

**პერტრამ  
კატსუნგი**

**ბაზისური  
და კლინიკური  
ფარმაკოლოგია**

**მათე ბამოცაია**



**თბილისის სახელმწიფო საბიჭვინო 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 ფარმაკოლოგია

მეათე გამოცემა

*რედაქტორი*

**ბერტრამ კატცუნგი**

*საპატიო პროფესორი*

*უჯრედული და მოლეკულური ფარმაკოლოგიის 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.**  
იძრძაბა: პუბლიკაციის, მასში შექმნილი 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, ქეროასლის გადაღებით. ინფორმაციის შენახვა-გადაცემა გამოცემის უფლების მქონე საჯარო და ფიზიკური პირების ნებართვის გარეშე. ყველა ამკრძალავი ღონისძიება თურიდიულად დაეულია კანონით საქართველოს საავტორო უფლებების შესახებ.

**მთავარი რედაქტორები:**  
თამარ კებელი  
ნიკოლოზ გონგაძე

**სარედაქციო ჯგუფი:**  
მაია ოკუჯაია  
კახა ბაკურიძე

მთარგმნელობითი სამუშაოები, ღიზინი, კომპიუტერული გრაფიკა და დაბეჭდვება შესრულებულია თსსუ-ის „საპროდუქტოლო აღმარებული სახელმძღვანელოების მარგინის“ პროექტის შარბეში.

მთარგმნელები: თინათინ კობრიკაძე, ანა ასლანიკაშვილი, დავით ბალიაშვილი, ენა თველიშვილი, დ ნათია ვაშაყიაძე, ვაჰ კოხჩიაშვილი, მარია სამხარაძე

პროექტის ხელმძღვანელი ნანა სემსკვირაძე

## შესავალი

ბერგრამ კატეჯის რედაქციით გამოცემული სახელმძღვანელო "ზამსური და კლასიკური ფარმაკოლოგია" ამ საგნის ერთ-ერთი ყველაზე პოპულარულ სახელმძღვანელოს წარმოადგენს აშშ-სა და მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში. იგი მოიცავს ზამსურის ფარმაკოლოგიას უხელმძღვანელო პრინციპებს კლასიკური ფარმაკოლოგიის ელემენტებით, რის გამოც მეტად საჭირო და ხაინკურესია მკითხველთა ფართო უფსახიოებს, რომელიც აერთიანებს ფარმაკოლოგიის საუკუნელების შესწავლულ სკულენგებს, რემილენგებს, ფარმაკოლოგებს, კლასიკურ ფარმაკოლოგებსა და ექიმებს.

სახელმძღვანელოში ხილმისეულად და მალად შეეხიერულ დონეზე, ამავ დროს კი მკითხველთათვის აღვილად აღქმადი სახით არის წარმოდგენილი თანამედროვე მახილად ფარმაკოლოგიაში, ამიგომ შეეხიივეკითი არ არის ის უაქტი, რომ იგი უკანასკნელი წლების განმავლობაში არაერთხელ იქნა განახლებული და გამოიცემული.

სახელმძღვანელოს თითოეული თავი ფარმაკოლოგიას ამ განხრით მოემსხვე შედგოვიერი და შეეხიერული მოდ-ეაწიობის დღი გამოცილდების მქონე აღიარებული საეეიადისგების მიერ არის შედგენილი, რაც წარმოდგენილი მახი-ლის დოვი, კერ თანმმდეკრობიიის ერთიად, ამ სახელმძღვანელოს მალად რეეისის განამირობებს. სახელმძღვანელო შეესანიშნეადა ილუგრობული და ერთიანი გეეისთაა შედგენილი.

სახელმძღვანელოს თითოეული თავი მოიცავს კონკრეტული ფარმაკოლოგიური ჯგუფის პრეპარატების შესახებ თანამედროვე ინფორმაციას, კერძოდ, ფარმაკოლოგიური ჯგუფების კლასიფიკაციებს, პრეპარატების ფარმაკოდინამიკურ და ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებს, გვერდით მოფენებს, უკუნეებებს, შესაძლო გართი ელებებს, გამოეენების სიძველებ-სა და სიფრთხილეს, აგრეთვე დოზირებას, ამხიიანივე, სახელმძღვანელოში მოექმეადა ამბ იე იმ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის და მათი იალკეული წარმომადგენლის აღმოსენისა და განვითარების ისგროვილი ასეეებები. წიგნი წარმოდ-გენილი ეველა სამკურნალო საშუალება მათი გენეტიკული (არაპატენგირებული) სახელით ფიგურირებს, რაც მეტად ხელსაყრელია სკულენგებისათვის, ექიმებსა და ფარმაცევტებისათვის. პერსპექტივაში წამლების საერთაშორისო სახ-ელწოდებებით აღვილდების თეალთახელოთ, ამხიიანივე, წიგნის თითოეულ თავში მოკლედ და სქემატურადაა განხილუ-ლი პრეპარატების მოქმედების პოტენციური პათოფიზიოლოგიური სამომეები, რაც მეტად მოხერხებულია მათი მოქმედე-ბის რივილი მექანიზმების შესწავლის თეალსამრისით. სახელმძღვანელოს ზამსური ფარმაკოლოგიის ნაწილში კომპაქ-ტურადაა მოექმეული წამლების ფარმაკოდინამიკისა (მოქმედების მექანიზმი მთლექულურიდან სისგემურ დონემდე) და ფარმაკოკინეტიკის (შეწოვა, განაწილება, გარდაქმნა და გამოეოფა) მომეკული ინფორმაცია, ხილი კლასიკური ფარმა-კოლოგიის ნაწილში კი განხილულია თითოეული ფარმაკოლოგიური ჯგუფის გამოეენების მეენებები, მათი მოქმედების თავისებურებები, ფარმაკოგენეტიკური, ასაკობრივი და პაციენტთა საეეიადური ჯგუფებისათვის განსამდგრული ასეეებ-ბი, წამალია ფარმაკოდინამიკური და ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედებები და წამლების დოზირების საკითხები. ეველა თავის ბოლოს წარმოდგენილია ხელმისაწვდომი პრეპარატებისა და მათი ძირითადი ფარმაცევტული ფორმების სუსხა, ამხიიანივე, წიგნი მოიცავს მრავალ ახალ ინფორმაციას ინფექციური, გულსისხლძარღვითა, ცნს-ის, აუგომენური და ავთვისებიანი დაავადებების თანამედროვე მედიკამენტური მკურნალობის შესახებ. მეტად მსიშენილოვანია აგრეთვე კლასიკური გოქსიკოლოგიისაღამი მოცილენილი საეეიადური საკითხები.

ბერგრამ კატეჯის რედაქციით გამოცემული სახელმძღვანელო "ზამსური და კლასიკური ფარმაკოლოგია" ქართული თარგმანი აუგომროთა კოლექტივის პირველი მცდელობაა მშობლიურ ენაზე მოაწოდოს მკითხველს თანამედროვე ფარმა-კოლოგიის სრველი არსებული უახლესი ინფორმაცია, მსოფლიო რეალეობიდან გამომდინარე, ექვეარემეა, რომ იგი ხელს შეეწეობს ქართველი სკულენგების აშშ-ს, ევროპისა და სხვა მოწინავე ქვეყნების უმაღლესი სასწავლებლების დონეზე ინტეგრაციას და დიდ ხარგებლობას მოეკანს ფარმაკოლოგებს, კლასიკურ ფარმაკოლოგებს, თეორიულ და პრაქ-ტიკულ მედიცინაში მოღვაწე ექიმებს, აგრეთვე კლასიკური ფარმაციის განხრით მოემსხვე ფარმაცევტებს.

აღსანიშნეა, რომ სახელმძღვანელოს ქართული თარგმანის სტრუქტურა ბერგრამ კატეჯის "ზამსური და კლასი-კური ფარმაკოლოგია" ინგლისური დედანის იდენტურია და ეველელად, მედმსწვენიო არის შენარსენებული.

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

მთავარი რედაქტორები

თამარ კვებელი

ნიკოლოზ გონგაძე

# სარჩევი

<b>I. ძირითადი პრინციპები</b>	<b>1</b>
1. შესავალი	1
2. წამალთა რეცეპტორები და ფარმაკოკინამიკა	11
3. ფარმაკოკინეტიკა და ფარმაკოკინამიკა: რაციონალური ლოზირება და წამლის მოქმედების დრო	34
4. წამალთა ბიოგრანსფორმაცია	50
5. წამალთა განვითარება და რეგულირება	64
<b>II. ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები</b>	<b>75</b>
6. ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები, შესავალი	75
7. ქოლისორეცეპტორების მასტიმულირებელი და ქოლისინთერაპიის მაინჰიბირებელი საშუალებები	93
8. ქოლისორეცეპტორების ბლოკატორები	108
9. ადრენორეცეპტორის გამააქტივებელი და სხვა სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტები	121
10. ადრენორეცეპტორთა ანტაგონისტები	141
<b>III. გულსისქარვითა სისტემაზე და თირკმელზე მოქმედი საშუალებები</b>	<b>159</b>
11. ანგიოპერტენზული საშუალებები	159
12. ეპოლიდაგატორები და სტენოკარდიის მკურნალობა	183
13. გულის უკმარისობის სამკურნალო საშუალებები	198
14. ანგიარითმიული საშუალებები	211
15. შარღმდენი საშუალებები	236
<b>IV. გლუვ კუნთზე მინოვანოვანად მოქმედი საშუალებები</b>	<b>255</b>
16. პისტამინი, სეროტონინი და ჭვავის რქის ალკალიოიდები	255
17. ეაზოაქტიური პეპტიდები	277
18. ეიკოზანოიდები: პროსტაგლანდინები თრომბოქსანები, ლეიკოტრინები და მსგავსი ნივთიერებები	293
19. აბოგის ოქსიდი	309
20. ასთმის დროს გამოყენებული საშუალებები	315
<b>V. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები</b>	<b>333</b>
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. ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები	412
27. ჩონჩხის კუნთების რელაქსანტები	424
28. პარკინსონიზმისა და მოძრაობითი სხვა დარღვევების ფარმაკოლოგიური მართვა	442
29. ანტიფსიქოზური საშუალებები და ლითიუმი	457
30. ანტიდეპრესანტები	475
31. ოპიოიდური ანალგეზიური საშუალებები და ოპიოიდების ანტაგონისტები	489
32. ჭარბად, არასაპელიცინო მიზნით გამოყენებული მედიკამენტები	511
<b>VI. სისხლის დაავადებების, ანემიის და ნიკრისის სამკურნალო საშუალებები</b>	<b>527</b>
33. ანემიების სამკურნალო საშუალებები; პემოპოეზური ბრდის ფაქტორები	527
34. სისხლის შედელების დარღვევებისას გამოყენებული მედიკამენტები	542
35. ჰიპერლიპიდემიის დროს გამოყენებული საშუალებები	560
36. ანემიის საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, დაავადების მამოლიფიცირებელი ანტირეკმატიული საშუალებები, არაოპიოიდური ანალგეზიური და ნიკრისის დროს გამოყენებული საშუალებები	573
<b>VII. ენდოკრინულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები</b>	<b>599</b>
37. ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის ჰორმონები	599
38. თირეოიდული და ანტითირეოიდული საშუალებები	618
39. ადრენოკორტიკოსტეროიდები და მათი ანტაგონისტები	635
40. სასქესო ჰორმონები და მათი ინჰიბიტორები	653
41. პანკრეასის ჰორმონები და ანტიდიაბეტური პრეპარატები	683
42. ძელის მინერალურ ჰომეოსტაზზე მოქმედი საშუალებები	706

<b>VIII. ჰიპოთერაპიული საშუალებები</b>	<b>725</b>
43. ბეგა-ლაქტამები და უჯრედის კედლისა და მემბრანის მიმართ აქტიური სხვა ანტიბიოტიკები	726
44. ტეტრაციკლინები, მაკროლიდები, კლინდამიცინი, ქლორამფენიკოლი და სტრეპტოგრამინები	745
45. ამინოგლიკოზიდები და სპექტინომიცინები	755
46. სულფონამიდები, ტრიმეტოპრიმი და ქსილოლენები	763
47. ანტიმიკობაქტერიული საშუალებები	771
48. სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები	781
49. ანტიეირუსული საშუალებები	790
50. სხვადასხვა ანტიმიკრობული საშუალებები; საღებინფექციო, ანტისეპტიკური და სასტერილიზაციო საშუალებები	819
51. ანტიმიკრობული საშუალებების კლინიკური გამოყენება	827
52. ანტიპარაზიტული ქიმიოთერაპია: წინასიტყვაობა	842
53. ანტიპროტოზოული პრეპარატები	845
54. ანტიპელმინოური პრეპარატების კლინიკური ფარმაკოლოგია	867
55. კიბოს ქიმიოთერაპია	878
56. იმუნოფარმაკოლოგია	908
<b>IX. ტოქსიკოლოგია</b>	<b>934</b>
57. ტოქსიკოლოგიის შესავალი: პროფესიული და გარემოს ტოქსიკოლოგია	934
58. მძიმე ლითონით მოწამულა	944
59. მოწამული პაციენტის მკურნალობა	948
<b>X. ინდივიდუალური თემატიკა</b>	<b>959</b>
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
<b>დანართი</b>	<b>1009</b>

# საქსია |

## ქირითადი პრინციპები

### ზესაპალი

ფარმაკოლოგია 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 ბოგიერთ პროცესზე ან გოქსიკურად მოქმედებენ პაციენტის მაიფიცირებელი პარამეტრების მარეგულირებელ პროცესებზე. ამგვარ მობანდასახულ თერაპიულ გამოყენებას ეფუძნება სამედიცინო ფარმაკოლოგია, რომელიც ხშირად განისაზღვრება, როგორც იმ ნივთიერებების შემსწავლელი მეცნიერება, რომლებიც გამოიყენებიან ლაბორატორიის პრევენციის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მიზნით. გოქსიკოლოგია წარმოადგენს ფარმაკოლოგიის განხრას, რომელიც შეისწავლის ქიმიური ნაერთების არასახურველ გეგავლენას ცოცხალ სისტემებზე – ცალკეული უჯრედებიდან რთულ ეკოსისტემამდე.

### ფარმაკოლოგიის ისტორია

უმეველესი 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 მაიფიციანი ამჟამად კი გამოხადებული წამალია, მაგრამ მათი უმრავლესობა უხარვეზლო, ან საშიშრო კი იყო. მედიცინაში რაციონალური მეთოდების დანერგვის ცალკეული მცდელობების აღწერა დაიხლოებით 1500-იანი წლებიდან იწყება, მაგრამ ყველა მაიფიციანი წარუმატებლად დამთავრდა, იმ გაბატონებული მოსაზრების გამო, რომლის მიხედვითაც ბიოლოგიური პროცესისა და ლაბორატორიის ახსნა ექსპერიმენტირებასა და ლაბორირებას არ საჭიროებს. აღნიშნული სკოლები პროპაგანდას უწ-

ევდენ ისეთ ალოგიკურ მოსაზრებებს, რომლის მიხედვითაც ლაბორატორიის მიზნით ორგანიზმში ნაღლის ან სისხლის სიჭარბე, ან რომ ჭრილობები შესაძლოა შეხორცდეს იარაღზე ნელსაცხების დაღებით, და ა.შ.

მე-17 საუკუნის ბოლოსთვის, ფიზიკური მეცნიერებების მგავსად, მედიცინაშიც დაიწყო თეორიული მოსაზრებების ჩანაცვლება ლაბორირებითა და ექსპერიმენტირებით. 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 ფარმაკოლოგიის წინამორბედმა ღარგმა *materia medica*-მ, მეცნიერებამ წამლების მომზადებისა და მისი სამედიცინო გამოყენების შესახებ, თუმცა, წამლების მოქმედების მექანიზმების რეალურად შესწავლას ხელს უშლიდა იმ მეთოდების არარსებობა, რომლებიც ხელმისაწვდომს გახდინენ ნედლეულიდან აქტიური საწყისის გამოყოფას. უფრო მეტიც, იმ მეთოდების არარსებობა, რომელიც მეშვეობითაც შესაძლებელი იქნებოდა წამლის მოქმედების შესახებ არსებული ჰიპოთეზების შემოწმება.

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

დაახლოებით იმავე პერიოდში ბიოლოგიის ყველა სფეროში დაწყებულ იქნა კვლევების მნიშვნელოვანი გაფართოება. ახალი ღებულებებისა და ახალი გექსოლოგიების დახერხებასთან ერთად დაგროვდა ინფორმაცია მედიკამენტების მოქმედებისა და ამ მოქმედების ბიოლოგიური სუბსტრატის. წამლის რეცეპტორის შესახებ. ვასული ნახევარი საუკუნის მანძილზე განსლა მრავალი. ძირეულად ახალი. ფარმაკოლოგიური ჯგუფი და ძველი ჯგუფების ახალი წევრები. წამლების მოქმედების მექანიზმების მოლეკულური საფუძვლების შესახებ ინფორმაციის ბრძის 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. ფაქტობრივად. რეცეპტორთა იდენტიფიკაციის მეთოდების გამოყენებამ (რაც აღწერილია თავში 2) განაპირობა მრავალი ანთროპოლოგიური რეცეპტორის აღმოჩენა - რეცეპტორებისა. რომელთა ლიგანდები ჯერ-ჯერობით ცნობილი არ არის და რომელთა ფუნქციაზე მსჯელობა მხოლოდ ვარაუდის დონეზეა შესაძლებელი. რეცეპტორების აღვლობრივი მოლეკულური გარემოს შესწავლისას დადგინდა იქნა, რომ რეცეპტორები და ეფექტორები იზოლირებულად არ მოქმედებენ; მათზე ძლიერ ზეგავლენას ახდენენ თანამხლები მარცვრულიანი ცილები. მრავალი სახეობის (ბაქტერიებიდან ადამიანამდე) გენომის დეკოდირებით აღმოჩენილი იქნა მოულოდნელი ურთიერთდამოკიდებულებები რეცეპტორთა ოჯახებს შორის და რეცეპტორული ცილების ევოლუციის ვებები. ფარმაკოგენომიკა - წამალზე საპასუხო რეაქციის დამოკიდებულება ინდივიდუუმის გენეტიკურ სპეციფიკურ

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

ყოველდღიურ სამედიცინო პრაქტიკაში მეცნიერული მიზნების დახერხვა უწყვეტად მიმდინარეობს. მაგრამ სამწუხაროდ, მედიკამენტების მომხმარებელი საზოგადოება ჯერ კიდევ იღებს დიდი მოცულობის არაზუსტ, არასრულ და მეცნიერულ საფუძველს მოკლებულ ინფორმაციას ქიმიური ნაერთების ფარმაკოლოგიური ეფექტების შესახებ, რაც იწვევს მრავალი ძვირად ღირებული, ეფექტო, ზოგჯერ კი საშიშრო საშუალებების უარყოფით გამოყენებას და გვიანდელი "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 ჩამოაყალიბება წამლებზე მდებარე შეხედულება, თითქოსდა 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 დანამატი და ჯანმრთელობის გასაუმჯობესებლად რეკლამირებული ფარმაცევტული პროდუქტი უნდა აკმაყოფილებდეს ეფექტურობისა და უსაფრთხოების ერთსა და იმავე სტანდარტს, ანუ, არ უნდა ხდებოდეს მედიცინის მეცნიერებისა და "ალტერნატიული, ანუ დამატებითი" მედიცინის ხელშეწყობის განცალკევება.

**ფარმაკოლოგია და გენეტიკა**

საკუენების მანძილზე ცნობილი იყო ზოგიერთი დაავადების შემკვიდრული ბუნების შესახებ. ამჟამად კი უკვე დადგინდა, რომ ასეთი დაავადებების მქონე ინდივიდებს აღენიშნებათ ღმ-ის თანდაყოლილი ანომალიები. უკანასკნელი 10 წლის მანძილზე შედარებით დეტალურად იქნა დეკოდირებული ადამიანის, თაგვისა და მრავალი სხვა სახეობის გენომები, რამაც კვლევისა და მკურნალობის მრავალ ახალ მიდგომას შეუწყო ხელი. ამჟამად, უკვე შესაძლებელია ზოგიერთი შემკვიდრული დაავადების დროს ღმ-ის ძირითადი წყვილებიდან ანომალურის 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 გენეტიკურ სიმსივნეების აღმოჩენა დაკავშირებული.

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

ქტის ფუნქცია. ხოლო ჰეტერომიზოგოტურ ცხოველებს კი ფუნქციის ნაწილობრივი დათრგუნვა აღენიშნებათ. "ნოკაუტირებული" თაგვების ქცევაზე დაკვირვება, მათი ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური მანევრებლები საკმაოდ მკაფიოდ განსაზღვრავს არარსებულ გენურ პროდუქტის ფუნქციურ როლს. ზოგი კონკრეტული გენი იმდენად მნიშვნელოვანია, რომ დაბადების შემდეგ ჰეტერომიზოგოტური ცხოველებიც კი ვერ ცოცხლობენ. ზოგჯერ შესაძლებელი ხდება ისეთი "ნოკაუტირებული" ხაზის გამოყენება, რომელშიც ფუნქცია შემზღველად არის დათრგუნული. და პირიქით, გამოყენილი იქნა "knockin" თაგვები, იმ ცილების ჰარბი ექსპრესიით, რომლებიც დაკვირვების საგანს წარმოადგენენ.

ზოგიერთი პაციენტი გარკვეული მედიკამენტის სტანდარტულ დოზებს ჩვეულებრივზე მაღალი მგრძობილობით პასუხობს. ამჟამად ცნობილია, რომ ამგვარი მომატებული მგრძობილობა ხშირად გამოწვეულია ძალიან მცირე გენეტიკური მოდოფიკაციით, რომელიც ამ პრეპარატის ელემენტარულ პასუხისმგებელი ზოგერთი ფერმენტის აქტივობის დაქვეითებას იწვევს (ეს ვარიაციები განხილულია თავში 4). ფარმაკოგენომიკა (ანუ ფარმაკოგენეტიკა) არის სწავლება იმ გენეტიკური ვარიაციების შესახებ, რომლებიც ინდივიდებსა თუ პოპულაციებს შორის მედიკამენტის მიმართ განსხვავებულ საპასუხო რეაქციებზე არიან პასუხისმგებელი. სახურველია, რომ მომატებული კლინიციისგებმა, მედიკამენტის დანიშნულზე, ყოველი პაციენტი შეამოწმოს მრავალფეროვანი გენეტიკური ვარიაციის არსებობაზე.

## ფარმაკოლოგია და ფარმაცევტული ინდუსტრია

დაავადებებთან დაკავშირებული პრობლემების მედიკამენტური მკურნალობის პროგრესი გარკვეულწილად ფარმაკევტული ინდუსტრიის დამსახურებაა, კერძოდ “დიდ ფარმაკომაგიამში” მყოფი მრავალი მილიარდი დოლარის მფლობელი კორპორაციების, რომლებიც სპეციალიზირებული არიან ახალი მედიკამენტების აღმოჩენასა და განვითარებაში. ეს კორპორაციები უდიდეს ნაბიჯებს იმსახურებენ, რადგან მათ ხელი შეუწევენ დიდ პროგრესს დაავადებათა მკურნალობის საქმეში. როგორც განხილულია თავში 5, აღნიშნული კომპანიები ხარვეზობენ აკადემიური და სახელმწიფო ლაბორატორიების აღმოჩენებით, შეძლევენ კი ამ საბაზისო მონაცემებს კომერციულად წარმატებული თერაპიისათვის იყენებენ. თუმცა, ამგვარი მიღწევები აისახება მედიკამენტების ფასზე და მათი ზრდა ჯანსაღობის 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. ამკამად, 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 ინდუსტრიის მოგების ზღვარი მნიშვნელოვნად აჭარბებს ყველა სხვა ინდუსტრიისას. და ბოლოს, ქვეყნების მიხედვით მედიკამენტთა განფასება შესამჩნევად განსხვავდება და ზოგჯერ იმ ქვეყნის მიფინიათ კი, 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.

## ფარმაკოლოგიის ძირითადი პრინციპები

### წამლის ბუნება

ზოგადად, წამალი შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც ნებისმიერი ნივთიერება, რომელიც ქიმიური შემადგენლებით იწვევს ბიოლოგიური ფუნქციის ცვლილებას. უმრავლეს შემთხვევაში წამლის მოლეკულა ურთიერთქმედებს ბიოლოგიურ სისტემაში არსებულ სპეციფიკურ მარეგულირებელ მოლეკულასთან, რომელსაც რეცეპტორი ეწოდება. რეცეპტორთა ბუნება უფრო სრულყოფილად განხილულია მე-2 თავში. იშვიათ შემთხვევაში წამლები (მაგ. ქიმიური ანტიბიოტიკები) 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 *xenos*, რაც ნიშნავს “უცხოვს”). შხამი ნივთიერებაა, რომელიც თითქმის ყოველთვის მხოლოდ საზიანო ეფექტები ახასიათებს. თუმცა, პარაცეტოლის (1493-1541) ცნობილი მოსაზრების მიხედვით,

“შხამიანობას ღობა განაპირობებს”, რაც იმას ნიშნავს, რომ არასწორი დოზით გამოყენებისას თითქმის ყველა ნივთიერება შეიძლება იყოს საზიანო. გოქსინები განისაზღვრება, როგორც ბიოლოგიური წარმოშობის შხამებია და ისინი მცენარეების ან ცხოველების მიერ სინთეზირდებიან, ანუ განსხვავდებიან არაორგანული შხამებისგან (ტყვია და ღარიშხანი).

რეცეპტორთან ქიმიური ურთიერთქმედებისთვის წამლის მოლეკულას უნდა გააჩნდეს შესაბამისი ზომა, ელექტრული მუხტი, ფორმა და აგომური შემადგენლობა. გარდა ამისა, ხშირად წამალი ორგანიზმში ხვდება მისი მოქმედების ლოკალიზაციისაგან დამორებელი ადგილიდან, მაგ., თავის გაცივლის გასაქუჩებლად გაბლევით ორალურად მიიღება; ამიგომ წამალს უნდა გააჩნდეს შეყვანის ადგილიდან დანიშნულების ადგილამდე გრანსპორტირებისათვის აუცილებელი თვისებები. და ბოლოს, წამლის ინაქტივაციისა და ორგანიზმშიდან გამოყოფის სიჩქარე უნდა უზრუნველყოფდეს მისი მოქმედების ხანგრძლივობას განსაზღვრული დროით.

## წამლის ფიზიკური ბუნება

ოთახის ტემპურაზე წამლები შესაძლოა იყოს მყარ (მაგ. ასპირინი, აგროპინი), თხევად (მაგ. ნიკოტინი, ეთანოლი) ან აროლიან (მაგ. აზოტის ქვეყნის) მდგომარეობაში. ამიგომ ფიზიკური თვისებები ორგანიზმში წამლის შეყვანის მოხერხებული გზის მერხვეს განსაზღვრული ფაქტორია. ორგანიზმში წამლის შეყვანის ყველაზე ხშირი გზები განხილულია თავში 3. ფარმაკოლოგიაში წარმოდგენილია ორგანული ნაერთების სხვადასხვა ჯგუფი – ნახშირწყლები, ცილები, ლიპიდები და სხვ. ზოგიერთი საჭირო, აგრეთვე საშიში წამალი არაორგანული ელემენტია, მაგ. ლითიუმი, რეინა და მძიმე ლითონები. მრავალი ორგანული წარმოშობის წამალი სუსტი მკაეა ან უქტა, 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 გომა

წამალია მოლეკულური წონა შეიძლება იყოს ძალიან მცირე (ლითიუმის იონი, მოლეკულური წონა 7) ან ძალიან დიდი (მაგ. ალგელაბა [TPA], ცილა მოლეკულური წონით 59,050). თუმცა, უმრავლეს შემთხვევაში მოლეკულური წონა 100-დან 1000-მდე მერყობს. ამ ვაწრე დიაპაზონის ქვედა ზღვარის დადგენა წამლის მოქმედების სპეციფიკურობის მიხედვით ხდება: რეცეპტორის მხოლოდ ერთ გიპთან “მისადაგებისა” და სხვა რეცეპტორთან მისი შეკავშირების პრევენციის მიზნით, წამლის მოლეკულას უნდა მქონდეს უნიკალური ფორმა, მუხტი, აგრეთვე სხვა თვისებები. რეცეპტორის მისართ ამ მერხვეითი შეკავშირების უნარის მისაღწევად წამლის მოლეკულური წონა უნდა იყოს მინიმუმ 100 ერთეულის ტოლი. მოლეკულური წონის მეტად ზღვარი კი ძირითადად მედიკამენტის ორგანიზმში გრანსპორტირების (მაგ. შეყვანის ადგილიდან მოქმედების ადგილამდე) საჭიროების მიხედვით განისაზღვრება. 1000 მეტი მოლეკულური წონის წამლები ორგანიზმის საკნებს შორის თავისუფლად ვერ დაიუნღირებენ (იხ. განვლადობა, ქვემოთ). ამიგომ ხშირად, ძალიან დიდი მოლეკულური წონის წამლები (ძირითადად ცილები) უშუალოდ მოქმედების ლოკალიზაციის ადგილებში შეჰყავთ. მაგ., სისხლის კოლგის დამშლელი ფერმენტის ალგელაბას შეყვანა ორგანიზმში ინტრავენური ან ინტრარეტრული ინფუზიით ხორციელდება.

**წამლის რეაქტულობა და მედიკამენტ-რე-  
ცეპტორული ბმები**

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 სშირ-  
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  
მეფავის სისხლის მიმოქცევიდან გაქრობის (დაახლოებით 15  
წუთში) შემდეგ აღდგანს გრძელდება და იგი მხოლოდ  
თრომბოციტების მიერ ახალი ფერმენტის წარმოქმნის შემ-  
დეგ ხდება შექცევადი. ეს პროცესი კი დაახლოებით 7 დღეს  
საჭიროებს. სხვა მაღალაქტიური, კოვალენტური კავშირის  
წარმოქმნელი წამლების მაგალითებია დნმ-ის მაალკილირე-  
ბელი საშუალებები, რომლებიც ქიმიოთერაპიაში სიმსივნური  
უჯრედების გაყოფის შეჩერების მიზნით გამოიყენებიან.

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

ჰიდროფობური კავშირი ჩვეულებრივ საკმაოდ სუსტია  
და საეარაულოდ. 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 მისაღებებაა საჭირო. რეცეპტორთა მხოლოდ რა-  
მოდენიმე ტიპთან არის შესაძლებელი წამლის სტრუქტურის  
ასეთი ზუსტი მორგება. ამრიგად, კონკრეტული რეცეპ-  
ტორისაღმოსაზრებით, ხანმოკლე მოქმედების წამლის შე-  
ქმნისათვის უნდა შეირჩეს სუსტი ბმების წარმოქმნელი 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.

*ცხრილი 1-1. კარვედილოს ენანთიომერთა და რაცი-  
მაგული ნარევის დისოციაციის კონსტანტები (K<sub>d</sub>)*

კარვედილოს ფორმა	აუინსურობის ინდექსი α რეცეპტორებისთვის (K <sub>d</sub> nmol/L)	აუინსურობის ინდექსი β რეცეპტორებისთვის (K <sub>d</sub> nmol/L)
R (+) ენანთიომერი	14	45
S (-) ენანთიომერი	16	0.4
R, S (+/-) ენანთიომერები	11	0.9

შენიშვნა: K<sub>d</sub> – მოუთიებს წამლის იმ კონცენტრაციაზე, რომელიც  
საჭიროა რეცეპტორთა 50%-ის გაჯერებისათვის. იგი  
რეცეპტორის მიმართ წამლის აუინსურობის  
უკუპროპორციულია.

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

ნი ენანთიომერული წყვილების სახით არსებობენ. ორი ასიმ-  
ეტრული ცენტრის მქონე წამლებს ოთხი დიასტერეომერი  
გაანწიან, მაგ. სიმპათომიმეტიკური საშუალება ეფედრინი. ხშირად  
ამ ენანთიომერთაგან ერთ-ერთი, მისი სარკისებური ენანთი-  
ომერისაგან განსხვავებით, გაცილებით უფრო ძლიერია, რაც  
რეცეპტორის მოლეკულასთან მისი უკეთესი მისაღებების  
შედეგია. მაგ., პარახისმათიმეტიკური საშუალება მეტაქოლი-  
ნის (S)(+) ენანთიომერი, მის (R)(-) ენანთიომერზე 250-ჯერ  
ძლიერია. თუ წარმოვიდგინო, რომ რეცეპტორის ალელი  
ხელთათმანია და ეფექტის განვითარებისათვის მას უნდა  
მოერგოს წამლის მოლეკულა, მაშინ გასაგებია, თუ რაგომ  
ამერებს "მარცხნივ-მარჯვნივ" წამალი უფრო ეფექტურ კავ-  
შირს მარცხნივ-ხელის მაგვარ რეცეპტორთან, იგივე წამლის  
"მარჯვნივ-მარჯვნივ" ენანთიომერთან შედარებით.

ერთ-ერთი ტიპის რეცეპტორის მიმართ აქტიური ენან-  
თიომერი 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 კარვედილილი, რომელსაც ერთი ქირალური ცენტრი  
გაანწიან 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  
მაბლოკირებელი 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 რაციმული ნარევის სახით გამოიყენება.

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

სამწუხაროდ, ადამიანებში წამლების კლასიკური ეფექ-  
ტურობისა და ელემინაციის კვლევათა დიდი ნაწილი ჩაგარე-  
ბულია რაციმურ ნარევეებზე და არა მათი ცალკეულ ენანთი-  
ომერზე. ამგვარად, პრაქტიკაში გამოიყენებული ქირალური  
მედიკამენტების მხოლოდ 45%-ია ხელმისაწვდომი აქტიური

**წამლის ფორმა**

წამლის ფორმა უნდა აძლევდეს მას რეცეპტორთან შეკავ-  
შირების საშუალებას ზემოთ აღწერილი ბმების მეშვეობით.  
წამლის ფორმა ოპტიმალურად უნდა შეესაბამებოდეს რე-  
ცეპტორს, ისევე, როგორც გასაღები შეესაბამება საკეტი. გარ-  
და ამისა, ბიოლოგიაში იმდენად გაგრძელებულია ქირალ-  
ობის ფენომენი (სტერეოიზომერიზმი), რომ წამლების ნახე-  
ვარზე მეტი ქირალურ მოლეკულებს წარმოადგენენ და ისი-



იმომენტის სახით, დანარჩენი კვლავ რაციული ნარევის სახით მზადდება. რის შედეგადაც პაციენტთა მიერ მიღებული წამლის დოზის 50% ან მეტი არააქტიურია, ნაკლებ აქტიურია, ან გოქსიკურია. თუმცა, დღესდღეობით, სამეცნიერო და რეკლამატორული თვალსაზრისით, გაზრდილია ინტენსიური ქირალური წამლების აქტიური ენთისომერების პრეპარირებად შექმნის თვალსაზრისით.

**წამლის რაციონალური დოზირება**

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

**რაციონალური დოზირების ნორმები**

რეცეპტორთა აღმოჩენისა და შესწავლის ახალი ეფექტური გზების განვითარებამ (იხ. თავი 2) მათთვის სახელწოდების მინიჭების განსხვავებულ სისტემებს შექმნის აუცილებლობა წარმოშვა. ამის კი, თავის მხრივ, სახელწოდების მინიჭების უფრო რაციონალური მეთოდების საჭიროება გამოიწვია. დანტეგრესიულ მეთოდებს შეუძლია დეტალური სათვალის მიმართული ფარმაკოლოგიის საერთაშორისო ჯგეროთიანების (IUPHAR) რეცეპტორთა ნომენკლატურისა და წამლის კლასიფიკაციის საბჭოს მონიშვნებს (სადაც მოხსენიებულია ფარმაკოლოგიური მიმთხილვის 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**

წამლისა და ორგანიზმის შორის ურთიერთქმედება ორმხრივი მიმართულებით მიმდინარეობს. წამლის ზეგავლენას ორგანიზმზე ფარმაკოდინამიკური პროცესები ეწოდება; ფარმაკოდინამიკის პრინციპები ლეგალურადაა წარმოდგენილი თავში 2. ფარმაკოდინამიკური თვისებები განსაზღვრავენ წამლის ადვილს კლასიფიკაციაში და დიდ როლს ასრულებენ ექიმის მიერ გადაწყვეტილების მიღებაში. კერძოდ, უპირატესა 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 (შეწვას), დისტრებიციას (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 იწვეება, რაც ფარმაკოლოგიური ეფექტის განვითარებისათვის საჭირო რთულ საფეხურთა თანამიმდევრობის პირველ, მოლეკულურ დონეს წარმოადგენს.

**წამლისა და რაციონალური ურთიერთქმედებათა ტიპები**

აგონისტი უკავშირდება რეცეპტორს და ააქტივებს მას, რაც იძლევა პირდაპირ ან არაპირდაპირ ეფექტს. ზოგიერთი რეცეპტორის მოლეკულა შეიცავს ეფექტურულ ინსტრუმენტს, ამიტომ წამლის და რეცეპტორის უკავშირება პირდაპირი გზით წარმოშობს ეფექტს. მაგ., ისინი არის განხილული ან ფერმენტის აქტივობის გაზრდა. ზოგი რეცეპტორი კი ეფექტურულ მოლეკულასთან პროცესში მონაწილე ერთი ან მეტი წყვილი მოლეკულის მეშვეობით არიან დაკავშირებულნი. წამალი-რეცეპტორი-ეფექტორის შეწყვილების სისტემის ხუთი ძირითადი ტიპი განხილულია თავში 2. ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტები, უკავშირდებიან რეცეპტორს და ხელს უშლიან სხვა მოლეკულებთან მის უკავშირებას. მაგ., აცეტაქოლინიური რეცეპტორის მახლოკირებული საშუალება აგრობინი, ანტაგონისტია. რადგან ხელს უშლის აცეტაქოლინისა და მისი მსგავსი აგონისტიური საშუალებების კონტაქტს რეცეპტორთან და ამით ხელს უწყობს რეცეპტორის სტაბილიზაციას არააქტიურ მდგომარეობაში. ეს ნივთიერებები აქვეითებენ ორგანიზმში აცეტაქოლინისა და მსგავსი მოლეკულების ეფექტებს.

**აგონისტები, რომლებიც აინჰიბირებენ მათ შუამავშირებელ მოლეკულას და ნაწილობრივი აგონისტები**

ზოგიერთი წამალი “ბაძავს” აგონისტს, რადგან იწვევს ენდოგენური აგონისტის მოქმედების შეწყვეტაზე პასუხისმგებელი მოლეკულების ინჰიბირებას. მაგ., ფერმენტ აცეტაქოლინისეტიერაზის ინჰიბიტორები, ანელებენ რა ენდოგენური აცეტაქოლინის დაშლას, იწვევენ ქოლისთომიეტურ ეფექტებს, რაც ძალიან ჰგავს ქოლისთომიეტორის აგონისტი მოლეკულების მოქმედებას. მიუხედავად იმისა, რომ ქოლისთომიეტორის ინჰიბიტორები ქოლისთომიეტორებს არ უკავშირდებიან (ან მხოლოდ შემთხვევით უერთდებიან. იხ. თავი 7, ქოლისთომიეტური და ქოლისთომიეტორის მინიჰიბირებელი საშუალებები). ზოგიერთი წამალი უკავშირდება რეცეპტორს და ააქტივებს მას, მაგრამ ვერ იწვევს სრული აგონისტის მსგავსი საპასუხო რეაქციას. მაგ., პინდოლოლი, ბეგა-ბლრენი-რეცეპტორის “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 დონეზე რაციონალურად პროცესიდან ერთ-ერთი 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 რეცეპტორის შორის კოვალენტური კავშირის შემთხვევაში ეფექტი გრძელდება წამალი-რეცეპტორის კომპლექსის დამოუკიდებლად და ახალი რეცეპტორისა თუ უფერ-მენტის ხინოზამდე, რაც აღწერილი იყო ასპირინის მაგალ-თში. და ბოლოს, მრავალი რეცეპტორ-ეფექტორული სისტე-მა შეიცავს დენენსიტიმაციის მექანიზმებს, რათა ავანსიკური მოლეკულის დიდხანს არსებობის შემთხვევაში თავიდან იქნას აცილებული რეცეპტორის გადაჭარბებული აქტივაცია. დამატებითი დეტალების შესახებ იხ. თავი 2.

