოგიერთი სედაციურ-საძილე საშუალება, კერძოდ, კარბამატების ჯგუფის წარმომადგენლები (მაგ., შეპრობამატი) და ბენზოდიამეგინები, დამთრგუნველად მოქმედებენ პოლისინაფსურ რეულექსებსა და ინტერნეირონულგადაცემაზე, მძალე კონცენტრაციებში კი ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის დათრგუნვასაც კი იწვევენ. ასეთი სელექტიური მოქმედების დემონსტრირება აღვილად არის შესაძლებელი ცხოველურ მოდელებზე. ექსპერმენტებმა მართლაც დადასტურეს ამ პრეპარატების სარგებლიანობა შეკემული ნეიითი კუნთების მომალეებული მოქმედება

GABA-ქლორის არხების რეგულირება კომპლემის მრავალფეროვნება

GABA_A-ქლორის არხის მაკრომოლეკულური კომპლექსი ადამიანის სხეულში წამლის ერთ-ერთი, ეველაზე მრავალფეროვანი სამიზნის წარმოადგენს. ამ შეგად რთული და მნიშვნელოვანი იონოტროფული რეცეპტორის ფუნქციის მოლოფირება ბენზოდიამეგინების, ბარბიტურატებისა და ახალი საძილე საშუალებების (მაგ., ზოლადემი) გარდა ცნს-ზე მოქმედ სხვა მედიკამენტებსაც შეუძლიათ. ასეთი ნეიოთერებებს მიეკუთვნება: ალკოჰოლი; ალუაქსოლონი, ეტომიდატი და პროპოფოლი (ინგრავენური საანესთეზიო საშუალებები); აქროლადი საანესთეზიო საშუალებები (მაგ., პალოტანი); კრუნხვის საწინააღმდეგო ზოგიერთი

თი საშუალება (მაგ., გაბაპენტინი, ვიგაბატრინი); და ივერმექტინი (ანტიპელმინთური საშუალება). ჩამოთვლილი ნაერთების უმრავლესობა ხელს უწყობს GABA-ს მოქმედებას ან იმოტრებს მის ეფექტებს. (არ არის დადასტურებული ის ფაქტი, რომ ეს მედიკამენტები მხოლოდ ამ მექანიზმებით მოქმედებენ). პიროტოქსინი და ბიკუკულინი ქლორის არხებზე მოქმედი ცნს-ის აღმგზნები საშუალებებია. ისინი იწვევენ კრუნხვებს, ან უშუალოდ ქლორის არხების დათრგუნვის (პიროტოქსინი), ან რეცეპტორისა და GABA-ს შეკემირების ხელის შეშლის გზით (ბიკუკულინი).

კენიების სიამბის დროს (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია). ბოლპიდემს, ზალეპრონსა და ესზოპიკლონს კენიების მომაღლებელი ეფექტი არ ახასიათებთ.

მოქმედება სუნთქვისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემებზე

სელაციურ-საძილე საშუალებების ძილის მომგვრელი ღონისძიება ჯანმრთელი ადამიანების სუნთქვით უზუნთავს იწვევენ ბუნებრივი ძილის დროს არსებული ცვლილებების მსგავს ეფექტებს, ხოლო ფილგების დაავადების დროს სელაციურ-საძილე საშუალებების თერაპიული ღონისძიება კი სუნთქვის მნიშვნელოვანი დათრგუნვა შეიძლება გამოიწვიოს. სუნთქვაზე ამ პრეპარატების ზეგავლენა ღრმა-დამოკიდებულია და წვეულებრივ, სელაციურ-საძილე საშუალებების ჭარბი დოზით გამოყენებისას, სიკვდილის მიზეზად მოგვრით გვინსი არსებული სუნთქვის ცენტრის დათრგუნვა გვევლინება.

ჯანმრთელ ადამიანებში სელაციურ-საძილე საშუალებების თერაპიული ღონისძიება მნიშვნელოვან ზეგავლენას არ ახდენს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე. თუმცა, პიოლეკსური მდგომარეობის და გულის უკმარისობის დროს, ან გულ-სისხლძარღვთა სისტემის უზუნთქვის დაქვეითებით მიმდინარე სხვა დაავადებების შემთხვევაში, სელაციურ-საძილე საშუალებების თერაპიულმა ღონისძიებამ კი შესაძლოა გამოიწვიოს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დათრგუნვა, რაც საფრთხილად მოგვრით გვინსი არსებულ ვაზოპათოლოგიურ ცენტრებზე ზემოქმედების შედეგია. გოქსიკურ ღონისძიებაში ამ პრეპარატების მიღებისას ადგილი აქვს გულის კუმულირებისა და სისხლძარღვების გონისის დათრგუნვას, რასაც ცირკულაციური კოლაფსი მოჰყვება. მათი ეს გოქსიკური ზეგავლენა შეიძლება განპირობებულია როგორც ცენტრალური, ისე პერიფერიული ეფექტებით, სახსრით და გულ-სისხლძარღვთა სისტემებზე ზემოქმედება უფრო გამოხატულია სელაციურ-საძილე საშუალებების ინტრავენური გამოყენებისას.

გოლერანგობა; ფიზიოლოგიური და ფსიქოლოგიური დამოკიდებულება

სელაციურ-საძილე საშუალებების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თვისებაა გოლერანგობა, რაც განმარტებითი მიღებისას წამლის ფარმაკოლოგიური ეფექტის შემცირებაში მდგომარეობს, ამიტომ ხშირად, სიმპტომების გაუმჯობესების ან ძილის ხელშეწყობის მიზნით, შეიძლება დადგეს პრეპარატის დოზის გაზრდის საჭიროება. აღსანიშნავია ის გარემოებაც, რომ სელაციურ-საძილე საშუალებების ახასიათებელი ნაწილობრივი ჯვარედინი გოლერანგობა, როგორც ჯგუფის შიგნით, ასევე ეთანოლთან (იხ. თავი 23); მათი ეს თვისება მნიშვნელოვანია კლინიკური თერაპიისთვის, რაც ქვემოთ არის განხილული. სელაციურ-საძილე საშუალებებისაღმ მიღება გოლერანგობის განვითარების მექანიზმში ბოლომდე შესწავლილი არ არის ნათელი. ბარბიტურატების ხანგრძლივად მიღებისას გოლერანგობის მიზეზი შეიძლება იყოს მეტაბოლიზმის სინქარის გაზრდა (მეტაბოლური გოლერანგობა), თუმცა სელაციურ-საძილე საშუალებების უმეტესობისათვის უფრო მნიშვნელოვანია ცენტრალური ნერვული სისტემის მგრძნობელობის შეცვლა (ფარმაკოლოგიური გოლერანგობა). ცხოველებში ბენზოდიამფინების მიმართ გოლერანგობა თავის გვინის ბენზოდიამფინური რეცეპტორების რაოდენობის შემცირებასთან (დაუნ-რეგულაციით) არის დაკავშირებული. აღწერილია გოლერანგობა ბოლპიდემის ხანგრძლივად გამოყენების დროს. ზალეპრონის 5 კვირიანი კურსის შემთხვევაში გოლერანგობა მინიმალურად აღინიშნებოდა, ხოლო ესზოპიკლონის შემთხვევაში კი გოლერანგობას 6 თვეზე უფრო ხანგრძლივად მიღებისას პქონდა აღვსი.

სელაციურ-საძილე საშუალებების დამამშვიდებელი, ძილის მომგვრელი და ეთიოლოგიის მომხსნელი ეფექტების გამო, ხშირია მათი არამიზნობრივი გამოყენება (დეტალური ინფორმაციისათვის იხ. თავი 32), ამიტომ სელაციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობა III რიგის და IV რიგის მედიკამენტებს განეკუთვნება. სელაციურ-საძილე საშუალებების ახასიათებელი როგორც ფსიქოლოგიური, ასევე ფსიქიკური დამოკიდებულება, თავდაპირველად, ფსიქოლოგიური კომპონენტი შესაძლოა მარტივი სახის ნერვოზული ქცევით გამოვლინდეს, რაც სივარცხილა და ყავის მომხმარებლის ქცევის მსგავსია. სელაციურ-საძილე საშუალებების მოხმარების გადაუღებელი სურვილის განვითარებისას თავს იწენს უფრო მძიმე გართულებები, როგორცაა ფსიქიკური დამოკიდებულება და გოლერანგობა.

ფსიქიკური დამოკიდებულება შესაძლოა განიმარტოს, როგორც ფიზიოლოგიური მდგომარეობის ისეთი ცვლილება, რომელიც საჭიროებს წამლის მუდმივ მოხმარებას აბსტინენციის ანუ მოხსნის სინდრომის თავიდან აცილების მიზნით. სელაციურ-საძილე საშუალებების შემთხვევაში აბსტინენციის სინდრომი ხასიათდება მომატებული გავიზიანებადობით, უძილობით და ცენტრალური ნერვული სისტემის მომატებული აგზნებადობით, რაც შესაძლოა კრუნხვებით გამოვლინდეს. სელაციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობას, მათ შორის ბენზოდიამფინებისა, ხანგრძლივი მოხმარების პირობებში ფსიქიკური დამოკიდებულების გამომწვევი უნარი გააჩნიათ. თუმცა, მოხსნის სინდრომის სიმძიმე დამოკიდებულია როგორც მოხმარებული მედიკამენტის გიპზე, ასევე ამ ღონისძიებაში მისი მიღების უშუალოდ მოხსნის წინ გამოიყენებოდა. მაღალი დოზით გამოყენებისას, სელაციურ-საძილე საშუალებების მიღების უეცრად შეწყვეტას უფრო მძიმე სიმპტომებით მიმდინარე აბსტინენცია ახასიათებს. გარდა ამისა, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდიც; ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პრეპარატები ნელა ელიმინირდებიან, და ამიტომ მათ მძიმე განპირობებულ მოხსნის სინდრომს თანდათანობითი მიმდინარეობა ახასიათებს, რაც უმნიშვნელო ფსიქიკურ სიმპტომებს იწვევს. ძალიან ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პრეპარატების გამოყენებისას მიღებებს შორის ინტერვალში კი ელინდება აბსტინენციური სინდრომი, მაგ., თიხსაიათიანი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პრეპარატის გრძელვადიან საძილე გამოყენების შემთხვევაში დღის საათებში ელინდება შფოთილა, ბოლპიდემის, ზალეპრონის ან ესზოპიკლონის მიღების უეცარი შეწყვეტის დროს შესაძლებელია ნაკლები ინტენსივობის მოხსნის სინდრომის განვითარება (ბენზოდიამფინებისთან შედარებით).

ბენზოდიამფინების ანთაბონისტები: ფლუმაგენილი

ბენზოდიამფინების კონკრეტული ანთაბონისტი, ფლუმაგენილი, ბენზოდიამფინის 14-ის ერთ-ერთი ნაწილაკია, რომელიც GABA_A რეცეპტორების მიმართ მაღალი აფინურობით ახასიათდება. იგი თრევნავს ბენზოდიამფინების, ბოლპიდემის, ზალეპრონისა და ესზოპიკლონის მრავალ ეფექტს, თუმცა სხვა სელაციურ-საძილე საშუალებების (ეთანოლის, თანოიდებისა და ზოგად საანესთეზიოების) ცენტრალური ეფექტების ანთაბონისტად არ გვევლინება. რეკომენდებულია ფლუმაგენილის გამოყენება ბენზოდიამფინების ჭარბი დოზებისათვის დამახასიათებელი ცნის-ს დათრგუნვის დროს, აგრეთვე ამ პრეპარატების ანესთეზიისა და დიაგნოსტიკური პროცედურებისათვის გამოყენებისას, მათი მოქმედების სწრაფად შეწყვეტის მიზნით. მოხუცებად იმისა, რომ იგი ეწინააღმდეგება ბენზოდიამფინების სელაციურ ეფექტს, მისთვის ნაკლებადია დამახასიათებელი ბენზოდიამფინებით განპირობებული რესპირაციული დეპრესიის

ანგაგონიზმი. ეენაში შეცვლისას ფლუმაზენილი სწრაფად იწყებს მოქმედებას, თუმცა სწრაფი დეიდლისიერი კლარენსის გაბო, ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი (0.7-1.3 საათი) ახასიათებს. მისი გამოყენების შემდეგაც შესაძლებელია სედაციის ხელმძღვრედ განვითარება, რადგან, ფლუმაზენილიან შედარებით, თითქმის ყველა ბენზოდიამპნის უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი გააჩნია, ამიტომ, ჩვეულებრივ, ბენზოდიამპნისებრი მოწამვლისას საჭირო ხდება ამ ანგაგონისგან განსხვავებით გამოყენება.

ფლუმაზენილის გვერდით ეფექტებია გაღმობიანებადობა, დაბნეულობა, თავბრუსხვევა და გულსისრევა. ბენზოდიამპნისებრი ფიზიკური დამოკიდებულების შემთხვევაში ფლუმაზენილის გამოყენება ძლიერი აბსტინენციური სინდრომის განვითარებას განაპირობებს. ფლუმაზენილის გამოყენებამ ბენზოდიამპნისებრი და ტრისიკლური ანტიდეპრესანტებით კომბინირებული მკურნალობის ფონზე შესაძლოა ართიმოზისა და კრუნჩხვების განვითარება გამოიწვიოს.