### **რეცეპტორები და კავშირების ინერტული ალბომინები**

რეცეპტორის როლის შესასრულებლად ენდოგენური მოლეკულები პირველ რიგში სელექტიურად უნდა არჩეულ-ნენ დასაკავშირებელ ლიგანდს (მედიკამენტის მოლეკულას). მეორე რიგში კი შეკავშირებისას, თავისი ფუნქციის შეცუ-ლიდით. ზეგავლენას უნდა ახდენდნენ ბიოლოგიური სისტე-მების (უჯრედის, ქსოვილის, ა.შ.) ფუნქციაზე. პირველი თვისუ-ბა სპეციფიკაა იმისათვის, რომ თავიდან იქნას აცილებული სხვადასხვა ლიგანდებთან უწყვიტო დაკავშირებით გან-პირობებული რეცეპტორის მუდმივი აქტივაცია. მეორე მახა-სიათიველი კი სპეციფიკაა იმისათვის, რომ ლიგანდმა გამოი-წვიოს ფარმაკოლოგიური ეფექტი. ორგანიზმში შეიქცევა წამლის შემთავსებელი მრავალ მოლეკულას. აღსანიშნა-ვია, რომ ყველა მათგანი არ შეიქცევა მარეგულირებუ-ლი მოლეკულების რიცხვს. წამლის შეკავშირება ისეთ არა-მარეგულირებელ მოლეკულასთან, როგორცაა პლაზმის ალბუმინი, არ იწვევს ბიოლოგიური სისტემის შესაძენე ცე-ლილებას, ამიტომ ასეთ ენდოგენურ მოლეკულას *ინერტუ-ლი კავშირის ალბომინი* ეწოდება. ამგვარი კავშირი არ არის სრულიად უგველსაყოფი, რადგან იგი გავლენას ახდენს ორგანიზმში წამლის განაწილებაზე და განსაზღვრავს სისხ-ლის მიმოქცევაში არსებული წამლის თავისუფალი ფრაქცი-ის 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 მიღ-ევა. ზოგიერთ შემთხვევაში არაპრაქტიკური ქიმიური ნიე-თიერება, რომელიც ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ ად-ვილად შეიწოვება და ნაწილდება, ბიოლოგიური პროცესე-ბის შემდეგ, აქტიურ წამლად გარდაიქმნება. ასეთ ქიმიურ ნიეთიერებას წამლის წინამორბედი (პრო-წამალი) ეწოდება.

სივითა შემთხვევაში წამალი უშუალოდ სამიხე ქსო-ვილთან ახლოს შეჰყავთ, მაგ. კანის ან ლორწოვანი გარსის ანთების სამკურნალოდ ანთების საწინააღმდეგო სამუქალე-ბების ადგილობრივ აპლიკაციას მიმართავენ. უფრო ხშირ-ად შედიკამენტი ორგანიზმის ერთ-ერთ საკანში შეჰყავთ (მაგ. ნაწლავში). რის შემდეგაც იგი თავისი მოქმედების ადგილისაკ-ენ. სხვა საკანისკენ (მაგ. თავის გვირისკენ) გადაადგილდება. ეს პროცესი მოითხოვს შეყვანის ადგილიდან წამლის სისხ-ლში შეწოვას (აბსორბციას) და მოქმედების ადგილისაკენ **განაწილებას**, რისთვისაც აუცილებელია ორგანიზმის საკანე-ბის გამყოფი სხვადასხვა ბარიერის გადალახვა. ცენტრალურ

ნერველ სისტემაზე ეფექტის მოახდენად ორალურად მიღ-ებულ წამალს უხდება ნაწლავის კედლის ამოშენი უჯრე-ლებით, ნაწლავისა და ცნის-ის კაპილარების კედლებით (ჰემო-გონცეფულარული ბარიერი) ) შექმნილი ბარიერების გადალ-ახვა. და ბოლოს, ეფექტის განხორციელების შემდეგ, უნდა მოხდეს წამლის ელიმინაცია – მეტაბოლური ინაქტივაცი-ისა თუ ექსკრეციის გზით, ან ამ ორი პროცესის ერთობლიო-ბით.

### **შეწვევლობა**

წამლის ორგანიზმში მოხვედრა რამდენიმე მექანიზმით მიმდინარეობს. თხვევად ან ლიპიდურ გარემოში ხშირია პა-სიური დიფუზია, მაგრამ აქტიური პროცესები დიდ როლს ასრულებენ მრავალი წამლის გადაადგილებაში, განსაკუთრე-ბით კი დიდი ზომის მოლეკულების, რადგან მათი დიფუზია გაძნელებულია.

1. დიფუზია წყლოვან გარემოში – წყლოვანი დიფუ-ზია მიმდინარეობს ორგანიზმის დიდი ზომის თხვევად საკანე-ბში (ინტერსტიციული სივრცე, ციტობოლი და ა.შ.) ერთმანეთ-თან მჭიდრო კავშირში მყოფ ეპითელიურ მემბრანებზე და სისხლძარღვების ენდოთელიურ გარსს შორის არსებული სპეციფიკური ფორების მეშვეობით, რომლებიც ზოგიერთ ქსოვილში დიდი მოლეკულების (მოლეკულური წონით 20,000-30,000\*) გატარების საშუალებასაც კი იძლევიან.

წამლის მოლეკულების წყლოვანი დიფუზია სველებრივ მისი კონცენტრაციული გრადიენტის მიხედვით მიმდინარე-ობს – მაღალი კონცენტრაციიდან დაბლისკენ, რაც აღწერ-ილია 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, გრანისტგებულური პოტენციალი).

2. დიფუზია ცხიმოვან, ანუ ლიპიდურ გარემოში – ლიპიდურ გარემოში დიფუზია წამლის შეღწევალობის მნიშვნელოვანი შემზღუდავი ფაქტორია, რადგან ორგანიზმის სხვადასხვა წყლოვანი საკანი ერთმანეთისაგან გამოყოფილ-ია ლიპიდური ბარიერით. ლიპიდურ გარემოში წამლის მოლეკულის მოძრაობის განსაზღვრული ძირითადი სიდიდეა ლიპიდი/წყალი თანაფარდობის კოეფიციენტი. დამუხტუ-ლი მოლეკულები იმიდაეენ წყლის მოლეკულებს, ამიტომ სუსტი მეკეებისა და სუსტი უფეების (რომლებიც გარემოს pH-ის მიხედვით იძენენ ან კარგავენ ელექტრული მუხტის მაგარებელ პროტონებს) წყლოვანი გარემოდან ლიპი-დურისკენ (ან პირიქით) გადაადგილების უნარი გარემოს pH-ზეა დამოკიდებული. სუსტი მეკეა ან სუსტი უფის ცხიმში ხსნალი ფრაქციის ფარდობა წყალში ხსნად ფრაქციასთან ჰენდერსონ-ჰასელბახის განტოლებით გამოიხატება (იხ. ქვე-მოთ).

3. სპეციფიკური გადატანები – უჯრედის ფუნქციონ-ირებისათვის აუცილებელ ძალიან დიდი მოლეკულური წო-ნის მქონე, ან ცხიმში ძლიერ უხსნად ნიეთიერებებს (მაგ. ჰემ-გიდები, ამინომეკეები, გლუკოზა) მემბრანების გავლა უჭირთ, ამიტომ გადაადგილებაში მათ სპეციფიკური გადატანი მოლე-კულები უხმარებთ. მათ აქტიური გრანსპორტის ან გად-ვილებული დიფუზიის გზით გადააქცი ნიეთიერების მოლე-

\*თავის გვირის, სათესლე ჯირკვლებისა და ზოგიერთი სხვა ქსოვილის კაპილარები არ შეიქცევენ წყლოვანი დიფუზიისათვის აუცილებელ ფორებს. ვარდა ამისა, ისინი შესაძლოა მაღალი კონცენტრაციით შეიცავდნენ წამლების ექსპორტის გემბობებს (MDR გემბობები; იხ. გვესტა). რის გამოც ეს ქსოვილები მრავალი მოციტკულირე წამლისაგან დიფუზია არიან, ან შეიქცევენ მათთვის "აკრიბლულ გერტორიას".

კლები. პასიური დიფუზიისაგან განსხვავებით, ეს პროცესები გაჯერებადი არიან და ინჰიბირებას ექვემდებარებიან. ბუნებრივი პეპტიდის, ამინომჟივის, ან შაქრის მგაუსი ზოგიერთი წამალი მემბრანული ბარიერების გაღასაღახავად ამ ვალანტან მოლეკულებს იყენებს.

მრავალი უჯრული შეიცავს აგრეთვე ნაკლებად ხელეჩქურ მემბრანულ გაღამებებს, რომლებიც უჯრულიდან უცხო მოლეკულების გამოსევენებს ემსახურებიან. ასეთი გრანსპორტერების ერთ-ერთი დიდი ოჯახი იკავშირებს აღნიშნულ ტრიფოსფატს (ატფ) და შაი ABC ოჯახი (ატფ-შემაკავშირებელი კასეტა) ეწოდება. ის შეიცავს P-გლიკოპროტეინს, ანუ წამლების მიმართ მულტირეზისტენტობის 1 ტიპის (MDR-1) გრანსპორტერს, რომელიც აღმოჩენილია თავის ტვინში, სათესლე ჯირკვლებსა და სხვა ქსოვილებში, აგრეთვე ზოგიერთ წამლის მიმართ რეზისტენტულ სიმსივნურ უჯრულებში. ABC ოჯახის მსგავსი საგრანსპორტო მოლეკულები – წამლების მიმართ მულტირეზისტენტობისასთან ასოცირებული ცილის (MRP 1-დან MRP 5-ის ჩათვლით) გრანსპორტერები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ზოგიერთი წამლის (ან მათი მეტაბოლიტების) შარდსა თუ ნალექში ექსკრეციისში. აგრეთვე ქრონიკული საშუალებების მიმართ ზოგიერთი სიმსივნის რეზისტენტობაში. აღმოჩენილ იქნა გრანსპორტერთა რამდენიმე სხვა ოჯახი, რომლებიც არ იკავშირებიან ატფ-ს და მოლეკულების გადასატანად საერთო ენერჯის წყაროდ ისინი იონურ გრადიენტს იყენებენ. ზოგიერთი მათგანი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სერუული დაბოლოებების მემბრანების მიერ ნეიროგრანსმიტების უკუმიტაცების პროცესისათვის.

4. ენდოციტოზი და ეგზოციტოზი – ზოგიერთი ნივთიერების მოლეკულა იმდენად დიდი ზომისაა, ან შეუღწევია, რომ უჯრედში მათი მოხვედრა მხოლოდ ენდოციტოზის გზით არის შესაძლებელი. ენდოციტოზის პროცესში უჯრედის მემბრანის მიერ ნივთიერების შიანთქმა და უჯრედში მისი გადატანა წარმოებს ახლად წარმოქმნილი ბუშტუკების მემბრანის შიგნით შეტანის გზით. შემდგომში, ბუშტუკის მემბრანის დაშლის გამო, ხდება ნივთიერების გამთავისუფლება ციტოპლაზმაში. ამ პროცესის შემუშეობით ხორციელდება ვიტამინ B<sub>12</sub>-ისა და მისი შემკავშირებელი ცილის (შინანგანი ფაქტორი) კომპლექსის გადატანა სისხლში, ნაწლავის მემბრანის ვაკულით. ამის მსგავსად ხორციელდება ცილა გრანსპორტინთან დაკავშირებული რკინის გადატანა ჰემოგლობინის მასინთეზებელი ერთროციტების წინამორბედ უჯრულებში. ამ პროცესის ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია საგრანსპორტო ცილების მიმართ სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობა.

ენდოციტოზის საპირისპირო პროცესია ეგზოციტოზი, რომელიც ვანაპირობებს მრავალი ნივთიერების სეკრეციას უჯრულიდან. მაგ., სერუულ დაბოლოებებში მრავალი ნეიროგრანსმიტური მემბრანული შეკავშირებულ ბუშტუკებში, ევბიკულებში, ინახება, ციტოპლაზმაში მეტაბოლური დესტრუქციისაგან მისი დაცვის მიზნით. სერუული დაბოლოების ვაქტევივა იწვევს უჯრედულ მემბრანისთან ბუშტუკის შერწყმას და უჯრედგარეთა სერუუმში მისი შივთავის გაღმოციონის (თხ. თავი 6).

**დიფუზიის ფიქის კანონი**

მოლეკულების პასიური დინება კონცენტრაციის ვრადიენტის მიმართულებით აღწერილია ფიქის კანონში:

დინება (მოლეკულების რაოდენობა დროის ერთეულში) =

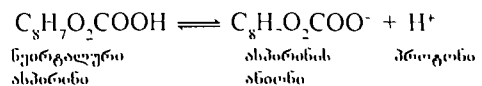
$$(C_1 - C_2) \times \frac{\text{ფართობი} \times \text{შელწვევადობის კოეფიციენტი}}{\text{სისქე}}$$

სადაც C<sub>1</sub> არის მაღალი კონცენტრაცია, C<sub>2</sub> კი დაბალი კონცენტრაცია. ფართობის ქვეშ იგულისხმება დიფუზიის ფართობი. შელწვევადობის კოეფიციენტი წარმოადგენს წამლის მოლეკულის მოძრაობის უნარს დიფუზიის პროცესში ვახაველუ გარემოში, სისქე კი დიფუზიის პროცესში ვახაველუ გზის სისქეა (სიგრძე).

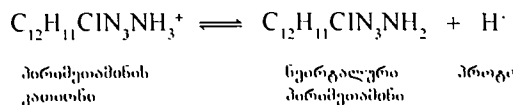
ლიპიდური დიფუზიისათვის წამლის მოძრაობის უნარის ძირითადი განსაზღვრელი მისი ლიპიდ/წყალი თანაფარდობის კოეფიციენტი, რაღაც სწორედ ის განსაზღვრავს, თუ თხევად გარემოდან რამდენად იოლად აღწევს მელიკამენტი ლიპიდურ მემბრანაში.

**სუსტი მჟავებისა და სუსტი ფუქების იონიზირება; კონსტანტ-პასელბახის ბანტოლქა**

იონიზებული მოლეკულის ელექტროსტატიკური მუხტი იმდენად წყლის დიპოლს, რის შელეგადაც წარმოიქმნება ან წყალში შელარებით ხსნადი და ცხიმში შელარებით უხსნადი პოლარული კომპლექსები. ლიპიდური დიფუზია დამოკიდებულია ნივთიერების ხსნადობაზე ცხიმში, ამიტომ წამლის მოლეკულების იონიზაცია შესაძლია მკვეთრად შეამციროს მათი მემბრანაში შელწვევის უნარი. პრაქტიკულ მედიცინაში გამოყენებული წამლების უდიდესი ნაწილი სუსტი მჟავა ან სუსტი ფუქია (ცხრილი 1-2). წამლის შემთხვევაში, სუსტი მჟავა ვანსაზღვრება, როგორც ნეიტრალური მოლეკულა, რომელიც შეუძლია შექცევადად დისოცირდეს ანიონად (უარყოფითად დამუხტულ მოლეკულად) და პროტონად (წყალბადის იონად). მაგ., ასპირინი შექცევადად დისოცირდება:



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



აღსანიშნავია, რომ სუსტი მჟავის პროტონირებული ფორმა ნეიტრალურია და ცხიმში უკეთ ხსნადია, მაშინ როდესაც სუსტი ფუქის შემთხვევაში ნეიტრალური მისი არაპროტონირებული ფორმაა, მასის მოქმედების კანონის მიხედვით მჟავა გარემოში (დაბალი pH, ჭარბი პროტონები) ეს რეაქციები ვადისრებიან მარცხნივ, გუგე გარემოში კი მარჯვნივ. მენდერსონ-პასელბახის ვანგოლება შემდეგნაირად აკავშირებს სუსტი მჟავას ან სუსტი ფუქის პროტონირებული და არაპროტონირებული ფორმების ფარდობას მოლეკულის pK<sub>a</sub>-სა და გარემოს pH-თან

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

ეს ვანგოლება მიხადავება როგორც სუსტი მჟავა, ისე სუსტი ფუქე ბუნების მელიკამენტებს, დაკვირვებებს აჩვენა, რომ რაც უფრო დაბალია გარემოს pH-ი ნივთიერების pK<sub>a</sub> სთან შელარებით, მით უფრო მეტია ამ ნივთიერების პრო-

*ცხრილი 1-2.* ზოგიერთი გავრცელებული წამლის იონიზაციის კონსტანტა

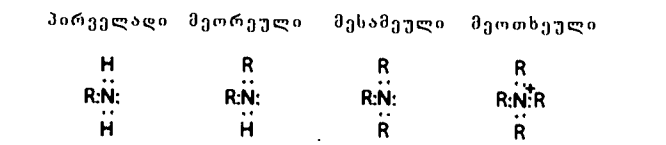
წამალი სუსტი მჟავები	pK <sub>a</sub> <sup>1</sup>	წამალი სუსტი ფუძეები	pK <sub>a</sub> <sup>1</sup>	წამალი სუსტი ფუძეები (გავრცელებული)	pK <sub>a</sub> <sup>1</sup>
აცეტამინოფენი	9.5	ალბუტეროლი (სალბუტამოლი)	9.3	იზოპროტერენოლი	8.6
აცეტაზოლამიდი	7.2	ალოპურინოლი	9.4, 12.3 <sup>2</sup>	ლიდოკაინი	7.9
ამპიცილინი	2.5	ალპრენოლოლი	9.6	მეტარამინოლი	8.6
ასპირინი	3.5	ამილარიდი	8.7	მეთალონი	8.4
ქლოროთიაზიდი	6.8, 9.4 <sup>2</sup>	ამიოდარონი	6.56	მეთამპეტამინი	10.0
ქლოროპროპამიდი	5.0	ამფეტამინი	9.8	მეთილდოპა	10.6
ციპროფლოქსაცინი	6.1, 8.7 <sup>2</sup>	აგროპინი	9.7	მეტოპროლოლი	9.8
კროსოლინი	2.0	ბუპიოპრინი	8.1	მორფინი	7.9
ეთაკრინის მჟავა	2.5	ქლორდიამენიქსიდი	4.6	ნიკოტინი	7.9, 3.1 <sup>2</sup>
ეუროსეპიდი	3.9	ქლოროქსინი	10.8, 8.4	ნორეპინეფრინი	8.6
იბუპროფენი	4.4, 5.2	ქლორფენირამინი	9.2	პენტამოცილი	7.9
ლევოდოპა	2.3	ქლორპროპამინი	9.3	ფენილეფრინი	9.8
მეთოტრექსატი	4.8	კლონიდინი	8.3	ფიზოსტიგმინი	7.9, 1.8 <sup>2</sup>
მეთილდოპა	2.2, 9.2 <sup>2</sup>	კოკაინი	8.5	პილოკარპინი	6.9, 1.4 <sup>2</sup>
პენცილაზინი	1.8	კოდეინი	8.2	პინდოლოლი	8.6
პენტობარბიტალი	8.1	ციკლიმინი	8.2	პროკაინამიდი	9.2
ფენობარბიტალი	7.4	დეჰიპრამინი	10.2	პროკაინი	9.0
ფენიტოინი	8.3	დიამპირამინი	3	პრომეთაზინი	9.1
პროპილთიოურაცილი	8.3	დიფენჰიდრამინი	8.8	პროპრანოლოლი	9.4
სალიცილის მჟავა	3.0	დიფენიქსილატი	7.1	ფსედოეფედრინი	9.8
სულფადაზინი	6.5	ეფედრინი	9.6	პირამეთაზინი	7.0
სულფაპირიდინი	8.4	ეპინეფრინი	8.7	ქინიდინი	8.5, 4.4 <sup>2</sup>
თეოფილინი	8.8	ერგოტამინი	6.3	სკოპოლამინი	8.1
ტოლბუტამიდი	5.3	ფლუფენაზინი	8.0, 3.9 <sup>2</sup>	სტრიქნინი	8.0, 2.3 <sup>2</sup>
ვარფარინი	5.0	ჰიდრალაზინი	7.1	ტერბუტალინი	10.1
		იმიპრამინი	9.5	თიოტიდაზინი	9.5

<sup>1</sup> pK<sub>a</sub> შეესაბამება pH-ის მანქანებულს, რომლის დროსაც იონიზებული და არაიონიზებული ფორმების კონცენტრაციები თანაბარია.  
<sup>2</sup> ერთზე მეტი იონიზებადი ჯგუფი

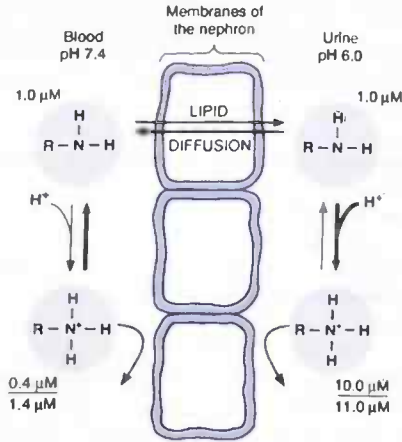
ტონირებული ფორმის ხეყვითი წილი. წამლის დაუმუხ-გაეი ფორმა ცხიმში უკეთ იხსნება, ამიტომ დაბალი pH-ის პირობებში სუსტი მჟავა ცხიმში მეტად ხსნადია, ხოლო მაღალი pH-ის პირობებში კი იზრდება გუგე ბუნების წამლის ცხიმში ხსნადობა.

წამლის თირკმლისძიერი ექსკრეციის მანიპულირების პროცესში ეს პრინციპი გამოიყენება. თითქმის ყველა წამალი იფილტრება გლომერულაში. თუ წამალი ცხიმში ხსნად მდგომარეობაშია, მაშინ თირკმლის მილაკში გაელისას ხდება მისი მნიშვნელოვანი ნაწილის რეაბსორბცია მარჯივი პასიური დიფუზიის მეშვეობით. თუ მკურნალობის მიზანია წამლის ექსკრეციის დაჩქარება (მაგ., წამლის დოზის გაღაჭარბების შემთხვევაში), მაშინ აუცილებელია თირკმელების მილაკებში მისი რეაბსორბცია თავიდან ავიღება. ეს ხშირად ხორციელდება მარდის pH-ის შეცვლით ისე, რომ წამლის დიდი ნაწილი იყოს იონიზებულ ფორმაში, რაც ნაწილობრივ 1-1. ამ მეთოდის გამოყენების შედეგად წამალი მარდში 'იონურ მახეში ებმება'. ამრიგად, სუსტი მჟავები, ზეუღლებრივ, სწრაფად ექსკრეტირდებიან მარდის გუგე pH-ის პირობებში, სუსტი ფუძეები კი პირიქით – მარდის მჟავე pH-ის პირობებში. კუჭისა და ნაწლავების შიგთავსი, თვალის ნაში, რძე, ეგზინალური და პროსტატის ხეკრეგები ორგანიზმის იმ ქსოვილოვან სიბი-ეებს შეეკუთვნებიან, რომელთა pH-სა და სისხლის pH-ს მორის სხვაობა იწვევს წამლის 'იონურ მახეში გაბმას' ან რეაბ-სორბციას (ცხრილი 1-3).

როგორც ნაწილობრივ ცხრილში 1-2, წამალითა უმეტესი ნაწილი სუსტი ფუძეებია. ამ ფუძეთა უმრავლესობა ამინის შემცველი მოლეკულებია. ნეიტრალური ამინის აზოტს გააჩნია მასთან დაკავშირებული სამი ატომი და ასევე გაუმზარე-ბელი ელექტრონების წვეილი (იხ. გამოსახულება ქვემოთ). სამი ატომი შეიძლება შედგებოდეს ნახშირბადისაგან (ალბ-ინიშება 'R'-ით) და ორი წყალბადისაგან (*პირველადი* ამინი), ორი ნახშირბადისაგან და ერთი წყალბადისაგან (*მეორეული* ამინი), ან სამი ნახშირბადის ატომისაგან (*მესამეული* ამინი). ამ სამი ატომიდან თითოეულს, შეუწვეილებელი ელექტრონის მეშვეობით, შეუძლია პროტონთან შექცევადი კავშირის დამყარება. ზოგიერთ წამალს გააჩნია მეოთხე ნახ-შირბად-აზოტის კავშირიც; მათი *მეოთხეული* ამინები ეწოდებ-ბათ. ამრიგად, მეოთხეული ამინები მუდმივად დაშუგულნი არიან და პროტონთან შექცევადად დასაკავშირებელი შეუწ-ყვილებელი ელექტრონი არ გააჩნიათ, რის გამოც ცხიმში ყოველთვის ცუდად იხსნებიან; პირველადი, მეორეული და მესამეული ამინები კი ექვემდებარებიან შექცევადად პრო-ტონირებას და მათი ცხიმში ხსნადობა გარემოს pH-ზეა დამოკიდებული.



წამალთა ჯგუფები



ამ წიგნში განხილული ასობით წამლიდან თითოეულის შესახებ ცალკეული, დეტალური ფაქტების შესწავლა პრაქტიკულ მიზანს არ წარმოადგენს, საბედნიეროდ, ამის საჭიროებაც არ არის. ამკამალ არსებული რამდენიმე ათასი წამალი შეიძლება 70 ჯგუფში იქნას გაერთიანებული. თითოეულ ჯგუფში არსებულ მრავალ წამალს მსგავსი ფარმაკოდინამიკური, ხშირად კი ფარმაკოკინეტიკური თვისებებიც ახასიათებთ. ჯგუფთა უმრავლესობისთვის შესაძლებელია შეირჩეს ერთი ან რამოდენიმე პროტოტიპური წამალი, რომელსაც ჯგუფის ყველა მნიშვნელოვანი თვისება ახასიათებს. ეს მიდგომა ჯგუფში შემაჯავლი სხვა წამლების პროტოტიპის ვარიანტად განხილვის საშუალებას იძლევა, ასე, რომ შესწავლის პროცესს აიოლებს პროტოტიპის დეტალურად განხილვა და ჯგუფის სხვა წარმომადგენლების მასიან შედარებითი დასასიათება.

ინფორმაციის წყაროები

სტუდენტებს, რომელთაც სურთ ფარმაკოლოგიის განხრების 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 ლიტერატურა შერჩეულია შესაბამისი ინფორმაციის შესახებ მიმოხილვების ან კლასიკური პუბლიკაციების გაცნობის მიზნით. ექსპერიმენტული ან კლინიკური კვლევების ირგვლივ სპეციფიკურ შეკითხვებს საუკეთესოდ პასუხობენ ჟურნალები ზოგადი ფარმაკოლოგიისა და კლინიკური დარგების შესახებ. წამლების შესახებ თანამედრო ინფორმაციის გამოსადეგარი წყაროს სახით ექიმთა და სტუდენტთათვის რეკომენდებულია სამი პერიოდული გამოცემა: *The New England Journal of Medicine*, რომელიც აქვეყნებს როგორც წამალთა ორიგინალურ კლინიკურ კვლევებს, ასევე ბაზისური ფარმაკოლოგიის საკითხების ხშირ მიმოხილვას; *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, რომელიც აქვეყნებს მკურნალობის ახალი და ძველი მიდგომის მოკლე კრიტიკულ მიმოხილვებს; და *Drugs*, რომელიც აქვეყნებს მედიკამენტებისა და მედიკამენტთა ჯგუფების შესახებ ფართო მიმოხილვებს.

სურათი 1-1. სუსტი მჟავას (პირიმეტიამინი) შარდში 'იონურ მახეში' გაბმა. როდესაც შარდის pH, სისხლის pH-თან შედარებით უფრო მჟავაა. სურათზე გამოსახულ პიპოთიკურ შემთხვევაში წამლის დიფუზირებადი, დაუიონიკოვანი ფორმა გაწონასწორებულია მემბრანის გასწვრივ, მაგრამ მისი საერთო კონცენტრაცია (დაბუსტგულის და დაუმუსტგულის ჯამში) შარდში, სისხლთან შედარებით, ითიქმის რეაქერ მაღალია.

ორგანიზმის სისხე	pH-ის ღონე	თხევალი გარემო/ სისხლი კონცენტრაციითა ფარლობა სულფადიაზინისათვის (მჟავა, pK <sub>a</sub> 6.5) <sup>1</sup>	თხევალი გარემო/ სისხლი კონცენტრაციითა ფარლობა პირიმეტიამინისათვის (ფუბე, pK <sub>a</sub> 7.0) <sup>1</sup>
შარდი	5.0 – 8.0	0.12 – 4.65	72.24 – 0.79
ღელის რქე	6.4 – 7.6 <sup>2</sup>	0.2 – 1.77	3.56 – 0.89
მლიეი და თემოს ნაწლავების შიგთავსი	7.5 – 8.0 <sup>3</sup>	1.23 – 3.54	0.94 – 0.79
კუჭის შიგთავსი	1.92 – 2.59 <sup>2</sup>	0.11 <sup>4</sup>	85.993 – 18.386
პროსტატის სეკრეტი	6.45 – 7.4 <sup>2</sup>	0.21	3.25 – 1.0
ვაგინური სეკრეტი	3.4 – 4.3 <sup>3</sup>	0.11 <sup>4</sup>	2848 – 452

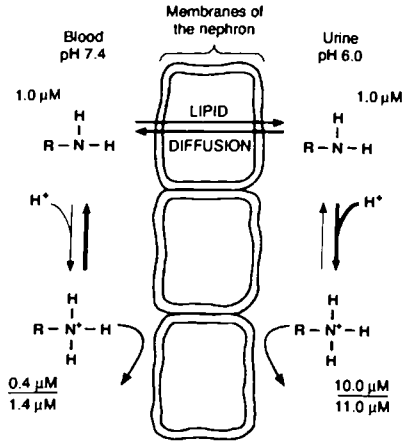
<sup>1</sup> ორგანიზმის თხევალი გარემოში წამლის პროტონირებული და არაპროტონირებული ფორმების ფარლობა გამოთვლილი იყო pH-ის ორი უკიდურესი მანქენებლის გამოქენებით: სისხლში წამლის ფარლობის გამოსაიოლეულად გამოქენებული იყო სისხლის pH 7.4. მაგ, პოთეოსტატის მღგო-მარეობაში სულფადიაზინის შარდი/სისხლი ფარლობა არის 0.12, როდესაც შარდის pH 5.0-ის გოლია. მისი მნიშენელობის 8.0-მღე გაზრდისას კი ეს ფარლობა 4.65-ს უგოლდებო. ამრიგად, სულფადიაზინი შეკაელება ტუტე შარდში და ორგანიზმიდან ეფექტურად ექსკრეტირდება.

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

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

<sup>4</sup> ფარლობათა უმნიშენელო ცვლილება pH-ის ფიზიოლოგიური ცვალებადობის პირობებში.

წამალთა ჯგუფები



ამ წიგნში განხილული ასობით წამლიდან თითოეულის შესახებ ცალკეული, დეტალური ფაქტების შესწავლა პრაქტიკულ მიზანს არ წარმოადგენს, საბედნიეროდ, ამის საჭიროებაც არ არის. ამჟამად არსებული რამდენიმე ათასი წამალი შეიძლება 70 ჯგუფში იქნას გაერთიანებული. თითოეულ ჯგუფში არსებულ მრავალ წამალს მსგავსი ფარმაკოდინამიკური, ხშირად კი ფარმაკოკინეტიკური თვისებებიც ახასიათებთ. ჯგუფთა უმრავლესობისთვის შესაძლებელია შეიარსეს ერთი ან რამოდენიმე პროტოტიპური წამალი, რომელსაც ჯგუფის ყველა მნიშვნელოვანი თვისება ახასიათებს. ეს მიდგომა ჯგუფში შემაჯავლი სხვა წამლების პროტოტიპის ვარიანტად განხილვის საშუალებას იძლევა, ასე, რომ შესწავლის პროცესს აიოლებს პროტოტიპის დეტალურად განხილვა და ჯგუფის სხვა წარმომადგენლების მასთან შედარებითი დახასიათება.

ინფორმაციის წყაროები

სტუდენტებს, რომელთაც სური ფარმაკოლოგიის განხრეუბის 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 ლიტერატურა შერჩეულია შესაბამისი ინფორმაციის შესახებ მიმოხილვების ან კლასიკური პუბლიკაციების გაეცნობის მიზნით. ექსპერიმენტული ან კლინიკური კვლევების ირგვლივ სპეციფიკურ შეკითხვებს საუკეთესოდ პასუხობენ ჟურნალები ზოგადი ფარმაკოლოგიისა და კლინიკური დარგების შესახებ. წამლების შესახებ თანამედრო ინფორმაციის გამოსადეგარი წყაროს სახით ექიმთა და სტუდენტთათვის რეკომენდებულია სამი პერიოდული გამოცემა: *The New England Journal of Medicine*, რომელიც აქვეყნებს როგორც წამალთა ორიგინალურ, კლინიკურ კვლევებს, ასევე ბაზისური ფარმაკოლოგიის საკითხების ხშირ მიმოხილვას; *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, რომელიც აქვეყნებს მკურნალობის ახალი და ძველი მიდგომის მოკლე კრიტიკულ მიმოხილვებს; და *Drugs*, რომელიც აქვეყნებს მედიკამენტებისა და მედიკამენტთა ჯგუფების შესახებ ფართო მიმოხილვებს.

სურათი 1-1. სუსტი მჟავას (პირიმეთამინის) შარდში 'იონურ მახეში' გაბმა, როდესაც შარდის pH, სისხლის pH-თან შედარებით უფრო მჟავაა. სურათზე გამოსახულ პიპოთეგურ შემთხვევაში წამლის დიფუზირებადი, დაუმუხტავი ფორმა გაწონასწორებულია მემბრანის გასწვრივ, მაგრამ მისი საერთო კონცენტრაცია (დამუხტულის და დაუმუხტავის ჯამი) შარდში, სისხლთან შედარებით, ითიქმის რეაქტრ მაღალია.

ორგანიზმის სისხე	pH-ის დონე	თხევადი გარემო <sup>1</sup> სისხლი კონცენტრაციათა ფარლობა სულფადაზინისათვის (მჟავა, pK <sub>a</sub> 6.5) <sup>1</sup>	თხევადი გარემო <sup>1</sup> სისხლი კონცენტრაციათა ფარლობა პირიმეთამინისათვის (ფუძე, pK <sub>a</sub> 7.0) <sup>1</sup>
შარდი	5.0 – 8.0	0.12 – 4.65	72.24 – 0.79
ღელის რქე	6.4 – 7.6 <sup>2</sup>	0.2 – 1.77	3.56 – 0.89
მლივი და თეძოს ნაწლავების შიგთავისი	7.5 – 8.0 <sup>3</sup>	1.23 – 3.54	0.94 – 0.79
კუჭის შიგთავისი	1.92 – 2.59 <sup>2</sup>	0.11 <sup>4</sup>	85,993 – 18,386
პროსტატის სეკრეტი	6.45 – 7.4 <sup>2</sup>	0.21	3.25 – 1.0
ვაგინური სეკრეტი	3.4 – 4.3 <sup>3</sup>	0.11 <sup>4</sup>	2848 – 452

<sup>1</sup> ორგანიზმის თხევად გარემოში წამლის პროტონირებული და არაპროტონირებული ფორმების ფარლობა გამოთვლილი იყო pH-ის ორი უკიდურესი მარჯვენის გამოყენებით; სისხლში წამლის ფარლობის გამოსათვლელად გამოყენებული იყო სისხლის pH 7.4. მაგ., პიპოთეგამის მდგომარეობაში სულფადაზინის შარდი/სისხლი ფარლობა არის 0.12, როდესაც შარდის pH 5.0-ის ტოლია. მისი მნიშვნელობის 8.0-მდე გაზრდისას კი ეს ფარლობა 4.65-ს უტოლდება. ამრიგად, სულფადაზინი შეკავდება გუჯე შარდში და ორგანიზმიდან ეფექტურად ექსკრეტირდება.  
<sup>2</sup> Lentner C (editor): *Geigy Scientific Tables*, vol 1, 8<sup>th</sup> ed. Ciba Geigy, 1981.  
<sup>3</sup> Bowman WC, Rand MJ: *Textbook of Pharmacology*, 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell, 1980.  
<sup>4</sup> ფარლობათა უმნიშვნელო ცვლილება pH-ის ფიზიოლოგიური ცვალებადობის პირობებში.

აღინიშნულ უნდა იქნას აშშ-ის წამლის საინფორმაციო სხვა წყაროებიც. "ანოტაცია" წარმოადგენს მოკლე საინფორმაციო მონაცემებს, რომელიც მწარმოებელმა უნდა დაურთოს 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 ყოველივე ური 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 ტოქსიკურ ეფექტს. *Drug Interactions: Analysis and Management* გვაწვდის ინფორმაციას მედიკამენტთა ტოქსიკრობისა 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 აღჭურვილი 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 12<sup>th</sup> Floor  
New York, NY 10121-2298  
*USMLE Road Map: Pharmacology*  
McGraw-Hill Companies, Inc  
2 Penn Plaza 12<sup>th</sup> 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 მაკრომოლეკულებთან დაკავშირების შემდეგ, მათი ბიოქიმიური ან ბიოფიზიკური აქტივობის შეცვლის გზით. ეს მცნება, რომელიც საუკუნეზე მეტი ხნისაა, გამოიხატება გერმინით რეცეპტორი: უჯრედის ან ორგანიზმის კომპონენტი, რომელიც ურთიერთქმედებს წამალთან და იწვევს მოვლენათა ჯაჭვს, რაც წამლის თერაპიული ეფექტით სრულდება.

წამალთა ეფექტების და მათი მოქმედების მექანიზმების (ფარმაკოდინამიკა) კვლევის ცენტრალური საგანს რეცეპტორი წარმოადგენს. რეცეპტორული კონცეფტია ძალზე მნიშვნელოვანია ბიოლოგიური რეგულირების მრავალი ასპექტის ასახსნელად. განსაკუთრებით ვნდოკრინოლოგიის, იმუნოლოგიისა და მოლეკულური ბიოლოგიისათვის. გამოყოფილ და აღწერილ იქნა მრავალი წამლის რეცეპტორი, რამაც უარდა ახადა წამალთა მოქმედების მოლეკულური საფუძვლებს.

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 წამალი-რეცეპტორი კომპლექსების მნიშვნელოვანი რაოდენობით წარმოქმნისათვის. რეცეპტორთა საერთო რაოდენობამ შესაძლოა შეზღუდოს წამლის მაქსიმალური ეფექტის გამოვლენის უნარი.

(2) რეცეპტორები არიან პასუხისმგებელი წამლის სელექციურ მოქმედებაზე. ზომა, ფორმა და ელექტრული მუხტი ის 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) რეცეპტორებზე დამოკიდებული როგორც ფარმაკოლოგიური აგონისტების, ისე ანტაგონისტების მოქმედება, ზოგი წამალი და მრავალი ბუნებრივი ლიგანდი, მაგ. ჰორმონები და ნეიროტრანსმიტერები, აგონისტური მუცავლების

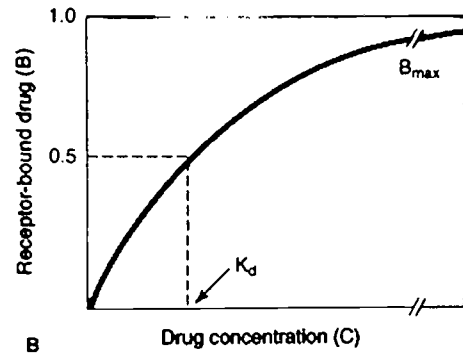
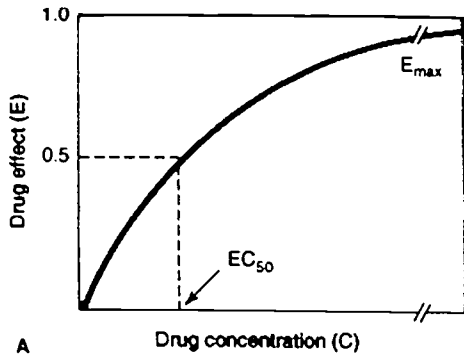
გზით არეგულირებენ რეცეპტორის მაკრომოლეკულის ფუნქციას, ანუ მასთან უშუალოდ შეკავშირების შემდეგ იწვევენ რეცეპტორის გააქტივებას. ზოგიერთი აგონისტი ააქტივებს ერთი სახეობის რეცეპტორებს და ავლენს მასზე დამოკიდებულ ყველა ბიოლოგიურ ეფექტს, ზოგი კი შერწყვილია მოქმედებს მხოლოდ ერთი რეცეპტორის ფუნქციაზე.

სხვა წამლები მოქმედებენ, როგორც ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტები, ანუ, ისინი უკავშირდებიან რეცეპტორს, მაგრამ არ ააქტიურებენ სიგნალის წარმოქმნის პროცესს; შესაბამისად, ისინი ხელს უშლიან აგონისტის მიერ რეცეპტორის სტიმულაციას. უჯრედზე თუ პაციენტის ორგანიზმზე ამ. ე.წ. „სუფთა“ ანტაგონისტების მუცავლენა 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 უარყოფითად გამოყენებული წამალი ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტია.