სედაციურ-საძილე საშუალებების კლინიკური ფარამაქოლოგია

შოთივისი მღვთარეობების მკურნალობა

შოთივისიანობის დამახასიათებელია სხვადასხვა სახით გამოხატული ფსიქოლოგიური, ქიმიური და ფიზიოლოგიური საპასუხო რეაქციები. შოთივის კლასიკური ფსიქიკური გამოვლენება ფიზიკურად ყოფილი, მოგონებები და ავტონომური ნერვული სისტემის პერაქტიულობა. შოთივა ხშირად შეორაღად ვითარდება რომელიმე ამ ორგანული დაავადების (როგორცაა, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი, სტენოკარდია, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის წყლულოვანი დაავადება და სხვა) დროს, რომლებიც თავისთავად საჭიროებენ საეციო, კერძოდ მკურნალობას. მეორადი შოთივის სხვა ჯგუფი (სიგაფიური შოთივითი მდგომარეობა) დაკავშირებულია ამ გარემოებებთან, რომელთა დადგენის სიცოცხლეში ერთხელ, ასევე რამდენჯერმე ხდება, მაგ., სამედიცინო ან სტომატოლოგიური პროცედურის მოლოდინი, ოჯახის წევრის ავადმყოფობა ან სხვა რაიმე სტრესული მდგომარეობა. ჩვეულებრივ, სიგაფიური შოთივა თვითგაქრობადობა, მაგრამ სედაციურ-საძილე საშუალებებით მისი და მოვრთვით დაავადებასთან ასოცირებული მეორადი შოთივის ხანმოკლე მკურნალობა შესაძლოა მიზანშეწონილი იყოს. რაციონალური და მართებულია აგრეთვე პრემედიკაციის მიზნით სედაციურ-საძილე საშუალებების გამოყენება ქირურგიულ ოპერაციამდე, ან არასახიამოვნო სამედიცინო პროცედურების წინ (იხ. ცხრილი 22-2).

ცხოვრებისეულ გარემოებების გამო გადაჭარბებული ან უმოქმედო შოთივა (გენერალიზებული შოთივა), პანიკური და ავტონომიის მდგომარეობები ექვემდებარებიან მედიკამენტურ მკურნალობას, რომელიც მოგვურ სახერხულად ფსიქოთერაპიის კურსთან ერთად ჩატარდეს. ბენზოდიამპნისებრი ფართოდ გამოიყენებიან მწვავე განვითარებული შოთივის მართვისა და პანიკური შეტევების სწრაფი კონტროლის მიზნით, აგრეთვე გენერალიზებული შოთივითი და პანიკური მდგომარეობების გრძელვადიანი მკურნალობისთვის. მრავალ ბენზოდიამპნის აქტს შოთივის სამკურნალო მოხსნის უნარი, თუმცა ძნელია რომელიმე მათგანის უპირატესობის დასაბუთება. აღსანიშნავია, რომ აღმრავლობა განსაკუთრებით ეფექტურია პანიკური და ავტონომიური მდგომარეობების სამკურნალოდ, აგრეთვე

ცხრილი 22-2. სედაციურ-საძილე საშუალებების კლინიკური გამოყენება

შოთივა
ქსილობა
ქირურგიულ ნარეცამდე და ოპერაციის პერიოდში, სედაციისა და ამნეზიის მიზნით
ქსილობისა და კრუნჩხვების მკურნალობის მიზნით
ბალანსირებული ანესთეზიის კომპონენტი (სინგაფიური)
ეთილის ან სხვა სედაციურ-საძილე საშუალებების მოხსნის სინდრომის მკურნალობის მიზნით
ნერვო-ქსიოფიური რიგი დაავადებების შემთხვევაში, კუნთების რელაქსაციის მიზნით
ფსიქოტროპი, დიაგნოსტიკური ან მკურნალობის მიზნით

ისიც, რომ ამ მდგომარეობების დროს, სხვა ბენზოდიამპნისებრიან შედარებით, იგი გაცილებით უფრო სელექტურია. შოთივის სამკურნალოდ პრეპარატის შერჩევის პროცესი დაფუძნებულია რამდენიმე ფარმაკოლოგიურ კრიტერიუმზე: (1) შედარებით მაღალი თერაპიული ინტენსივობა (იხ. წამალი B სურათზე 22-1) და პრეპარატის გადაჭარბებული დოზით ძილებისას ფლუმაზენილი მკურნალობის ეფექტურობა; (2) დიდძალ ფერმენტების ინტენსივობის განპირობებული წამალთამოშორის ურთიერთქმედების დაბალი ალბათობა; (3) გულ-სისხლძარღვითა და ავტონომური ნერვული სისტემების ფუნქციებზე მინიმალური ზეგავლენა.

ბენზოდიამპნისებრი ანგაგონების არასახერხებელი გამოყენება დამოკიდებულია განვითარების რისკი, ცნს-ის დათრგუნვა და ამნეზია. ამასთანავე აღსანიშნავია, რომ სხვა წამლებთან (მათ შორის ეთანოლით) ერთად გამოყენებისას ბენზოდიამპნისებრი ალერგიები ცნს-ის ფუნქციის დამოტრგუნველ ეფექტს, მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია პაციენტის გაფრთხილება აბორცების სისხარტესთან ან მოგონებების კოორდინაციისთან დაკავშირებული დაავადებების შესრულების უნარის გაუარესების შესაძლებლობის შესახებ. ამჟამად, გენერალიზებული შოთივისა და მოვრთვითი ფიზიკის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებად მრავალი მარეგულირებელი ორგანოს მერე რეკომენდებულია ახალი ანტიდეპრესანტები, მათ შორის სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორები (იხ. თავი 30). თუმცა, აღსანიშნავია ის გარემოება, რომ მწვავე მდგომარეობების დროს მათი ეფექტურობა მინიმალურია.

გვერდითი ეფექტების მინიმუმამდე შემცირების მიზნით აუცილებელია სედაციურ-საძილე საშუალებების ფრთხილად გამოყენება. დოზის შერჩევისას გასათვალისწინებელია ის გარემოება, რომ სოფიზმის პერიოდში წამალმა არ უნდა იმოქმედოს გონებრივ და მოგონებულ ფუნქციებზე. წამლის ამგანობის გაუმჯობესების მიზნით, რეკომენდებულია რიგ პაციენტებში პრეპარატის საღვლეამის დოზის გადახაწვლა – დოზის ძირითადი ნაწილის ძილის წინ მიღება, დღის საათებში კი დარჩენილი მერე ნაწილის გამოყენება. აღნიშნულზე გაცემულ უნდა იქნას ხანმოკლე პერიოდისათვის, რადგან ხანგრძლივი მკურნალობა (თერაპიული დოზის გამოყენება 2 თვის განმავლობაში, ან უფრო ხანგრძლივად) გამართლებული არ არის. პაციენტის სუბიექტური მდგომარეობის მიხედვით ექიმმა უნდა შეძლოს მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება. ანესთეზიური საშუალებების კომბინირებული გამოყენება რეკომენდებული არ არის. მიზანშეწონილია პაციენტის გაფრთხილება სედაციური საშუალებებით მკურნალობის დროს ალკოჰოლის მოხმარებისა და თავისუფალ ვაჟილაში არსებული ანგაგონისგან მისერი თუ ანესთეზიურ-სედაციური საშუალებების ძილების სამომხრობის შესახებ.

ძილის ღარღვევასთან დაკავშირებული პრობლემების მკურნალობა

ძილის ღარღვევასთან დაკავშირებული პრობლემები ფართოდ არის გავრცელებული და ისინი ხშირად დაკავშირებულია სხვადასხვა სამუდომო მდგომარეობების არააღქმად მკურნალობასთან, აგრეთვე ფსიქიატრულ დაავადებებთან. პირველადი ჭეშმარიტი უძილობა ძალზე იშვიათად გვხვდება. ძილის ღარღვევასთან დაკავშირებული პრობლემების არაფარმაკოლოგიური მკურნალობის ეფექტური ღონისძიებებია სწორი კვება, ფიზიკური ვარჯიში, ძილის წინ მასტიმულირებელი საშუალებების მიღებისაგან თავის შეკავება, ძილისათვის კომფორტული გარემოს შექმნა და ერთიდაიგივე დროის დაძინება. ამ პირობების დაცვის მიუხედავად, ზოგიერთ შემთხვევაში მაინც საჭირო ხდება სედაციურ-საძილე საშუალებების ხანმოკლე კურსის ჩატარება. აღსანიშნავია, რომ მრავალი სედაციურ-საძილე საშუალებების მიღების უეცარი შეწყვეტის შემთხვევაში მაღალია უკუგებითი უძილობის განვითარების ალბათობა.

ბარბიტურატებთან შედარებით, ბენზოდიამეპინების ნაკლებად აქვთ გამოხატული ძილის როგორც REM, ასევე ნელგაღღრღინი ფაზის ხანგრძლივობის დოზა-დამოკიდებული შემცირება. ბენზოდიამეპინებთან შედარებით, ძილის სტრუქტურის ღარღვევას ნაკლებად იწვევენ ახალ საძილეები - ზოლიდემი, ზალეპრონი და ესმოპიკლონი. იმდენად მწირია მონაცემები ამ ეფექტების კლინიკური მნიშვნელობის შესახებ, რომ წამლის შერჩევისას ძილის სტრუქტურაზე მისი გეგაელის გათვალისწინება ჯერო თერაპიულ (ვიდრე პრაქტიკულ) ხასიათს ატარებს. ძილის ღარღვევასთან დაკავშირებული რომელიმე კონკრეტული პრობლემის გამოსწორების უნარი წამლის შერჩევის უფრო დახაერდენი კლინიკური კრიტერიუმია. შერჩეულმა პრეპარატმა სწრაფად უნდა გამოიწვიოს ჩაძინება (შეამციროს ჩაძინების დრო) და უზრუნველყოს ძილის საკმარისი ხანგრძლივობა, ხოლო გამოლეიდების შემდგომ არ უნდა იწვევდეს „ნაბახუსეის“ მსგავს სინდრომს – გაბრუნებას, დისფორიას და მოგორული უუნქიის ან აზროვნების დათრგუნვას. მართალია ამჟამად ძეელი თაობის საძილე საშუალებებზე (მაგ., ქლორ-

ალპიდრაგი, სეკობარბიტალი და პენტობარბიტალი) გამოყენების, თუმცა უპირატესობა მაინც ბენზოდიამეპინებს, ზოლიდემს, ზალეპრონსა და ესმოპიკლონს ენიჭებათ. დღის განმავლობაში სედაციური ეფექტი უფრო მეტად დამახასიათებელია ნელი ელიმინაციის სიჩქარის მქონე (მაგ., ლორაზეპამი) ან აქტიურ მეტაბოლიტების წარმოქმნელი (მაგ., ჯლურაზეპამი და ქეაზეპამი) ბენზოდიამეპინებისათვის არის უფრო მეტად დამახასიათებელი. ბენზოდიამეპინების ყოველდღიურ გამოყენებას შესაძლოა მოჰყვეს გოლერანტობა, რის გამოც სასურველი ეფექტის კვლავ მისაღწევად აუცილებელი ხდება დოზის გაზრდა. ძილის ღარღვევის მკურნალობის მიზნით ბენზოდიამეპინების გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს ანტიეროგრაფული ანეგია.

ძილის ღარღვევასთან დაკავშირებული პრობლემების მართვის თედასმარისით, ესმოპიკლონს, ზალეპრონსა და ზოლიდემს საძილე ბენზოდიამეპინების მსგავსი ეფექტურობა ახასიათებთ. მოქმედების სწრაფად დაწყება და სუსტად გამოსატყული „გამოყენების მომდევნო დღის“ ფიქტივოტორული დეპრესიის სინდრომი, ზოლიდემისა და სხვა ახალი საძილე საშუალებების სასურველ კლინიკურ თვისებებს წარმოადგენს. საძილე საშუალებებს შორის ამჟამად, აშშ-ში ყველაზე ხშირად ზოლიდემი ინიშნება. ხელმისაწვდომია აგრეთვე სისხლში წამლის მუდმივი კონცენტრაციის შემქმნელი ბიოფაზური გამონთავისუფლების ფარმაცევტული ფორმაც, რაც ძილის მდგომარეობის შენარჩუნების საშუალებას იძლევა. ზალეპრონი სწრაფად იწყებს მოქმედებას და ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის გამო იგი იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებიც ძილის ციკლის დრეუდო ფაზის ღარღვევა ახასიათებთ. ზოლიდემთან და ბენზოდიამეპინებთან შედარებით, ზალეპრონისა და ესმოპიკლონის რეკომენდებული დოზები, მიუხედავად მათი შედარებით ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდისა, ნაკლებად იწვევენ ამნეზიას ან „გამოყენების მომდევნო დღის“ ძილიანობას. 22-3 ცხრილში მოცემულია სედაციისა და საძილე მიზნით ყველაზე ხშირად გამოყენებადი მედიკამენტების ნუსხა და მათი რეკომენდებული დოზები. *შენიშვნა:* საძილე საშუალებების ხანგრძლივი მოხმარება არარაციონალური და საშიში საშუალებებისაა.