## წამალთა რეცეპტორების მაკრომოლეკულური ბუნება

რეცეპტორთა უმრავლესობა ცილაა, ალბათ იმიტომ, რომ პოლიპეპტიდური 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, ქსოვილითა 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 სავარაუდო სტრუქტურისა და შენების პოპოლოგიის მიხედვით. მოცვიანებით კი ხდება მათთან შეკავშირების უნარის მქონე წამლების შექმნა და განვითარება. ქიმიური სტრუქტურის მეთოდების გამოყენებით, ამ მიდგომამ მრავალი ცნობილი წამლის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორთა, მოხალღწელებზე გაცილებით მეტი, მრავალფეროვნება გამოავლინა. აღმოჩენილ იქნა აგრეთვე „ობოლი“ ანუ „უკული“ 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.

ბია, თუმცა ისინი სამომავლოდ ახალი წამლების განვითარების სამიზნეს წარმოადგენენ.

წამლების ყველაზე კარგად შესწავლილი რეცეპტორები მარეგულირებელი ცილებია, რომლებიც უზრუნველყოფენ ისეთი ენდოგენური ქიმიური ნივთიერებების მოქმედებას, როგორცაა ნეიროტრანსმიტერები, აუტოკოიდები და ჰორმონები. სამედიცინო პრაქტიკაში ყველაზე უარყოფითად გამოყენებული სამკურნალო საშუალებების ეფექტები რეცეპტორთა ამ ჯგუფის მეშვეობით ხორციელდება. ამ მარეგულირებელი რეცეპტორების სტრუქტურა და ბიოქიმიური მექანიზმები აღწერილია ქვეთავში – სასიგნალო მექანიზმები და წამალითა მოქმედების მექანიზმები.

ცილიათა სხვა ჯგუფებიც წარმოადგენენ წამალითა რეცეპტორებს: ფერმენტები, რომლებიც წამალითან შეკავშირების შემდეგ შესაძლოა დაითრგუნოს, ან, უფრო იშვიათად, გააქტიურდეს (მაგ., დიპიდროფოლატ რეულექტაზა, სიმსივნეების საწინააღმდეგო საშუალების, მეთოტრექსატის რეცეპტორი); სატრანსპორტო ცილები (მაგ.,  $Na^+/K^+$  ATP-აზა – საგულე გლიკოზიდების მეშვრანული რეცეპტორი) და სტრუქტურული ცილები (მაგ., გუბულინი, ანთების საწინააღმდეგო საშუალება კოლხიციინის რეცეპტორი).

ამ თაეში განხილულია წამლის რეცეპტორის ფუნქციის საში 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, კონკრეტულად *in vitro* სისტემებში წამლის კონცენტრაციისა და მის

ეფექტს შორის კაემირი ხშირად მარტივია და მისი გამოსახვა შესაძლებელია მაიემატიკურად, რაც თეორიულ საფუძვლად უდევს პაციენტის ორგანიზმში მიმდინარე დოზისა და ეფექტის რთულ დამოკიდებულებას.

## კონცენტრაცია-ეფექტის მრუდები და რეცეპტორისა და აგონისტის შეკავშირება

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

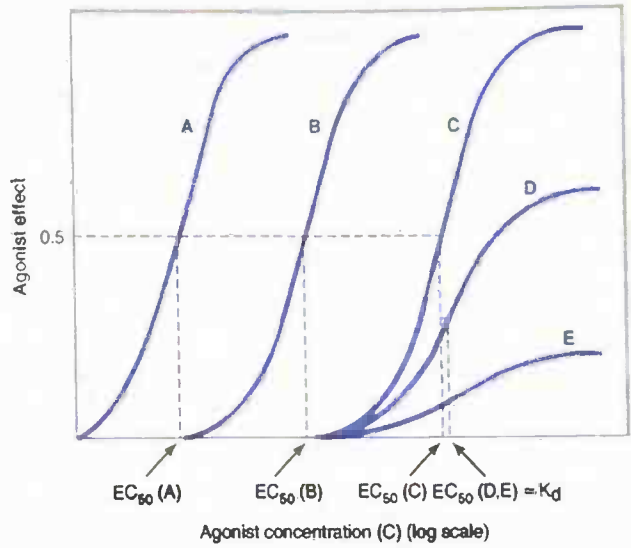
$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$

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 ჰიპერბოლური დამოკიდებულება წააგავს ორ აფინურ მოლეკულას შორის კაემირის გამოხატვეულ მასის მოქმედების კანონს, რომლის მიხედვითაც აგონისტის წამლები შეკავშირების („ოკუპაციის“) გზით მოქმედებენ მათ მიმართ აფინურ სხვადასხვა ბიოლოგიურ მოლეკულასთან – რეცეპტორთან. ამ კავშირების დამყარების თეორიული დებულების დასაბუთებად მრავალი წამალი-რეცეპტორი სისტემის შემთხვევაში რადიკალური ლიგანდები გამოიყენება. ამ სისტემებში რეცეპტორთან წამლის შეკავშირება (B) წამლის თავისუფალ (შეკავშირებულ) კონცენტრაციაზე (C) დამოკიდებულია, რაც მოცემულია სურათზე 2-1 B და ანალიტიკური განტოლებით გამოისახება:

სურათი 2-2.

ლობის ღერძის ლოგარითული გრანსფორმაცია და სათადარიგო რეცეპტორთა ექსპერიმენტული გამოვლენა შეუქცევადი ანტაგონისტის სხვადასხვა კონცენტრაციების გამოყენებით. მრუდი A გამოხატავს აგონისტის რეაქციას ანტაგონისტის არარსებობის პირობებში. ანტაგონისტის დაბალი კონცენტრაციის გამოყენების შემდეგ (მრუდი B) მრუდი მართალია მარჯვნივ იხრება. მაგრამ მაქსიმალური ეფექტი შენარჩუნებულია, რადგან დარჩენილი რეცეპტორების რაოდენობა კვლავ იმავე მეტია. რაც ეფექტის განვითარებისათვის არის საჭირო. C მრუდზე ასახულია ანტაგონისტის მაღალი კონცენტრაციით მკურნალობის მონაცემები, სადაც აღარ არის „სათადარიგო“ რეცეპტორები, მაგრამ საკმარისია მაქსიმალური ეფექტის შექმნივლად წარმართვისათვის. ანტაგონისტის უფრო მაღალი კონცენტრაციები (მრუდები D და E) ამცირებს თავისუფალი რეცეპტორების რიცხვს იმდენად, რომ მცირდება მაქსიმალური ეფექტი. მრუდებზე D და E აგონისტის წარმოსახვითი EC<sub>50</sub> უახლოვდება K<sub>d</sub>-ს, რომელიც რეცეპტორის მიერ აგონისტის შეკავშირების აფინურობის მაჩვენებელია.



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

სადაც, B<sub>max</sub> – რეცეპტორთან შეკავშირების ადგილების საერთო კონცენტრაციაა (ანუ, წამალთან შეკავშირებული ადგილების რაოდენობა წამლის უზომოდ მაღალი თავისუფალი კონცენტრაციის პირობებში). K<sub>d</sub> (წონასწორობის დისოციაციის მუდმივა) – თავისუფალი წამლის კონცენტრაცია, რომლის პირობებში შეკავშირების ადგილების მაქსიმუმის ნახევარია დაკავებული. ეს მუდმივა წამლის მიმართ რეცეპტორის აფინურობის უკუპროპორციულია: რაც უფრო დაბალია K<sub>d</sub> მით მაღალია შეკავშირების აფინურობა, და პირიქით. არ არის აუცილებელი, რომ EC<sub>50</sub> უტოლდებოდეს K<sub>d</sub>-ს. თუმცა, ზოგ შემთხვევაში შესაძლოა ეს ასეც იყოს, რაც ქვემოთ არის განხილული. დოზა-ეფექტის დამოკიდებულების მონაცემები ხშირად წარმოდგენილია, როგორც წამლის ეფექტის (ორდინატა) გრაფიკი ღერძის ან კონცენტრაციის ლოგარითმის საწინააღმდეგოდ (აბსცისა). ეს მათემატიკური მანქანი სურათი 2-1 გამოსახულ ჰიპერბოლურ მრუდს გარდაქმნის სიგმოიდურ მრუდად ხაზოვანი შუა ნაწილით (მაგ., სურათი 2-2). ეს აფართოვებს კონცენტრაციის ღერძის შიდას დაბალი კონცენტრაციებისათვის (სადაც ეფექტი სწრაფად იცვლება) და აკონსოლიდებს მას მაღალი კონცენტრაციებზე (სადაც ეფექტი ნელა იცვლება), მაგრამ არ აქვს განსაკუთრებული ბიოლოგიური ან ფარმაკოლოგიური მნიშვნელობა.

**რეცეპტორ-ეფექტორის შეწყვილება და სათადარიგო რეცეპტორები**

ფარმაკოლოგიური ეფექტის განვითარების მრავალსაფეხურიანი პროცესის საწყის, პირველ საფეხურს აგონისტის მიერ

რეცეპტორის დაკავება. მასთან დაწყვილება და მისი კონფორმაციული ცვლილება წარმოადგენს. გრანსდუქციურ პროცესს, წამლის მიერ რეცეპტორის დაკავებიდან ფარმაკოლოგიურ პასუხამდე, ხშირად შეწყვილება ეწოდება. „ოკუპაცია“ – პასუხის პროცესის ეფექტურობა ნაწილობრივ რეცეპტორის საწყის კონფორმაციულ ცვლილებაზე დამოკიდებული, ამრიგად, სრული აგონისტების ეფექტები. ნაწილობრივ აგონისტებთან შედარებით, რეცეპტორთან უფრო ეფექტური შეწყვილების შედეგია, რაც ქვემოთ არის განხილული. შეწყვილების ეფექტურობა იმ ბიოქიმიურ ცვლილებებზეც არის დამოკიდებული, რომლებიც წამლის რეცეპტორთან შეწყვილებას უჯრედულ პასუხად გარდაქმნიან. ზოგჯერ წამლის ბიოლოგიური ეფექტი შეწყვილებული რეცეპტორების რაოდენობის პირდაპირპროპორციულია. ეს დებულება მართებულია წამლებით რეგულირებადი იონური არხების შემთხვევაში, მაგროდესაც წამლით განპირობებული იონების ნაკადი შეკავშირებული რეცეპტორების (იონურის არხების) საერთო რაოდენობის პირდაპირპროპორციულია. სხვა შემთხვევებში ბიოლოგიური პასუხი წამლის რეცეპტორთან შეკავშირების უფრო რთული ფუნქციაა. ეს იმ რეცეპტორებზე ვრცელდება, რომლებიც სივსნალის გადამცემ ფუნქციულ კასკადთან არიან დაკავშირებულნი. მაგ., როდესაც ბიოლოგიური პასუხი წამლის მიერ დაკავებული რეცეპტორების საერთო რაოდენობის უკუპროპორციულად იმრდება.

„ოკუპაცია“ – პასუხის არახაზობრივ დამოკიდებულებას მრავალი ფაქტორი განაპირობებს, რომლებიც ხშირ შემთხვევაში მხოლოდ ნაწილობრივად შეწყვილებილი. „სათადარიგო“ რეცეპტორების კონცეფცია ამ ფაქტზე განსჯაში გვებმარება, მიუხედავად იმისა, რომ მისი ზუსტი ბიოქიმიური მექანიზმები ჯერ-ჯერობით უცნობია. ფარმაკოლოგიური რეაქციისთვის რეცეპტორები მამინ ითვლება „სათადარიგოდ“. თუ მაქსიმალური ბიოლოგიური ეფექტი ვითარდება აგონისტის იმ კონცენტრაციაზე, რომელიც არსებული რეცეპტორების სრული

რაოდენობის „ოკუპაციას“ არ განაპირობებს. ექსპერიმენტულად, სათადარიგო რეცეპტორების გამოვლენა შეუქცევადი ანტაგონისტის შემეშობით არის შესაძლებელი. იგი მართალია ხელს უშლის ავონისტისა და ხელსმისაწვდომი რეცეპტორების გარკვეული ნაწილის დაკავშირებას, მაგრამ ამ პირობებშიც კი, ავონისტის 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 უჯანოზინ გრიფოსფატის (GTP) შეკავშირებას შუალედურ სასიგნალო ცილასთან, რომლის გააქტივებამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად გააახანგრძლივოს ავონისტ-რეცეპტორის ურთიერთქმედება (იხ. შემდეგში სექცია G ცილებსა და მქორად 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* რიცხვობრივად გამოსხაგება. თუ უჯრედული „არარეცეპტორული“ კომპონენტების კონცენტრაცია ან რაოდენობა მდუღავს რეცეპტორთან შეკავშირებას, მაქსიმალური ეფექტი ყველა რეცეპტორის „ოკუპაციის“ გარეშე შესაძლოა განვითარდეს. ამრიგად, ავონისტის კონკრეტული კონცენტრაციის მიმართ უჯრედისა თუ ქსოვილის მგრძობელობა დამოკიდებულია არა მხოლოდ რეცეპტორის მიერ ავონისტის შეკავშირების *აფინურობაზე* ( $K_d$ ), არამედ რეცეპტორთა *სათადარიგობის*“ ხარისხზე, ანუ არსებულ რეცეპტორთა საერთო რაოდენობასა და მაქსიმალური ბიოლოგიური პასუხის განვითარებისათვის საჭირო რეცეპტორების ფარდობაზე.

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

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

წარმოდგინეთ მორეაგირე უჯრედი, რომელსაც აქვს ოთხი რეცეპტორი და ოთხი ეფექტორი. ამ შემთხვევაში ეფექტორთა რაოდენობა არ მდუღავს მაქსიმალურ პასუხს, ასევე რეცეპტორთა რაოდენობა არ არის სათადარიგო, ამიტომ  $K_d$ -ს გოლი ავონისტის კონცენტრაცია დააკავებს რეცეპტორთა 50%-ს. შესატყვისად ეფექტორთა ნახევარი გააქტიურდება, რაც მაქსიმალური პასუხის ნახევრის გოლ რეაქციას (ანუ, ორი რეცეპტორი ასტამუღირებს ორ ეფექტორს) განაპირობებს. ეფექტორების 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) ავონისტის ბევრად დაბალი კონცენტრაცია იქნება საკმარისი. ავონისტის ეს დაბალი კონცენტრაცია მაქსიმალური რეაქციის ნახევარის აღძვრას (ოთხიდან ორი ეფექტორის გააქტიურებით) შეძლებს. ამრიგად, წამლის მიმართ ქსოვილია მგრძობელობის შეცვლა შესაძლებელია რეცეპტორის კონცენტრაციის შეცვლით – სათადარიგო რეცეპტორებით.

კონკურენტული და შეუქცევადი ანტაგონისტები

**კონკურენტული და შეუქცევადი ანტაგონისტები**

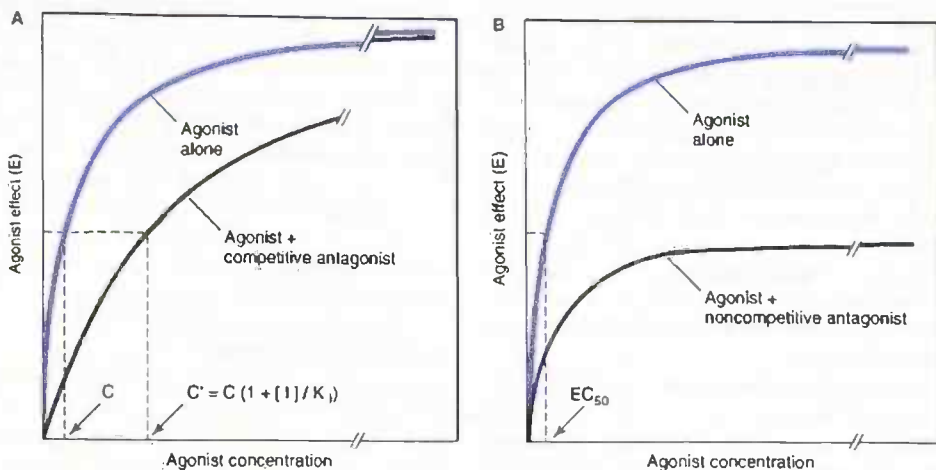
რეცეპტორის ანტაგონისტები უკავშირდებიან რეცეპტორს, მაგრამ არ ააქტივებენ მას. ანტაგონისტების ძირითადი მოქმედება ავონისტების (სხვა მედიკამენტების ან ენდოგენური რეგულატორული მოლეკულების) მიერ რეცეპტორის გააქტივების თავიდან აცილებაში მდგომარეობს. ზოგიერთი ანტაგონისტი (ე.წ. „შებრუნებული“ ავონისტი) რეცეპტორის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

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

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

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

ხშირად ფარმაკოლოგები ამ განგოლებას იყენებენ კონკურენტული ანტაგონისტის  $K_i$ -ს დაღვენის მიზნით, რადგან ავონისტის მიერ რეცეპტორის „ოკუპაციის“ ხარისხსა და რეაქციას შორის დამოკიდებულების არცოდნის შემთხვევაში



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') გადაისრება 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<sub>50</sub>-ს არ ცვლის.

ვევამის კი შესაძლებელია K<sub>i</sub>-ის განსაზღვრა მარტივად და მუსკად. სურათზე 2-მოცემულია კონცენტრაცია-პასუხის მრუდები კონკურენტული ანტაგონისტის ფონზე და მის გარეშე. ამ ორ სიტუაციაში აგონისტის იდენტური ხარისხის ფარმაკოლოგიური ეფექტის გამოწვევა კონცენტრაციებს შორის არსებული სხვაობა ავლენს ანტაგონისტის K<sub>i</sub>-ს. მაგ. თუ C' ორჯერ მეტია C-ზე მაშინ [I]=K<sub>i</sub>.

ამ მათემატიკურ კავშირს კლინიკისთვის ორი თერაპიული მნიშვნელობა აქვს:

(1) კონკურენტული ანტაგონისტით განპირობებული ინჰიბირების ხარისხი მის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულია. მაგ, პროპრანოლოლის ერთი 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 უწყვეს მას კონკურენტისა. აქედან გამომდინარე პროპრანოლოლის მკვლელობით: როდესაც ბეგადრენორეცეპტორის კონკურენტული ანტაგონისტის დოზა საკმარისია ნეირომედიკორი ნორეპინეფრინის ბაზალური დონის ეფექტის ბლკირებისთვის, მაშინ მოხერხებულ მდგომარეობაში გულისცემის სისწორე იშვიათდება. თუმცა, ვარჯიშის, პოზიციის ცვლილების ან ემოციური სტრესის დროს ადგილი აქვს ნორეპინეფრინისა და ეპინეფრინის გამოყოფის გაზრდას, რაც

იწვევს პროპრანოლოლით განპირობებული კონკურენტული ანტაგონიზმის გაღივებას და გულისცემის გაზრდას, 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 ვარკვეული ნაწილის დაკავშირების შემდეგ თავისუფალი რეცეპტორების რაოდენობა შესაძლოა ძალიან მცირე აღმოჩნდეს იმისათვის, რომ აგონისტმა (მაღალი კონცენტრაციის პირობებშიც კი) მისთვის ჩვეული მაქსიმალური რეაქცია გამოიწვიოს (სურათი 2-3B). თუმცა, სათადარიგო რეცეპტორების არსებობის შემთხვევაში შეუქცევადი ანტაგონისტის დაბალი დოზით გამოყენებისას თავისუფალი რეცეპტორების რიცხვი შესაძლოა საკმარისი აღმოჩნდეს იმისათვის, რომ აგონისტის მაღალმა კონცენტრაციამ გამოაყვინოს მაქსიმალური ეფექტი (სურათი 2-2B და C; იხ. რეცეპტორ-ეფექტორის შეწყვილება და სათადარიგო რეცეპტორები, ზემოთ).

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

ალფა-ადრენორეცეპტორების შეუქცევადი ანტაგონისტები ფენოქსიბენზამინი ფეოქრომოლიტომის, თირკმელზედა ჯირკვლის გენოტოკანი შრის სიმსივნის, დროს გამოიყენება, მისი

კვლირე 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 ანგაგონისტებით განპირობებული ბლოკადას გაბათილება ძნელია და წამლის ჭარბი ეფექტის მოხსნა მხოლოდ „ფიზიოლოგიური“ ანგაგონიზმით არის შესაძლებელი. ანუ იმ ვაზოპრესორული აგენტი, რომლის ფარმაკოლოგიური ეფექტაც ალფა-რეცეპტორებზე არ არის დამოკიდებული.

არაკონკურენტული ანგაგონისტები 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., ბენზოდიამპინები არაკონკურენტულად ებმებიან ნეიროტრანსმიტერის გამა-ამინოჰერბოს მჟავას (GABA) მიმართ მგრძობიარე იონურ არხებს და მათ გამავლობაზე GABA-ს გამაქვივებულ ეფექტს ხელს უწყობენ.

### ნაწილობრივი აგონისტები

ყველა რეცეპტორის «ოკუპირებით» განპირობებული მაქსიმალური ფარმაკოლოგიური რეაქციის ინტენსივობის მიხედვით აგონისტები ორ ჯგუფად იყოფა: ნაწილობრივი აგონისტები, რომლებიც რეცეპტორთა სრულად დაკავების პირობებში სრულ აგონისტებზე უფრო დაბალ რეაქციას იწვევენ. ნაწილობრივი აგონისტის კონცენტრაცია-ეფექტის მრუდი წააგავს სრული აგონისტის მრუდს, რეცეპტორის ზოგიერთი ადგილის შეუქცევადად მახლოკირებული ანგაგონისტის 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 აუინურობის 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 ანგაგონისტი სინამდვილეში სუსტი ნაწილობრივი აგონისტია.

### წამალთა ანგაგონიზმის სხვა მექანიზმები

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

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

ანგაგონიზმის განსხვავებული გიპია ფიზიოლოგიური ანგაგონიზმი, 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 ჰიპერგლიკემიური ეფექტის საწინააღმდეგოდ კლინიკებშია 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.

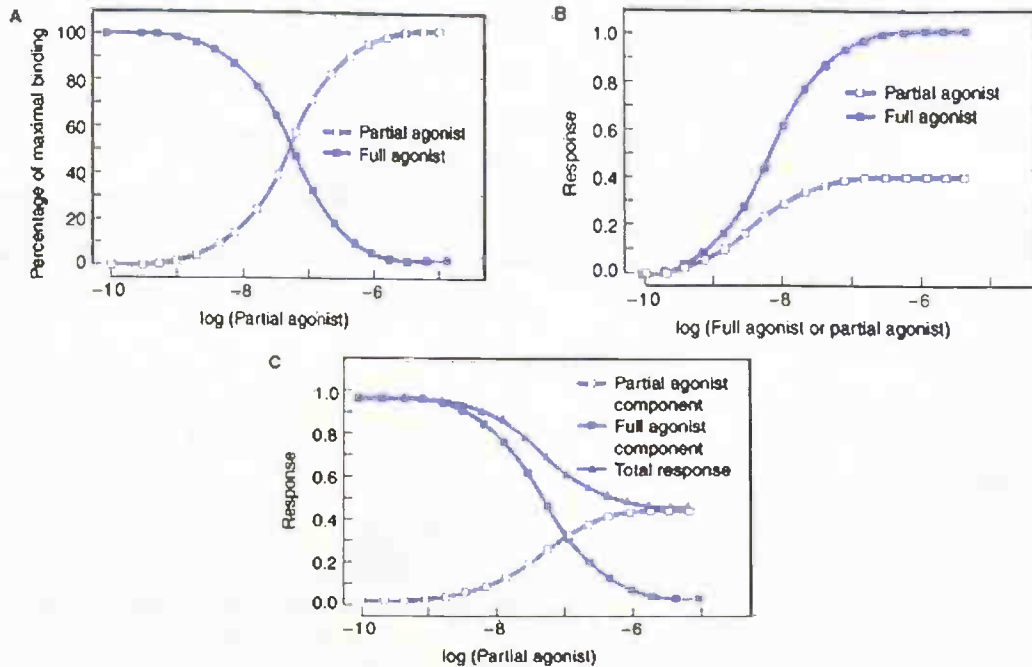
ზოგადად, წამლის, როგორც ფიზიოლოგიური ანგაგონისტის, ეფექტები ნაკლებად სპეციფიკურია და რეცეპტორ-სპეციფიკურ ანგაგონისტების ეფექტებთან შედარებით უფრო ძნელად სამართაფია. მაგ., ცდომილი ნერვის დაბოლოებებიდან აცეტილქოლინის გამრდილი ვათავისუფლებით განპირობებული ბრადიკარდიის სამკურნალოდ ექიმს შეუძლია გამოიყენოს ბეგა-ადრენორეცეპტორის აგონისტი იმპროპრინოლი, რომელიც, სიმპათიკური ინერვაციის სტიმულაციის მსგავსად, ზრდის გულისცემის სისწრაფს, მაგრამ ამ შემთხვევაში რეცეპტორ-სპეციფიკური ანგაგონისტის – ატროპინის (იმ რეცეპტორთა კონკურენტული ანგაგონისტი, რომლებზე მოქმედებითაც აცეტილქოლინი ამცირებს გულისცემის სისწრაფს) გამოყენება უფრო რაციონალურია და ნაკლებად საშიშიც.

### სასიზნალო მექანიზმები და წამალთა მოქმედება

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

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





სურათი 2-4.

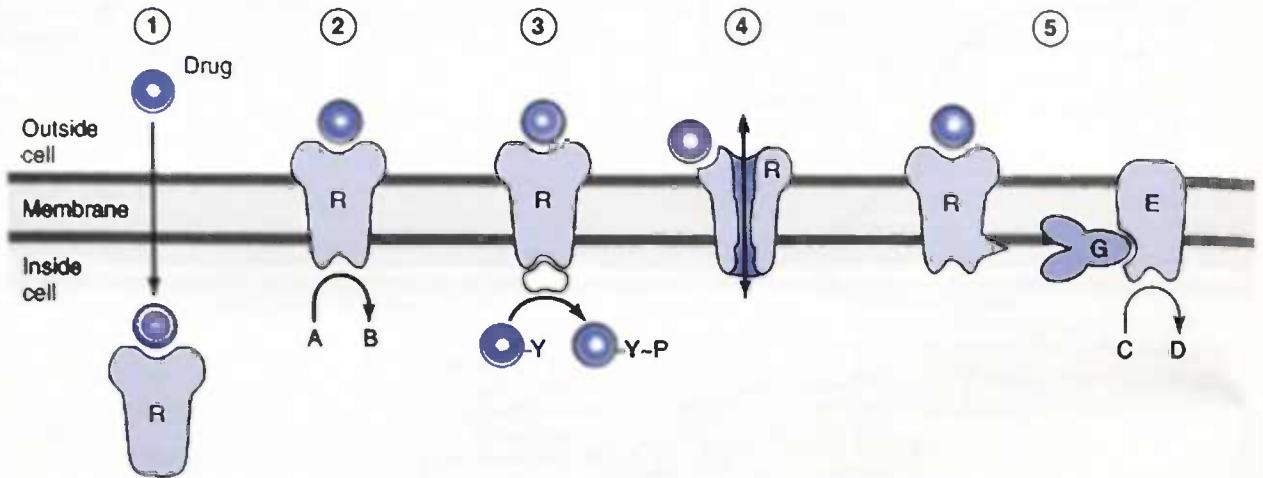
გრაფიკი A. სრული აგონისტის (წარმოდგენილია უცვლელი კონცენტრაციით) რეცეპტორთან შეკავშირებისას ოკუპირებული რეცეპტორების პროცენტული რაოდენობა ნაწილობრივი აგონისტის მზარდი კონცენტრაციის პირობებში. იმის გამო, რომ სრული აგონისტი (მუქი კვადრატები) და ნაწილობრივი აგონისტი (ღია კვადრატები) კონკურენციას უწევენ ერთმანეთს რეცეპტორის ერთსა და იმავე ადგილზე შეკავშირებაში, როდესაც იზრდება რეცეპტორის ოკუპაცია ნაწილობრივი აგონისტის მიერ, მცირდება უკანასკნელი 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 ვრაფიკზე ნაჩვენებ გიჟს. 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 ამკლავებენ მოქმედების ექსტრაორდინალურ სელექციურობას?
- გვაძლევს თუ არა ამ მექანიზმების ცოდნა ახალი წამლების განვითარებისათვის აუცილებელ სამიზნეებს?

სიგნალის გრანსმემბრანული გაგარება მცირერიცხოვანი სხედასხვა მოლეკულური მექანიზმით ხორციელდება, რომელთა თითოეული გიჟი ცილების სხედასხვა 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 დასრულებაში იღებენ მონაწილეობას. ყველა ეს პროცესი ციტოპლაზმაში არსებული ქიმიური მყორადი მესენჯერების მეშვეობით ხორციელდება. წიგნის ეს ნაწილი თავდაპირველად განიხილავს ქიმიური ინფორმაციის გადაგანის მექანიზმებს პლაზმურ მემბრანაში, შემდეგ კი ციტოპლაზმური მყორადი მესენჯერების ძირითად თვისებებს.

კარგად არის შესწავლილი სიგნალის გრანსმემბრანული გადაცემის ხუთი ძირითადი მექანიზმი (სურათი 2-5). თითოეული მათგანი იყენებს პლაზმური მემბრანის ორმაგი ლიპიდური შრისგან შემდგარი ბარიერის ვალდასხვის 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 მყორადი მესენჯერის წარმოქმნაზე პასუხისმგებელ G ცილას (GTP-თან შეკავშირებულ ცილას).

ხუთი ჩამოყალიბებული მექანიზმი უჯრედის მემბრანის ვალდით სიგნალის გაგარებას უზრუნველყოფს, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედის მემბრანის ვალდით სიგნალის გაგარებას.



სურათი 2-5.

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

ცა ამგვარად ხდება ფარმაკოლოგიაში გამოყენებული ყველაზე მნიშვნელოვანი სიგნალების გადაცემა.

### უჯრედშიდა რეცეპტორები ცხიმში ხსნადი ნივთიერებებისთვის

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

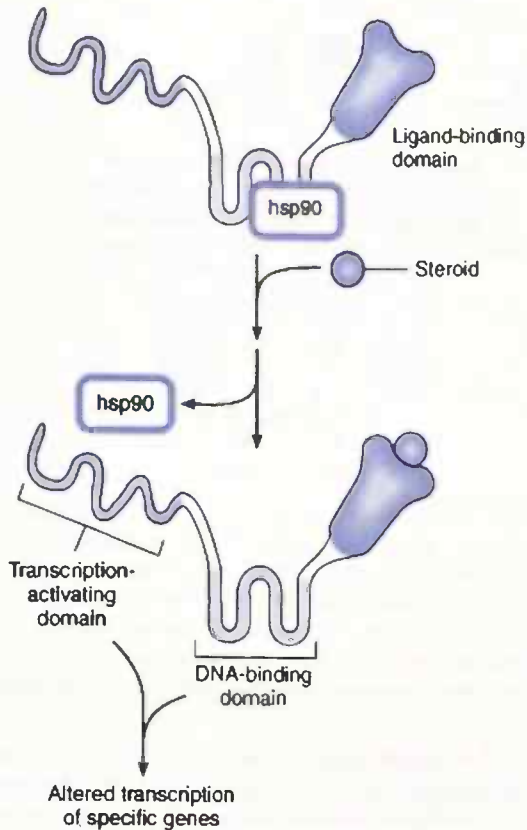
„გენ-აქტიური“ რეცეპტორები ეკუთვნიან ცილების ოჯახს, რომლებიც საერთო წინამორბედისაგან არიან წარმოშობილი. რეკომბინანტული ღმ ტექნოლოგიით რეცეპტორთა გამოცალკეება მოლეკულური მექანიზმების შესწავლის საშუალებას იძლევა. მაგ, გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონისა და მისი ნორმალური რეცეპტორული ცილის შეკავშირება ასუსტებს ცილის გრანსკრიფციის მასტიმულირებელი აქტივობის შაინჰბირებულ 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 დასკენის 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 პოლიპეტიდი სქემატურად სამი განსხვავებული უბნის მქონე ცილის სახით არის წარმოდგენილი. ჰორმონის არარსებობის პირობებში სითბური შოკის ცილა (hsp90) შეკავშირებულია რეცეპტორთან და ხელს უშლის რეცეპტორის აქტიურ კონფორმაციაში გადასვლას. ჰორმონულ 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 ჰორმონების სასარგებლო (ან გოქსიკური) ეფექტები, ჩვეულებრივ, ჰორმონის მიღების შეწყვეტის შემდეგ თანდათან, ნელა მცირდება.

**ლიგანდ – რეგულირებადი გრანსმემბრანული ფერმენტები, რომლებიც რეცეპტორის თიროზინკინაზებს მოიცავენ**

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

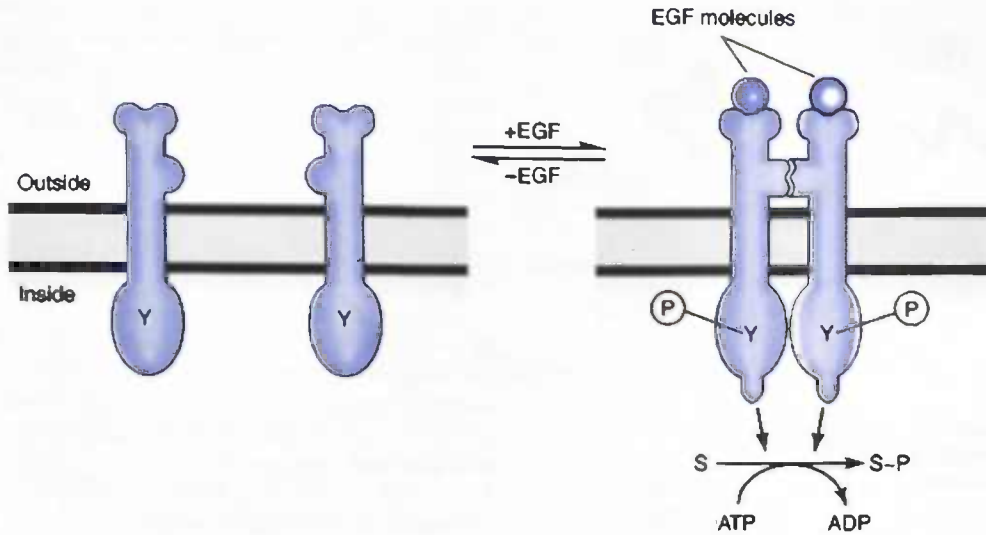
ლი გროფული ჰორმონის სასიგნალო მექანიზმის პირველი საფეხურის მედიატორს წარმოადგენს. ეს რეცეპტორები პოლიპეტიდებია. ისინი ორი უბნისგან შედგებიან: ჰორმონის შემაკავშირებელი უჯრედგარეთა და ციტოპლაზმური ფერმენტული უბანებისგან, რომლებიც შესაძლოა წარმოადგენილი იყოს ცილებით – თიროზინკინაზით, სერინკინაზით ან გუნანილიკინაზით (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 ჰორმონის ან ზრდის ფაქტორის) შეკავშირებით რეცეპტორის უჯრედგარე უბანთან, რის შედეგადაც რეცეპტორის კონფორმაციული ცვლილება განაპირობებს რეცეპტორის მოლეკულების ერთმანეთთან დაკავშირებას, რაც თავის მხრივ აახლოებს თიროზინკინაზულ უბნებს, რომლებიც იძენენ ფერმენტულ აქტივობას და ასორციელებენ 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 მისაგატეხად, აგრეთვე გლიკოჯენისა და გრილიციკრიდების 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 თიროზინკინაზის ინჰიბიტორები სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება სიმსივნური პროცესების სამკურნალოდ, რადგან ამ დროს, ხშირად, ზრდის ფაქტორის სიგნალირების სიჭარბეს აქვს ადგილი. ზოგიერთი ამ ინჰიბიტორთაგანი მონოკლონური ანტიბიოტიკებია (მაგ, ტრასტუმუმაბი, 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 ინტენსივობასა 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 ლიმფოსომებში „ემწყველება“ (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 პოლიპეპტიდს 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 პოლიპეპტიდი ერთმანეთს არაკოვალენტურად უკავშირდება. ციგოპლაზმურ უბანში ხდება თიროზინის სპეციფიკური ნაშთების (Y) ფოსფორილირება (P) და მათი ფერმენტული მოქმედება აქტიურდება, რაც აკაგალიზებს სუბსტრატი ცილის (S) ფოსფორილირებას.

ასრულებს სხვა თიროზინკინაზული რეცეპტორების ენდოციტოზი (უფრო მეტად სერუული ქსოვილის ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების). ნერვული ქსოვილის ზრდის ფაქტორის ინტერნალიზებული რეცეპტორები სწრაფად არ იშლებიან და აქსონის დისტალური ნაწილიდან ენდოციტურ ვეზიკულებში გადაადგილდებიან, სადაც რეცეპტორები აქტივირდებიან ინერვირებული ქსოვილიდან უჯრედის სხეულაკებისაკენ გამოთავისუფლებული ნერვული 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 ღიფერენცირების მარეგულირებელ ლიგანდთა გარკვეული ნაწილი, TGF-ბეგას ჩათვლით, მოქმედებს გრანსმემბრანული რეცეპტორების ფერმენტთა სხვა ჯგუფზე, რომლებიც სერინისა და თიროსინის ნაშთების ფოსფორილირებას უზრუნველყოფენ. ANP (წინაგულეიანი ნაგრიურებელი ფაქტორი) სისხლის მოცულობისა და სისხლძარღვოვანი ტონუსის მარეგულირებელი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. იგი მოქმედებს გრანსმემბრანულ რეცეპტორზე, რომლის უჯრედშიდა უბანი – გუანოსილ ციკლაზა, cGMP-ის წარმოშობაზეა პასუხისმგებელი (იხ. ქვემოთ). ორივე ჯგუფის რეცეპტორები, თიროზინკინაზური რეცეპტორების მსგავსად, აქტიურნი არიან ღიფერული ფორმით.

ერთროპოგენისინგერფერონის ზოგიერთი ტიპი და ზრდისა და ღიფერენცირების 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, ციგოკინური რეცეპტორები ლიგანდთან შეკავშირების შედეგად ღიფერობდება, რაც ხელს უწყობს შეკავშირებული JAK-ების გააქტივებასა და რეცეპტორის თიროზინული ნაშთების ფოსფორილირებას. რეცეპტორზე არსებული თიროზინფოსფატები აღძრავენ 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, ბირთვითაქვს გადაადგილდება, სადაც სპეციფიკური გენების გრანსკრიფციას არეგულირებს.

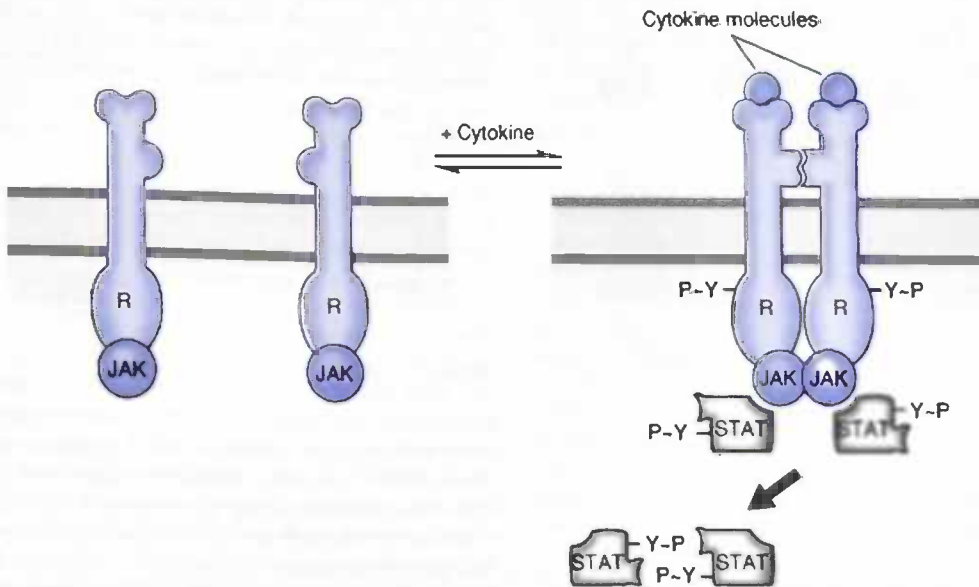
**ლიგანდ დამოკიდებული არსები**

კლინიკური მედიცინაში ფართოდ გამოიყენებული წამლების დიდი ნაწილი მოქმედებენ პლაზმური მემბრანის არსებში იონების ნაკადის მარეგულირებელი ენდოგენური ლიგანდების მსგავსად, ან მათ საპირისპიროდ. ბუნებრივ ლიგანდებს ეკუთვნის სინაფსური გრანსმიტოკინები აცეტილქოლინი, სეროტონინი, გაემი-1 და ვლუტამატი.