ცხრილი 22-3. სედაციისა და ძილის გაუმჯობესების მიზნით ყველაზე ფართოდ გამოყენებული პრეპარატების დოზები

ს ე დ ა ც ი ა		ძ ი ლ	
პრეპარატი	დოზა	პრეპარატი	დოზა (ძილის წინ)
ალპრაზოლამი (ქსანაქსი)	0.25-0.5 მგ 2-3-ჯერ დღეში	ქლორალჰიდრატი	500-1000 მგ
ბუსპირონი (ბუსპარი)	5-10 მგ 2-3-ჯერ დღეში	ესგაზოლამი (პროსომი)	0.5-2 მგ
ქლორდიამეპოქსიდი (ლიბრიუმი)	10-20 მგ 2-3-ჯერ დღეში	ესმოპიკლონი (ლუნესტა)	1-3 მგ
ქლორაზეპატი (გრანქსენი)	5-7.5 მგ ორჯერ დღეში	ლორაზეპამი (ატივანი)	2-4 მგ
დიაზეპამი (ვალეუმი)	5 მგ ორჯერ დღეში	ქეაზეპამი (დორალი)	7.5-15 მგ
პალაზეპამი (პაქსიამი)	20-40 მგ 3-4-ჯერ დღეში დღეში	სეკობარბიტალი	100-200 მგ
ლორაზეპამი (ატივანი)	1-2 მგ ერთხელ ან ორჯერ დღეში	გემაზეპამი (რესტორილი)	7.5-30 მგ
ოქსაზეპამი	15-30 მგ 3-4-ჯერ დღეში დღეში	გრიამოლამი (პალციონი)	0.125 - 0.5 მგ
ფენობარბიტალი	15-30 მგ 2-3-ჯერ დღეში დღეში	ზალეპრონი (სონატა)	5-20 მგ
		ზოლიდემი (ამბიენი)	5 მგ - 10 მგ

სხვა თერაპიული გამოყენებები

22-2 ცხრილში თავმოყრილია სელადიურ-საძილე საშუალებების ყველა მნიშვნელოვანი სხვადასხვა კლინიკური ჩვენება. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო და ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები 24-ე და 25-ე თავებშია განხილული.

ენდო- და ბრონქოსკოპული მანიპულაციების დროს, აგრეთვე ანესთეზიის პრემედიკაციისათვის (სელადიური და ამნეზიური მოქმედების მიზნით), ორალურად მისაღებ ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატებს ენიჭებათ უპირატესობა.

ეთიანოლზე ან სელადიურ-საძილე საშუალებებზე ფიზიკური დამოკიდებულების მოხსნის მიზნით სანგრძლივად მოქმედი პრეპარატები (მაგ., ქლორდიამფეპიქსიდი და დიაზეპამი, უფრო იშვიათად ფენობარბიტალი) პროგრესულად კლებადი დოზებით ინიშნება. ღორბეკამის პარენტერული ფორმა „თიერი ცხელქედი“ (*delirium tremens*) სიმპტომების დათრგუნვის მიზნით გამოიყენება.

ცენტრალური მთრეფელქსანტის სახით ხშირად გამოიყენება მეპრობოზამატი, უკანასკნელ პერიოდში კი ბენზოდიამფინებიც. თუმცა თანამშლები სელადიის გარეშე მათ ზოგად ეფექტურობაზე მონაცემები მწირია. შესაძლო გამონაკლისს წარმოადგენდაც დიაზეპამი, რომელიც ცენტრალური გუნების სპასტიკურობის შემთხვევაში ეფექტურად აღუწებს წონხის კუნთებს (იხ. თავი 27).

ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში ბენზოდიამფინები შუოთიითი მღვთმარეობების გარდა, მანიების მართვისათვისაც გამოიყენება დაავადების საწყის ეტაპზე წაშლით ინდუცირებული პიპერაგზებულობის კონტროლის მიზნით (მაგ., ფენტიკლიდინით ინტოქსიკაციის დროს). ბენზოდიამფინები დეპრესიული მღვთმარეობების სამკურნალოდაც გამოიყენება და ამ მიზნით უპირატესობა ალპრალოლამს ენიჭება. სელადიურ და საძილე საშუალებებს ნევროლოგიასა და ფსიქიატრიაში დიაგნოსტიკური მნიშვნელობაც გააჩნიათ.

სელადიურ-საძილე საშუალებების კლინიკური ტოქსიკოლოგია

პირდაპირი ტოქსიკური ეფექტები

სელადიურ-საძილე საშუალებების მრავალი ჩვეული გვერდითი ეფექტი ძირითადად ცნს-ის ფუნქციის დამოკიდებული დათრგუნვით არის განპირობებული. შედარებით დაბალ დოზებში მათ შესაძლოა გამოიწვიონ ძილიანობა, მსჯელობისა და მოტორული უნარის დარღვევა. ზოგჯერ მნიშვნელოვნად ირღვევა აგრეთვე მანქანის მართვის, სამუშაოს შესრულებისა და პიროვნული ურთიერთობების უნარიც. ბენზოდიამფინები იწვევენ გამოხატულ, დოზა-დამოკიდებულ ანტეგეროგრაულ ამნეზიას. ეს პრეპარატები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ახალი ინფორმაციის შესწავლის უნარზე. განსაკუთრებით თუ ეს პროცესი კოგნიტიური ფუნქციის დაძაბვასთან არის დაკავშირებული, თუმცა დრე ნაწილად ინფორმაციის გამოყენების ეფექტურობა ინტაქტური რჩება. მათი ეს თვისებები ხშირად გამოიყენება არასასიამოვნო კლინიკური პროცედურების წაგარეხისას, მაგ., ენდოსკოპიის დროს – პროცედურის პერიოდში პაციენტს შენარჩუნებული აქვს კონტაქტის დამყარების უნარი, თუმცა მოგვიანებით მას ყოველივე ეს ავიწყდება. ბენზოდიამფინების კრისინალური გამოყენება, მაგ. „აპაემანზე გაუპატიურების“ მცდელობის მიზნით („date rape“), სწორედ ამ დოზა-დამოკიდებულ ამნეზიურ ეფექტს ეფუძნება. ნახევარდაშლის ხანგრძლივი პერიოდის მქონე საძილე საშუალებებს ნაბახუსევის მსგავსი ხინდრომი ახასიათებს. ხანდაზმულები მეტად მგრძნობიარენი არიან სელადიურ-საძილე

საშუალებების მიმართ, ამიტომ, უსაფრთხოების მიზნით, მათ საშუალო თერაპიული დოზის დაახლოებით ნახევარი ენიშნებათ. ხანდაზმულებში ცნობიერების დარღვევის ყველაზე ხშირ შექცევად მიზეზად სწორედ სელადიურ-საძილე საშუალებების ჭარბად გამოყენება გვევლინება. უფრო მაღალ დოზებში მათი გოქსიკურობა შეიძლება გამოვლინდეს ლეთარგიისა და დაღლილობის შეგრძნების სახით, ან ეთიანოლის ინტოქსიკაციის სახით დაძაბვისათვის დიდი დოზები სიმპტომებით. ექსმის მიერ გათვალისწინებულ უნდა იქნას სელადიურ-საძილე საშუალებების გვერდითი ეფექტების პაციენტთაგანთათვის დოზადადმოკიდებული ვარიაციულობა. სელადიურ-საძილე საშუალებების მიმართ მგრძნობელობა მომავალშია ხანდაზმულებში, გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემების, აგრეთვე ღვიძლის დაავადებების დროს. სელადიურ-საძილე საშუალებებმა შეიძლება გააძლიერონ სუნთქვისათვის დაკავშირებული პრობლემები ფილტვების ქრონიკული დაავადებებისა და ძილის პერიოდში სიმპტომური აპნოეს მქონე პაციენტებში.