თითოეული მათგანის რეცეპტორი, პლაზმურ მემბრანაში სიგნალის გასაგარებლად, ზრდის შესაბამისი იონის გრანსმემბრანულ განუღებლობას, რითაც იწყებს მემბრანის ელექტრო-

**ციტოკინური რეცეპტორები**

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



სურათი 2-8.

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

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

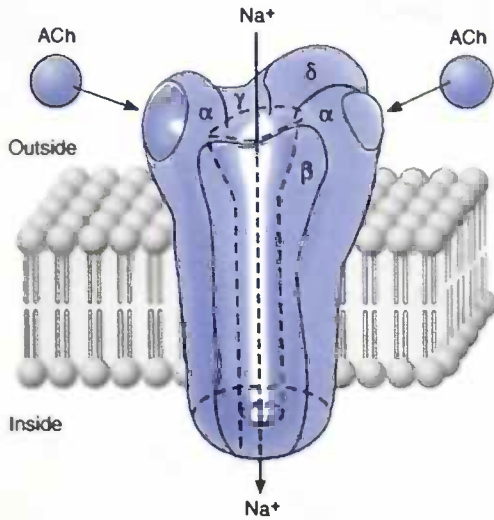
უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებული ჰორმონებისა თუ ნეიროგრანსმიტერების რეცეპტორებიდან ყველაზე კარგად შესწავლილია აცეტილქოლინური რეცეპტორი AChR (სურათი 2-9). ამ რეცეპტორის ერთ-ერთი ფორმა პენტამერი და ოთხი პოლიპეპტიდური სუბერთეულისაგან შედგება (მაგ, ორი ალფა, ერთი ბეტა, ერთი გამა და ერთი დელტა ჯაჭვები: მოლეკულური წონა მერყეობს 43,000-დან 50,000-მდე). თითოეული პოლიპეპტიდი ოთხჯერ კვეთს მემბრანის ორმაგ ლიპიდურ შრეს. პოლიპეპტიდები ქმნიან 8 ნმ დიამეტრის მქონე ცილინდრულ სტრუქტურას. აცეტილქოლინისა და ალფა სუბერთეულის ურთიერთქმედებისას კონფორმაციული ცვლილებას აქვს ადგილი, რაც იწვევს წყლქოვანი ცენტრალური არხის ხანმოკლე გაღებას, რომლის შემუკობითაც ნატრიუმის იონები უჯრედგარე სითხიდან უჯრედში გადადიან.

ლიგანდ-დამოკიდებულ არხთან ავონისტიკის შეკავშირებასა და უჯრედზე პასუხს შორის ვასული დროის მონაკვეთი სშირად მილისეკუნდებში იმომება. სინაფსში ინფორმაციის მყისიერი გაერცვლებისათვის ძალზე მნიშვნელოვანია სასიგნალო მექანიზმის ასეთი სისწრაფე. ლიგანდ-დამოკიდებული იონური არხი მრავალი მექანიზმით შესაძლოა რეგულირდებოდეს, ფოსფორილირებისა და ენდოციტოზის ჩათვლით. სინაფსური მოქნილობის განსაპირობებელი ეს მექანიზმები ცენტრალურ სერუკულ სისტემაში სწავლისა და მეხსიერების პროცესებში არიან ჩართულნი.

**G ცილები და მეორადი მესენჯერები**

მრავალი უჯრედგარეთა ლიგანდი მოქმედებს ისეთი მეორადი მესენჯერის უჯრედშია კონცენტრაციის გაზრდით, როგორცაა ციკლური ადენოზინ-3', 5'-მონოფოსფატი (cAMP), კალციუმის იონი, ას ფოსფინოზიცილები (აღწერილია ქვემოთ). უმეტეს შემთხვევაში ისინი იყენებენ სამი განსხვავებული კომპონენტისაგან შემდგარ გრანსმემბრანულ სასიგნალო სისტემას: თაუდაპირეულად, უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორის მიერ ხდება უჯრედგარე ლიგანდის სპეციფიკური აღმოჩენა; რეცეპტორი, თავის მხრივ, ხელს უწყობს პლაზმური მემბრანის ციკლოლაზმურ მხარეს მდებარე G ცილის გააქტივებას; გააქტივებული G ცილა ცელის ეფექტორული ელემენტის (ჩვეულებრივ, ფერმენტის ას იონური არხის) აქტივობას. ეფექტორული ელემენტი შემდგომში ცელის მეორადი მესენჯერის უჯრედშია კონცენტრაციას. cAMP-ს შემთხვევაში ეფექტორული ფერმენტის როლს მემბრანული ცილა ადენილ-ციკლაზა ასრულებს. რომელიც უჯრედშია ადენოზინ ტრიფოსფატს (ATP) გარდაქმნის cAMP-დ. შესაბამისი G ცილა –  $G_s$  ასტივულირებს ადენილ-ციკლაზას, მას შემდეგ რაც ჰორმონის ან ნეიროგრანსმიტერისა და მის მიმართ მგრძობიარე სპეციფიკური,  $G_s$ -თან დაკავშირებული რეცეპტორის ურთიერთქმედების შედეგად გააქტივდება. არსებობს მრავალი ამგვარი რეცეპტორები, მაგ., ბეტა-ადრენორეცეპტორები, ვლუკატონისა და თიროტროპინის რეცეპტორები, აგრეთვე ლოფამინისა და სეროტონინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორთა გარკვეული გიპები.

როგორც  $G_s$  ასევე სხვა G ცილების მოლეკულური მექანიზმები GTP-თან შეკავშირებასა და ჰიდროლიზში მდგლ-



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.

მარობს (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, აღნიშნულ 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 სათიადარიგო რეცეპტორთა ფენომენს (აღწერილია ზემოთ). G ცილების დიდი ოჯახი შეიცავს ფუნქციურად განსხვავებულ რამოდენიმე ქვე-ოჯახს (ცხრილი 2-1), რომელთაგან თითოეული ხელს უწყობს რეცეპტორთა გარკვეული წყებას განახორციელონ თავისი ეფექტები უფექტოთა განსხვავებულ ჯგუფებზე. აღსანიშნავია, რომ ენდოგენურ ლიგანდს (მაგ, ნორადრენალინი, აცეტილქოლინი, სეროტონინი და სხვა მრავალი, რომლებიც არ არის ჩამოთვლილი ცხრილში 2-1) შეუძლია დაუკავშირდეს და აავგნოს G ცილების სხვადასხვა ქვეკლასთან დაწესებული 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  $G_q$ -შეწყვილებული ბეტა-ადრენორეცეპტორების, აგრეთვე  $G_i$  შეწყვილებული ალფა-ადრენორეცეპტორების ურთიერთქმედებით. ლიგანდის მრავალფეროვანი მოქმედება წამლების შექმნის ხელშემწყობი პირობაა (იხ. რეცეპტორთა ჯგუფები და წამალთა განვითარება).

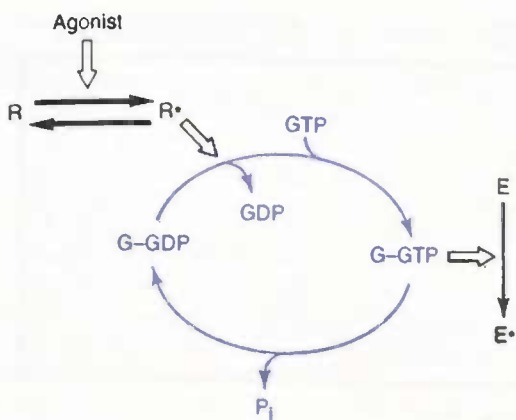
G ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორები “შვიდი გრანსმემბრანული” (7 TM) ან „სერპანტინური“ რეცეპტორების ოჯახის წარმოადგენლებია. მათი სახელწოდება რეცეპტორის პოლიპეპტიდური ჯაჭვის პლაზმურ მემბრანაში შვიდჯერად განკოლევასთან („დაკლაკნასთან“) არის დაკავშირებული (სურათი 2-11). სერპანტინური რეცეპტორების ოჯახს მიეკუთვნებიან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

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

G ცილა	ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, რომელთა მიმართ აქვს მგრძობიანობა რეცეპტორებს:	ეფექტორი / სასიგნალო გზა
$G_s$	ბეტა-ადრენერგული ამინები, გლუტამინი, პისტამინი, სეროტონინი და სხვა მრავალი ჰორმონი	↑ აღნიშნულ ციკლაზა → ↑ cAMP
$G_{i1}, G_{i2}, G_{i3}$	ალფა-ადრენერგული ამინები, აცეტილქოლინი (მუსკარინული), ოპიოიდები, სეროტონინი და სხვა მრავალი	რამოდენიმე, მოიცავს: ↓ აღნიშნულ ციკლაზა → ↓ cAMP გულის $K^+$ არხების გახსნა → ↓ გულის რითმი
$G_{olf}$	ოლფრანტები (ყნოსვის ეპითელიუმი)	↑ აღნიშნულ ციკლაზა → ↑ cAMP
$G_o$	თავის ტვინის ნეიროტრანსმიტერები (ჯერ არ არის სპეციფიურად აღმოჩენილი)	ჯერ არ არის დადგენილი
$G_{ain}$	აცეტილქოლინი (მუსკარინული), ბოთბოტინი, სეროტონინი (5-HT <sub>1c</sub> ) და სხვა მრავალი	↑ ფოსფოლიპაზა C → ↑ IP <sub>3</sub> , დიციკლოპიციტოლი, ციტოპლაზმური $Ca^{2+}$
$G_{11}, G_{12}$	ფოტონები (ბადურას სინურებისა და კოლბების როდოფსინი და ფერადი ოფსინი)	↑ cGMP ფოსფოდიესთერაზა → ↓ cGMP (ფოტოგრანსლუქცია)

cAMP = ციკლური აღნიშნის მონოფოსფატი; cGMP = ციკლური გუანილის მონოფოსფატი.





სურათი 2-10.

G ცილების გუანინ ნუკლეოტიდ დამოკიდებული აქტივაცია-ინაქტივაციის ციკლი. ავონისტი ააქტივებს რეცეპტორს (R<sup>\*</sup>! R<sup>\*</sup>), 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<sub>i</sub>, არაორგანული ფოსფატი)

აცეტილქოლინის (მუსკარინული, და არა ნიკოტინური). მრავალი პეპტიდური ჰორმონის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორები, ავრეთიუე ოლდორანგების და მხედლელობის რეცეპტორები (ბალურას ჩხირებსა და კოლბებში). ყველა მათგანს საერთო ეოლუციური წინამორბედი პეაუთ. რამოდენიმე სერპანგინური რეცეპტორი დიმერების ან უფრო დიდი კომპლექსების სახით არის წარმოდგენილი. სერპანგინური რეცეპტორები, თიროზინკინაზური და ციგოკინური რეცეპტორებისაგან განსხვავებული მექანიზმების მეშვეობით ფუნქციონირებენ და არსებობს მოსაზრება, რომ მრავალი სერპანგინური რეცეპტორის გასააქტივებლად მათი დიმერიზაცია არ არის აუცილებელი.

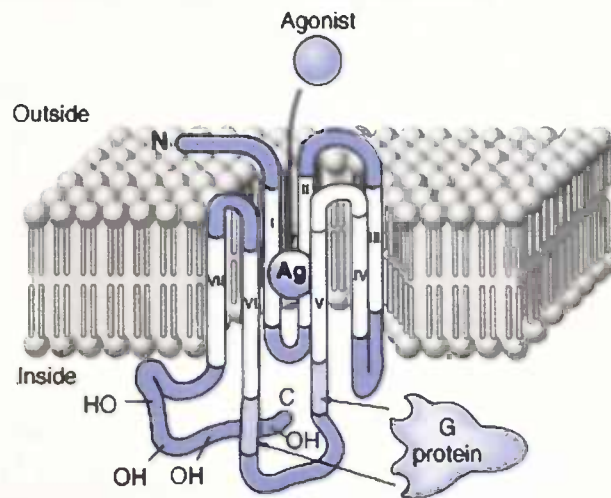
პლაზმურ მემბრანაში სიგნალის გაგარება ყველა სერპანგინურ რეცეპტორში ერთდღივიე გზით ხორციელდება. ხშირად, ავონისტური ლიგანდი – მაგ, კაგექოლამინი. აცეტილქოლინი ან ბალურას ფოგორეცეპტორების ფოგონ-გააქტივებული ქრომოფორი – რეცეპტორის გრანსმემბრანული უბნით შემოფარგლულ ჯიბეს უკავშირდება (იხ. სურათი 2-11), იწვევს ამ უბნების კონფორმაციულ ცვლილებას, რომელიც რეცეპტორის ციგოპლაზმურ მარყუქებსაც გადაეცემა, ისინი კი თავის მხრივ, ახდენენ GDP-ს ჩანაცლებას GTP-ით და შესაგყვისი G ცილის გააქტივებას (რაც აღწერილია ზემოთ). რეცეპტორის G ცილებთან ურთიერთქმედებაში მთავარ როლს ასრულებენ სერპანგინური რეცეპტორის პოლიპეპტიდის მესამე ციგოპლაზმურ მარყუქში არსებული ამინოქეავები (ნაჩვენებია ისრებით სურათზე 2-11).

**რეცეპტორების რეგულაცია**

ხშირად, წამლებითა და ჰორმონებით განპირობებული G ცილით რეგულირებადი საპასუხო რეაქცია დროში შენელებულია (სურათი 2-12, ზედა). ავონისტის მუღმივი თიანარსებო-

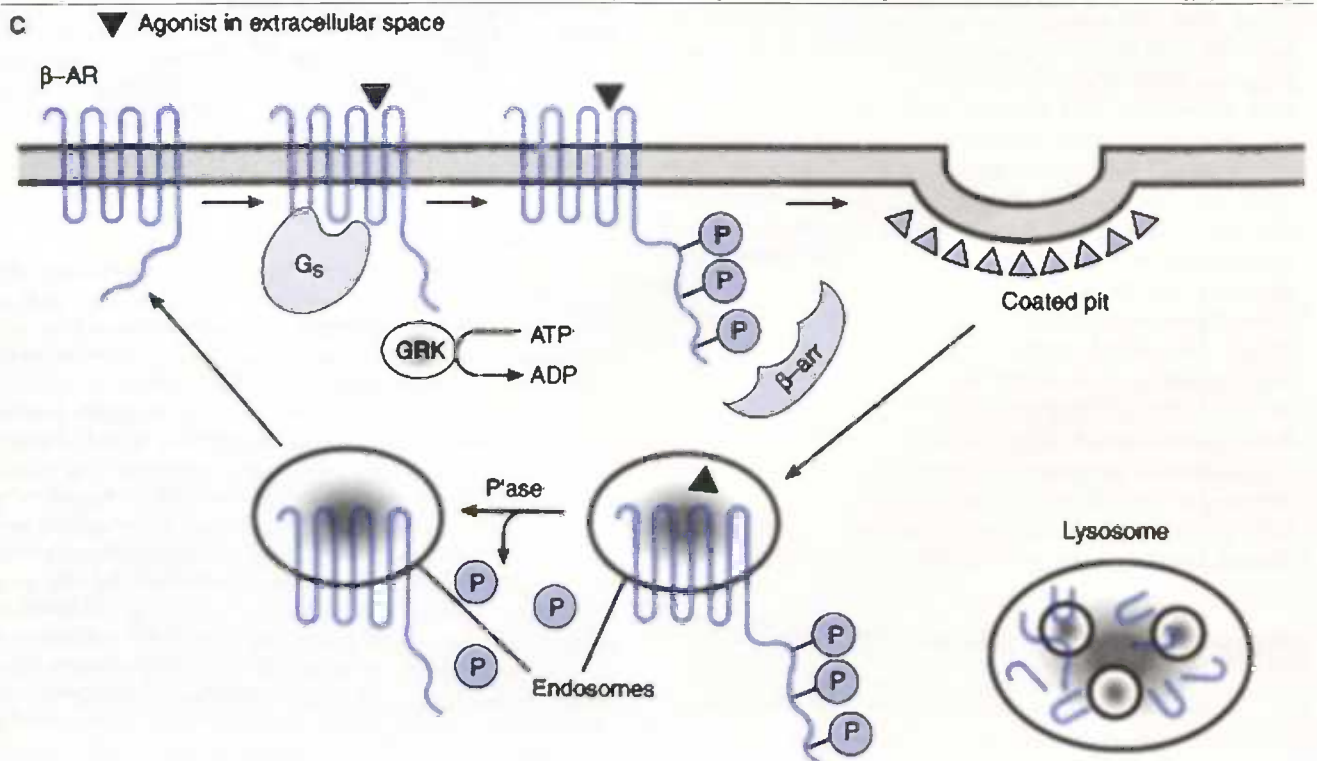
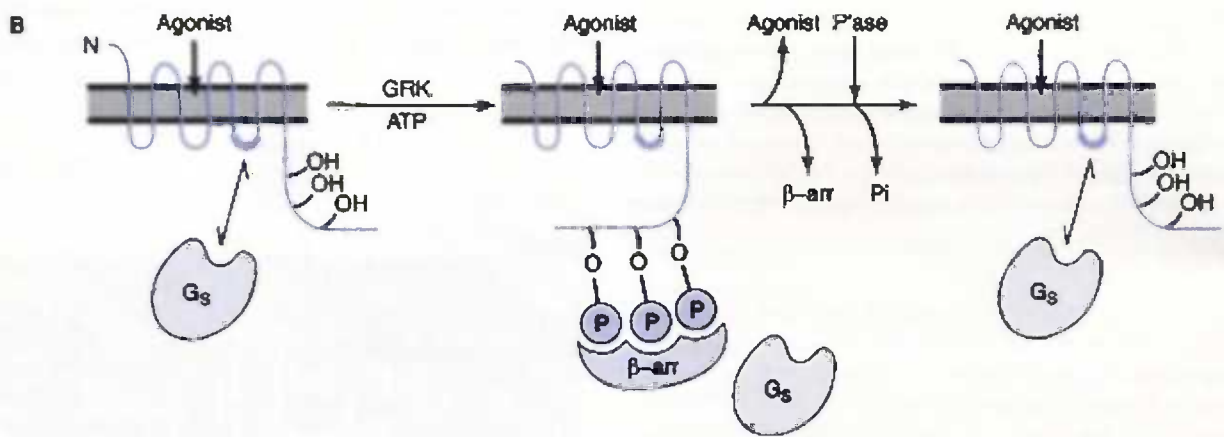
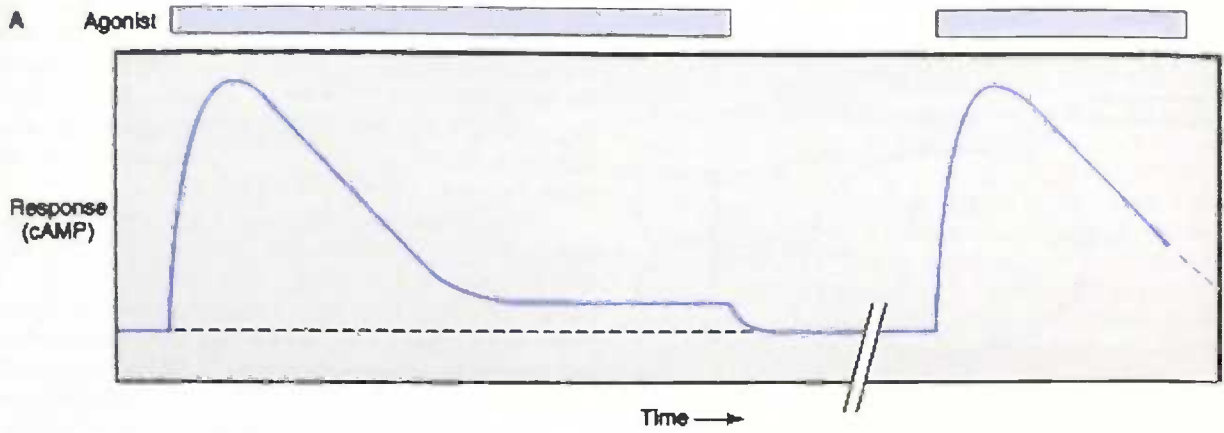
ბის პირობებშიც კი, რეაქცია, მიღწევს რა საწყისი მაღალ დონეს (მაგ, უჯრედული cAMP-ს დაგროვება, Na<sup>+</sup>-ის ნაკადის უჯრედში შესვლა, კუმშვალობა, და ა.შ.). წამების ან წუთების შემდეგ წყდება. ხშირად, ეს „დესენსიტიზაცია“ სწრაფად შექცევადია; ხანმოკლე პერიოდის (რამოდენიმე წუთის) შემდეგ ავონისტთან განმეორებითი ურთიერთქმედება იწვევს თაუდაპირველი პასუხის მსგავს რეაქციას.

G-ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორის სწრაფი დესენსიტიზირების მექანიზმი ხშირად რეცეპტორის ფოსფორილირების გზით ხორციელდება, როგორც ეს ნაჩვენებია ბეგა-ადრენორეცეპტორების სწრაფი დესენსიტიზაციის მაგალითზე (სურათი 2-12, ზედა). რეცეპტორის, ავონისტით განპირობებული, კონფორმაციული ცვლილება ხელს უწყობს მის შეკავშირებას ე.წ. G ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორის კინაზებთან (GRKები) და გააქტივებას, რასაც მოჰყვება რეცეპტორის კარბოქსილური გერმინალის კუდის სერინის ნაშთების ფოსფორილირება. წარმოშობილი ფოსფოსერინები მრდიან რეცეპტორისა და მესამე ცილის, ბეგა-არესტინის, შეკავშირების აუინურობას. რეცეპტორის ციგოპლაზმურ მარყუქებთან ბეგა-არესტინის შეკავშირება ამცირებს G<sub>s</sub>-სთან რეცეპტორის



სურათი 2-11.

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



დაკავშირების შესაძლებლობას, რითაც აქტიურობს აგონისტის რეაქციას (ანუ, აღნიშნულ ციკლას სტამულაციას). აგონისტის მოცილებისას მოივრება GRK აქტივაცია და უჯრედული ფოსფორილების გააქტივება და აქტივაციის პროცესი უკუგანვითარებას განიცდის.

ბეგა-არესტინთან შეკავშირება ანქარებს პლაზმური მემბრანიდან ბეგა-არესტინორეცეპტორებისა და მრავალი სხვა სერპინინური რეცეპტორის ენდოციტოზს. ენდოციტოზი ხელს უწყობს რეცეპტორთა დეფოსფორილირებას ფოსფორილირებით, რომელიც ენდოსომურ მემბრანებზე მაღალი კონცენტრაციითაა წარმოდგენილი. დეფოსფორილების შემდეგ რეცეპტორები პლაზმურ მემბრანას უბრუნდებიან, რითაც აისხება უჯრედის შესაძლებლობა აგონისტით განპირობებული დეფოსფორილირების შემდგომ ძალიან ეფექტურად აღდგინოს რეცეპტორადამოკიდებული საბაზუო რეაქციის უნარი. ზოგიერთი სერპინინური რეცეპტორი, მათ შორის ბეგა-არესტინორეცეპტორი, უწყვეტი აქტივობის პირობებში ენდოციტოზის შემდგომი აღდგენის ინტენსივობის ნაკლებად, დაშლას განიცდის. ეს პროცესი, ეპიდემიური შრდის ფაქტორის რეცეპტორის მაგალითზე აღწერილი „დაუნრეგულირების“ პროცესის მსგავსად.

**სურათი 2-12.**

ბეგა-არესტინორეცეპტორების სწრაფი დეფოსფორილირება და ხანგრძლივი „დაუნრეგულირება“.

**A:** აგონისტის გემოქმედებაზე ბეგა-არესტინორეცეპტორის პასუხის (ორდინატა) ცვლილება დროში (აბსცისა). აგონისტის მუდმივი კონცენტრაციის არსებობის პერიოდის დროს ღერძზე გამოისახულია ღერძის უწყვეტი ხაზით, აგონისტის გარეშე ღერძის მონაკვეთი კი წყვეტილი ხაზით არის აღნიშნული. რამდენიმე წუთის განმავლობაში აგონისტის უწყვეტი თანაარსებობის პირობებში cAMP-ის რეაქციის დაქვეითება დეფოსფორილირებაზე მოითხოვს; აგონისტის გარეშე ხანმოკლე პერიოდის შემდეგ (სვეულერბივ, რამდენიმე წუთში) ხდება რეაქციის აღდგენა.

**B:** ბეგა-არესტინორეცეპტორის კარბოქსილური გერმინალის ჰიდროქსილის ჯგუფების (-OH) აგონისტით განპირობებული ფოსფორილირება (P), G-ციტაბთან შეწყვილებული რეცეპტორის კინაზის (GRK) მიერ. ფოსფორილირება იწყებს ცილის – ბეგა-არესტინის (ბეგა-aIT) შეკავშირებას, რომელიც ხელს უშლის რეცეპტორის ურთიერთქმედებას G<sub>s</sub>-თან. ხანმოკლე დროით (რამდენიმე წუთით) აგონისტის მოცილება იწყებს ბეგა-aIT დისოციაციას, ფოსფორილირებას (P<sup>აზა</sup>) მიერ რეცეპტორიდან ფოსფორის მოცილებას და ხელს უწყობს რეცეპტორის ნორმალური რეაქციის უნარის აღდგენას აგონისტზე.

**C:** აგონისტით განპირობებული ენდოციტოზი და ენდოციტური მემბრანების მიერ რეცეპტორთა „ინტენსივობა“. ბეგა-არესტინი (ბეგა-aIT) ხელს უწყობს რეცეპტორის შეკავშირებას პლაზმური მემბრანის ენდოციტურ სტრუქტურებთან, რომელთაც შეფუთული ღრმელები ეწოდებათ. აგონისტის ხანმოკლე გემოქმედებისას ფოსფორილირება (P<sup>აზა</sup>) ხელს უწყობს რეცეპტორების დეფოსფორილირებას და რეციკლირებას, რაც სივრცულ პასუხის უნარის სწრაფ აღდგენას აძლევს.

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

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

**კარგად შესწავლილი მეორადი მესენჯერები**

**ციკლური აღენოზინ მონოფოსფატი (cAMP)**

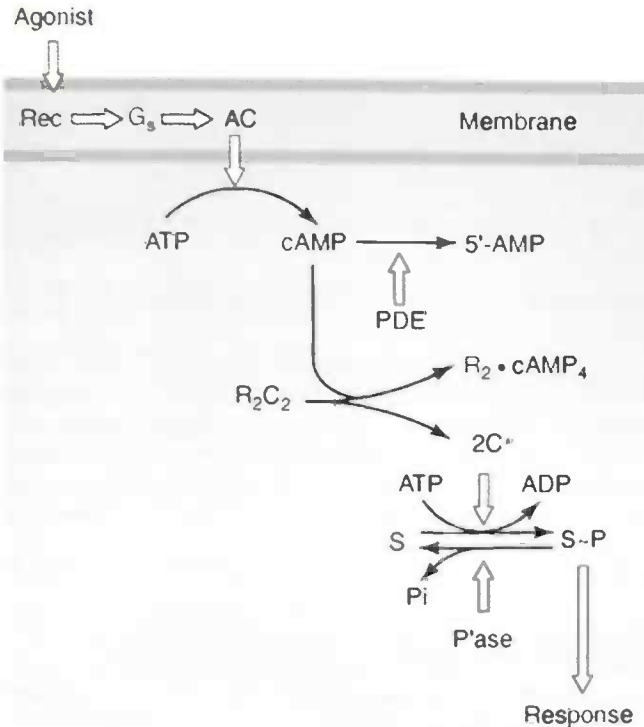
უჯრედშილა მეორადი მესენჯერი cAMP ისეთი პორმონულ რეაქციებზეა პასუხისმგებელი, როგორცაა შენახული ენერჯის მობილიზება (ბეგა-არესტინორეცეპტორი კატეპოლამინებით განპირობებული ნახშირწყლების დაშლა ლეიძლში, ან ტრიგლიცერიდების დაშლა ცხიმოვან უჯრედებში), თირკმელის მიერ წყლის ბალანსის შენარჩუნება (ვაზოპრესინით განპირობებული), Ca<sup>2+</sup>-ის მოძივსება (პარაიოროიდული პორმონით რეგულირებული) და გულის კუნთის შეკუმშვის ძალისა და სისხრის გაზრდა (ბეგა-არესტინორეცეპტორი კატეპოლამინების მიერ). cAMP არეგულირებს აგრეთვე თირკმელზედა და სასქესო სტეროიდების წარმოქმნას (კორტიკოსტრონის ან ფოლიკულო-მასტიმულირებული პორმონის საბაზუო), გლუვი კუნთის მოდუნებას 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 კატალიტიკური (C) ჯაჭვისაგან. cAMP-ისა და R დომენის შეკავშირების შედეგად ხდება გააქტივებული C ჯაჭვების გამოყოფა და ციტოლაზმისა და ბირთვში დიფუზია. ხალც მათი სასურველ სუბსტრატულ ცილაზე (ხშირად ფერმენტზე) ATP-იდან ფოსფორილირებას იწყებს. cAMP-ის მრავალფეროვანი ეფექტების სპეციფიკურობა კინაზების იმ სხვადასხვა ცილაზე სუბსტრატებზე დამოკიდებული, რომლებიც სხვადასხვა უჯრედებში ექსპრესირდებიან. მაგ., ლეიძლში უხედაა ფერმენტები ფოსფორილაზკინაზა და გლიკოგენსინთაზა, რომელთა cAMP-დამოკიდებული ფოსფორილირებით მართული რეციპროკული რეგულირება ნახშირწყლების შენახვისა და გამოთავისუფლებას არეგულირებს.

პორმონული სტიმულის შეწყვეტის შემდეგ cAMP-ის უჯრედშილა მოქმედება მთელი რიგი ფერმენტების გამოქვეითებით სრულდება. ფერმენტის სუბსტრატების cAMP-დამოკიდებული ფოსფორილირება სწრაფი, შექვევადი პროცესია, რამაც მონაწილეობას იღებს განსხვავებული ჯგუფების სპეციფიკური და არასპეციფიკური ფოსფორილირების, თავად cAMP, რამდენიმე ციკლური ნუკლეოტიდის ფოსფორილირების მიერ 5'-AMP-მდე იმლება (PDE, სურათი 2-13). კოფინის, თიოფოსინისა და სხვა მეთილქსანტინების ეფექტების განხორციელება სწორედ cAMP-ის დეგრადაციის კონკურენტული ინჰიბირების გზით მიმდინარეობს (იხ. თავი 20).

**კალციუმი და ფოსფორილირება**

მეორე კარგად შესწავლილ მეორადი სასიგნალო სისტემას (სურათი 2-14) ფოსფორილირების ჰიდროლიზის პორმონული სტიმულირება წარმოადგენს. ამ გზით მოქმედი ზოგიერთი



სურათი 2-13.

მეორადი მესენჯერის cAMP-ს გზა. ძირითადი ცილებია პორმონული რეცეპტორები (Rec), მასტიმულირებელი G ცილა ( $G_s$ ), კატალიზური აღნილილ ცილაზა (AC), cAMP-ის პიდროლიზში მინაწილე ფოსფოდიესთერაზები (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 ეფექტებია აღნიშნული.

პორმონი, ნეიროტრანსმიტერი და ზრდის ფაქტორი G ცილასთან შეწყვილებულ რეცეპტორებს უკავშირდებიან, სხვები კი ებმებიან რეცეპტორის თიროზინკინაზას. ყველა შემთხვევაში, პროცესის გადამწყვეტ საფეხურს შემბრანული ფერმენტის – ფოსფოლიპაზა C-ს (PLC) ვაჰქივება 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 მგრძობიარე პროტეინკინაზას, ე.წ. პროტეინკინაზა C-ს.  $IP_3$  წყალში ხსნადია და ამიგომ ციტოპლაზმაში ადვილად დიფუნდირებს, სადაც ის ხელს უწყობს უჯრედში და ღეოს ვემიკულებიდან  $Ca^{2+}$ -ის გამოთავისუფლებას. ციტოპლაზმაში  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციის გაზრდა იწვევს  $Ca^{2+}$ -ის შეკავშირებას კალციუმის-შემაკავშირებელ ცილასთან – კალმოდულინთან. კალმოდულინი არეგულირებს სხვა ფერმენტების აქტივობას, მათ შორის კალციუმ-დამოკიდებულ პროტეინკინაზასაც.

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

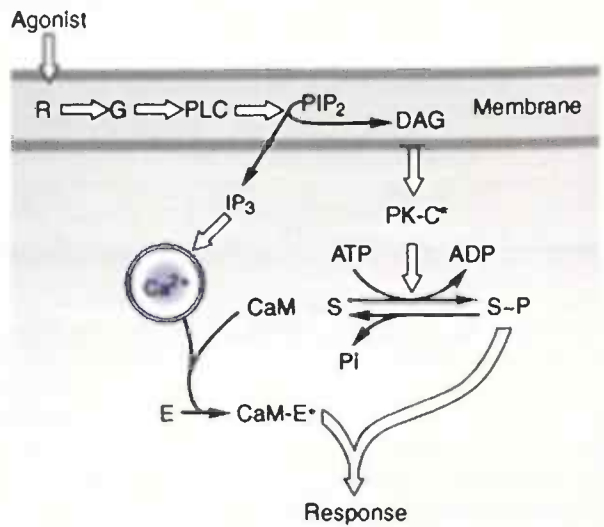
დასხვა გზა შესაძლოა ერთდროულად შეიცავდეს სხვადასხვა ცილოვანი სუბსტრატის ფოსფორილირებაში მონაწილე ძირითად კალციუმ- და კალმოდულინ-დამოკიდებულ კინაზას და შემლუღული სუბსტრატ – სპეციფიკურობის მქონე ერთი ან მეტ კალციუმ- და კალმოდულინ-დამოკიდებულ კინაზას (მაგ, მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის კინაზა). უფრო მეტიც, აღნიშნულია 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 მკაეა წარმოიქმნება, რომელიც შემდგომ კვლავ ფოსფოლიპიდად გარდაიქმნება, ან მისი დეაქტივირების შედეგად არაქილონის მკაეა წარმოიქმნება; ციტოპლაზმაშიდან  $Ca^{2+}$  აქტიური გაძევება  $Ca^{2+}$  გუქმობების მეშვეობით ხორციელდება.

ამკამად, კალციუმ-ფოსფოლინოზიტიდის სასიგნალო გზის ეს და სხვა არარეცეპტორული ელემენტები ახალი მედიკამენტების შექმნის საშიზნებს წარმოადგენენ. მაგ, მანიაკალურ-დეპრესიული სინდრომის სამკურნალო საშუალების, ლითიუმის იონის თერაპიული ეფექტი შესაძლოა სწორედ ფოსფოლინოზიტიდების შეკაბოლიზმზე შეგავალენით იყოს განპირობებული (იხ. თავი 29).

**ციკლური გუანოზინი მონოფოსფატი (cGMP)**

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



სურათი 2-14.

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



მხოლოდ უჯრედთა რამოლენიშე გიპშია დადგენილი. ნაწ-  
ლავეების ლორწოვანისა და სისხლძარღვების გლუვ კუნთში  
სიგნალის გაგარების cGMP-დამოკიდებული მექანიზმი ახ-  
ლოს დგას cAMP-განპირობებულ სასიგნალო მექანიზმთან.  
უჯრედის ზელაპირზე ლოკალიზებული რეცეპტორებისა და

ლიგანდების ურთიერთქმედება იწვევს შემბრანასთან  
შეკავშირებულ გუანილილიცილაზას გააქტივებას, რომელიც  
ასტიმულირებს cGMP-დამოკიდებულ პროტეინკინაზას, რასაც  
cGMP-ის წარმოქმნა მოჰყვება; cGMP-ის მოქმედებას cGMP-  
დამოკიდებული კინაზა განსაზღვრავს. cGMP-ის მოქმედება  
უჯრედში ციკლური ნუკლეოტიდის ფერმენტული დამოკიდებუ-  
ლია კინაზური სუბსტრატების დეფოსფორილირებით მთავრდება.

cGMP-ს კონცენტრაციის გაზრდა იწვევს სისხლძარღვ-  
თა გლუვი კუნთების მოღუნებას, კინაზით განპირობებული  
მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორილირების მექანიზმით  
(სურათი 12-2). გლუვი კუნთის უჯრედებში cGMP-ს სინთეზის  
გაზრდა შესაძლოა ორი განსხვავებული გრანსემბრანული  
სასიგნალო მექანიზმით განხორციელდეს. ეს მექანიზმები ორ  
სხვადასხვა გუანილილ ცილაზასთან არიან დაკავშირებული.  
სისხლით გრანსპორტირებადი პეპტიდური ჰორმონი – წინაგუ-  
ლოეანი ნაგროსურბული პეპტიდი, ასტიმულირებს გრანსემბ-  
რანულ რეცეპტორს, უკავშირდება რა მის უჯრედგარეთა  
უბანს. მეორე მექანიზმით არის განპირობებული სისხლძარღვ-  
თა ენდოთელური უჯრედების საპასუხო რეაქციები აზოტის  
მონოქსიდზე (NO; იხ. თავი 19), რომლებსაც ადგილი აქვს ისე-  
თი ბუნებრივი ებოლიდაგაციური აგენტების ზემოქმედებით,  
როგორცაა აცეტილქოლინი და ჰისტამინი. სამიზნე უჯრედ-  
ში შესვლის შემდეგ, NO უერთდება და ააქტივებს ციგ-  
ოპლამპურ გუანილილიცილაზას. გულის კუნთის იშემიისა და  
ჰიპერტონული კრიზისის სამკურნალო რამოლენიშე ვაზოდიაგ-  
აციური საშუალება, როგორცაა ნიტროგლიცერინი და ნაგრო-  
უმის ნიტროპრუსიდი, მოქმედებენ NO-ს წარმოქმნის ან მისი  
“მიბაძვის” გზით. სხვა ებოლიდაგაციური საშუალებები კი  
იწვევენ სპეციფიკური ფოსფოდიესთერაზების ინჰიბირებას,  
რითაც ხელს უშლიან cGMP-ს მეტაბოლურ დაშლას. ერთ-  
ერთი ამგვარი მედიკამენტია სილდენაფილი, რომელიც ერექცი-  
ული დისფუნქციის სამკურნალოდ გამოიყენება (იხ. თავი 12).

### სასიგნალო მექანიზმებს შორის ურთ- იერთქმედება

კალციუმ-ფოსფორილირებისა და cAMP-ს სასიგნალო  
გზები ზოგიერთ უჯრედში ერთმანეთის საპირისპიროდ მო-  
ქმედებენ, ზოგ უჯრედში კი ერთმანეთის მოქმედებას აესებენ.  
მაგ, ვაზოპრესორული ნივთიერებები, რომლებიც იწვევენ სისხ-  
ლძარღვის გლუვი კუნთის შეკუმშვას, მოქმედებენ  $Ca^{2+}$ -ის,  $IP_3$ -  
განპირობებული მობილიზაციით, ხოლო ის აგენტები, რომლებიც  
აღუნებენ გლუვ კუნთს, ხშირად მოქმედებენ cAMP-ს კონ-  
ცენტრაციის გაზრდით. ამისაგან განსხვავებით, cAMP და ფოს-  
ფორილირების მქონე უჯრედები შეთანხმებულად  
ასტიმულირებენ ლეიქოლიან გლუკოზის გამონთავისუფლებას.

### ფოსფორილირება: ხშირი თემა

მეორადი მესხვებით განპირობებული თითქმის ყველა  
სასიგნალო მექანიზმი შექცევად ფოსფორილირებას იყენებს,  
რაც სიგნალის გადაცემაში ორ მთავარ ფუნქციას ემსახურე-  
ბა: სიგნალის გაძლიერებასა და მოქნილ რეგულაციას.

სიგნალის გაძლიერებისას სერინის, თრეონინის, ან

თიროზინის ნაშის ფოსფორილურ ჯგუფთან შეკავშირე-  
ბა (GTP-სა და G ცილის შეკავშირების მსგავსად) იწვევს ამ  
გზის აქტივაციის აღდგენას მოლეკულურ მეხსიერებაში, რაც  
ძლიერ ზრდის საწვის სიგნალს; დეფოსფორილირება შლის  
მეხსიერებას, რასაც უფრო მეტი დრო საჭიროებს, ვიდრე  
ალოსტერული ლიგანდის დისოციაციას.

მოქნილი რეგულირებისას კი მეორადი მესხვებით  
რეგულირებადი პროტეინკინაზების განსხვავებული სუბსტრატ-  
სპეციფიკურობა ხელს უწყობს ცალკე-ცალკე რეგულირებაში  
სასიგნალო გზების განსხვავების წარმოქმნას. ამგვარად,  
უჯრედთა განსხვავებულ ტიპებში cAMP,  $Ca^{2+}$ , და სხვა მეო-  
რადი მესხვებების საკმაოდ განსხვავებული ეფექტების განხ-  
ორციელება დამოკიდებულია კონკრეტული კინაზების, ან მათი  
სუბსტრატების არსებობა/არარსებობაზე. პროტეინკინაზას ინ-  
ჰიბიტორები საკმაოდ ძლიერი სამკურნალო საშუალებებია,  
განსაკუთრებით სიმსივნური დაავადებების დროს. ზემოთ განხ-  
ილული გრანსემბრანული ანტიბიოტიკები, რომელიც უწინააღმდე-  
გება სიგნალის გადაცემას ზრდის უაქტივო რეცეპტორზე.  
იგი სარძევე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალოდ გამოიყენება.  
ამ ზოგადი მიდგომის კიდევ ერთი მაგალითია მცირე ზომის  
მოლეკულა იმაგინიბი. იგი კი ციგოპლამპური თიროზინკინ-  
აზა Abl-ის ინჰიბიტორია, რომლის გააქტივებაც ზრდის უაქ-  
ტივო სასიგნალო გზით ხორციელდება. ქრონიკული ლეი-  
ოგენური ლეიკემიის დროს ჰემოპოეტურ უჯრედებში ადგილი  
აქვს Bcr/Abl შერწყმული ცილის ქრომოსომული გრანს-  
ლოკაციით განპირობებულ წარმოქმნას, ამიტომ იმაგინიბი ამ  
დაავადების ძლიერ ეფექტური სამკურნალო საშუალებაა.

## რესპეპტორთა კლასები და ნაგალთა განვითარება

წამლის სპეციფიკური რეცეპტორის კონცეფცია ჩვეუ-  
ლებრივ, წამლებისა და სტრუქტურულად მათი მსგავსი ნივ-  
თიერებების სტრუქტურა – აქტივობის ურთიერთდამოკიდე-  
ბულების შესწავლას ეყრდნობა. სტრუქტურულად მსგავსი  
ნივთიერებები იმეორებენ ან ეწინააღმდეგებიან წამლების  
ეფექტებს. ამრიგად, თუ რამოლენიშე აგონისტს ორი განსხ-  
ვავებული ეფექტის გამოშვებუ ვრისიანი ძალა ახასიათებთ,  
საგვარაუდოდ, ეს ორი ეფექტი ერთიდაიგივე რეცეპტორთან  
ან მათი იდენტურ მოლეკულებთან არიან დაკავშირებული.  
გარდა ამისა, თუ ორივე ეფექტის განხორციელებაში იდენ-  
ტური რეცეპტორებია ჩართული, მაშინ კონკურენტული ანტაგ-  
ონისტის ერთიდაიგივე  $K_i$  ორივე რეაქციის გაბათილებას  
გამოიწვევს; მეორე კონკურენტული ანტაგონისტი კი მისთვის  
დამახასიათებელი  $K_i$ -ის პირობებში შეძლებს ორივე რეაქციის  
ინჰიბირებას. ამრიგად, აგონისტი და ანტაგონისტი სტრუქ-  
ტურასა და აქტივობას შორის დამოკიდებულებას შესწავლა  
ფარმაკოლოგიური რეაქციებში ჩართული რეცეპტორების  
სახეობების დადგენის საშუალებას იძლევა.

ექსპერიმენტულად, წამლების თერაპიული ფარმა-  
კოლოგიური ეფექტებზე სხვადასხვა რეცეპტორების პასუხისმგე-  
ბლობის დასადგენად იგივე პროცედურა გამოიყენება. ასეთ  
შემთხვევაში ორი სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური პასუხის გა-  
მოსავლენად აგონისტის განსხვავებული დოზა საჭირო,  
რეაქციის ინჰიბირებისთვის კი კონკურენტული ანტაგონისტ-  
ის განსხვავებული  $K_i$ .

ეკოლოგიამ წარმოშვა მრავალი სხვადასხვა რეცეპტორი,  
რომელიც ფუნქციას ინდივიდუალურ ქიმიურ სიგნალზე საპა-



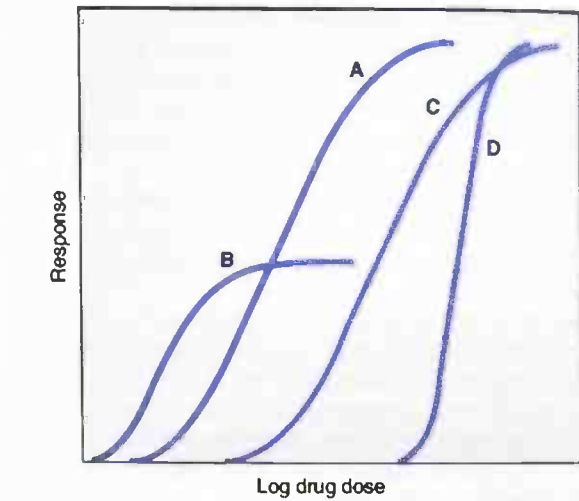
სუბო რეაქციების უზრუნველყოფა. ბოგეური შემთხვევაში ერთი და იგივე ქიმიური ნაერთი მოქმედებს სტრუქტურულად სრულიად განსხვავებულ რეცეპტორთა ჯგუფებზე. მაგ. აცეტილქოლინი. პოსტგანგლიურ ნეირონებში პოსტსინაფსური სწრაფი მოქმედების პოტენციალის (EPSP) აღსაძვრელად იყენებს ლიგანდ-დამოკიდებულ იონურ არხებს (ნიკოტინურ AChR-ებს). აცეტილქოლინი ასტიმულირებს აგრეთვე G-ცალასთან 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, რომელიც განსაზღვრავს მისი იფუნქციონირების სხვადასხვა G ცილის გააქტივებას, რაც გემთი იყო აღწერილი (იხ. ასევე ცხრილი 2-1). ერთიდაიგივე ენდოგენური ლიგანდის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების მრავლობითი კლასისა და ქვეკლასის არსებობა ახალი წამლების შექმნისა და განვითარებისათვის მნიშვნელოვანი ხელისშემწეობი პირობაა. მაგ. ბეგა-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტი პროპრანოლოლი ანელებს სიმპათიკური ნერვული სისტემის აგზნებით განპირობებულ გულის შეკუმშვის სისხირის გაზრდას, აღფა აღრენორეცეპტორებით 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 მოქმედი განსხვავებული დამხმარე ცილა, რაც ცვლის წამლი-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 ზეგავლენის გამო იგი ასტიმულირებს ენდომეტრიუმის უჯრედების პროლიფერაციას.

ახალი წამლების შექმნისა და განვითარებაში ჯერ-ჯერობით არ არიან ჩართულნი ის ნივთიერებები, რომლებიც მოქმედებენ უჯრედგარე ქიმიური სიგნალების რეცეპტორებზე. ამაყამაღ, ფარმაკეტიკი-ქიმიკოსების წინ დგას ამოცანა: შეუძლიათ თუ არა სელექციური მოქმედების წამლის სამისნის 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 მქორადი მსქენჯერების დეგრადაციაში მონაწილე ფერმენტებზე.

**კავშირი წამლის ღოგასა და კლინიკურ პასუხს შორის**

წვეს მერ განხილულ იქნა რეცეპტორები, როგორც მოლეკულები და ნაზენები იქნა თუ იდეალურ სისტემაში როგორ განსაზღვრავენ ისინი რაოდენობრივ კავშირის წამლის ღომა-კონცენტრაციასა და ფარმაკოლოგიურ პასუხს შორის. პრაქტიკულ საქმიანობაში კი ექიმის წინაშე დგება ამოცანა – არსებული მრავალრიცხოვანი მელაკამენტებიდან



სურათი 2-15.

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

ამოირჩიას ერთ-ერთი და შეიმუშავოს ღობირების ისეთი რეჟიმი, რომ წამლისაგან მიიღოს მაქსიმალური ეფექტურობა გოქსიკურობის მინიმალური რისკით. რაციონალური თერაპიული გადაწყვეტილებების მისაღებად ექიმს უნდა ესმოდეს, თუ რა გავლენას ახდენს წამალი – რეცეპტორის ურთიერთქმედება ღომა – პასუხის დამოკიდებულებაზე, აგრეთვე მან უნდა იცოდეს ფარმაკოლოგიური პასუხის ბუნება, მისი მრავალფეროვნების გამოწვევი მიზეზები და წამლის სელექციურობის კლინიკური გამოსავალი.

**ღომა და პასუხი**

**ღომა-პასუხის ხარისხობრივი კავშირი**

წამლების შორის არსევის განსაზღვრებად და მისი შეხაბამისი ღომის განსაზღვრისათვის ექიმმა უნდა იცოდეს წამლის ფარმაკოლოგიური ძალა და მაქსიმალური ეფექტურობა (სასურველ თერაპიულ ეფექტთან მიმართებაში). ეს ორი მნიშვნელოვანი გერმინი ხშირად აბნევენ როგორც სეულენტებს, ისე კლინიციელებს. მათი ახსნა შესაძლებელია სურათზე 2-15 გამოსახული მრუდის მიხედვით, რომელზეც ასახულია ერთიდაიგივე თერაპიული ეფექტის, მაგრამ განსხვავებული ეფექტურობის და სიძლიერის მქონე, ოთხი სხვადასხვა პრეპარატის ღომა – პასუხის ხარისხობრივი ურთიერთდამოკიდებულება.

1) ძალა – 2-15A სურათზე წარმოდგენილი ღომა-ეფექტის მრუდის ღომის ღერზე განლაგების მიხედვით A და B წამლები, C და D-სთან შედარებით, უფრო ძლიერნი არიან. ძალა ნიშნავს წამლის იმ კონცენტრაციას (EC<sub>50</sub>) ან ღომას (ED<sub>50</sub>), რომელიც საჭიროა მისი მაქსიმალური ეფექტის 50%-ის გამოსავლენად. ამრიგად, სურათი 2-15-ის მიხედვით, A წამლის ფარმაკოლოგიური ძალა, ნაწილობრივ აგონისტ B-სთან შედარებით ნაკლებიარადგან A-ს EC<sub>50</sub> B-ს EC<sub>50</sub>-სთან შედარებით, უფრო მაღალია. წამლის ძალა ნაწილობრივ დამოკიდებულია რეცეპტორისაგან აფინურობაზე (K<sub>d</sub>), ნაწილობრივ კი წამალი-რეცეპტორის ურთიერთქმედებისა და

ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის დაწვევების ეფექტურობაზე აღსანიშნავია, რომ A წამლის ზოგიერთი ღირებულება B წამლის ეფექტურობაზე მაღალ ღირებულებას აქვს, რადგან უფრო მაღალ ეფექტს მიუხედავად იმ ფაქტისა, რომ ამ ოთხ წამალს შორის B წამალი ფარმაკოლოგიურად ეფექტურად აღიქვამილია. ამის საფუძველი კი ის არის, რომ A წამლის მაქსიმალური ეფექტურობა უფრო მაღალია, რაც ქვევით იქნება აღწერილი.

წამლის კლინიკური გამოყენებისათვის აუცილებელია წამლის ძალისა და მის ეფექტურობას შორის განსხვავების ცოდნა. წამლის კლინიკური ეფექტურობა არ არის დამოკიდებული მის ძალაზე (EC<sub>50</sub>). ის დამოკიდებულია წამლის მაქსიმალურ ეფექტურობაზე (იხ. ქვევით) და სახურველ რეცეპტორთან მიმდებარე უნარზე. ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ დამოკიდებულია წამლის ორგანიზმში შექცევის გზაზე, აბსორბირებაზე, განაწილებაზე და მის კლირენსზე სისხლიდან ან მოქმედების ადგილიდან. გადამწვევების მიღებისას, თუ ორი წამლიდან რომელი უნდა იქნას დანიშნული კონკრეტული პაციენტისათვის, ექიმმა უნდა გაითვალისწინოს ამ წამლების შედარებითი ეფექტურობა და არა მათი შედარებითი ძალა. არსებული წამლის ღირებულება კი დამოკიდებულია ფარმაკოლოგიურ ძალაზე.

თერაპიული გამოყენებისას წამლის ძალა ღირებულების თვალსაზრისით უფრო მაღალია, რადგან უფრო მაღალია მისი ეფექტურობა (მაგ. სედაციისათვის - 50 მგ, გულის რითმის გაზრდისათვის 25 დარტყმით წუთში - სკე/კმ/წთ). ერთი წამლის მეთოდით შესაძლებელია მათი ექვივალენტურად ეფექტური ღირებულების (0.2, 10, ა.შ.) თანაფარდობა გამოიყენება, რასაც შედარებითი ძალა, ანუ შედარებითი პოტენცია ეწოდება.

2) მაქსიმალური ეფექტურობა - ეს პარამეტრი ახასიათებს წამლისა და პასუხს შორის ურთიერთკავშირის ლიმიტს პასუხის დერტზე. სურათზე 2-15 წარმოდგენილი A, C და D წამლების თანაბარი მაქსიმალური ეფექტურობა აქვთ და მათი მათი ძალის განსხვავება მაქსიმალური ეფექტურობა B წამლის სფერულ მანევრებულთან შედარებით გაიყვანა მაღალია. ძლიერი საპასუხო რეაქციის აუცილებლობის შემთხვევაში, კლინიკური გადაწყვეტილებების მიღებისას ცხადია გადამწყვეტი კრიტერიუმია წამლის მაქსიმალური ეფექტურობა (ზოგჯერ ეს მანევრებელი მარტივად მოიხსენიება - ეფექტურობა). ის შეიძლება დამოკიდებული იყოს წამლის რეცეპტორთან ურთიერთქმედების გზაზე (როგორც ნაწილობრივ ავინისტიკის შემთხვევაში, რაც განხილული იყო ზემოთ),\* ან პროცესში მონაწილე რეცეპტორ-ეფექტორის სისტემის მახასიათებლებზე.

ამგვარად, სურათის ერთი გარკვეულ ნაწილზე მოქმედი მარტინები იწვევენ სითხისა და ულქეროლიტების გავრცელებით მეტი რაოდენობის ექსკრეციას, ვიდრე ნებისმიერ სხვა ადგილას მოქმედი მარტინები. გარდა ამისა, წამალს შესაძლებელია ახასიათებდეს მაღალი თერაპიული ეფექტურობა (მაგ.

გულის კუმულირების მომატების), მაგრამ გოქსიკური ეფექტურობისა (მაგ. გულის ფარტული არითმიის) მიღრეკილება ზღუდავდეს მის საბოლოო თერაპიული მიზნის მისაღწევ პრაქტიკულ ეფექტურობას.

**ღირებულების მრუდების შორის**

სურათზე 2-15 ახასიათებს A, B, და C წამლების ეფექტის მრუდები ერთმანეთს უახლოვებიან მაქსიმალური-მეტი ურთიერთდამოკიდებულებას (გარდაქმნილს ლოგარითმულ გრაფიკად). თუმცა ყველა კლინიკურ პასუხზე ეს არ ეყრდნობა. ღირებულების ძალზე ციფრით მრუდს (მაგ. მრუდი D) შეიძლება პოსტლეს მნიშვნელოვანი კლინიკური გამოსავალი, თუ მრუდის ზედა მონაკვეთი რეაქციის არასახურველ განხრდობებზე გამოხატავს (მაგ. სედაციური-საძილე საშუალებით განპირობებული კომა). პაციენტებში ღირებულების ციფრით მრუდები გამოწვეულია წამლის რაოდენობაზე სხვადასხვა მანევრების ერთობლიობით (მაგ. სისხლის არტერიული წნევის დამოქვეითებული ეფექტი, რომელიც განპირობებული თავის გინზე, გულზე და პერიფერულ სისხლძარღვებზე მოქმედებით).

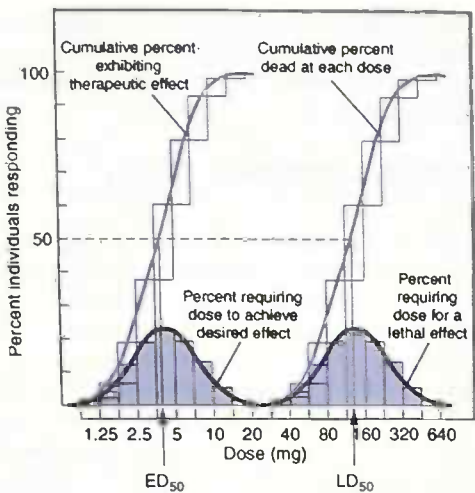
**ღირებულების რაოდენობრივი მრუდები**

კლინიკური გადაწყვეტილებების მიღების დროს მეტი აღწერილ ღირებულების ხარისხობრივ მრუდს გარკვეული შემტყულება აქვთ. მაგ. ასეთი მრუდის აგება შეუძლებელია ფარმაკოლოგიური პასუხის რაოდენობრივი (ან-ან) შეფასებისათვის, მაგ. კრუნჩხვის, არითმიის ან სიკვდილის პრევენცია. უფრო მეტი, განსაზღვრის სიმტყულების მიუხედავად, ერთი პაციენტის ღირებულების რაოდენობრივი ურთიერთდამოკიდებულების კლინიკური ღირებულება შესაძლებელია არ იყოს მისაღები მთლიან პაციენტთან მიმართებაში, რაც დაავადების სიმძიმისა და წამლის მიმართ პაციენტის მგრძობილობის ინდივიდუალური ვარიაციურობით არის განპირობებული.

ზოგიერთი ამ ხანისათვის თავიდან აცილება შესაძლებელია გარკვეული სიდიდის ეფექტის გამოხატულებად საჭირო ღირებულების წინასწარი განსაზღვრით პაციენტების ან ექსპერიმენტული ცხოველების

დღი ჯგუფისათვის. შემდეგ კი ექსპერიმენტში მონაწილე ინდივიდებში შორის ეფექტის განაწილების კუმულაციური სისმირის მონაცემებისა და წამლის ღირებულების ლოგარითმის ურთიერთდამოკიდებულების გრაფიკული გამოხატვის (სურათი 2-16). კონკრეტული „რაოდენობრივი“ ეფექტი შეიძლება შეირჩეს სხვადასხვა ნიშნით: კლინიკური მნიშვნელობით (მაგ. თავის ტკივილის მოხსნა). ექსპერიმენტში მონაწილე სუბიექტის უსაფრთხოების თვალსაზრისით (მაგ. გულის სტამულაგორების დაბალი ღირებულებით გამოიყენება, გულისცემის სისმირის გაზრდის აღწევს -1 წუთში 20 დარტყმით). ან ჩვეული რაოდენობრივი შემთხვევათობის განსაზღვრისათვის (მაგ. ექსპერიმენტული ცხოველის სიკვდილი). წამალი უმრავლესობისათვის, ინდივიდებში „რაოდენობრივი“ ეფექტის განსაზღვრულ საჭირო ღირებულებით უფრო მაღალია არის განაწილებული, რაც იმის ნიშნავს, რომ წამლებზე საპასუხო რეაქციების განაწილების სისმირისა და ღირებულების ლოგარითმის გრაფიკული გამოხატვის შედეგად გულის ნორმალური ვარიაციული მრუდი მიიღება (ფურად ნაწილი, სურათი 2-16). საპასუხო რეაქციების შეფასებით ვიღებთ ეფექტის განაწილების კუმულაციურ სისმირეს, რაც ღირებულების რაოდენობრივი მრუდს (ან ღირებულების-პროცენტ-

\*აღსანიშნავია, რომ გერმანის „მაქსიმალური ეფექტურობა“ სხედსხვა მნიშვნელობა აქვს. იმისდა მხედს თუ რა კონკრეტული არის გამოყენებული - თერაპიული თუ წამლისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედების უფრო სპეციალიზებული კონკრეტული (რაც ამ თავში იყო განხილული). იდეალურად *in vitro* სისტემაში ეფექტურობა აღნიშნავს ერთიანი-აქტივობის რეცეპტორზე მოქმედი სრული და ნაწილობრივი ავინისტიკის შედარებით მაქსიმალურ ეფექტურობას. თერაპიაში კი გერმანის ეფექტურობა აღნიშნავს ეფექტის გავრცელებას და ხარისხის სტატუსს პაციენტში. ამრიგად, თერაპიულ ეფექტურობაზე შეხედს ვაქცინის მთავრის წამალი-რეცეპტორის ურთიერთქმედების მახასიათებლებს, მაგრამ თუ ახვე დამოკიდებულია სხვა ფაქტორებზე, რაც აღნიშნულია გეგმის.



სურათი 2-16.

დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი მრუდები. მუქი მართიკუთხედები (და მათი თანხლები შავი მრუდები) აღნიშნულია წამლის სპეციფიკური ეფექტის მისაღებად საჭირო დოზის განაწილების სისწორეს, რაც გამოხატავს იმ ცხოველით რაოდენობას პროცენტებში, რომლებიც ეფექტის გამოსავლენად საჭიროებენ წამლის გარკვეულ დოზას. ღია მართკუთხედებით (და შესაბამისი ფერადი მრუდები) ნაჩვენებია წამალზე საპასუხო რეაქციის განაწილების კუპულაციური სისწორის ლოგარიტიზმი.

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

დოზა-ეფექტის რაოდენობრივი 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 მანუვრები დიდ დახმარებას უწევს როგორც კლინიციკებს, ისე ექსპერიმენტატორებს წამლების ძალის შედარებაში: ამრიგად, თუ ორი წამალი იძლევა ერთიანი ეფექტიანი რაოდენობრივი 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 სისწორესთან, შესაძლებელი ხდება წამლის მოქმედების სელექტიურობის მეტად ღირებული ინდექსის მიღება (მაგ., თოპილიდის შემთხვევაში სველის დამორგუნეული ეფექტის შედარება სედაციაციასთან).

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

ბის გამომწვევ ღობასთან. 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. წამალითა კვლევები და კლინიკური გამოცდილება სშირად აულებს ეფექტური დოზების და გოქსიკური დოზების დიაპაზონს. გოქსიკურობის კლინიკურად მისაღები რისკი ღამოკიდებულია იმ დაავადების კრიტიკულობასა და ხირთულზე, რომლის სამკურნალოდაც გამოიყენება წამალი. მაგ., პაციენტთა დიდ ნაწილში თავის გკივილის დასაუქნებელი დოზა სერიოზული გოქსიკურობის გამომწვევი დოზაზე გაცილებით დაბალი იქნება, იმ შემთხვევაში კი, როდესაც წამლის გოქსიკურობა პაციენტთა მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილში ელინდება. თუმცა, სასიკვდილო დაავადების (როგორცია პოჯკისის ლიმფომა) 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 ავამბებენ, მიუხედავად იმისა, რომ ორივე მათგანს აქვს სიგმიოდური ფორმა სემილოგარითიმულ გრაფიკზე (შეადარეთ სურათები 2-15 და 2-16). რაციონალური თერაპიული ვადაწვევებილების 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**

ერთიანი ეფექტი წამალმა სხვადასხვა ადამიანში შესაძლოა განსხვავებული საპასუხო რეაქცია გამოიწვიოს; უფრო მეტიც, მკურნალობის სხვადასხვა პერიოდში ერთი და იმავე ადამიანში ერთსა და იმავე წამალზე შესაძლოა განსხვავებული რეაქცია უპასუხოს. ხანდახან, ადამიანებს წამლის მიმართ უვლიანობა უჩვეულო, ანუ იდიოსინკრატული რეაქცია ერთ-ერთი იშვიათი რეაქცია, რომელიც პაციენტთა მხოლოდ ძალზე მცირე ნაწილში ელინდება. იდიოსინკრატული რეაქცია ჩვეულებრივ გამოწვეულია წამლის მეტაბოლიზმის გენეტიკური განსხვავებით, ან იმუნოლოგიური მექანიზმებით (მათ შორის ალერგიული რეაქციების ჩათვლით).

ზოგადად, წამალზე რეაქციის ხარისხობრივი განსხვავებები სშირად და კლინიკურად მნიშვნელოვანია. წამლის მიმართ პაციენტი შესაძლოა იყოს ჰიპო- ან ჰიპერრეაქტიული, რაც იმაში გამოიხატება, რომ ამ პაციენტებში, უმრავლეს შემთხვევებთან შედარებით, წამლის კონკრეტული დოზის ეფექტი შემცირებულია ან მომატებული (*შენიშვნა*: გერმინი ჰიპერმგრძობლობა ნიშნავს წამლის ალერგიულ ან სხვა სახის იმუნოლოგიურ რეაქციას.) ზოგიერთი წამლის კონკრეტულ დოზაზე რეაქციის ინტენსიუობა შესაძლოა შემცირდეს მკურნალობის კურსის პერიოდში; ასეთ დროს საპასუხო რეაქცია ჩვეულებრივ წამლის ხანგრძლივად მიღების შედეგად მცირდება და წამლის ეფექტის მიმართ შედარებითი გოლერანტობის მდგომარეობით ელინდება. წამლის მიღების შემდეგ ორგანიზმის რეაქციის უნარიანობის სწრაფ დაქვეითება გაცივდაქცია ეწოდება.

წამლის პირველი დოზის შეყვანამდე კი ექიმმა უნდა ვაითვალისწინოს ეფექტის დასადგენი, რომლებიც დახმარება მას მისალოდნელი საპასუხო რეაქციების და მათი სიმძი-

მის ხარისხის წინასწარ განსაზღვრაში. ესენია წამლისაითვის 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 რეცეპტორთან შექმნილი კონსენსირების ცვლილებები**

სხვადასხვა პაციენტში წამლის აბსორბციის სიქარე, ორგანიზმში განაწილება, ან წამლისაგან სისხლის გაწმენდის სიქარე განსხვავებულია (იხ. თავი 3). ამგვარი ფარმაკოკინეტიკური განსხვავებები გაელენას ახლენს რეცეპტორებთან შექმნილ წამლის კონსენსირაცზე, რაც კლინიკურ რეაქციებზე აისახება. ზოგიერთი ცვლილების წინასწარ განსაზღვრა შესაძლებელი პაციენტის ასაკის, წონის, სქესის, დაავადების სტადიის, ლიქიდისა და ოთრკმლის ფუნქციის, აგრეთვე იმ სპეციფიკური გენეტიკური თავისებურებების გათვალისწინებით, რომლებიც წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების (იხ. თავი 3 და 4) ფუნქციურად განსხვავებული მემკვიდრეობით ხასიათდება.

წამლის რეცეპტორებზე მიღწევაზე კიდევ ერთი მექანიზმი ახლენს გაელენას – ციგოპლამმიდან წამლის აქტიური გრანსპორტი. პროცესი ხორციელდება მემბრანული გრანსპორტერების ოჯახით, რომლებიც ეწევიან “მრავალი წამლის მიმართ” რემისტიკული (MDR- MultDrug Resistance) გენებით არიან კოდირებული. მაგ., სიმსინეების საწინააღმდეგო სამუალებების მიმართ სიმსინეური უჯრედების რემისტიკურობის ძირითადი მექანიზმად MDR გენით კოდირებული გრანსპორტერის ექსპრესიის გაძლიერება გველინება.

**რეცეპტორის ენდოგენური ლიგანდის კონსენსირების ვარიანტურობა**

ეს მექანიზმი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტებით განპირობებული რეაქციების ვარიანტურობაში. ამრიგად, პროპრანოლოლი, ბეგა-ადრენორეცეპტორის ანტაგონისტი, ენდოგენური კატექოლამინების მომაგების შემთხვევაში, შესაძლებელი ამცირებს გულისცემის სიხშირეს (ფეოქრომოლიციტომის დროს), მაგრამ მოსვენებულ მდგომარეობაში კარგად ნავარჯიშები მარათონელის გულისცემის სიხშირეზე გაელენას არ ახლენს. ნაწილობრივ ავონისტებს უფრო მეტად განსხვავებული რეაქციები ახასიათებთ: ანგიოტენზინ II-ის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების სუსტი ნაწილობრივი ავონისტი ხარაღამისი აქციეთებს არგეროულ წნევაზე იმ პაციენტებში, რომელთა პიპრტენზიაზე ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნის მომაგებასთან არის დაკავშირებული, ანგიოტენზინის პროდუქციის შემცირების ფონზე კი იგი იწვევს სისხლის არგეროული წნევის ვაბრდას.

**რეცეპტორთა რაოლენობის ან ფუნქციის ცვლილებები**

წამლებით განპირობებული რეაქციების ვარიანტურობა, რომელთა საფუძველსაც რეცეპტორების რაოლენობრივი ცვლილებები (ვაბრდა ან შემცირება), ან რეცეპტორთა დასტაურ ეფექტორულ მექანიზმებთან შეწყვილების დარღვევა წარმოადგენს, ექსპერიმენტული კვლევებით არის დასაბუთებული. ზოგიერთი შემთხვევაში, რეცეპტორთა რაოლენობრივი ცვლილების მიზეზად სხვა პირობები ვკვლსინება: მაგ., ფარისებრი ჯირკვლის პირობის ვირთაგების გულის კუნთში ზრდის რაოლორე ბეგა რეცეპტორების რაოლენობას ( “ა-რეგულაცია”).

ასევე გულის მგრძობიარეობას კატექოლამინების მიმართ, სავარაუდოდ, პაციენტებში თირეოტიკოქსიკოზის ფონზე განვითარებულ გაქიქარდაც მსგავსი მექანიზმით არის განპირობებული, რაც საფუძველად უღევს ამ დაავადების სიმპტომური მკურნალობისათვის ბეგა-ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტი, პროპრანოლოლის, გამოყენებას.

სხვა შემთხვევებში ლიგანდი-ავონისტი თვითონ ამცირებს მის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების რაოლენობას (მაგ., “დაუნ-რეგულაცია”), ან შეწყვილების ეფექტურობას (მაგ., “დე-სენსიტიზაცია”). ეს მექანიზმები (განხილული ზემოთ, ქვეთავში: სახიფათო მექანიზმები და წამალთა მოქმედება) განპირობებენ კლინიკურად მნიშვნელოვან ორ ფენომენს: 1. ზოგიერთი წამლის ეფექტის მიმართ გაქიქოლაქსიის 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 იუ ქსოვილში ანტაგონისტმა შესაძლოა ვაბარლოს რეცეპტორთა რიცხვი, რადგან ის ხელს უშლის ენდოგენური ავონისტებით განპირობებულ “დაუნ-რეგულაციას.” ანტაგონისტის მიღების შედეგად, რეცეპტორთა რაოლენობის ვაბრდის გამო, ავონისტი, ფიზიოლოგიურ კონსენსირაციაშიც კი, ვაღაბრებულ საპასუხო რეაქციას იწვევს. წამლის მიღების სწრაფი შეწყვეტით განპირობებული პოტენციურად დამღეპეული სიმპტომები შესაძლოა ავონისტი გამოყენების შემთხვევაშიც განვითარდეს. რეცეპტორთა წამალდამოკიდებული “დაუნ-რეგულაციის” დროს რეცეპტორთა რაოლენობა იმდენად შემცირებულია, რომ ენდოგენური ავონისტი ადარ შესწევს მათი ეფექტური სტიმულაციის უნარი. მაგ., კლონიდინის (ალფა-ადრენორეცეპტორზე ავონისტურად მოქმედი ანტიპიპრტენზიული სამუალება) მიღების შეწყვეტამ შესაძლოა გამოიწვიოს პიპრტოტული კრიზისი, სავარაუდოდ ალფა-ადრენორეცეპტორების “დაუნ-რეგულაციის” გამო (იხ. თავი 11).

გენეტიკური ფაქტორებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სპეციფიკური რეცეპტორების რაოლენობრივ ან ფუნქციურ ცვლილებებში. მაგ., ალფა-ადრენორეცეპტორის სპეციფიკური გენეტიკური ვარიანტის ალფა-ადრენორეცეპტორის სპეციფიკური ვარიანტთან დამეკვიდრებისას იბრდება გულის უკმარისობის განვითარების რისკი, რისი შემცირებაც შესაძლებელია ანტაგონისტების ადრეული გამოყენებით. სწრაფად განვითარებულად დარგის, ფარმაკოკინეტიკის, ერთ-ერთი ნაწილი ამგვარი გენეტიკური ფაქტორების გამოვლენას ემსახურება, რაც დაავადებათა კლინიკური დიაგნოსტიკის გაუმჯობესების საწინდარია და მომავალში დიდ დასმარებას გაუწევს ექიმებს ინდივიდუალური პაციენტის რაციონალური ფარმაკოთერაპიის საქმეში.

ზრდის ფაქტორის მაღალი სიგნალირებით განპირობებული სიმსინეების მკურნალობა წამლის საპასუხო რეაქციაზე გუნეტიკური ზეგავლენის კიდევ ერთი საინტერესო მაგალითია. ფილტვის ზოგიერთი კიბოს დროს, ეპიდემოლური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის თირომისკინაზური უბნის სომატური მუტაცია იწვევს კინაზების ინჰიბიტორის, გეფიტინის, მიმართ მგრძობიარეობას მომაგებას, რის გამოც პრეპარატის სიმსინეის საწინააღმდეგო ეფექტი იბრდება. სომატური მუტაცია დამახასიათებელია სიმსინეისათვის და არა მასპინძელი ორგანიზმისათვის, ამიტომ იმ პაციენტებში, რომელთა სიმსინეისაც ამგვარი სომატური მუტაცია ახასიათებთ, წამლის თერაპიული ინტენსიის მნიშვნელოვან ზრდას აქვს ადვილი.

**ნაშაბლა პასუხის რეცეპტორდამოუკიდებელი კომპონენტების ცვლილებები**

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



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

მკურნალობის დაწყებამდე ექიმმა უნდა დაამუშავოს კლინიკურ რეაქციის შემზღვევითი პაციენტის მიერ ფაქტორები – ასაკი, ჯანმრთელობის 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 ვწინააღმდეგობრივად. მაგ. ვამოლიდატორების ანტიპროტრომული ეფექტების მიმართ გოლურანგონის მიზეზია სიმპათიკური ნერვული სისტემის ტონუსის კომპენსატორული გამზრდა 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. რაგომ ხდება ასე? ნაკლებად წარმოსადგენია, რომ ნებისმიერი სახის მედიკამენტის მოლეკულა მხოლოდ ერთი გიპის რეცეპტორის მოლეკულას უკავშირდება, თუნდაც იმიტომ, რომ თითოეულ პაციენტში პოტენციურ რეცეპტორთა რაოდენობა ახტრონომიულად მდებარეობს. ერთი სახის რეცეპტორების მიერ კონტროლირებული ბიოქიმიური პროცესები მრავალი გიპის უჯრედში ხორციელდება და მაშინაც კი, როდესაც წამლის ქიმიური სტრუქტურა საშუალებას აძლევს მას შეუკავშირდეს რეცეპტორის მხოლოდ ერთ გიპს, ამგვარი შეწყვეტილება მრავალ ბიოქიმიურ ფუნქციაზე იმოქმედებს, რის შედეგადაც პაციენტი და ვეიში წამლის ერთზე მეტ ეფექტს მიიღებს. შესაბამისად, წამლების მოქმედება მხოლოდ და მხოლოდ *სელექციურია*, და არა სპეციფიკური, რადგან წამლები მჭიდროდ რეცეპტორთა მხოლოდ ერთ (ან შეზღუდული რაოდენობის) გიპს უკავშირდებიან, ეს რეცეპტორები კი ცალკეულ პროცესებს აკონტროლებენ, რაც წამლების ეფექტურობის მრავალფეროვნებას განაპირობებს.

კლინიკურ მედიცინაში წამლების ფართოდ გამოყენება მხოლოდ მათი სელექციურობის დამახტურებაა. წამლის სელექციურობა ისაზღვრება სხვადასხვა რეცეპტორთან მისი შემაკავშირებელი აფინურობების მიხედვით, ან წამლის სხვადასხვა ეფექტის ED<sub>50</sub>-ის შედარებით *in vivo* გზით. ჩვეულებრივ, წამლების განვითარებასა და კლინიკურ მედიცინაში "სელექციურობის" ქვეშ გულისხმობენ ეფექტების ორ კატეგორიად დაყოფას: სასარგებლო, ანუ თერაპიულ და გოქსიკურ ეფექტებად. ფარმაცეპტული 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.

გი – რომლის ქვეშაც წამლის უმნიშვნელო ეფექტს ან მისი ძირითადი მოქმედებისაგან განსხვავებული გზით განხორციელებულ ეფექტს გულისხმობენ, რაც ხშირად მცდარია.

### ერთი და იმავე რეცეპტორ-ეფექტორული მექანიზმით განხორციელებული სასარგებლო და ტოქსიკური ეფექტები

კლინიკურ პრაქტიკაში გამოვლენილი წამალია გოქსიკურობის უმეტესი ნაწილი მედიკამენტების თერაპიული მოქმედების პირდაპირ გავრცელებას წარმოადგენს. ზოგიერთ შემთხვევაში (მაგ., ანტიკოაგულაციური მკურნალობით გამოწვეული სისხლდენა; ინსულინი განხორციელებული პიპოგლიკემიური კომა) გოქსიკურობის თავიდან აცილება შესაძლებელია ეფექტის მონიტორირების საფუძველზე წამლის დოზის გონივრული მართვით, (სისხლის შედელების უწყვეტის ან სისხლში გლუკოზის დონის კონტროლი) ან დამხმარე ღონისძიებების გამოყენებით (ქსოვილოგანი სისხლდენის გამომწვევი გრავმის თავიდან აცილება; ნახშირწყლების მიღების რეგულირება); წამლის გამოყენებისათვის შეაფიო ჩვენების არარსებობის ან სხვა მკურნალობის ხელმისაწვდომის შემთხვევაში, გოქსიკურობის თავიდან აცილების მიზნით მიზანშეწონილია 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, პიპერტინის მკურნალობის რეჟიმში მეორე ანტიპროტრომული საშუალების ჩართვა პირველი წამლის დოზისა და გოქსიკურობის შემცირების საშუალებას იძლევა (იხ. თავი 11).

### ილენტორი, მებრამ სხვადასხვა ქსოვილში ან სხვადასხვა ეფექტორულ გზაში ლოკალიზებული რეცეპტორებით განხორციელებული სასარგებლო და ტოქსიკური ეფექტები

ერთიდაიგივე გიპის, მაგრამ სხვადასხვა ქსოვილში ლოკალიზებულ რეცეპტორებზე ზეგავლენის შედეგად ბევრი წამალი იწვევს როგორც სასურველ, ისე არასასურველ ეფექტებს. მაგ., სათითურას ვლიკობილები, რომლებიც უჯრედულ მემბრანებში Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზას აინჰიბირებენ; მეიოტრეფსაგა, 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 სამკურნალოდ გლუკოკორტიკოიდებთან ერთად სხვა იმუნოსუპრესორული საშუალებების დამატებითი გამოყენება); 3. ორგანიზმის სხვადასხვა ნაწილში ლოკალიზებულ რეცეპტორებთან შექმნილი კონსტრუქციის მანიპულირება წამლის სელექციური მოქმედების გაზრდის მიზნით (მაგ., ასთმის სამკურნალოდ გლუკოკორტიკოიდების ინჰალაციური გზით დანიშნა).

**სხვადასხვა ტიპის რეცეპტორებით ბანპიროგუ-  
ბული სხარატებლო და ტოქსიკური ეფექტები**

ამ თავში განხილული იყო ახალი, რეცეპტორთა მძარო უურო მეგად სელექციური, ქიმიური ნაერთებით მიღებული უპირატესობები, რაც უურო დეტალურად იქნება აღწერილი მომდევნო თავებში. ასეო წამლებს ეკუთვნის ალფა- და ბეტა-ადრენორეცეპტორების სელექციური აგონისტები და ანტაგონისტები. H<sub>1</sub> და H<sub>2</sub> ანტიჰისტამინური საშუალებები, ნიკოტინური და მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტები და რეცეპტორ-სელექციური სტეროიდული პორმონები. ყველა ეს რეცეპტორი უუნქიურ ოჯახებად ჯგუფდება. რომელთაგან თითოეული ენდოგენური აგონისტების პატარა ჯგუფის მიმართ არის მგრძობიარე. რეცეპტორები და მათთან ასოცირებული წამლის თერაპიული გამოყენება ფიზიოლოგიური ქიმიური სახიგნალო მოლეკულების – კატექოლამინების, ჰისტამინის, აცეტილქოლისინის და კორტიკოსტეროიდების ეფექტების ანალიზის მედეგად იქნა აღმოჩენილი.

ქიმიურად წამლების მსგავსი ნივთიერებების თერაპიული და ტოქსიკური ეფექტების კლინიკურმა შეფასებამ დიდი როლი შეასრულა მრავალი წამლის აღმოჩენაში. მაგ., ქინილინი, სულფონილმარდოენას ნაწარმები, თიაზიდური შარდმდენები, გრიციკლური ანტიდეპრესანტები, ოპიოიდები და ფენოთიაზინური ანტიფსიქოტურები. ახალი აგენტები, ხშირად, ენდოგენური ნივთიერებების რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებენ (მაგ., ოპიოიდები ოპიოიდურ, ფენოთიაზინები კი ლოპამინურ რეცეპტორებთან). საეარაულოდ, მომავალში ახალი წამლები იქნება აღმოჩენილ, რაც რეცეპტორებისა და ენდოგენური ლიგანდების ახალი ჯგუფების აღმოჩენას გამოიწვევს. ეს კი წამალთა შემდგომი შექმნისა და განვითარების საწინდარია.