განზრახ მოწამელის მიზნით ყველაზე ხშირად სელადიურ-საძილე საშუალებები გამოიყენებიან, რაც მათი ფართო გამოყენებითა და ხელმისაწვდომობით არის განპირობებული. ამ თვალსაზრისით საძილე-სელადიურ საშუალებებს შორის ყველაზე უსაფრთხო ბენზოდიამფინები ითვლება, რადგან მათ შედარებით უფრო დამრევი დოზა-ეფექტის მრუდი ახასიათებთ. ეს მოსაზრება დახტურდება წამლების ჭარბი მოხმარებით განპირობებული სიკვდილობის სისხრის დიაგნოსტიკური კვლევებით, მაგ., ერთდღიან ეფექტში დაბეჭდვით მდიდარი ტაბლეტზე სასიკვდილო გამოსავლის მანქანებელი იყო მ.პ. ხოლო სეკობარბიტალის მდიდარი კაფსულისათვის იგივე მანქანებელი 11.6-ს შეაღწენდა. საეარაულოდ, ბენზოდიამფინებს შორის ალპრალოლამის გადაჭარბებული დოზები ყველაზე მეტად გოქსიკურია. ამ მანქანებულზე საუფიციკური სელადიურ-საძილე მოქმედების გარდა, რა თქმა უნდა, სხვა მრავალი ფაქტორიც ახდენს ზეგავლენას, კერძოდ, ცნს-ის სხვა დეპრესანტების, (მაგ., ეთიანოლის) თანადროული გამოყენება. ცნობილია, რომ განზრახ ან უნებლიე მოწამელთა ითიქმის ყველა მძიმე შემთხვევა პოლიფარმაკოლოგიურ ხასიათს ატარებს და რამდენიმე პრეპარატის ერთდროულად გამოყენებით არის განპირობებული. სხვა პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას ბენზოდიამფინების პრაქტიკული უსაფრთხოება, მათი მონოთერაპიასთან შედარებით, მნიშვნელოვნად მეტრდება.

ნებისმიერი სელადიურ-საძილე საშუალების ლეტალური დოზა ვარიაციულობს, როგორც პაციენტებისათვის, ასევე გარემოებებისათვის მიმართებაში (იხ. თავი 59). პრეპარატების გადაჭარბებული რაოდენობით მიღების დროულად დადგენისა და კონსერვაციული მკურნალობის სწრაფად დაწყების შემთხვევაში ფატალური გამოსავალი იშვიათია (ძალიან მაღალი დოზების მიღების შემთხვევაში კი). მეორე მხრივ, დროულ დახმარების აღმოჩენის გარეშე, უმრავლესი სელადიურ-საძილე საშუალების (ბენზოდიამფინებისა და მსგავსი მოქმედების მექანიზმის მქონე ახალი საძილეების გარდა) საძილე დოზაზე ათჯერადად მაღალი დოზაც კი შეიძლება გახდეს სასიკვდილო. მძიმე გოქსიკურობის შემთხვევაში ცენტრალური მოქმედების რესპირატორული დეპრესიისათვის ერთად უკუჩრდილვად მთავარეველი პაციენტების მღვთმარეობას ექვს მსოთავის ახსიარითიც ამძიმებს, რაც განსაკუთრებით ხშირია ეთიანოლთან ერთად მათი მიღებისას. რეანისაციის პროცესის ართულებს აგრეთვე გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე დამორგუნველი ზემოქმედება. ახეთ პაციენტებში აუცილებელია პერგამარი გზების გამაღობის უზრუნველყოფა, საჭიროების შემთხვევაში კი მექანიკური ვენტილაცია. აუცილებელია აგრეთვე პლაზმის სოცელობის, იონკელეებისა და გულის ფუნქციების შენარჩუნება. თირკმელების სისხლმომარაგების შენარჩუნების მიზნით, რაც შემთხვევაში ნაჩვენებია დაღბითი ინოგროპული ეფექტის მქონე პრეპარატების, მაგ., დიაპინის

გამოყენება. ზოგიერთი პრეპარატის ელემენტის დაქვრების მიზნით ზოგჯერ ჰემოლიალიზსა და ჰემოპერფუზიას მიმართავენ.

ულუქმაზენილი ეწინააღმდეგება ბენზოლაზმინებისა და ჰავერაჟდოლ, ესმოპიკლონის, ზალეპლონისა და ზოლმიდემის სედაციურ ეფექტს.

თუქმა, ახალი სედაციურ-საძილე სამუალებების გაღაჭარბებული დოზით მიღებისას ულუქმაზენილის გამოყენების გამოყენება შეზღუდულია. ულუქმაზენილს ახასიათებს ხანმოკლე მოქმედება, ძნელაა საძილეებით დათრგუნულ სუნთქვაზე მისი ანგაგონიზმის წინასწარ განსაზღვრა, აგრეთვე, ბენზოლაზმინების ხანგრძლივად მომხმარებლობაში მან შესაძლებელია მოხსნის სიმკვრივები გამოიწვიოს, აქედან გამომდინარე, ბენზოლაზმინებით მოწამელისას ულუქმაზენილის გამოყენების მართებულობა სადავოა. მოწამელის დროს ანგაგონიზმის გამოყენებასთან ერთად *აუცილებელია* რესპირატორული ფუნქციის მუდმივი კონტროლი და უზრუნველყოფა. გრძელვადიან უარყოფით

კლინიკურ გამოყენებასთან მოკვება ცნს-ის მხრივ სერიოზული არასახერხებელი ეფექტების გამოიქვლია, როგორცია ქვევითი დისინჰიბიცია, ბილვა, აგრეთა და ძალადობრივი ქმედება. ქვევითი დისინჰიბიცია შესაძლოა სედაციურ-საძილე სამუალების გამოყენებაზე ახლდეს თან და გრძელვადიან შემთხვევაში მისი გამოყენების სისხრე ბევრად არ აჭარბებს სხვა ბენზოლაზმინების იგივე მანქნებებს. ქვევითი დისინჰიბიციის განვითარება ბენზოლაზმინების შემთხვევაში უფრო მეტად ასოცირებულია მათი ძალიან მაღალ დოზებთან, ან მკურნალობის დაწყებამდე პაციენტის აგრესიულობასთან.