ამრიგად, რეცეპტორთა სხვადასხვა ჯგუფისადმი წამლების ლგოლეა არა მხოლოდ პაციენტების მკურნალობის საქმეშია მნიშვნელოვანი, არამედ იგი ფარმაკოლოგიისათვის მუდმივი სტიმულია და ახალი, უურო სახარტებლო 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]  
 Dancsey 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 მგრძობილობა 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, ეკრძოდ 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. ზოვიერთი წამლისათვის ამგვარი დამოკიდებულების არარსებობა არ ეწინააღმდეგება ამ ბაზისურ პიპოთემას, არაქედ 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 „სამშუალო პაციენტისაგან“ განასხვავებენ. ამრიგად, პაციენტის მოვლაში ფარმაკოკინეტიკისა და ფარმაკოდინამიკის მსისწენლობა თერეპიულ სარგებელის გაუმჯობესებასა და გოქსიკურობის შემცირებაში მდგომარეობს, რაც შეიძლება მიღწეულ იქნას მათი პრინციპების დაყვით.

## ფარმაკოკინეტიკა

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

წილება) და პათოლოგიური (მაგ, გულის უკმარისობა, თირკმელების უკმარისობა) ცვლილებები ინდივიდუალურ პაციენტზე დოზის მორგებას საჭიროებენ, რადგან მათ ფონზე სპეციფიკური ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების ცვლილებებს აქვს ადგილი. ფარმაკოკინეტიკური ორი ძირითადი პარამეტრია კლირენსი – ორგანიზმის მიერ წამლის ელიმინაციის უნარის მაჩვენებელი; და განაწილების მოცულობა – ორგანიზმში წამლის შექცველი 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.

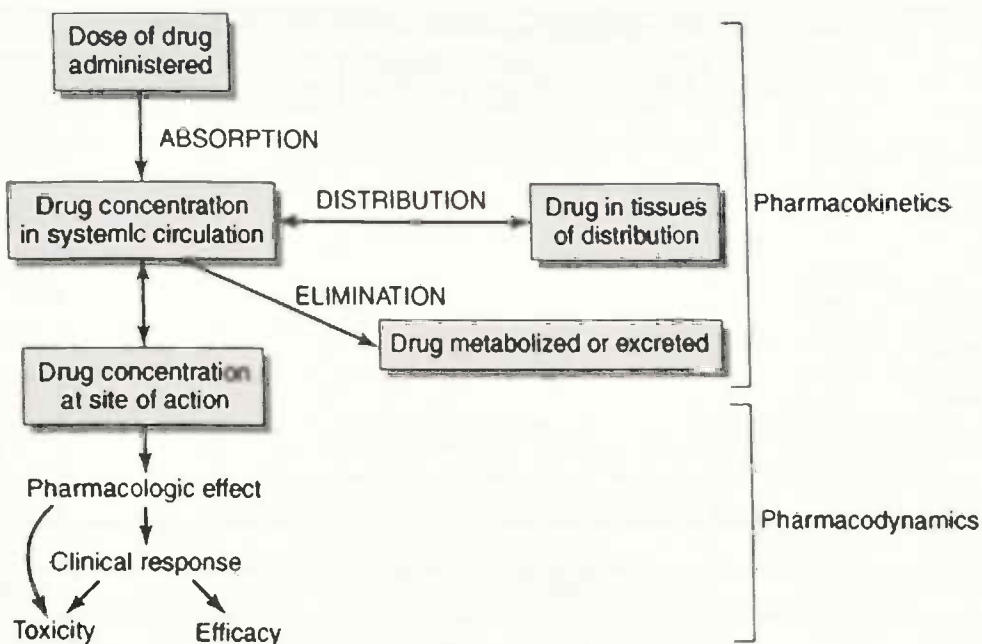
## განაწილების მოცულობა

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 სისხლთან, პლაზმასთან ან წყალთან (შეუკავშირებელი წამალი) მიმართებაში, განტოლება (1)-ში გამოყენებული კონცენტრაციის ( $C = C_p, C_e$  ან  $C_u$ ) მიხედვით.

განტოლებით (1) გამოთვლილი  $V_d$  სავარაუდო (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 სავარაუდო მოცულობა, რომელიც საჭიროა წამლის სისხლში, პლაზმაში ან წყალში არსებული კომოგენური კონცენტრაციის დასაგეგვად. განაწილების მოცულობის ძალიან მაღალი მაჩვენებლების მქონე წამლები ექსტრავასკულურ ქსოვილებში გაცილებით მაღალი კონცენტრაციით არიან წარმოდგენილი (ვასკულურ სივრცესთან შედარებით), ანუ ისინი პოპოგენურად არ არიან განაწილებული. მეორე მხრივ, მხოლოდ ვასკულურ სივრცეში ვახსნილ 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 *სამიზნე 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 პლამაშია 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 ( $CL_p$ ), პლამასთან ( $CL_p$ ), ან პლამის წყალთან შეუკავშირებელი სახით არსებულ ნივთიერებასთან ( $CL_e$ ) მიმართებაში. თითოეულ მოცულობაში არსებულ კონცენტრაციის მიხედვით.

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

გაყოფა წამლის კონცენტრაციაზე. ცალკეული კლირენსების ჯამში 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“ ქსოვილებს ეკუთვნის 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: ღვიძლ 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 ბიომედიკალი (F)(%)	კვსკრეცია მარლიი (%)	პლაზმის ცილებთან შეკავშირებული (%)	კლირენსი (ლ/სი/70კგ) <sup>1</sup>	განაწილების მოცულობა (ლ/70კგ)	ნახევარდაშლის პერიოდი (სთ)	სამიზნე კონცენტრაცია.	თოქსიკ. კონცენტრ.
აიგეტამინოფენი	88	3	0	21	67	2	15 მგ/ლ	>300 მგ/ლ
აიკლოფირი	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	...	...
კაპტოპრილი	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	...	...
ქლორდაიბუქსიდი	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	...
ცეპროფოქსაქინი	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
დიაზეპამი	100	1	99	1.62	77	43	300 ნგ/მლ	...
დიფთერისინი	90	32	97	0.234	38	161	10 ნგ/მლ	>35 ნგ/მლ
დიფთერისინი	70	60	25	7	500	50	1 ნგ/მლ	>2 ნგ/მლ
დილტაზემი	44	4	78	50.4	220	3.7	...	...
დიზოქსირაზინი	83	55	2	5.04	41	6	3 მგ/მლ	>8 მგ/მლ
ენალარისი	95	90	55	9	40	3	>0.5 ნგ/მლ	...
ერიტრომიცინი	35	12	84	38.4	55	1.6	...	...
ესამბუგოლი	77	79	5	36	110	3.1	...	>10 მგ/ლ
ფლუოქსეტინი	60	3	94	40.2	2500	53	...	...
ფურისეპიდი	61	66	99	8.4	7.7	1.5	...	>25 მგ/ლ
ჯესკამეტინი	...	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	15	55	22	0.7 მკ/ლ	>2 მკ/ლ
მეპერდინი	52	12	58	72	310	3.2	0.5 მგ/ლ	...
მეთოგრექსატი	70	48	34	9	39	7.2	750 სმ-სი <sup>3</sup>	>950სმ-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	...
ნორტრიფტინი	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	კონცენტრ. დამოკიდ <sup>2</sup>	45	კონცენტრ. დამოკიდ <sup>5</sup>	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	...	...
ტოკაინიდი	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. მოცულობის წამლის ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური პარამეტრები –გავრცელება

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

<sup>1</sup>ვარდაიქმნება მლ წითელი მოცულობის რიცხვის 16.6-ზე გამრავლებით.

<sup>2</sup>ცვალებადობის კონცენტრაციის მიხედვით.

<sup>3</sup>ერთჯერადი დოზის კონცენტრაციის დროის მრუდის ხაზშივე არე.

<sup>4</sup>შესაძლოა გამოითვალოს  $C_p$  განსაზღვრის შემდეგ, შემდეგი განტოლების მიხედვით:  $CL = V_{max} / (K_m + C_p)$ ;  $V_{max} = 415$  მკ/დღ,  $K_m = 5$  მკ/ლ. ის გვეხება

<sup>5</sup>მერყეობის კონცენტრაცია-დამოკიდებული კლირენსის გამო. უფრო ახილწურავი ჩამონათვალი იხ. Speight & Holford, 1997.

ბიოგრანსფორმაციის გზები აღწერილია თავში 4. იმ კონცენტრაციების ფარგლებში, რომლებსაც ზოგადად კლინიკურ პირობებში ვხვდებით, უმრავლესი წამლის კლირენსი მუდმივ სიდიდეს წარმოადგენს ანუ ელიმინაცია გავრცელებად პროცესს 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 გავრცელებადი, დოზა- დამოკიდებული (ან კონცენტრაცია- დამოკიდებული), არახაზოვანი, ან მიქაელის-მენტენის ელიმინაციის სახელით.

ძალიან მაღალი დოზების პირობებში წამალია ელიმინაციის გზების უმრავლესობა გავრცელებადი. თუ ორგანოს სისხლით მომარაგება არ ზღუდავს ელიმინაციას (იხ. ქვემოთ), მაშინ ელიმინაციის სიჩქარესა და კონცენტრაციას (C) შორის დამოკიდებულება მათემატიკურად შემდეგი 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 ირრევევა დამოკიდებულება ელიმინაციის სიჩქარესა და კონცენტრაციას შორის და ღვება ე-წ. „ფსევდო-წულოვანი 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 ახპირისს ახასიათებთ მოცულობა-შეზღუდული ელიმინაცია. ასეთი წამლებისათვის კლირენსს არ აქვს რეალური მნიშვნელობა და მათი ელიმინაციის განსასაზღვრისათვის AUC-ს გამოიყენება კარგავს ღირებულებას.

**სისხლის ნაკაღზე დამოკიდებული ელიმინაცია**

მოცულობა-შეზღუდული ელიმინაციისაგან განსხვავებით, ზოგჯერ წამალი მავლიმინირებელი ორგანოს მეშვეობით ძალიან ადვილად გამოდის ორგანიზმიდან ისე, რომ წამლის ნებისმიერ რეალური კლინიკური კონცენტრაცია, ანუ ორგანოს პერფუზირება სისხლში არსებული წამლის უდიდესი ნაწილი, ორგანოში მოხედრისთანავე ელიმინირდება. ამრიგად, ამგვარი წამლების ელიმინაცია, ძირითადად, მავლიმინირებელი ორგანოს პერფუზიის სიჩქარეზე დამოკიდებულია. ასეთ წამლებს (იხ. ცხრილი 3-4) შესაძლოა ეწოდოთ „ძალა-ექსტრაქციის“ მედიკამენტები, რადგან სისხლიდან ისინი ორგანოს მიერ თითქმის მოლიანად ექსტრაგირდებიან. ორგანომდე წამლის მიგანის ძირითადი განსაზღვრელი ფაქტორი ორგანოს სისხლით 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**

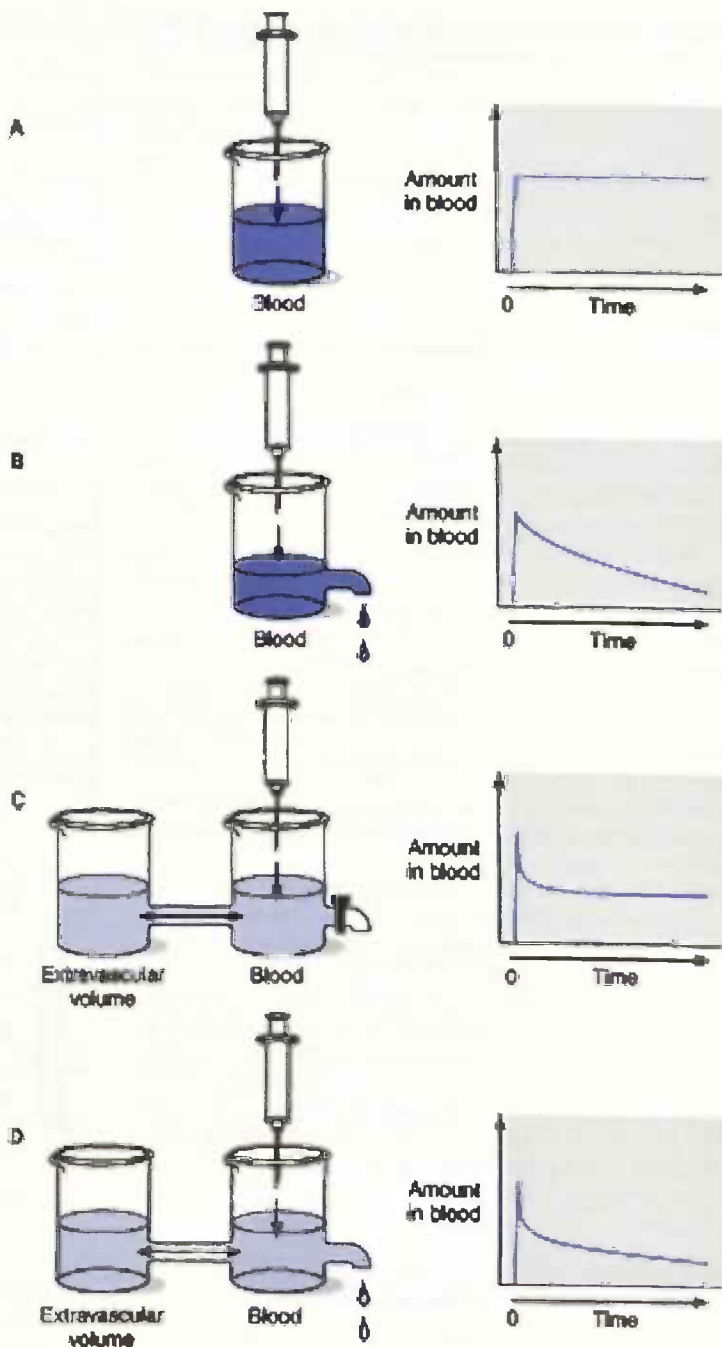
ნახევარდაშლის პერიოდი ( $t_{1/2}$ ) ელიმინაციის პროცესის (ან უწყვეტი ინფუზიის) დროს ის მონაკვეთია, რომლის განსაზღვრებაშიც ორგანიზმში არსებული წამლის რაოდენობა ნახევარდება. ხშირად, წამლის დოზირების რეჟიმის შემუშავებისას, ორგანიზმი განიხილება, როგორც წამლის განაწილების მოცულობის ( $V_d$ ) გოლი გვეალობის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

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

\* განტოლებაში(6) მოყენილი მუდმივა 0.7 მიახლოებულაა 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 უწყვეტი 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 საფეხურებრივ 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 განმარტობებული „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 შექანიზმისა და ექსტრავასკულური წონასწორობის უფრო რეალურ კომბინაციას. მიღებულ გრაფიკზე



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

ამა თუ იმ დაავადებამ შესაძლოა გააღებნა იქონიის ფარმაკოკინეტიკის ორივე ძირითად პარამეტრზე – განაწილების მოცულობისა და კლირენსზე. ნახევარდაშლის პერიოდის ცვლილება ელიმინაციის ხიჩქარეზე ყოველთვის არ აისახება. მაგ, თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის დროს პაციენტებს დაქვეითებული აქვი დიგოქსინის თირკმლისმიერი კლირენსი. მაგრამ ასევე დაქვეითებული აქვი მისი განაწილების მოცულობაც; ამ შემთხვევაში დიგოქსინის ნახევარდაშლის პერიოდი თირკმელების ფუნქციის ცვლილების პირდაპირპროპორციულად არ იზრდება. დიგოქსი-

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. ეთანილი.
უჯრედგარეო 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.
ცხიმი (0.2 - 0.35 ლ / კგ)	ცხიმში ძლიერ ხსნადი მოლეკულები: მაგ. DDT
ძვალი (0.07 ლ / კგ)	მოციური იონი: მაგ. ტყეია, ფტორი.

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

წამალთა უმრავლესობას მრავალსაკნიანი ფარმაკოკინეტიკა ახასიათებს (იხ. სურათი 3-2C და 3-2D). ამგვარ პირობებში, „ნაბდელი“, საბოლოო ნახევარდაშლის პერიოდი (როგორც ეს ნაჩვენებია ცხრილში 3-1) ვაცილებით 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.

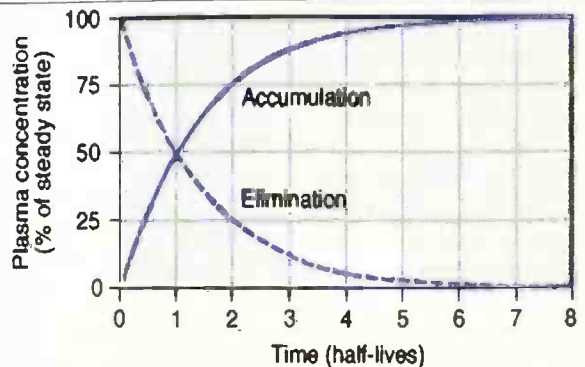
კუმულაცია დოზის იმ ფრაქციის უკუპროპორციულია, რომელიც დოზირების თითოეული ინტერვალის განმავლობაში იკარგება. დაკარგული ფრაქცია გოლია 1-ს გამოკლებული უშუალოდ შემდეგი დოზის მიღებამდე ორგანიზმში დარჩენილი ფრაქცია. დარჩენილი ფრაქცია შესაძლოა გამოთვლილ იქნას დოზირების ინტერვალისა და ნახევარდაშლის პერიოდის მეშვეობით.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

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

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, ხანგაშორებითი მიღების შემდეგ, წამლის კონცენტრაციის პიკი აკუმულირების ფაქტორისა და პირველი დოზის მიღების შემდეგ განვითარებული კონცენტრაციის პიკის ნამრავლის გოლია.

### ბიომელწევადობა

ნებისმიერი გზით წამლის ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ სისტემურ ცირკულაციაში მოხვედრილ მის უცვლელ ფრაქციას ბიომელწევადობა ეწოდება (ცხრილი 3-3). რომელიმე კონკრეტული გზით შეყვანილი წამლის ბიომელწევადობა, ხშირად კონცენტრაცია – დროის მრუდის ქვეშ არსებული ფართობის (AUC) გამოთვლით ისაზღვრება (სურათი 3-4). წამლის ინტრავენური მიღებისას ბიომელწევადობა ერთის გოლია. ორალურად მიღებული წამლის ბიომელწევადობა 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 ნახევარ-დაშლის პერიოდის შემდეგ და 90%-ზე მეტი - 4 ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ. წყვეტილი ხაზი: კონცენტრაცია პლაზმაში, რომელიც ასახავს წამლის ელიმინაციას უწყვეტი ინფუზიის პირობებში სტაციონარული კონცენტრაციის დამყარების შემდეგ. წამლის 50% იკარგება ერთი ნახევარდაშლის პერიოდის შემდეგ, 75% - 2 პერიოდის შემდეგ და ა.შ. „ცერის კანონის“ მიხედვით. წამლის სრული ეფექტი მისი რეგულარულად მიღებდან 4 ნახევარდაშლის პერიოდის გავლის შემდეგ ვლინდება, ეფუძნება აკუმულაციის მრუდს, როდესაც წამალი აღწევს საბოლოო სტაციონარული კონცენტრაციის 90%-ზე მეტს.

ცხრილი 3-3. წამლის ორგანიზმში შეყვანის გზა, ბიომეღწევა და შეყვანის გზის ზოგადი თვისებები

შეყვანის გზა	ბიომეღწევა-ლობა (%)	თვისება
ინტრავენური (IV)	100 (განმარტების მისხლვით)	ყველაზე სწრაფი ეფექტი
კუნთები (IM)	75-დან = ან < 100	შესაძლებელია წამლის შეღარებით დიდი მოცულობის შეყვანა; ინექცია შესაძლოა იყოს მტკიცეული
კანქვეშ (SC)	75-დან = ან < 100	IM ინექციასთან შედარებით ნაკლები მოცულობის შეყვანის შესაძლებლობა; ინექცია შესაძლოა იყოს მტკიცეული
ორალური (PO)	5-დან < 100	ორგანიზმში წამლის შეყვანის ყველაზე მოხერხებული გზა; ყველაზე ხშირად ახასიათებს ღვიძლში «პირველადი გაფლის» გამოხატული ეფექტი
რექტალური (PR)	30-დან < 100	ორალურ გზასთან შედარებით ნაკლებად ახასიათებს ღვიძლში «პირველადი გაფლის» ეფექტი
ინჰალაციური	5-დან < 100	ხშირად, წამლის მოქმედება ძალიან სწრაფი იწყება
ტრანსდერმული	80-დან = ან < 100	ჩვეულებრივ, წამალი ძალიან ნელი შეიწოვება; გამოიყენება ღვიძლში «პირველადი გაფლის» ეფექტის თავიდან აცილების მიზნით; წამალი მოქმედებს ხანგრძლივად.

მოგვიერ პორტულ სისხლში კი, მაგრამ სისტემურ ცირკულაციაში მოხედრამდე მისი მეტაბოლიზმის ყველაზე ხშირ ადგილს ღვიძლი წარმოადგენს. ვარდა ამისა, ღვიძლს შეუძლია წამლის ექსკრეცია ნაღველში. მეტაბოლიზმის შემთხვევაში ღვიძლის შემცირება გზის თავისი წვლილი შეაქვს ბიომეღწევალობის შემცირებაში. მთლიანობაში ამ პროცესს პირველი გაფლის ელიმინაცია ეწოდება. ბიომეღწევალობაზე ღვიძლში პირველი გაფლის ელიმინაციის შეგავლენა ექსტრაქციის კოეფიციენტით (ER) გამოიხატება:

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

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

წამლის სისტემური ბიომეღწევალობა (F) შესაძლოა გამოითვალოს აბსორბციის ხარისხისა (f) და ექსტრაქციის კოეფიციენტის (ER) მეშვეობით:

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

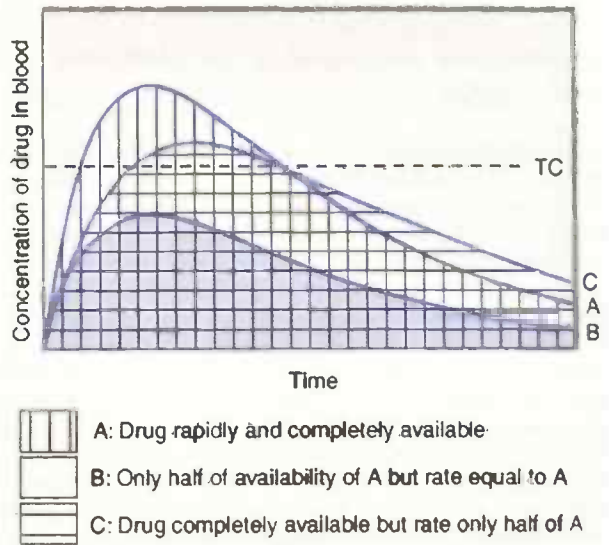
მაგ, მორფინი, ითიქმის მთლიანად შეიწოვება (f = 1), ისე, რომ ნაწლავებში მისი დანაკარგი უმნიშვნელოა. მაგრამ, მორფინის ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის კოეფიციენტი ტოლია 0.67, ამრიგად მისი მათევენებელი F (1 - ER) 0.33-ია, ანუ მორფინის მოსალოდნელი ბიომეღწევალობა 33%-ია, რაც ახლოს დგას დაკვირვების შედეგად მიღებულ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

**აბსორბციის ხარისხი**

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

**პირველი გაფლის ელიმინაცია, ანუ პრესისტემური ელიმინაცია**

ნაწლავის კედელში აბსორბციის შემდეგ, სისტემურ ცირკულაციაში მოხედრამდე, წამალი კარის ეენით ღვიძლში ხელეუბ. წამალი შესაძლოა ნაწლავის კედელში განიცდიდეს მეტაბოლიზმს (მაგ, CYP3A4 ფერმენტული სისტემის მეშვეობით),



სურათი 3-4.

კონცენტრაცია-ღრო-ის მრუდები, რომლებიც ნათლად ასახავს, თუ როგორ შეგავლენას ახდენს აბსორბციის სიჩქარის და ბიომეღწევალობის ცვლილებები ერთნაირი დოზით, მაგრამ სამი სხედასეუა ფარმაკეკული ფორმით. ორგანიზმში შეყვანილი ერთი და იგივე წამლის მოქმედების ხანგრძლივობასა და ეფექტურობაზე წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია წამლის სამივე კონცენტრაცია სისხლში (TC).



**აბსორბციის სინქარა**

აბსორბციის ხარისხსა და სინქარეს შორის განსხვავებები მოყვანილია სურათზე 3-4. აბსორბციის სინქარე დამოკიდებულია ორგანიზმში წამლის შეყვანის გზასა და პრეპარატის ფარმაცევტულ ფორმამზე. აბსორბციის სინქარე, 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 ღობირების B ფორმის ორმაგი ღობით გამოყენება. ბიოშელწვევადობის სინქარეებს შორის განსხვავება მნიშვნელოვანი იმ წამლებისათვის, რომლებიც ერთჯერადი ღობით ინიშნება, მაგ., საძილე საშუალებები. ამ შემთხვევაში, წამალი ღობირების A ფორმით უფრო ადრე მიაღწევს საშიზნე კონცენტრაციას, ვიდრე ღობირების C ფორმით; ასევე, A-ს კონცენტრაცია უფრო მაღალი იქნება და საშიზნე კონცენტრაცია მღვარს ზემოთ უფრო ხანგრძლივად შენარჩუნდება. ღობირების 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 მექანიზმში მაშინ არის ნულოვანი რიგის, როდესაც მისი შეწოვის სინქარე არ არის დამოკიდებული ნაწლავში დარჩენილი წამლის რაოდენობაზე, მაგ., როდესაც აბსორბცია დამოკიდებულია კუჭის დადლის სინქარეზე ან წამალი განსაკუთრებული, ე.წ. „კონგრუალიზებული გამოთვითვისულების“ ფარმაცევტული ფორმით არის წარმოდგენილი. ნულოვანი რიგისაგან განსხვავებით, პირველი რიგის აბსორბციის დროს კუჭ-ნაწლავის თხევად გარემოში წამლის სრული ღობა გახსნილი და აბსორბციის სინქარე ჩვეულებრივ კუჭ-ნაწლავში წამლის კონცენტრაციის პროპორციულია.

**ექსტრაქციის კოეფიციენტი და „პირველი გავლის“ ეფექტი**

ბიოშელწვევადობა არ ახდენს გავლენას სისტემურ კლირენსზე, თუმცა, კლირენსმა შესაძლოა მნიშვნელოვანი გავლენა იქონიოს ბიოშელწვევადობაზე. რადგან სწორედ ის განსაზღვრავს ექსტრაქციის კოეფიციენტს (განტოლება [8]). ორალური გზით წამლის მიღებისას მისი მაღალი ღობით გამოყენება საჭირო სისხლში თერაპიული კონცენტრაციის მისაღწევად, მაგრამ ამ შემთხვევაში მნიშვნელოვნად იზრდება წამლის მეტაბოლიტების კონცენტრაცია (ინტრავენურად შეყვანილ წამალთან შედარებით). ორი ანტიარითმიული პრეპარატის, ლილოკინისა და ვერაპამილის, ბიოშელწვევადობა 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 ტრისციკლური ანტიდეპრესანტი (ცხრილი 3-1) და იზონიაზიდო. მაღალი ექსტრაქციის კოეფიციენტის მქონე პრეპარატები აქვს ბიოშელწვევადობის ინდივიდუალურ ვარიაციულობას, სხვადასხვა ორგანიზმების ღვიძლის განსხვავებული ფუნქციისა და სისხლმომარაგების გამო. ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის მაღალი კოეფიციენტის მქონე წამლის თანაბარი ღობის სხვადასხვა ინდივიდის მიერ მიღების შემდეგ სისხლში განსხვავებული კონცენტრაციის განვითარებაც ბიოშელწვევადობის ინდივიდუალური ვარიაციულობით აიხ-

სნება. ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის მაღალი კოეფიციენტის მქონე წამლების შემთხვევაში, ელიმინაციის ადგილების (მაგ., ღვიძლის) გვერდის აქვს გამოიწვევს წამლის ბიოშელწვევადობის მნიშვნელოვან გაზრდას, დაბალი კოეფიციენტის მქონე წამლების (რომელთათვისაც წამლის ღვიძლში შემაჯავალ და გამოშავალ კონცენტრაციებს შორის სხვაობა მცირეა) ბიოშელწვევადობაზე კი თითქმის არ მოქმედებს. ცხრილში 3-1 ჩამოთვლილი წამლებიდან ღვიძლისმიერი ექსტრაქციის დაბალი კოეფიციენტის მქონე პრეპარატებს ეკუთვნის ქლორპროპამიდი, დიბეპამი, ფენიტოინი, თეოფილინი, გოლბუგამიდი და ვარფარინი.

**ორგანიზმში წამლის შეყვანის ალგორითმული გზები და „პირველი გავლის“ 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 გადასვლა (მაგ, გოპიკური), წამლის აბსორბციის სინქარის გახანგრძლივება (მაგ, გრანსლერმული) და „პირველი გავლის“ ეფექტის თავიდან აცილება.

ღვიძლში „პირველი გავლის“ 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 მესამედი 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, ამიტომ ითვლება, რომ რექტულად მიღებული ღობის მხოლოდ 50% არ ხვდება ღვიძლში.

ინჰალაციური გზით ორგანიზმში შეყვანილი წამალი არ ექვემდებარება ღვიძლში „პირველი გავლის“ ეფექტს, თუმცა თვითონ ფილტვსაც შეუძლია შეასრულოს „პირველი გავლის“ ეფექტი, რადგან იგი მრდის ორგანიზმიდან წამლის დაკარგვის ექსტრეციის, და შესაძლოა მეტაბოლიზმის გზით.

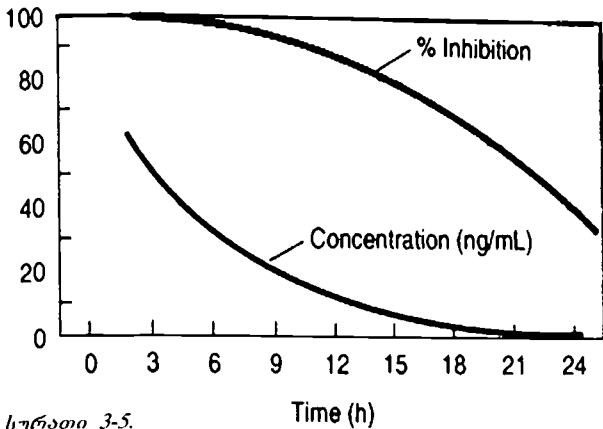
**წამლის ეფექტის ხანგრძლივობა**

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

**მეისიერი ეფექტები**

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





სურათი 3-5.

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

მის ანგიოტენზინ-გარდაამქმნელ ფერმენტზე, ენალაპრილის ნახევარდამშლის 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 მიღებამდე ინტერვალის ბოლომდე შეიძლება ნახევარდამშლის პერიოდი გადს. ყოველი ნახევარდამშლის პერიოდის შემდეგ ენალაპრილის კონცენტრაცია და ACE-ს დათრგუნვის ხარისხი მთლიანად 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 (ნახევარდამშლის 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-ს დათრგუნვა 33%-ით არის ინჰიბირებული. ეს ხსნის იმ ფაქტს, თუ რაგომ შეიძლება ზოგიერთი ხანმოკლე ნახევარდამშლის 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 ანტიგონისტების (მაგ., პროპრანოლოლი) შემთხვევაში.

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

თითქმის პირდაპირპროპორციული და ეფექტის ხანგრძლივობა კონცენტრაციის ექსპონენციალურ დაქვეითებას შეესაბამება. ამიტომ „წამლის ეფექტის ნახევარდამშლის 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 ადვილადვე წამლის მიტანისათვის საჭირო დროის მონაკვეთით შეიძლება განისაზღვროდეს. დისტრინეციით განპირობებული წამლის ეფექტის დაყოვნება ფარმაკოკინეტიკურ ფუნქციის წარმოადგენს და რამდენიმე წუთით შემოიფარგლება. წამლის ეფექტის ამ სახის დავიანებას შესაძლოა ადვილი ჰქონდეს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე (CNS) მოქმედი ისეთი პრეპარატის სწრაფი ინტრავენური ინექციისას, როგორც არის თიოპენტალი.

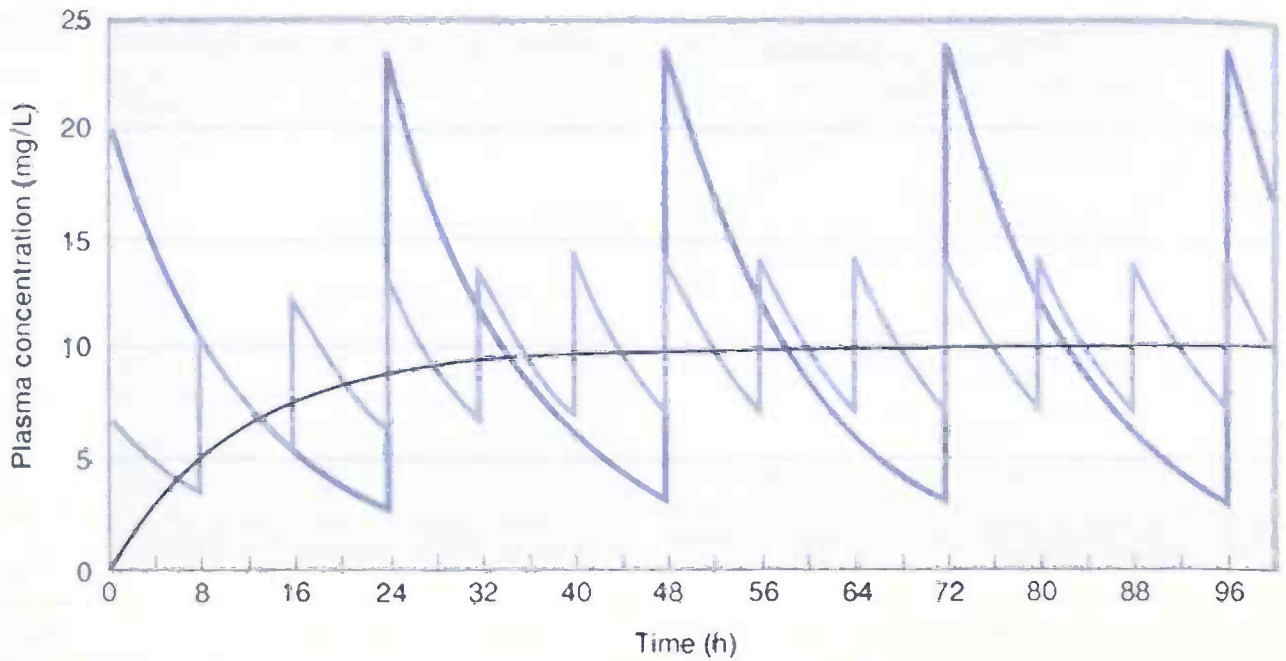
წამლის მოქმედების მექანიზმში მონაწილე ფიზიოლოგიური ნივთიერებების განახლების ნელი ტემპი ხშირად გვევლინება ეფექტების რამდენიმე საათით (ან დღით) დაყოვნების მიზეზად. მაგ., ანტიკოაგულანტი ვარფარინი ინჰიბირებს ვიტამინი K ენოქსილაზას ლეიქში. ვარფარინის ეს მოქმედება სწრაფია, ფერმენტის ინჰიბირება კი დამოკიდებულია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

კუმულაციური ეფექტები

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

სიმსხვნის სამკურნალო მრავალი საშუალების ეფექტი კუმულაციური მოქმედების შედეგია – მაგ., ღნმ-თან წამლის შეკავშირების ხარისხი წამლის კონცენტრაციის პროპორციულია და ჩვეულებრივ, შეუქცევია. ამიტომ, სიმსივნის ზრდაზე 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 ურთიერი-დამოკიდებულება. როდესაც თეოფილინის სასურველი სტაციონარული კონცენტრაცია პლაზმაში არის 10 მგ/ლ. მუქი ხაზით (მუქი შავი) მოცემულია პლაზმაში კონცენტრაციის გლუვი ბრღა ინტრავენური ინფუზიის დროს (ინფუზიის სიჩქარე 28 მგ/სთ); ღია ფერით აღნიშნულია კონცენტრაციის ბრღა ლოზირების რეჟიმისას 224 მგ-ის 8 სთ-ში ერთხელ; მუქი ფერი კი უჩვენებს 672 მგ-ის 24 სთ-ში ერთხელ მიღებისას განვითარებულ კონცენტრაციას. სასიფე შემთხვევაში პლაზმაში საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის 10 მგ/ლ-ის გოლია.

### სამიზნე კონსენტრაციასთან მისაახლოვებელი რაციონალური ღოზირების რეჟიმის ვეშუაგება

ლოზირების რაციონალური რეჟიმი ეფუძნება მოსაზრებას, რომ არსებობს სამიზნე კონცენტრაცია, რომელმაც უნდა გამოიწვიოს სასურველი თერაპიული ეფექტები. ღოზირების რეჟიმის ინდივიდუალიზაციის მიზნით, სამიზნე კონცენტრაციის მიღწევა 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, წინაგულთვანი ფიბრილაციის კონტროლისათვის დიგოქსინის სამიზნე კონცენტრაცია ხშირად გოლია 2 ნგ/მლ, იმავე პრეპარატით გულის უკმარისობის აღქვავტური მართევა კი 1 ნგ/მლ-ითაც არის შესაძლებელი.

### შემანარჩუნებელი ღოზა

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

ნალობის რაციონალური რეჟიმის აგებისას, სტაციონარული კონცენტრაციის გამოსათეული ყველაზე მნიშენელოვანი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრი კლირენსია. სტაციონარული კონცენტრაციის პირობებში, ღოზირების სიჩქარე („შეყენის სიჩქარე“) ელიმინაციის სიჩქარის („გამოყოფის სიჩქარე“) გოლი უნდა იყოს. განგოლებაში (4) კონცენტრაციის (C) ჩანაცვლება სამიზნე კონცენტრაციით (TC) შემანარჩუნებელი ღოზის სიჩქარის განსაზღვრის საშუალებას მოგვეცემს:

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

ამრიგად, თუ ცნობილია სამიზნე კონცენტრაცია, პაციენტისათვის ღოზირების სიჩქარის ძირითადი განსაზღვრული კლირენსია. თუკი წამლის ორგანიზმში შეყენა ხდება იმ გბით, რომლითაც მისი ბიოშელწევალობა 100%-ზე ნაკლებია, მაშინ საჭიროა განგოლებით (9) გამოთეული ღოზირების სიჩქარის მოდიფიცირება. წამლის ორალურად მიღებისას:

$$\text{ღოზირების სიჩქარე}_{po} = \frac{\text{ღოზირების სიჩქარე}}{F_{ab}} \quad (10)$$

ხანგამოშვებითი ღოზირების რეჟიმისათვის შემანარჩუნებელი ღოზა შექმენიარად გამოთელება:

$$\text{შემანარჩუნებელი ღოზა} = \text{ღოზირების სიჩქარე} \times \text{ღოზირების ინტერეალი} \quad (11)$$

(იხ. მაგალითი: შემანარჩუნებელი ღოზის გამოთევა)

საყურადღებოა, რომ უწყვეტი ინფუზიის დროს განვითარებული სტაციონარული კონცენტრაცია, ან ღობირების ხანგრძლივებითი რეჟიმით მიღწეული *საშუალო* კონცენტრაცია მხოლოდ კლირენსზეა დამოკიდებული. განაწილების მოცულობისა და ნახევარდაშლის პერიოდის ცოდნა საჭირო არ არის მისაღწევად ღობირების მოცემულ სიხარვეზე ან ღობირების სიხარვის გამოსათვლელად სასურველი სამიმნე კონცენტრაციის მისაღწევად. სურათი 3-6 უჩვენებს, რომ ღობირების სხვადასხვა ინტენსივობით კონცენტრაციის დროის მრუდებს ექნებათ განსხვავებული მაქსიმალური და მინიმალური მნიშვნელობები, მიუხედავად იმისა, რომ საშუალო დონე ყოველთვის იქნება 10 მგ/ლ.