უფრო იშვიათად აღინიშნება სედაციურ-საძილე სამუალებების ის გვერდითი ეფექტები, რომლებიც არ უკავშირდება მათი შეგავლენას ცნს-ზე. ამ ჯგუფის პრეპარატებს იშვიათად ახასიათებთ პიპერისინსტიური რეაქციები (მათ შორის გამონაყარი კანზე). პიპერისინსტიების ნაწარმებისა და რიგი ბენზოლაზმინების გამოყენება ორსულებში განსაკუთრებულ სიფრთხილეს საჭიროებს, მათი სიმძისიჯების გამოიწვევით გერატოგენული ეფექტის გამო. ბარბიტურის მკავას ნაწარმები მრდიან პორფირიის სინთეზის ინტენსივობას, ამიტომ დაუშვებელია მათი გამოყენება ანამნეზში მწვავე ხანგამოშვებითი პორფირიის, მერყული პორფირიის, გენეტიკური კოპროპოროფირიისა ან სიმპტომური პორფირიის არსებობის შემთხვევაში.

წამალზე საპასუხო რეაქციის ცვალებადობა

დროთა განმავლობაში პაციენტი გოლერანგული ხდება სედაციურ-საძილე სამუალების ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური ეფექტის მიმართ, რომლის ინტენსივობა პრეპარატის დოზასა და მიღების ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულია. აღინიშნავია, რომ სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ეფექტის მიმართ გოლერანგობა განსხვავებული ხარისხით ულსინდება. არსებობს მტკიცებულებები იმის თაობაზე, რომ სედაციურ-საძილე სამუალების ხანგრძლივი გამოყენებისას ხარწმუნოდ არ იცვლება მათი ლეგალური დოზის ზღვარი. ამ პრეპარატების სტანდარტული დოზები ვეღარ იწვევენ დამაკმაყოფილებელ თერაპიულ პასუხს წარუბში სედაციურ-საძილე სამუალებების ჭარბად მომხმარებელ პაციენტებში, რაც შეიძლება ახსნილი იქნას სედაციურ-საძილე სამუალებების (მათ შორის ეთანოლის) შორის არსებული ჯვარედინი გოლერანგობით. აღინიშნავია,

რომ ესმოპიკლონის, ზოლმიდემის ან ზალეპლონის 4 კვირაზე ნაკლები პერიოდით გამოყენებისას გოლერანგობის მხოლოდ ერთიკლი შემთხვევებია აღწერილი.

სედაციურ-საძილე სამუალებების ხანგრძლივად, განსაკუთრებით მშარდი დოზებით გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს უშიოლოგიური დამოკიდებულება, რომელიც ხარისხით ზოგჯერ გაცილებით ჭარბობს სხვა ჯგუფებით განპირობებულ ანალოგიურ არასახერხებელ ეფექტს, მათ შორის *ოპიოიდურ დამოკიდებულებას*. სედაციურ-საძილე სამუალებებისათვის დამახასიათებელი აბსტინენციის სინდრომი – მოუსვენრობა, მფოთვასისუსტე, კორიოსტაგული პიპოტენზია, აგრეთვე პიპერტოლექსია და გვერდითიკებული კრუნჩხვა – შეიძლება იყოს ძალიან მძიმე და სიცოცხლისათვის საშიში. ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პრეპარატებს ბევრად მძიმე აბსტინენციური სინდრომი ახასიათებთ. გამონაკლისს წარმოადგენენ ესმოპიკლონი, ზოლმიდემი და ზალეპლონი, რადგან ამ ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატების მიღების უეცრად შეწყვეტის დროს აბსტინენციური სინდრომი მინიმალური სიმკვრივით ულსინდება. ხანგრძლივად მოქმედ პრეპარატებს სუსტად გამოხატული აბსტინენციური სინდრომი ახასიათებთ, რადგან ნელი ელემენტის ვაძი ისინი ორგანიზმში შედარებით ხანგრძლივად რსებიან („თანდათანობით“ მოხსნა). ერთი წამლის მიერ მეთრე წამლის აბსტინენციური სინდრომის დათრგუნვის უნარი ჯვარედინი-დამოკიდებულება იწვლება. სედაციურ-საძილე სამუალებების კარგად გამოხატული ჯვარედინი-დამოკიდებულება ახასიათებთ, მათი ეს თვისება აბსტინენციური სინდრომის რაციონალურ მკურნალობას უღვევს საუფქვლად. ხანმოკლე მოქმედი სედაციურ-საძილე სამუალებების, მათ შორის ეთანოლის, აბსტინენციური სინდრომის სამკურნალოდ ხანგრძლივად მოქმედი პრეპარატები ინიშნება, მაგ., ქლორდიამფეპამი, დიაზეპამი და ფენობარბიტალი.

წამალთშორისი ურთიერთქმედება

სედაციურ-საძილე სამუალებების წამალთშორისი ურთიერთქმედება ყველაზე ხშირად ცნს-ის დამთრგუნვე სამუალებებთან ერთად მათი გამოყენებისას ულსინდება. ასეთ ურთიერთქმედებას შესაძლოა თერაპიული სარგებლისაობაგ ჰქონდეს, მაგ., ანესიოზის დროს, დამაგებითი ეფექტის მღწვეის მიზნით, ისინი საანესიოზიო სამუალებებთან ერთად გამოიყენებიან. წინასწარ განსაზღვრისა და გათვალისწინების გარეშე ამ წამალთშორისი ურთიერთქმედებას შეიძლება სერიოზული გართულებები მოიქვეს (მათ შორის, ცნს-ის დამთრგუნვაზე ეფექტის გაძლიერება რამდენიმე პრეპარატის ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში). დამატებითი ეფექტის წინასწარ განჭვრევა შესაძლებელია ალკოჰოლურ ხასხელვებთან, ოპიოიდებთან, ანტიკონულსანგებთან და ფენოთიაზინებთან ერთად სედაციურ-საძილე სამუალებების გამოყენებისას. გაუგებარი, მაგრამ ასევე მნიშვნელოვანია ცნს-ის დამთრგუნველი მოქმედების გამაძლიერებელი წამალთშორისი ურთიერთქმედება ანგაბისგამინურ და ანგიპიპერტენზულ სამუალებებთან, აგრეთვე ტრისიკურ ანგიდეპრესიანგებთან.

წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ლეილის ფერმენტული სისტემის აქტივობის ცვლებებით განპირობებული წამალთშორისი ურთიერთქმედება წინა თავებშია განხილული (იხ. თავი 4 და დანართი II).

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ბენზოლიმინიკონი

ალბერგოლამი (გენერიკი ქსანაქსი)
ორალური: 0.25, 0.5, 1, 2 მგ გაბლეკები, გახანგრძლივებული
გამოთავისუფლების გაბლეკები, ან შიგნით ღებინგეგირი-
ბული გაბლეკები;
1.0 მგ/მლ ხსნარი
ქლორდიამფოქსიდი (გენერიკი, ლიბრიქმი)
ორალური: 5, 10, 25 მგ კაფსულები
პარენტერული: 100 მგ ფხვნილი ინექციისთვის
კლორამფენი (გენერიკი, ტრანსქენი)
ორალური: 3.75, 7.5, 15 მგ გაბლეკები და კაფსულები
ორალური გახანგრძლივებული-გამოთავისუფლების: 11.25, 22.5
მგ გაბლეკები
კლორამფენი (გენერიკი, კლონოპინი)
ორალური: 0.5, 1, 2 მგ გაბლეკები;
0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 მგ შიგნით მისაღები ღებინგეგირი-
ბული გაბლეკები
დიამფენი (გენერიკი, ეალიუმი)
ორალური: 2, 5, 10 მგ გაბლეკები;
1, 5 მგ/მლ ხსნარი
პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
ესტამოლამი (გენერიკი, პრისოში)
ორალური: 1, 2 მგ გაბლეკები
ფლურამფენი (გენერიკი, ღალმანი)
ორალური: 15, 30 მგ კაფსულები
ლორამფენი (გენერიკი, აგიფანი)
ორალური: 0.5, 1, 2 მგ გაბლეკები;
2 მგ/მლ ხსნარი
პარენტერული: 2, 4 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
მიდამოლამი (გენერიკი)
ორალური: 2 მგ/მლ სიროფი
პარენტერული: 1, 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარის 1, 2, 5, 10 მლ-
იანი ფლაკონები
ოქსამფენი (გენერიკი)
ორალური: 10, 15, 30 მგ კაფსულები
ქვამფენი (ღორალი)
ორალური: 7.5, 15 მგ გაბლეკები
ტემამფენი (გენერიკი, რეგორილი)
ორალური: 7.5, 15, 22.5, 30 მგ კაფსულები
ტრამოლამი (გენერიკი, პალციონი)
ორალური: 0.125, 0.25 მგ გაბლეკები

ბენზოლიმინიკონის ანტაბოზონი

ფლუმამფენი (რომამიციონი)
პარენტერული: 0.1 მგ/მლ ხსნარი ინტრავენური ინექციის-
სათვის

ბარბიტურის მჟავის ნაწარმები

ამობარბიტალი (ამიგალი)
პარენტერული: ფხვნილი რეკონსტიტუციისთვის 250, 500
მგ ფლაკონებში, საინექციო
მეფობარბიტალი (მეგარალი)
ორალური: 32, 50, 100 მგ გაბლეკები
პენტობარბიტალი (გენერიკი, სემპუგალ ნატრიუმი)
ორალური: 50, 100 მგ კაფსულები;
4 მგ/მლ ელექსირი
რექტალური: 30, 60, 120, 200 მგ ხანოლები
პარენტერული: 50 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
ფენობარბიტალი (გენერიკი, ლემინალ ნატრიუმი)
ორალური: 15, 16, 30, 60, 90, 100 მგ გაბლეკები;
16 მგ კაფსულები;
15, 20 მგ/5 მლ ელექსირი
პარენტერული: 30, 60, 65, 130 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
სეკობარბიტალი (გენერიკი, სეკონალი)
ორალური: 100 მგ კაფსულები

ხსპამფენი

ბუსპირონი (გენერიკი, ბუსპარი)
ორალური: 5, 7.5, 10, 15, 30 მგ გაბლეკები
ქლორალჰიდრატი (გენერიკი, აქეპლორალ სუპრეგისი)
ორალური: 500 მგ კაფსულები;
250, 500 მგ/5 მლ სიროფი
რექტალური: 324, 648 მგ ხანოლები
ესმოპიკლონი (ლენესგა)
ორალური: 1, 2, 3 მგ გაბლეკები
ჰიდროქსიმინი (გენერიკი, აგარაქსი, ვისგარილი)
ორალური: 10, 25, 50, 100 მგ გაბლეკები;
25, 50, 100 მგ კაფსულები;
10 მგ/5 მლ სიროფი;
25 მგ/5 მლ სუპენზია
პარენტერული: 25, 50 მგ/მლ საინექციო ხსნარი
მეპრობამფენი (გენერიკი, ექსანილი, მილგოქსინი)
ორალური: 200, 400 მგ გაბლეკები
პარალდეჰიდი (გენერიკი)
ორალური და რექტალური საითი: 1 გ/მლ
რამელგეონი (რომერევი)
ორალური: 8 მგ გაბლეკები
ზალეპლონი (სონაგა)
ორალური: 5, 10 მგ კაფსულები
ზოლპიდემი (ამბიენი, ამბიენ-CR)
ორალური: 5, 10 მგ გაბლეკები
6.25, 12.5 მგ გახანგრძლივებული-გამოთავისუფლების
გაბლეკები

REFERENCES

- Ancoli-Israel S et al: Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep Med* 2005;6:107. [PMID: 15716214]
- Bateson AN: The benzodiazepine site of the GABA A receptor: An old target with new potential? *Sleep Med* 2004;5(Suppl 1):S9.
- Blednov YA et al: Deletion of the α_1 or β_2 subunit of GABA_A receptors reduces actions of alcohol and other drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:30. [PMID: 12490572]
- Crestani F et al: Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol* 2001;59:442. [PMID: 11179437]
- Drover DR: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: Zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:227. [PMID: 15005637]
- Fricchione G: Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med* 2004;351:675. [PMID: 15306669]
- Gottesmann C: GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 2002;111:231. [PMID: 11983310]
- Hesse LM et al: Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs* 2003;17:513. [PMID: 12751920]
- Israel AG, Kramer JA: Safety of zaleplon in the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* 2002;36:852. [PMID: 11978165]
- Kato K et al: Neurochemical properties of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 2005;48:301. [PMID: 15695169]
- Kralic JE et al: GABA(A) receptor α -1 subunit deletion alters receptor subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem. *Neuropharmacology* 2002;43:685. [PMID: 12367614]
- Krystal AD: The changing perspective of chronic insomnia management. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 8):20
- Mahmood I, Sahalwalla C: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:277. [PMID: 10320950]
- McKernan RM et al: Anxiolytic-like action of diazepam: Which GABA(A) receptor subtype is involved? *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:402. [PMID: 11515499]
- Mintzer MZ, Griffiths RR: Triazolam and zolpidem: Effects on human memory and attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;144:8. [PMID: 10379619]
- Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:2. [PMID: 11752090]
- Patat A, Paty I, Hindmarch I: Pharmacodynamic profile of Zaleplon, a new non-benzodiazepine hypnotic agent. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:369. [PMID: 12404558]
- Rickels K, Rynn M: Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 14):9.
- Rosenberg R et al: An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med* 2005;6:15. [PMID: 15680290]
- Silber MH: Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005;353:803. [PMID: 16120860]
- Turek FW, Gillette MU: Melatonin, sleep and circadian rhythms: Rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 2004;5:523. [PMID: 15511698]
- Verster JC et al: Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev* 2004;8:309. [PMID: 15233958]