ღობირების სიხარვისა და საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის განსაზღვრა, რომელია გამოთვლად კლარენსის მეშვეობით ხდება, სპეციფიკურ ფარმაკოკინეტიკურ მოდელზე არ არის დამოკიდებული. ამისაგან განსხვავებით, მაქსიმალური და მინიმალური სტაციონარული კონცენტრაციების განსაზღვრა ფარმაკოკინეტიკური მოდელის სპეციფიკის გათვალისწინებით ხორციელდება. კუმულაციის ფაქტორი (განგოლება [7]) გულისხმობს წამლის განაწილებისა და ულმინაციის ერთსაკინან მოდელს (სურათი 3-2B). ამ შემთხვევაში კონცენტრაციის პიკის გამსაზღვრისას დაშვებულია, რომ აბსორბციის სიხარვე, ელიმინაციის სიხარვეზე, გაცილებით უფრო მაღალია. კლინიკურ სიტუაციაში საყურადღებო მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციების გამოსათვლელად ეს დაშვებები ჩვეულებრივ მისაღებია.

**დამგვირთავი დოზა**

ზოგიერთ კლინიკურ სიტუაციაში სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების დროს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს, მაგ., ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე წამლების შემთხვევაში. ამ შემთხვევაში წამალი შესაძლოა დამგვირთავი დოზით დაინიშნოს, რაც პლაზმაში სამიმნე კონცენტრაციის

სწრაფად განვითარების საშუალებას იძლევა. თეორიულად, საჭიროა გამოითვლოს მხოლოდ დამგვირთავი დოზის რაოდენობა და არა შეყვანის სიხარვე, რაც პირველი აპროქსიმაციისათვის საკმარისია. განაწილების მოცულობა პროპორციულად ფაქტორს წარმოადგენს, რომელიც აკავშირებს ორგანიზმში არსებულ წამლის საერთო რაოდენობასა და პლაზმაში მის კონცენტრაციას ( $C_p$ ): თუ დამგვირთავი დოზა სამიმნე კონცენტრაციის შექმნის საშუალებას იძლევა, მაშინ, განგოლებიდან (1) გამომდინარე:

დამგვირთავი დოზა = ორგანიზმში წამლის ის რაოდენობა, რომელიც დამგვირთავი დოზის გამოყენებისთანავე შედის ორგანიზმში =

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

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

ამ მომენტამდე ჩვენ არ ვითვალისწინებდით იმ ფაქტს, რომ ზოგიერთ წამალს გაცილებით უფრო რთული, შრავალსაკინიანი ფარმაკოკინეტიკა ახასიათებს, მაგ., სურათზე 3-2 გამოსახული განაწილების ორსაკინიანი მოდელი. უმრავლეს შემთხვევაში ეს გამარტივება გამართლებულია. თუმცა, ზოგიერთ შემთხვევაში დაუმუშაველია განაწილების ფაზის იგნორირება, განსაკუთრებით დამგვირთავი დოზის გამოთვლისას. თუ აბსორბციის სიხარვე აჭარბებს განაწილების სიხარვეს (მაგ., ინტრავენური ბოლუს-ინექციის შემთხვევაში), მაშინ დამგვირთავი დოზის შესაბამისი პლაზმისიერი კონცენტრაცია (გამოთვლილი განაწი-

**მაგალითი: შებენარჩუნებადი ღობის ბამოთვლა**

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

ღობირების სიხარვე =  $CL \times TC$  (სამიმნე კონცენტრაცია)

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

$$= 28 \text{ მგ/სთ/70კგ}$$

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

ასთმის შეტყვის მოხსნის შემდეგ შესაძლოა კლინიციკოს უნდოდეს პლაზმაში კონცენტრაციის ამ დონის შენარჩუნება ორალური თეოფილისით, რომელიც შეიძლება დაინიშნოს ყოველ 12 საათში სუბტანციის ნელა გამომართვის უფლებული გაბლევების გამოყენებით, რაც ღობირების თვალსაზრისით, მიახლოებული იქნება უწყვეტ ინტრა-

ვენურ ინფუზიასთან. ცხრილის 3-1 მიხედვით, თეოფილისის ორალური ბიოშელწევადობა –  $F_{ორალური}$  არის 0.96. 12 საათიანი ღობირების ინტენსივობის შემთხვევაში, შემანარჩუნებელი დოზა გოლი იქნება:

შემანარჩ. დოზა =  $\frac{\text{ღობირების სიხარვე}}{F} \times \text{დოზ. ინტენსივ.}$

$$= \frac{28 \text{ მგ/სთ}}{0.96} \times 12 \text{ სთ}$$

$$= 350 \text{ მგ}$$

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

ილების საეარულო მოცულობის მიხედვით) თეადიარეულად შესაძლოა სასურეულ კონცენტრაციებზე გაცილებით მაღალი აღმონნდეს და ძლიერი გოქსიკურობაც კი გამოიწვიოს, თუმცა მხოლოდ მყისიერად, ეს ძალზე მნიშვნელოვანია, მაგ. ლიდოკაინის მსგავსი ანტიარითიული პრეპარატების გამოყენებისას, რადგან ამ შემთხვევაში მაღალია დაუყოვნებელი გოქსიკური რეაქციის რისკი. ამრიგად, ზოგჯერ, დამგვირთიანი ღოზის რაოდენობის სწორად გამოთვლის შემთხვევაშიც კი, ორგანიზმში წამლის შეყვანის სიჩქარეს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება. პრაქტიკული თეალსაზრისით, ინგრავენური გზით წამლის შეყვანის დროს, ჭარბი კონცენტრაციის განვითარების თეიდან აცილების მიზნით, თითქმის ყოველთვის უპირანია ნელი ინექციის (წუთების განმავლობაში და არა წამების) განსრციელება. განაწილების ფაზის დროს, პლაზმაში მაღალი კონცენტრაციის განვითარების თეიდან აცილების მიზნით, თეოფლინის ინგრავენური ინექციის დრო არ უნდა იყოს 20 წუთზე ნაკლები.

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

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

### 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 სამიზნე ქსოვილში და წამლის მიმართ ქსოვილის მგრძობიანობა) 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. სამიზნე კონცენტრაციის სტრატეგია).

### ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლები

#### აბსორბცია

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

ღოზის ჭარბად ან ნაკლებად მიღება პაციენტის მიერ ღოზირების რეჟიმის შესრულებლობაზე მეთითიებს, რისი გადამოწმებაც შესაძლებელია პლაზმაში წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრით. ღოზირების რეჟიმის დარღვევის შემთხვევაში პლაზმაში წამლის კონცენტრაციის მოსალოდნელისაგან შეკუთრად განსხვავებული მონაცემი შეიმჩნევა. პაციენტის მიერ ექიმის დანიშნულების აღქვაგურად შესრულების შემთხვევაში პლაზმაში დაბალი კონცენტრაციის მიზეზი შესაძლოა იყოს წერილ ნაწლაეში წამლის აბსორბციის დარღვევა. ბიომეღწევალობის განსხვავებული მაჩვენებლები აქვთ კონკრეტული წამლის სხვადასხვა ფარმაკეტიკულ ფორმებს. ხშირად, განსხვავებული ბიომეღწევალობის მიზეზად აბსორბციის პროცესში წამლის მეგაბოლიზმი 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 ამინოფლიკომიდური ანტიბიოტიკების 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

#### სტრატეგია: სამიზნე კონცენტრაცია

ფარმაკოკინეტიკისა და ფარმაკოდინამიკის ერთმანეთთან დაკავშირებაში წამლის კონცენტრაციის გადამწყვეტი როლის აღიარებას თავისთავად მიეყვარათ სამიზნე კონცენტრაციის სტრატეგიაზე. 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 სტრატეგია ინდივიდუალური ღოზის ოპტიმიზაციის პროცესია, რომელიც ისეთ შეფასებად სურთგავლად პასუხს ყვრდნობა, როგორცაა წამლის კონცენტრაცია:

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 დამგვირთიანი 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.

1. შერჩევის სამიზნე კონცენტრაცია – TC.

დაავადების დროს ღვიძლით ელიმინირებადი სხვა წამლის კლირენსის და ნახევარდაშლის პერიოდი არ შეიცვალოს. ეს ფაქტზე იმაზე მიუთითებს, რომ ამ ორგანოს დაავადებები ყოველივეს არ მოქმედებენ ღვიძლის შინაგან კლირენსზე. ჯერ-ჯერობით არ არსებობს ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის ფუნქციური მდგომარეობის ისეთი სარწმუნო მარკერი, რომელიც წამლის ღვიძლისმიერი კლირენსის მსახლოდნელი ცვლილებების წინასწარ განჭვრეტაში მოგვეხმარებოდეს. განსხვავებით კრეატინინის კლირენსისაგან, რომელიც წამლის თირკმლისმიერი კლირენსის სარწმუნო მარკერია.

**განაწილების მოცულობა**

განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა გამოხატავს ქსოვილებთან წამლის შეკავშირების წინასწარობას, რის გამოც თუ 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 განღვევა აღენიშნებათ, შედარებით შემცირებული აქვთ დიფუზიონის (რომელიც კენიების ცილებს უკავშირდება) განაწილების წარმოსახვითი მოცულობა. ჭარბი წონის მქონე პაციენტებში განაწილების მოცულობის შეფასების გადაჭარბებას აქვს ადგილი, თუ ამ პარამეტრის გამოთვლა სხეულის წონის მიხედვით ხდება, წამალი კი ცხიმოვან ქსოვილში ვერ შედის, მაგ, ლიფოქსინითვის, და პირიქით, თეოფილინის განაწილების მოცულობა ორგანიზმის საერთო სისხლის მოცულობის გლობალურად ცხიმოვანი ქსოვილი სხვა ქსოვილების ექვივალენტურ რაოდენობა წყალს შეიცავს, ამიტომ ჭარბი წონის მქონე პაციენტებშიც კი, თეოფილინის საერთო წარმოსახვითი მოცულობა სხეულის წონის პროპორციულია.

ორგანიზმში სისხლის დაგროვება (შეშუპება, ასციტი, პლევრული გამონაკონი) მნიშვნელოვნად ზრდის ისეთი ძალიან დაბალი განაწილების მოცულობის მქონე პარამეტრული წამლის განაწილების წარმოსახვითი მოცულობას, როგორცაა ვენგამიცინი.

**ნახევარდაშლის პერიოდი**

კლირენსი და ნახევარდაშლის პერიოდი განსხვავებული მახასიათებლებია და ამ განსხვავების ცოდნას დიდი მნიშვნელობა აქვს წამლის დისპოზიციამდე დაავადების მეტაბოლიზმის მსგავსი მქეჩანისმქების დადგენისათვის. მაგ, დიაბეტის ნახევარდაშლის პერიოდი ასაკთან ერთად იზრდება. აღმოჩნდა, რომ ასაკთან ერთად დიაბეტის კლირენსი კი არ იცვლება, არამედ იცვლება მისი განაწილების მოცულობა, რაც პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდის გაზრდას განაპირობებს. წამლის ელიმინაციაში მონაწილე მეტაბოლური პროცესები კი დროში თითქმის მუდმივია.

**ფარმაკოინჟინერიის მახვევებლები**

**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 აღარ იწვევს პაციენტის კლინიკური ეფექტის გაუმჯობესებას, საყარაულოა, რომ მაქსიმალური ეფექტი უკვე მიღწეულია. მაქსიმალური ეფექტის მცენების ცოდნა მნიშვნელოვანია დოზის უეფექტო მომატებისა და თანამხლები ტოქსიკურობის განვითარების რისკის თავიდან ასაცილებლად.

**მგრძობელობა**

წამლის კონცენტრაციის მიმართ სამიზნე ორგანოს მგრძობელობა იმ კონცენტრაციით გამოიხატება, რომელიც საჭიროა მაქსიმალური ეფექტის 50%-ის გოლი საპასუხო რეაქციის განვითარებისათვის ( $EC_{50}$ ). წამლის მიმართ მგრძობელობის დაქვეითებით განპირობებულ საპასუხო რეაქციის შესახებ მხედლობა შესაძლებელია იმ პაციენტის სისხლში წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრით, რომლის მდგომარეობაც არ უმჯობესდება. წამლის მიმართ მგრძობელობის დაქვეითების მიზეზი შესაძლოა იყოს ფიზიოლოგიური დარღვევა (მაგ, პიპერკალიუმის აბორტის დიფუზიონის რეაქციის) ან წამალი-მორისი ანგაგონიზმი (მაგ, კალციუმის არხების ბლოკატორები იწვევენ დიფუზიონის ინტეგრირებული ეფექტის შესუსტებას).

წამლის მიმართ მგრძობელობის მომატება ჩვეულებრივ, მცირე ან საშუალო დოზაზე გადაჭარბებული საპასუხო რეაქციით ულანდება. მგრძობელობის მომატების ფარმაკოინჟინერიული ზრუნვა წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრით დასტურდება. რომელიც ყოველივეს გაცილებით უფრო დაბალია ვიდრე მის მიერ განპირობებული ეფექტი.

**წამლის კონცენტრაციის მახვევებების ინტერპრეტაცია**

**კლირენსი**

კლირენსი წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრული ეფექტზე მნიშვნელოვანი ფაქტორია. კლირენსზე სამი ფაქტორი ახდენს მეტაბოლიზმს: წამლის დოზა, ორგანიზმის სისხლში მომარაგება და მათი მნიშვნელოვანი ორგანოების (ღვიძლისა და თირკმლების) ფუნქციური მდგომარეობა, ამიტომ წამლის კონცენტრაციის განსაზღვრის შედეგად მიღებული მონაცემების მიხედვით კლირენსის გამოთვლისას აუცილებელია თითოეული ამ ფაქტორის გათვალისწინება. უნდა გვეხსოდეს აგრეთვე, რომ ცილებთან შეკავშირების ხარისხის ცვლილებამ შესაძლოა მცდარი აზრი შეგვიქმნას, თითქოსდა კლირენსის ცვლილებებიან გავლენას ახდენს, მაშინ, როდესაც ფაქტორულად წამლის ელიმინაცია არც კი დარღვეულა (იხ. პლაზმის ცილებთან შეკავშირება: მნიშვნელოვანია თუ არა ეს?). წამლის ცილებთან შეკავშირებაზე მეტაბოლიზმის ახდენენ შემდეგი ფაქტორები:

- (1) ალბუმინების კონცენტრაცია: ისეთი წამლები, როგორცაა ფენიტოინი, სალიცილის მკვებ საწარმები და დიზოპირამიდი, მჭიდროდ უკავშირდებიან პლაზმის ცილებს. მრავალი დაავადების დროს ადგილი აქვს ალბუმინის დონის დაქვეითებას, რაც იწვევს წამლის საერთო კონცენტრაციის შემცირებას.
- (2) ალფა-1-მკვებ გლიკოპროტეინის კონცენტრაცია: ალფა-1-მკვებ გლიკოპროტეინი პლაზმის მნიშვნელოვანი ცილაა, რომელიც იკავშირებს ისეთ წამლებს, როგორცაა ქინოლინი, ლიდოკაინი და პროპრანოლოლი. მჭვევე ანთებითი დაავადებების დროს ალფა-1-მკვებ გლიკოპროტეინის შემცველობა იზრდება, რაც პლაზმაში შემოსიანობითი პრეპარატების საერთო კონცენტრაციის მძევლად 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. ფარმაკოკინეტიკისა და წამალმომარაგების 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 ადგილი 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 და სისტემას წარმოადგენს.

ერთი მხრივ, ერთი შეხედვით ითითქოსდა შეკავშირებული ფრაქციის მკვეთრი ცვლილებისას – 1%-დან 10%-მდე, ორგანიზმში წამლის შეკავშირებული საერთო მარაგის მხოლოდ 5%-ზე ნაკლები თავისუფლდება, რადგან ისეთი პრეპარატის შემთხვევაში 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 წამალმომარაგების ურთიერთქმედებისა და მათთან ასოცირებული კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტების შესწავლისას აღმოჩენილი იქნა, რომ გამონთავისუფლებული წამალი კლირენსის ინჰიბიტორადაც ვეუვლინება და ამ წამალმომარაგების ურთიერთქმედების შექცევითი შეკავშირებული წამლის კლირენსის ცვლილებით აისხნება.

(3) ცილებთან მოცულობა-შემდგენილი შეკავშირება: პლაგმის ცილებთან წამლების შეკავშირება მოცულობა-შემდგენილი 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 კლირენსზე დამოკიდებულია, რომელიც შეცვლილი არ არის, დაბალი ექსტრაქციული ფარდობის მქონე წამლების შემთხვევაში, ცილებთან ბმის გამო, ღობირების სიჩქარის გაზრდა გამოიწვევს მათი ფარმაკოკინეტიკაში 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 განსაზღვრას 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 პიკური კონცენტრაციის გაზომვა ჩვეულებრივ წარუმატებელია და ეჭვის

ქვეშ აყენებს მიღებული მონაცემების მართებულობას, ვინაიდან ამ დროისთვის აბსორბცია საკარაულოდ 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). ამისთვის კომიდეტო საკმაოდ სწრაფად ნაწილდება ორგანიზმში, მაგრამ უმჯობესია სისხლის ნიმუში აღებულ იქნას ღობის მიღებიდან 1 საათის შემდეგ.

კლირენსის გამოთვლა წარმოებს ღობირების სიჩქარისა და საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის მიხედვით. სტაციონარული კონცენტრაციის გამოსათვლელად სისხლის ნიმუშების აღების დრო გუსკად უნდა იქნას დაცული. სტაციონარული კონცენტრაციის მიღწევს შემდეგ (წამლის რეგულარული მიღების შემთხვევაში სულ ცოტა სამი ნახევარდაშლის პერიოდის გასვლის შემდეგ), ღობირების ინტერვალის შუაში აღებული ნიმუში, ჩვეულებრივ ახლოს იქნება საშუალო სტაციონარული კონცენტრაციის მახვილებულიან.

**განაწილების მოცულობისა და კლირენსის თავდაპირველი გამოთვლა**

**ბანანოვების მოცულობა**

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

$$\begin{aligned} \text{სხეულის იდეალური წონა (კგ)} &= 52 + 1.9 \text{ კგ/5 ფუნტზე} \\ \text{მეტი სიმადლე (მამაკაცი)} &= 49 + 1.7 \text{ კგ/5} \\ \text{ფუნტზე მეტი სიმადლე (ქალებში)} &= 45 + 1.7 \text{ კგ/5} \end{aligned}$$



შემუქების, ასციტის ან პლევრული გამონაჟონის შემთხვევაში ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების (მაგ. გენტამიცინის) განაწილების მოცულობა გაცილებით სჭარბობს სხეულის წონის მიხედვით გამოთვლილ განაწილების მოცულობას. ასეთ პაციენტებში წონის მანკეზების «კორექცია» შემდეგნაირად ხდება: არსებულ წონას აკლდება დაგროვილი ჭარბი სითხის საფარაულო წონა. მიღებული „ნორმალური“ წონის მანკეზებელი განაწილების ნორმალური მოცულობის გამოსათვლელად გამოიყენება. და ბოლოს, გამონაჟონებით მიღებული ნორმალური მოცულობის მანკეზებელი 1-ით უნდა გაიზარდოს დაგროვილი 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 საფარაულო სიჩქარის მიხედვით გამოითვლება.

კრეატინინის წარმოქმნის საფარაულო სიჩქარე ქალებში შეადგენს გამოთვლილი მანკეზების 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 (Cockroft-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 მოითვას საფარაულო ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების შედარებას კონცენტრაციის მიღებულ შედეგებთან. მიღებული შედეგების საფარაულო საგან 20%-ზე მეტად განსხვავების შემთხვევაში, უნდა მოხდეს კონკრეტული პაციენტის  $V_d$ -სა და CL-ის ხელშეორედ 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 ღობირების ისტორია.

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

ლოებით 7 ლ/სი) სგანდარტულ მანკეზებლებს (CL<sub>ორკმლისა</sub> 4 ლ/სი, CL<sub>არაორკმლისა</sub> 3 ლ/სი). გულის უკმარისობის შემთხვევაში, დეიდში შეგუების ან პიპოქსის გამო, არააირკმლისმიერი (დეიდისმიერი) კლირენსი ნახევრდება, ამრიგად, კლირენსის საფარაულო მანკეზებელი 5.5 ლ/სი-ის გოლი იქნება, საფარაულო კონცენტრაცია კი 1.3 ნგ/მლ. წარმოვიდგინოთ, რომ რეალურად განსაზღვრული კონცენტრაცია 2 ნგ/მლ-ის გოლია. 1 ნგ/მლ-ის გოლი სამხმე კონცენტრაციის განვითარებისათვის დღიური დოზის განახევრება სწორი მიდგომა იქნებოდა. ეს მიდგომა ვისმეზებს, რომ კლირენსის 3.5 ლ/სი-ის გოლი მანკეზებელი გადასინჯვის საჭიროებს. კლირენსის საფარაულო მანკეზებელზე (5.5 ლ/სი) უფრო დაბალი კლირენსი თირკმელების ფუნქციის, გულის უკმარისობით განპირობებულ, დარღვევებზე მოუთხოვს.

თუ სგაციონარული კონცენტრაციის მიღწევა არ ხერხდება, მაშინ ამ მეთოდმა შესაძლოა შეცდომაშიც შეგვიყვანოს. ამ მეთოდის სარწმუნოებისათვის საჭიროა ღობირების რეგულარული რეემის დაწყებდან გასული იყოს მინიმუმ ერთი კვირა (ნახვეარლაშლის საბი 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 Pharmacokinetics 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 (Cockroft-Gault) განტოლება მოცემულია თავში 61.

ყოველდღიურად ადამიანები ექვემდებარებიან სხვადასხვა უცხო ნაერთების, ე.წ. ქსენობიოტიკების, ზეგავლენას, რომლებიც ორგანიზმში ხვდება ფილტვების ან კანის გზით. უფრო ხშირად კი საკვებთან, სასმელთან ერთად ან წამლის სახით. ვარემოში 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.

### რისტვის არის საჭირო წამლების ბიოტრანსფორმაცია?

თირკმლისმიერი ექსკრეცია საკვანძო 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 ფილტრატიდან 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 მათ საკმაოდ ხანგრძლივი მოქმედება უნდა ახასიათებდეთ.

წამლების ბიოლოგიური აქტივობის დაქვეითება ან გაქრობა მცირე ალტერნატიულ პროცესზე, მეტაბოლიზმზე დამოკიდებულია. ზოგადად, მეტაბოლიზმის შედეგად ლიპოფილური ქსენობიოტიკები გარდაიქმნიებიან უფრო პოლარულ და შესაგვეცხად, უფრო ადვილად ექსკრეტირებად ნაერთებად. ცხიმში-ხსნადი წამლების ინაქტივაციაში დიდ როლს ასრულებს მეტაბოლიზმი, მაგ., ბარბიტურის მკვებას ლიპოფილურ ნაწარმებს, თიოპენტალსა და ფენთარბიტალს, გაცილებით ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ექსტენდირება, 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 მათ ბიოლოგიური აქტივობა ხაერითოდ არ გააჩნიათ. თუმცა, ბიოტრანსფორმაციის ზოგიერთი პროდუქტი გაძლიერებული აქტივობითა და გოქსიკური თვისებებითაც შეიძლება ხასიათდებოდეს. უნდა აღინიშნოს, რომ ენდოგენური ნივთიერებების – სკეროტიდული პორპორინების, ქოლესტეროლის, ვიტამინ D-ს აქტიური ფორმებისა და ნაფლის

მკვების 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

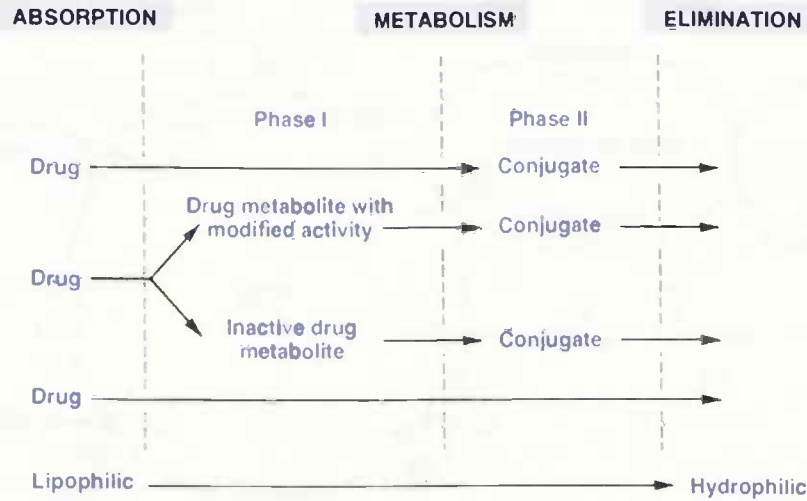
მეტაბოლურ ბიოტრანსფორმაციათა უმრავლესობა წამლის საერთო სისხლშიმოქცევაში აბსორბციასა და თირკმლისმიერ ელიმინაციას შორის პერიოდში მიმდინარეობს. უმნიშვნელო ტრანსფორმაციას ადგილი აქვს ნაწლავის სანათურში ან ნაწლავის კედელში. ზოგადად, ყველა ეს რეაქცია შესაძლოა ორ ძირითად კატეგორიად დაიყოს, ე.წ. ფაზა I და ფაზა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

ფაზა I რეაქციების დროს, ჩვეულებრივ „დედა წამალი“ უფრო პოლარულ მეტაბოლიტად გარდაიქმნება, ფუნქციური ჯგუფის (-OH, -NH<sub>2</sub>, -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 ელიმინირდება და შემდგომ გარდაქმნებს ექვემდებარება, რომელთა დროსაც უერთდება ენდოგენურ ნივთიერებებს – გლუკურონის მკვებას, გოვრდმკვებას, ძმარმკვებას ან ამინომკვებას და წარმოქმნიან მაღალ-პოლარულ კონიუგატებს. ასეთი კონიუგაცია, ანუ სინთეზური რეაქციები, დამახასიათებელია ფაზა II მეტაბოლიზმისათვის. მრავალი წამალი ექვემდებარება ბიოტრანსფორმაციის ამ ეტაპობრივ რეაქციებს, თუმცა ზოგ შემთხვევაში „დედა წამალს“ შესაძლოა უკვე ჰქონდეს ფუნქციური ჯგუფი, რომელიც უშუალოდ შედის კონიუგაციის რეაქციაში, მაგ., ცნობილია, რომ იმონიაზიდის ჰიდრაზიდის ნაშთი ფაზა II რეაქციისას ქმნის *N*-აცეტალ კონიუგატს, რომელიც შემდგომ ხდება ფაზა I გიპის რეაქციის, კერძოდ, იმონიკოგისის მეკავამლე ჰიდროლიზის, სუბსტრატის (სურათი 4-2). ამრიგად, ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა ფაზა II-ის რეაქციები წინ უსწრებენ ფაზა I-ის რეაქციებს.

### საღ ხდება წამალთა ბიოტრანსფორმაცია?

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

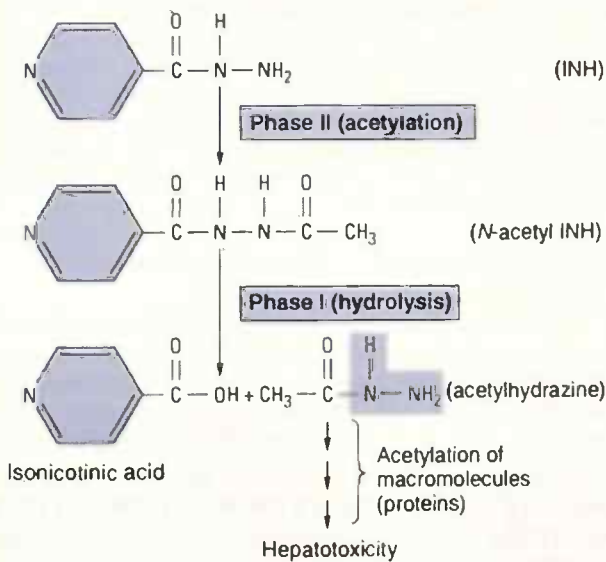
კანი და თირკმლები. ორალურად მიღების შემდეგ მრავალი წამალი (მაგ, იმპროპროფენოლი, მეპერიდინი, პენგამოცინი, მორფინი) უცვლელი სახით აბსორბირდება წერილ ნაწლავში და პორტული სისტემით, თავდაპირველად, გრანსპორტირდება ღვიძლში, სადაც ექვემდებარება მეტაბოლიზმს. ამ პროცესს „პირველი გაელის ეფექტი“ ეწოდება (იხ. თავი 3). ორალურად მიღებული ზოგიერთი წამალი (მაგ, კლონაზეპამი, ქლორპროპამინი, ციკლოსპორინი), ღვიძლიდან 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 ეფექტი“ და ინდივიდები, რომლებსაც დარდელი აქეთ ღვიძლის ფუნქცია, მეტწილად დამოკიდებული არიან წამალთა ელიმინაციის ამგვარ ნაწლავურ მეტაბოლიზმზე. „პირველი გაელის ეფექტი“ შესაძლოა იმდენად დააქვეითოს ორალურად მიღებული წამლის (მაგ, ლიდოკაინის) ბიოშელწვეალობა, რომ სისხლში თერაპიულად ეფექტური დონის მისაღწევად აუცილებელი ხდება ორგანიზმში შეყვანის ალტერნატიული გზების გამოყენება. უფრო მეტიც, ექვ-ნაწლავის გრატის ქვედა ნაწილების რეზიდენტულ მიკროორგანიზმებს შესწევთ მრავალი ბიოტრანსფორმაციული რეაქციის განხორციელების უნარი. გარდა ამისა, წამლები შესაძლოა მეტაბოლიზდნენ კუჭის წვენის (მაგ, პენიცილინი), ნაწლავის კედლის ფერმენტების (მაგ, პოლიპეპტიდეზიროგორიცია ინსულინი) ან საჭმლის მომხელელები ფერმენტების (მაგ, სიმპათომიმეტიკური კატეკოლამინები) მიერ.

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

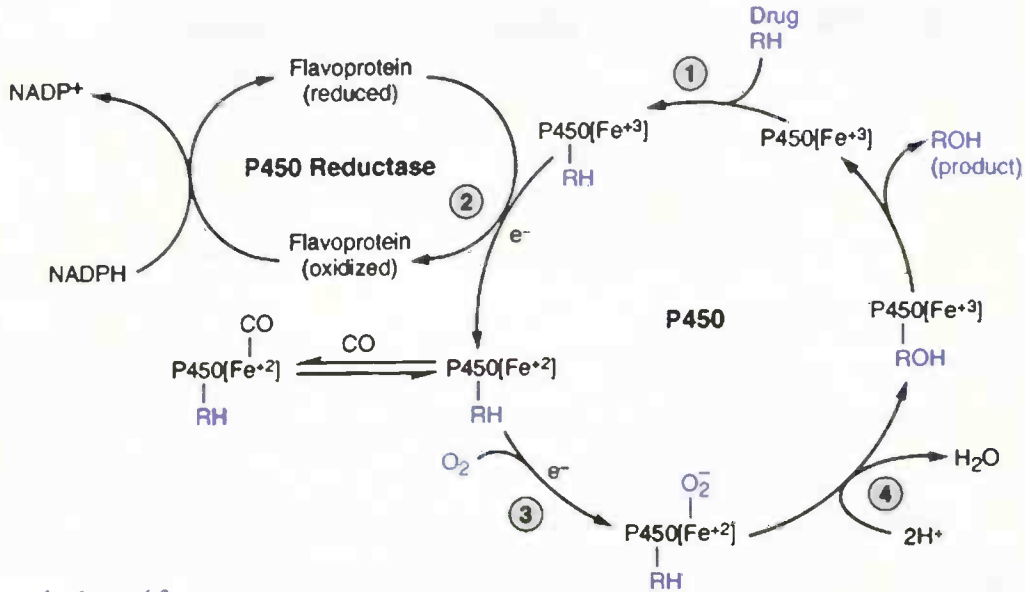
### მიკროსომული ფერეული ფუნქციის ოქსიდაზური სისტემა და ფაზა I რეაქციები

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



სურათი 4-2.

იზონიაზიდის (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 ხორკლიანი 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 პეპსოპროტეინი ციგოქრომ P450, რომელიც გერმინალური ოქსიდაზას როლს ასრულებს. ფაქტიურად, მიკროსომულ მემბრანაში ამ პეპსოპროტეინის მრავალი ფორმა არსებობს, რომელთა მრავალფეროვნებაც ეგზოგენური ქიმიური ნაერთების განმეორებითი შეყვანისას იზრდება (იხ. ქვემოთ). სახელი ციგოქრომ P450 (შემოკლებულად CYP ან P450) დაკავშირებულია ამ პეპსოპროტეინის სპეკტრულ თვისებებთან. აღდგენილი (ფერმული) ფორმით, იგი უკავშირდება ნახშირბადის მონოქსიდს და წარმოქმნის კომპლექსს, რომელიც მაქსიმალურად მთავრდება სინათლეს 450 ნმ-ზე. ლეიძლში წამლების დაქანგვის მალსიმეგირებული საფეხურია P450-ის მიერ ჰემის 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 ითვისებით ხასიათდება და მრავალი სუბსტრატის დაქანგვის საშუალებას იძლევა. ფერმენტული კომპლექსის სუბსტრატ-სპეციფიკურობა ძალიან დაბალია. ამ სისტემის სუბსტრატი მრავალი, სტრუქტურულად განსხვავებული წამალი და ქიმიური ნაერთია, რომელთა ერთადერთ საერთო თვისებას ცხიმში მალადი ხსნადობა წარმოადგენს (ცხრილი 4-1).

### აღამიანის ღვიძლის 450 ფერმენტები

შედარებით სელექციური ფუნქციური მარკერების, P450-ის სელექციური იზობიოტორებისა და იმუნობლოგინის 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 ქიმიკატების ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის ძირითადი კატალიზატორები არიან (ცხრილი 4-2).

ცხრილი 4-1. უაზა I-ის რეაქციები		
რეაქციის ჯგუფი	სტრუქტურული ცვლილება	წამალი - სუბსტრატი
დაქანვა		
ციტოქრომ P450-დამოკიდებული დაქანვა:		
არომატული ჰიდროქსილირება		ბენგანილი, პროპანოლი, ფენობარბიტალი, ფენიგონი, ფენილბუტაზონი, ამფეტამინი, ეარფარინი, 17ალფა-ეთინილ ესტრადიოლი, ნაფთალენი, ბენზპირენი
ალიფატური ჰიდროქსილირება	$\begin{array}{l} RCH_2CH_3 \rightarrow RCH_2CH_2OH \\ RCH_2CH_3 \rightarrow RCH(OH)CH_3 \end{array}$	ამობარბიტალი, პენტობარბიტალი, სეკობარბიტალი, ქლოროპროპანილი, იპუროფენი, მეტროპროპანილი, გლუკოტიმილი, ფენილბუტაზონი, დივიტოქსინი
ეპოქსიდაცია	$R_1CH=CHR_2 \rightarrow \begin{array}{c} H & O & H \\   & / & \backslash \\ R_1-C & - & C-R_2 \end{array}$	ალდრინი
ქანვეითი დეალკილირება	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$	მორფინი, ეთილმორფინი, ბენზფეტამინი, ამინოპირინი, კოფეინი, იუოფილინი
N-დეალკილირება		
O-დეალკილირება	$ROCH_3 \rightarrow ROH + CH_2O$	კოდეინი, p-ნიგროანიზოლი
S-დეალკილირება	$RSCH_3 \rightarrow RSH + CH_2O$	6-მეთილილიოპურინი, მეთილგურალი
N-დაქანვა	$RNH_2 \rightarrow RNHOH$	
პირელადი ამინები		ანილინი, ქლორფენტერმინი
მეორეული ამინები	$\begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ NH \\ / \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ N-OH \\ / \\ R_2 \end{array}$	2-აცეტილამინოფლუორენი, აცეტილპროკაინი
მესამეული ამინები	$\begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ R_2-N \\ / \\ R_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ R_2-N-O \\ / \\ R_3 \end{array}$	ნიკოტინი, მეთაქეალონი
S-დაქანვა	$\begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ S \\ / \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ S=O \\ / \\ R_2 \end{array}$	თიორიდამინი, ციმეტიდინი, ქლოროპროპანილი
დეამინირება	$RCH_2CH_2NH_2 \rightarrow RCH_2CH_2OH + NH_3$	ამფეტამინი, დიამფეტამინი
დესულფურირება	$\begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ C=S \\ / \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ C=O \\ / \\ R_2 \end{array}$ $\begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ P=S \\ / \\ R_2 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \backslash \\ P=O \\ / \\ R_2 \end{array}$	თიოპენტალი  პარათიონი

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

დექლორინირება	$CCl_4 \rightarrow [CCl_3] \rightarrow CHCl_3$	ნახშირბადის ტეტრაქლორიდი
ციტოქრომ P450-დამოუკიდებელი დაქანება:		
ულავინ მონოოქსიგენაზა (ზიეგლერის ფერმენტი)	$R_3N \rightarrow R_3N^+ \rightarrow O^- \xrightarrow{H^+} R_3N^+OH$	ქლოროპრომაზინი, ამიგრიპილინი, ბენზფუეგამინი
	$RCH_2N-CH_2R \rightarrow RCH_2-N-CH_2R \rightarrow$ $\begin{array}{c}   \\ H \end{array} \qquad \begin{array}{c}   \\ OH \end{array}$ $RCH=N-CH_2R$ $\begin{array}{c}   \\ O^- \end{array}$	დეჰიდრაზინი, ნორგრიპილინი
	$\begin{array}{c} -N \\ // \\ -C-SH \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N \\ // \\ -C-SOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N \\ // \\ -C-SO_2H \end{array}$	მეთიმაზოლი, პროპილთიოურაცილი
ამინ ოქსიდაზები	$RCH_2NH_2 \rightarrow RCHO + NH_3$	ფენილეთილამინი, ეპინეფრინი
დეჰიდროგენაციები	$RCH_2OH \rightarrow RCHO$	ეთანოლი
აღდგენა		
აზო აღდგენა	$RN=NR_1 \rightarrow RNH-NHR_1 \rightarrow RNH_2 + R_1NH_2$	პრონგოზილი, გარგრაზინი
ნიტრო აღდგენა	$RNO_2 \rightarrow RNO \rightarrow RNHOH \rightarrow RNH_2$	ნიტრობენზენი, ქლორამფენიკოლი, კლონაზეპაში, დანტროლენი
კარბონილ აღდგენა	$\begin{array}{c} RCR' \\    \quad   \\ O \quad OH \end{array}$	მეტირაპონი, მეთიოლონი, ნალოქსონი
ჰიდროლიზი		
ეთერები	$R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$	პროკაინი, სუქცინილქოლინი, აპირინი, კლოფიდრატი, მეთილფენისდატი
ამიდები	$RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$	პროკაინამიდი, ლიდოკაინი, ინდომეტაცინი

აღსანიშნავია, რომ კლინიკურად მნიშვნელოვანი წამლებ-ის 50%-ზე მეტის ლეიქსიმირ 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 ანგისხეულების მეშვეობით ხორციელდება. *in vivo* ამგვარი სკრინინგი შედარებით სელექციური, არაინვაზიური მარკერებით ხდება, რომელთა რიცხვს ეკუთვნის სპეციფიკური მეტაბოლიტების აღმოჩენა ამონასუნთქ ჰაერში, ან შარდში P450-სელექციური სუბსტრატით სინჯის შემდეგ.

**ფერმენტთა ინდუცირება**

ზოგიერთი P450-ის სუბსტრატების, ქიმიურად არამსგავსი წამლების, განმეორებითი მიღებისას P450-ის ინდუცირება 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 წარმოქმნე-ლი წამლების შემთხვევაში ფერმენტების ინდუქცია ზრდის მეტაბოლიტით განპირობებული ტოქსიკურობის რისკს.

P450-ის იზოფორმების მაინდუცირებულ სხვადასხვა სუბსტრატს განსხვავებული მოლეკულური წონა, სუბსტრატ-სპეციფიკურობა, იმუნოქიმიური და სუქტრული თვისებები გააჩნიათ.

P450 ფერმენტების ინდუქციის უნარი გარემოს დამაბინძურებელ ნივთიერებებსაც ახასიათებთ. როგორც უკვე იყო აღნიშნული, თამბაქოს კვამლში, ნახშირზე შემწვარ ხორცსა და სხვა ორგანული პიროლიზურ პროდუქტებში არსებული ბენზო[ა]პირენი და სხვა პოლიციკლური არომატული ნახშირ-წყალბადები 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, ანტიბიოტიკი, კოფეინი, კლომიპრაზინი, ფენაქეტინი, გაკრინი, გამოქსიფენი, იოფოფილინი, ვარფარინი	თამბაქოს მოხმარება, ნახშირბე მემწვარი საკვები, ჯეგროსანია ოჯახის ბოსტნეული, ომეპრაზოლი	ვალანჯინი, ფურაფილინი, ფლუოქსამინი
2A6	კუმარინი, თამბაქოს სიგროზმისები, სიკოტინი (კოტინინი და 2'-ჰიდროქსისიკოტინი)	რიფამპინი, ფენობარბიტალი	გრანილციპროსინი, მენიოფურანი, მეთოქსალენი
2B6	არტემისინი, ბუპროპიონი, S-მეფობარბიტალი, ციკლოფოსფამიდი, S-მეფენიგონი (N-დემეტილირება ნირეალადალ), პროპოფოლი, სელევილინი, სერგრალინი	ფენობარბიტალი, ციკლოფოსფამიდი	ტიკლოპიდინი, კლომიდოგრელი
2C8	ტაქსოლი, ეველა-გრანს-რეტენოსი მკაეა	რიფამპინი, ბარბიტურატი	ტრიმეოპრიმი
2C9	ცელეკოქსიბი, ფლურბიპროფენი, პექსობარბიტალი, იბუპროფენი, ლობარტანი, ფენიგონი, გოლბუგამიდი, ტრამედიოლინი, სულფაფენაზოლი, S-ვარფარინი, ტიკრისიფენი	ბარბიტურატი, რიფამპინი	ტიენილის მკაეა, სულფაფენაზოლი
2C18	გოლბუგამიდი	ფენობარბიტალი	
2C19	დიამეპამი, S-მეფენიგონი, ნაპროქსენი, ნირეანოლი, ომეპრაზოლი, პროპრანოლოლი	ბარბიტურატი, რიფამპინი	N3-ბენზილნირეანოლი, N3-ბენზილფენობარბიტალი, ფლუკონაზოლი
2D6	ბუფურალილი, ბუპრანოლოლი, კლომიპრაზინი, კლომაჰინი, კოლეინი, დებრომოქინი, დექსტრომეთორფანი, ენკაინიდი, ფლეკაინიდი, ფლუოქსეტინი, გუანაქსანი, ჰალოპერიდოლი, ჰიდროკოდონი, 4-მეთოქსი-ამფეტამინი, მეტოპროლოლი, მექსილეტინი, ოქსიკოდონი, პაროქსეტინი, ფენფორმინი, პროპაფენონი, პროპოქსიფენი, რისპერიდონი, სელევილინი (დემერტილი), სპარტეინი, თიორიდაზინი, თიმოლოლი, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტი	კრაზანა, რიფამპინი	ქინილინი, პაროქსეტინი
2E1	აცეტამინოფენი, ქლორბოქსაზონი, ენფლურანი, ჰალოთინი, ეთანოლი (მედიკ გზა)	ეთანოლი, იმონიამიდი	4-მეთილპირაზოლი, დისულფირამი
3A4 <sup>1</sup>	აცეტამინოფენი, ალფუგანბილი, ამოდარონი, ასტემიზოლი, ცისაპრიდი, კოკაინი, კორტიკოლი, ციკლოსპორინი, დამსონი, დამეპამი, დიმილტოტრეგამინი, დიმილტოპირიდინები, დილგამეში, ერთირომიცინი, ეთინილ ესტრადიოლი, ფესტოლენი, ინდინავირი, ლიდოკაინი, ლოვებგატინი, მაკროლიდები, მეთაღონი, მიკონაზოლი, მილოკალმი, მიფეპრისტონი (RU 486), ნიფედინი, პაკლიტაქსელი, პროგესტერონი, ქინილინი, რაპამიციანი, რიგონაჰირი, საქინაჰირი, სპირონოლაქტონი, სულფამეთოქსაზოლი, სუფენგანილი, ტაკროლიმუსი, გამოქსიფენი, გერუენბინი, ტესტოსტერონი, ტეგრამიდროკანაბინოლი, ტრაიბოლაში, ტროლენდომიცინი, ვერაპამილი	ბარბიტურატი, კარბამაჰეპინი, ვლუკოკორტიკოიდები, მაკროლიდური ანტიბიოტიკები, პიოგლიტაზონი, ფენიგონი, რიფამპინი	აბამულინი, დილგამეში, ერთირომიცინი, ფლუკონაზოლი, კრიფორუტის წყენი (ფურანოკუმარინები), იგრაკონაზოლი, კეტოკონაზოლი, რიგონაჰირი, ტროლენდომიცინი

<sup>1</sup>CYP3A5-ს აქვს სუბსტრატისა და ინჰიბიტორის მსგავსი პროფილი, ვარდა ზოგიერთი წამლისა, რომელთა მიმართ, CYP3A4-თან შედარებით, ის ნაკლებ აქტიუბის აქვს.

წამლების მეტაბოლიზმის დანქარებას. ვარემომი არსებულ მაინდუცირებულ სხვა ქიმიური ნივრტებს ეკუთვნის აღრუ წარმოებამი საიზოლაციო მასალად და პლასტიკიკატორებად ფართოდ გამოყენებული პოლიქლორირებული ბიფენილები (PCBები), აგრეთვე დეფოლიანტ 2,4,5-T-ის ქიმიური სინთეზის

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

P450-ის სინთეზის გაზრდა საჭიროებს გრანსკრიფციისა და გრანსლაციის პროცესების გაძლიერებას. აღმოჩენილია პოლიციკლური არომატიკული 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-რეცეპსორ-თიროიდული ჰორმონის რეცეპტორების ოჯახის წარმომადგენელი პრეგნან X რეცეპტორი (PXR) ხელს უწყობს CYP3A-ის სხვადასხვა ქიმიური ნაერთებით განპირობებულ (დექსამეთაზონით, რიფამპინით) ინდექციას ლეიდსა და ნაწლავების ლორწოვან-ში. აღმოჩენილ იქნა აგრეთვე მსგავსი რეცეპტორი ფენობარბიგალის ჯგუფს ინდექტორებისაივისაყ – ანდროსტანის კონსტიტუციური რეცეპტორი (CAR).

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

## ფერმენტთა ინჰიბირება

ზოგიერთი წამალი-სუბსტრატი აინჰიბირებს ციგოქრომ P450-ის ფერმენტულ აქტივობას (ცხრილი 4-2). იმიდაზოლის რგოლის შემცველი წამლები (მაგ., ციმეტიდინი 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 სამცენსიერო კელეებში) ამ მექანიზმით მოქმედი კიდევ ერთი ნივთიერებაა, რომელიც მჭიდროდ უკავშირდება რა ჰემის რკინას. იწვევს ფერმენტის თითქმის შეუქცევად ინაქტივირებას და შესაბამისად, მისი პოტენციური სუბსტრატის მეტაბოლიზმის ინჰიბირებას.

ზოგიერთი სუბსტრატის რეაქტიული შუალედური პროდუქტები, კოვალენტური ურთიერთქმედების გზით, შეუქცევადად აინჰიბირებენ P450-ს. ისინი ურთიერთქმედებენ P450-ის აპოპროტინთან, ან ჰემის ნაშთთან და იწვევენ ჰემის ფრაგმენტაციას და აპოპროტინის შეუქცევად მოდიფიკაციას. ანტიბიოტიკის ქლორამფენიკოლი CYP2B1-ის მიერ მეტაბოლიზდება ნივთიერებად, რომლებიც იწვევენ ცილის მოდიფიკირებას, რის შედეგადაც ფერმენტის აქტივობა ქვეითდება. ამგვარი სუბსტრატული ინჰიბიტორების (ინჰიბიტორები, რომლებიც ჰემის ან ცილის ნაშთის დამიანების გზით იწვევენ ფერმენტის აქტივობის დაქვეითებას) მზარდ სიას ეკუთვნის ზოგიერთი სტეროიდი (ეთინილ ესტრადიოლი, ნორეთინდრონი და სპირონოლაქტონი), ფლუოქსეტინი, ალობარბიგალი, ანალგეზიური სედაციური საშუალებები (ალილიმპროპილაკეტილმარლოკანა, დიეთილპენტენამიდი და ეთილორენიოლი), ნახშირბადის დისულფიდი, გრიფორუმი შემავალი ფურანოკუმარინები, დერინილი, ფენსიკლიდინი, რიგონაიერი, გიკლობიდინი, კლოპიდოგრელი და პროპილთიოურაცილი. ბარბიტურის მექანიზმის ნაწარმი სეკობარბიგალი კი იწვევს CYP2B1-ის აქტივობის დაქვეითებას როგორც ჰემის, ასევე ცილის ნაშთების მოდიფიკირების გზით. მეტაბოლური თვალსაზრისით აქტიური სხვა წამლების P450-ის ინაქტივაციის მექანიზმები ბოლომდე არ არის შესწავლილი. მათ რიცხვს ეკუთვნის მიფენისტონი (RU-486), ტროლეისგაბონი, რალიქსიფენი და გამოქსიფენი.

## 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 მათი ფარმაკოლოგიური აქტივობა არ ახასიათებთ. კონიუგატების წარმოქმნის პროცესი მაღალ-ენერჯიულ შუალედურ პროდუქტებთან და სპეციფიკურ ფერმენტებთან არის დაკავშირებული. ამგვარი ფერმენტები (გრანს-ფერაზები) ლოკალიზებული არიან მიკროსომებში ან ციგოზოლში. ისინი აკატალიზებენ გააქტივებული ენდოგენური ნივთიერებისა (როგორცაა გლუკურონის მექავას ურიდის 5'-დიფოსფატური [UDP] ნაწარმი) და წამლის (ან ენდოგენური ნაერთის), ან გააქტივებული წამლისა (როგორცაა ბენზოლის მექავის S-CoA ნაწარმი) და ენდოგენური სუბსტრატის შეწყვილების პროცესებს. ენდოგენური სუბსტრატის ძირითადი წყარო საკვები პროდუქტებია, ამიტომ კვება უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს წამალთა კონიუგაციის რეგულირების პროცესში.

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

## წამლების მეტაბოლიზმი ტოქსიკურ პროდუქტებად

წამლებისა თუ სხვა უცხო ქიმიური ნივთიერებების მეტაბოლიზმი ყოველთვის არ არის დეგოქსიკაციისა და ელემინაციის ხელშემწყობი უვნებელი ბიოქიმიური მოვლენა. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, სინამდვილეში, ზოგიერთი ნაერთი მეტაბოლიზმის შედეგად ამა თუ იმ ორგანოსათვის გოქსიკურ, რეაქტიულ შუალედურ პროდუქტებად გარდაიქმნება. «დედა წამლების» დაბალი დოზით გამოყენებისას გოქსიკურობა შესაძლოა არ გამოვლინდეს, რადგან ამ შემთხვევაში დეგოქსიკაციისათვის საჭირო ენდოგენური სუბსტრატების (გლუკათიონი [GSH], გლუკურონის მექავა, სულფატი) გარკვეული მარაგი ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია და დეგოქსიკაციის ალტერნატიული მექანიზმების გადარეგულირებას ან დათრგუნვას არ აქვს ადგილი. თუმცა, ამ რესურსის ამოწურვის შემდეგ, შესაძლოა მეტაბოლიზმის გოქსიკურმა გზამ იზინოს თავი, რაც ამა თუ იმ ორგანოზე გოქსიკური ზეგავლენის ან კანცეროგენების მიზეზად გვევლინება.

წამლისმიერი ამგვარი გოქსიკურობის მაგალითების რიცხვი სწრაფად იზრდება. მაგ., აცეტამინოფენი (პარაცეტამოლი) განპირობებული ჰეპატოგოქსიკურობა (სურათი 4-4). ეს გოქსიკური დაზიანებული და სიცხის დამწვევი 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 უნდოვნი ნივთიერება	გრანსფერაზა (ლო კალიზაზი)	სუბსტრატთა ტიპები	მაგალითები
გლუკურონიდირება	UDP-გლუკურონის შებენი	UDP-გლუკურონოზ-გრანსფერაზა (მიკროსომები)	ფენოლები, ალკოჰოლები, კარბოქსილის მკაეები, ჰიდროქსილამინები, სულფონამიდები	ნიტროფენოლი, მორფინი, აცეტამინოფენი, დიაზეპამი, N-ჰიდროქსილამინი, სულფათიაზოლი, მეტროპრამიდი, დიგოქსინი, დიგოქსინი
აიკეტილირება	აიკეტლ-CoA	N-აიკეტილგრანსფერაზა (ციტოზოლი)	ამინები	სულფონამიდები, იმონიაზიდი, კლონიმიპრამი, დამონი, მესკალინი
გლუტათიონთან კონიუგირება	გლუტათიონი (GSH)	GSH-S-გრანსფერაზა (ციტოზოლი, მიკროსომები)	ეპოქსიდები, არენული ოქსიდები, ნიტრო ჯგუფები, ჰიდროქსილამინები	აიკეტამინოფენი, ეთაქრინის მკაეა, ბრომობენზინი
გლიცილის კონიუგირება	გლიცინი	აილ-CoA გლიცილგრანსფერაზა (ციტოზოლი)	კარბოქსილის მკაეების აილ-CoA ნაწარმები	ხალიცილის მკაეა, ბენზოის მკაეა, ნიკოტინის მკაეა, ცინამის მკაეა, ქოლის მკაეა დიოქსიქოლის მკაეა
სულფატირება	ფოსფორილ-სულფატო-ფოსფორილ-სულფატო	სულფოგრანსფერაზა (ციტოზოლი)	ფენოლები, ალკოჰოლები, არიმატული ამინები	ფსტრინი, ასილინი, ფენოლი, 3-ჰიდროქსი-კუმარინი, აიკეტამინოფენი, მეთილდოპა
მეთილირება	S-ადანილ-მეთიონინი	გრანსმეთილაზები (ციტოზოლი)	კატექოლამინები, ფენოლები, ამინები	დოპამინი, ეპინეფრინი, პირიდინი, ჰისტამინი, თიოურაცილი
წყალთან კონიუგირება	წყალი	ეპოქსიდ-ჰიდროლაზა (მიკროსომები)	არენ ოქსიდები, cis-დინაიცილები და მონოქსიანიცილები ოქსიანები	ბენზოპირენ 7,8-ეპოქსიდი, სტირენ 1,2-ოქსიდი, კარბამაზეპინი ეპოქსიდი
		(ციტოზოლი)	ალკენ ოქსიდები, ცხიმოვანი მკაეის ეპოქსიდები	ლექსოტრინი A <sub>4</sub>

ბის წარმოქმნით, რომლებიც ჯამში შეადგენენ ექსკრეტირებული მეტაბოლიტების საერთო რაოდენობის 95%-ს. დარჩენილ 5%-ში ავჯილი აქვს ალტერნატიული, P450-დამოკიდებულ GSH კონიუგირების გზას. როდესაც აცეტამინოფენის დოზა თერაპიულზე გაცდობილი მაღალია, გლუკურონიდირებისა და სულფატირების გზები ჯერდება, რის გამოც P450-დამოკიდებული გზა მკეტ მნიშვნელობას იძენს. მანამდე, ხანამ კონიუგირებისათვის ორგანიზმის გლუტათიონის (GSH) მარაგი საკმარისია, აცეტამინოფენით განპირობებული ჰეპატოტოქსიკრობა არ ვითარდება, ან მისი ინტენსივობა მაღალე დაბალია.

თუმცა, გარკვეული დროის შემდეგ გლუტათიონის (GSH) დეიდლისმიერი მარაგის გამოფიტვის პროცესი აჭარბებს ალტერნის პროცესს, ამიტომ ორგანიზმში გროვდება აცეტამინოფენის რეაქტიული, გოქსიკური მეტაბოლიტი (N-აიკეტილბენზიმინოქსინი), რომელიც უჯრედშიდა ნუკლეოფილების, მკაე, GSH, არარსებობის პირობებში მოქმედებს უჯრედული ცილების ნუკლეოფილურ ჯგუფებზე და ჰეპატოტოქსიკრობას იწვევს.

აცეტამინოფენის რეაქტიული მეტაბოლიტის ელექტროფილური ბუნების შემსწავლელი ქიმიური და გოქსიკოლოგიური კვლევის საფუძველზე შექმნილია მისი ეფექტური ანტიდოტები - ცისტამინი და N-აიკეტალციტეინი. აცეტამინოფენის მაღალი დოზის მიღებიდან 8-16 სთ-ის განმავლობაში N-აიკეტილციტეინის (ორი ანტიდოტიდან უფრო მკეტად უსაფრთხო) გამოყენება იცავს მსხვერპლს ფულმინანტური (დაუყოვნებლივი დასაწყისით, მძიმედ მიმდინარე) ჰეპატოტოქსიკრობისა და სიკვდილისაგან (თხ. თავი 59). თვითონ GSH-ის გამოყენება ეფექტური არ არის, რადგან იგი თავისუფლად ვერ გადალახავს უჯრედების მემბრანულ ბარიერებს.

## წამალთა მეტაბოლიზმის კლინიკური მნიშვნელობა

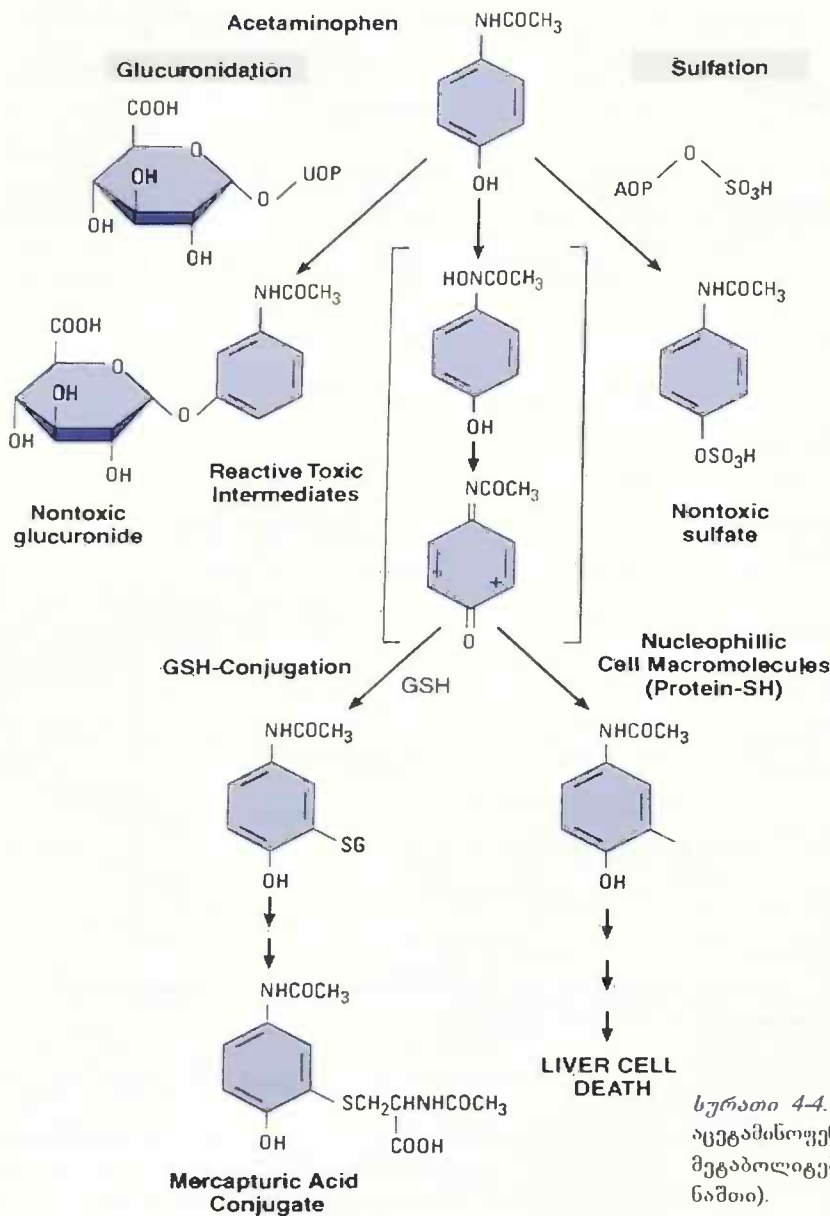
სხვადასხვა პაციენტის სისხლსა და ქსოვილებში ეფექტური თერაპიული კონცენტრაციის მისაღწევად საჭირო ხდება ერთი-აიცივე წამლის განსხეაეებული დოზისა და მიღებათა სისშირის გამოყენება, რადგან წამლის ვანაწილების, მეტაბოლიზმის და ელემინაციის სიქარის მახეუნებლებს ინდივიდუალური თავისებურებები ახასიათებთ. ეს თავისებურებები განპირობებულია გენეტიკური და არაგენეტიკური ფაქტორებით, როგორცაა ასაკი, სქესი, ლეიდლის ზომა, ლეიდლის ფუნქცია, ლეუ-დამური რიოში, ორგანიზმის ტემპერატურა და კვებითი თუ გარემო ფაქტორები - წამლის მეტაბოლიზმის ინდივიდუალურობის და ინჰიბიტორების ზეგავლენა. მომდევნო დისკუსია მოკლედ აჯამებს ამ ვარიაციებთაგან ექვლაზე მნიშვნელოვანს.

### ინდივიდუალური თავისებურებანი

მეტაბოლიზმის სიქარის ინდივიდუალური თავისებურებანი თვით წამლის ბუნებაზე და მოკიდებული, ამრეად, ერთსა და იმავე პოპულაციაში პლაზმაში ერთიდაიცივე სეაციონირული (მუდმივი) კონცენტრაციის პირობებში შესაძლოა ადილი ჰქონდეს ერთი წამლის მეტაბოლიზმის 30 სხეუნელობებს, მკორე წამლისას კი მხოლოდ 2-ს.

### გენეტიკური ფაქტორები

ამ თავისებურებათა ნაწილის მებეზად ის გენეტიკური ფაქტორები გეეელებს, რომლებიც პასუხისმეებელი არაან



სურათი 4.4.

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

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

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

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

ცხრილი 4-4. წამალთა მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის ზოგიერთი მაგალითი.

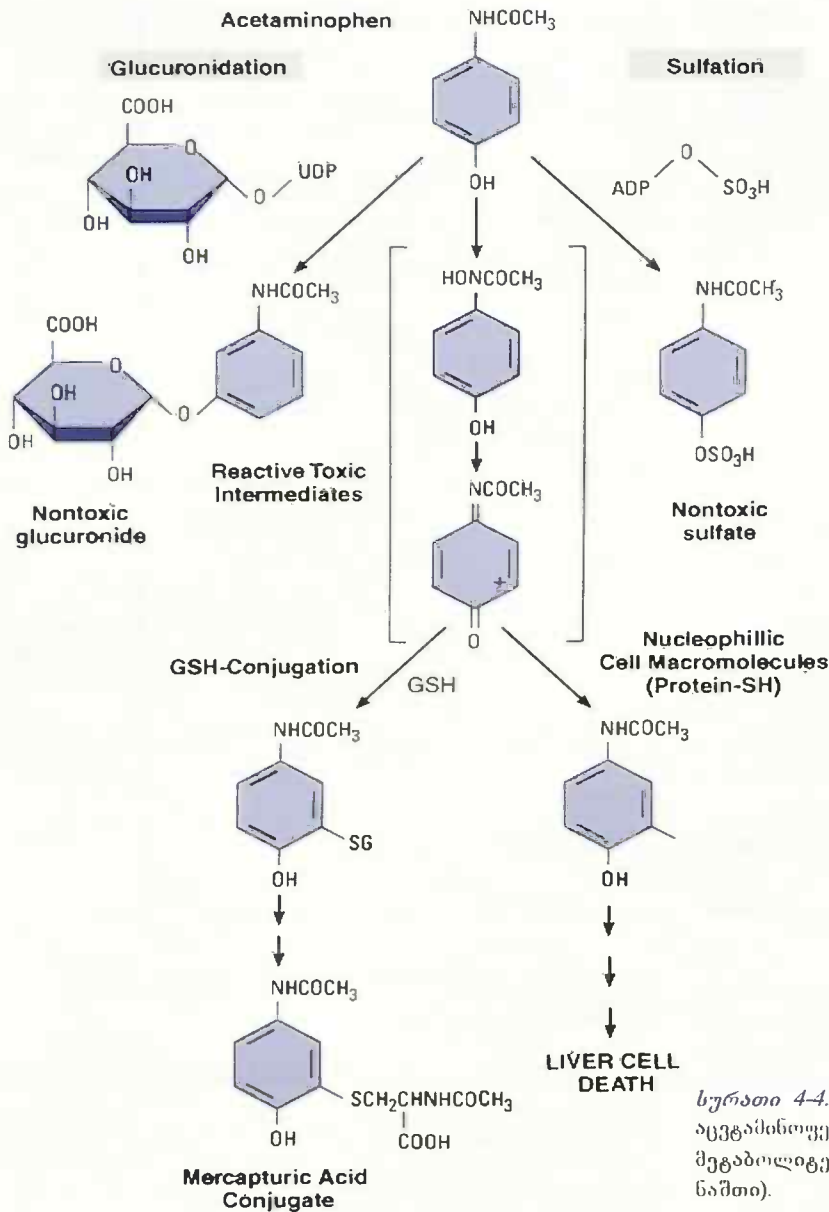
დეფექტი	მონაწილე ფერმენტი	წამალი და მისი თერაპიული გამოყენება	კლინიკური შედეგები
დაქანგვა	CYP2D6	ბუფურალოლი (ბუტა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორი)	ბუტა-ადრენორეცეპტორის ბლოკადის გაძლიერება, გულისრევა
დაქანგვა	CYP2D6	კოდეინი (თიოიდური ტიპის გამაყუბელი საშუალება)	ანალგეზიური ეფექტის შემცირება
დაქანგვა	CYP2D6	დებრიმოქინი (ანგიოპერტენზული)	ორთოსტატული პიოტენზია
დაქანგვა	ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა	ეთანოლი (რეკრიაციული წამალი)	სახის წამოწითლება, პიოტენზია, გაჭიკარდია, გულსრევა, ლებისევა
N-აცეტილირება	N-აცეტილ გრანსფერაზა	ჰიდრალოზინი (ანგიოპერტენზული საშუალება)	წითელი მგლურას-მსგავსი სინდრომი
N-აცეტილირება	N-აცეტილ გრანსფერაზა	იმონიამიდი (ტუბერკულოზის სამკურნალო საშუალება)	პერიფერული ნეიროპათია
დაქანგვა	CYP2C19	მეფენიტონი (ანტიბიოტიკური საშუალება)	ღმის გადაჭარბებით გამოწვეული გოქსიკროზა
S-მეთილირება	თიოპურინ მეთილ-გრანსფერაზა	მერკაპტოპურინები (სიმსივნის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული საშუალება)	მიელოტოქსიკროზა
დაქანგვა	CYP2A6	ნიკოტინი (სტიმულატორი)	გოქსიკროზის შემცირება
დაქანგვა	CYP2D6	ნორტრიპტოლინი (ანტიდეპრესანტი)	გოქსიკროზა
O-დემეთილირება	CYP2C19	ომეპრაზოლი (პროტონული გუმბოს ინჰიბიტორი)	თერაპიული ეფექტრობის გაზრდა
დაქანგვა	CYP2D6	სპარტეინი	ოქსიტოქიური სიმპტომები
ესტერული ჰიდროლიზი	ჰლამბური ქოლინესტერაზა	სუქცინილქოლინი (მიორელაქსანტი)	ვახანგძლიერებული აპნოე
დაქანგვა	CYP2C9	S-ვარფარინი (ანტიკოაგულანტი)	სისხლდენა
დაქანგვა	CYP2C9	გოლბუტამიდი (ორალური პიპოტიკემიური საშუალება)	კარდიოტოქსიკროზა

<sup>1</sup>გამოყენილი ან მოსალოდნელი.

ასლის განდემში 2D6 ალელური ვარიანტების არსებობის გამო. ეს გენოტიპი ყველაზე ხშირია ეთიოპიისა და სუდის არაბეთის პოპულაციებში და მოსახლეობის ერთი მესამედში ულანდება. პლამამი თერაპიული კონსენსუსის მისაღწევად, ასეთი პაციენტებს ნორტრიპტოლინი (CYP 2D6 სუბსტრატის) ორმაგი ან სამმაგი სადღეღამისო დოზით ენიშნებათ. და პირიქით, ძალზე სწრაფი მეტაბოლიზმის პოპულაციებში, პროწამალი კოდეინი (2D6-ის კიდევ ერთი სუბსტრატია) სწრაფად მეტაბოლიზდება მორფინად, რაც ხშირად იწვევს მორფინის ისეთ არახასურველ გერდით ეფექტს, როგორცაა მუცლის ტივილი.

წამალთა გენეტიკური პოლიმორფიზმის მეორე კარგად შესწავლილი მაგალითია კრუნჩხვის საწინააღმდეგო საშუალებების, მეფენიტონის, სკერეოსელექციური პრომაგული (4)-ჰიდროქსილირების რეაქცია, რომლის კატალიზატორია CYP2C19. ამ აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნით გადაეცემულ პოლიმორფიზმს ვხვდებით კავკასიელთა 3-5%-ში და იაპონელთა 18-23%-ში. იგი დებრიმოქინ-სპარტეინის პოლიმორფიზმისაგან გენეტიკურად დამოუკიდებელია. ნორმალურ, „ძლიერ მეტაბოლიზატორებში“,

ვლკურონილირებამდე და შარდიან ერთად სწრაფ ექსკრეციამდე, მეფენიტონის ერთ-ერთი ენანტიომერი (S)-მეფენიტონი ინტენსიურად ჰიდროქსილირდება CYP2C19-ის მიერ ფენილის რგოლის მე-4 პოზიციამი, ხოლო მეორე ენანტიომერი (R)-მეფენიტონი კი ხელა N-მეთილირდება აქტიური მეტაბოლიტის, ნირვანოლის წარმოქმნით. „სუსტ მეტაბოლიზატორებს“ საერთოდ არ გააჩნიათ (S)-მეფენიტონის სკერეოსელექციური ჰიდროქსილირებული აქტივობა, ამიტომ ორივე ენანტიომერი, როგორც (S)-, ისე (R)-მეფენიტონი, N-მეთილირდება ნირვანოლად, რასაც ამ უკანასკნელის მაღალი კონცენტრაციით დაგროვება მოჰყვება. ამრიგად, სუსტ მეტაბოლიზატორებში მეფენიტონი იწვევს დრმა ხედაიასა და აგაქსიას, იმ დოზით მიღების შემდეგაც კი, რომელიც ნორმალური მეტაბოლიზატორების მიერ ადვილი ამგანობით ხასიათდება. ამ დეფექტის მთლიანული ხაფუქელია CYP2C19 გენის ექსონ 5-ში ძირითადი ერთი წყვილის მუტაცია, რაც ქმნის აბერანტულ შეერთების ადგილს, რომელიც შესაბამისად არღვევს მ-რნმ-ს



სურათი 4-4.

აცეტამინოფენის მეტაბოლიზმი (მემოთ შუაში) პეპაგოტოქსიკურ მეტაბოლიტებად. (GSH - გლუტათიონი; SG - გლუტათიონის ნაწილი).

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

ანალოგიურ ფარმაკოგენეტიკურ განსხვავებებს ეხვებით იზონიამიდის აცეტილირებისა და ვარფარინის ჰიდროქსილირების დროს. მეტაბოლიზმის დეფექტი ნელ აცეტილატორებში (იზონიამიდისა 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-აღმოსავლეთში და ვატილებით იშვიათია აზიელებსა და ინუიტებში (ესკიმოსებში). მსგავსად, გამოვლენილია ლებრიზოქინის, გუანოქსანის, სპარტეინის, ფენოფორმინის, ვარფარინისა და სხვათა ეანგეითი მეტაბოლიზმის ვენეტიკურად განსაზღვრული დეფექტები (ცხრილი 4-4). დეფექტების მემკვიდრეობითი ხასიათი აუტოსომურ-რეცესიული გიპისაა

და შეიძლება გამოვლინდეს ქიმიური ნაერთების მეტაბოლური მრავლობითი გრანსფორმაციითაგან ნებისმიერი სახით. განსაკუთრებით კარგად არის შესწავლილი წამალთა მეტაბოლიზმის პოლიმორფიზმის სამი გენეტიკური ვარიანტი, რაც გარკვეულწილად ნათულს ფენს შესაძლო გამომწვევე მექანიზმებს. ამ ვარიანტიდან პირველი არის პოლიმორფიზმის დებრიზოქინ-სპარტეინის დაქანგვის გიპი, რომელსაც თეთრკანიანთა 3-10%-ში ეხვებით და რომელიც აუტოსომურ-რეცესიული ნიშნით გადაეცემა. ამგვარი მემკვიდრეობის მქონე პირებს დარღვეული აქვთ დებრიზოქინისა და სხვა წამლების (იხ. ცხრილი 4-2; სურათი 4-5) CYP2D6-დამოკიდებული დაქანგვა. საეარაულოდ, წამალთა ეანგეითი მეტაბოლიზმის ეს დეფექტები თანდაყოლილია. დეფექტის ზუსტი მოლეკულური საფუძველი P450 ფერმენტების არასრული ექსპრესიაა, რაც იზოფორმებით კატალიზებული მეტაბოლიზმის დაქვეითებას, ან გაქრობას განპირობებს. თუმცა, მოგვიანებით აღმოჩენილ იქნა სხვა პოლიმორფული ვენოტიპი, რომელიც იწვევს კლინიკურად მნიშვნელოვანი წამლების ძალზე სწრაფ მეტაბოლიზმს, გენის 13



ცხრილი 4-4. წამალთა მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმის ზოგიერთი მაგალითი.

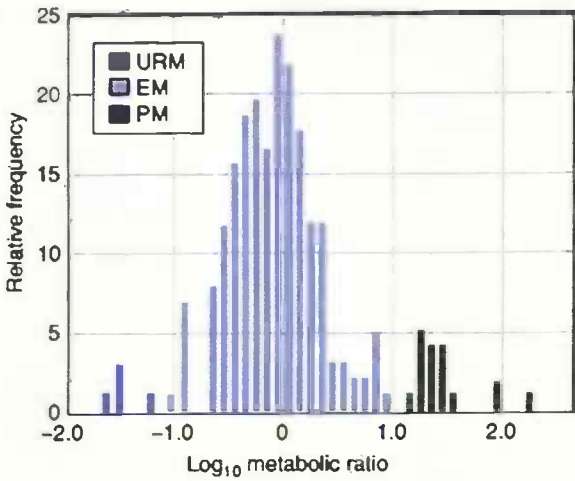
ლეველი	მონაწილე ფერმენტი	წამალი და მისი თერაპიული გამოყენება	კლინიკური შედეგები <sup>1</sup>
ლაიზინა	CYP2D6	ბუფურალოლი (ბეტა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორი)	ბეტა-ადრენორეცეპტორის ბლოკატორის გაძლიერება, გულსრევა
ლაიზინა	CYP2D6	კოლეინი (თაიოიდური ტიპის ჰორმონების საშუალება)	ანალგეზიური ეფექტის შემცირება
ლაიზინა	CYP2D6	დებრიმოქსინი (ანტიბიოტიკების წინააღმდეგობის საშუალება)	ორთოსტატული პიპოტენზია
ლაიზინა	ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა	ეთანოლი (რეკრიაციული წამალი)	სახის წამოწითლება, პიპოტენზია, გაჭიკარდია, გულსრევა, ღებინება
N-აცეტილირება	N-აცეტილ გრანსუფერაზა	პიდრალაზინი (ანტიბიოტიკების საშუალება)	წითელი მგლურას-მსგავსი სინდრომი
N-აცეტილირება	N-აცეტილ გრანსუფერაზა	იმონიამიდი (გუბერკულოზის საშუალება)	პერიფერული ნეიროპათია
ლაიზინა	CYP2C19	მეფენიგონინი (ანტიეპილეფსური საშუალება)	ღმის ვადაჭარბებით გამოწვეული გოქსიკურობა
S-მეთილირება	თიოპურინ მეთილ-გრანსუფერაზა	მერკაპტოპურინები (სიმსივნის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული საშუალება)	მიელოტოქსიკურობა
ლაიზინა	CYP2A6	ნიკოტინი (სტიმულატორი)	გოქსიკურობის შემცირება
ლაიზინა	CYP2D6	ნორტრიპტინი (ანტიდეპრესანტი)	გოქსიკურობა
O-დემეთილირება	CYP2C19	ომეპრამოლი (პროტონული გუშბის ინჰიბიტორი)	თერაპიული ეფექტურობის გამრღვა
ლაიზინა	CYP2D6	სპარტეინი	ოქსიგენოციური სიმპტომები
ესტერული პიდროლიზი	პლაზმური ქოლისტერაზა	სუქციინილქოლინი (მიორელაქსანტი)	გახანგძლიებული აპნოე
ლაიზინა	CYP2C9	S-ვარფარინი (ანტიკოაგულანტი)	სისხლდენა
ლაიზინა	CYP2C9	გოლბეტამიდი (ორალური პიპოტენზიული საშუალება)	კარდიოტოქსიკურობა

<sup>1</sup>გამოვლენილი ან მოსალოდნელი.

ასლის განდევნაში 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 სუბსტრატია) სწრაფად მეტაბოლიზდება მორფინად, რაც ხშირად იწვევს მორფინის ისეთ არასასურველ გვერდით ეფექტს, როგორიცაა მუცლის ტკივილი.

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

გლუკურონიდირებაზე და შარდთან ერთად სწრაფ ექსკრეციამდე, მეფენიგონინის ერთ-ერთი ენანტიომერი (S)-მეფენიგონინი ინტენსიურად პიდრატინიზირდება CYP2C19-ის მიერ ფენილის რგოლის მე-4 პოზიციაში, ხოლო მეორე ენანტიომერი (R)-მეფენიგონინი კი ნელა N-მეთილირდება აქტიური მეტაბოლიტის, ნირვანოლის წარმოქმნით. „სუსტ მეტაბოლიზატორებს“ საერთოდ არ გააჩნიათ (S)-მეფენიგონინის სტერეოსელექციური პიდრატინიზირების აქტიუობა, ამიტომ ორივე ენანტიომერი, როგორც (S)-, ისე (R)-მეფენიგონინი, N-მეთილირდება ან ნირვანოლად, რასაც ამ უკანასკნელის მაღალი კონცენტრაციით დაგროვება მოჰყვება. ამრიგად, სუსტ მეტაბოლიზატორებში მეფენიგონინი იწვევს ღრმა სულადაცხასა 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 შევრთვების ადგილს, რომელიც შესაბამისად არღვევს მრნპ-ს



სურათი 4-ა.

CYP2D6-ის მიერ დებრიმოქინი +ჰიდროქსილირების გენეტიკური პოლიმორფიზმი კაეკასიურ პოპულაციაში. მეტაბოლური ფარდობის ჰისტოგრამის (MR- უცვლელი სახით ექსპრესირებული დებრიმოქინის პროცენტული თანაფარდობა მისი მეტაბოლიტის - 4ჰიდროქსიდებრიმოქინის ექსპრესირებულ რაოდენობასთან) განაწილების სემიოლოგარითმული სისშირე, დებრიმოქინ სულფატის ორალური 12.8 მგ დოზის (ექვივალენტურია 10 მგ თავისუფალი დებრიმოქინის ფუძის) მიღების შემდეგ 8-საათის განმავლობაში შეგროვილ შარდში. ინდივიდებში. რომლებსაც MR > 12.6 - როგორც სუსტი მეტაბოლიზატორები (PM, *მუქი ნაყრისფერი 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 შესაბამისი 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 შემცვლელი ფერმენტის მუტაციის კოდირებას, რომელსაც მრავალი სუბსტრატის მიმართ უფრო დაბალი აფინურობა ახასიათებს. მაგ., CYP2C9\*3 ფენოტიპის ინდივიდები ანტიკოაგულანტ ვარფარინის მიმართ ავლენენ დაბალ გოლერანტობას. CYP2C9\*3 ჰომოზიგოტურ ადამიანებში ვარფარინის კლირენსი ნორმალური მაჩვენებლის დაახლოებით 10%-ს შეადგენს, ამის გამო მათი გოლერანტობა წამლის მიმართ გაცილებით დაბალია, ამ ჰომოზიგოტურ პირებთან შედარებით, რომლებსაც ნორმალური ველურატიპის ალელი ახასიათებთ. CYP2C9\*3 ფენოტიპის 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 ვარიანტულობაში. მეორე მხრივ, ადამიანის ღვიძლის კიდევ ერთი იზოფორმის, CYP3A5-ის, ექსპრესია შესაძენივად პოლიმორფულია და მერყეობს ღვიძლში CYP3A5-ის საერთო შემცველობის 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 კაეკასიელთა 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 მექანიზმებისაგან დამოუკიდებლად ხორციელდება. სხვადასხვა ოჯახების შთამომავლობის მონომიგოტურ და დიმიგოტურ გენეტიკურ გენეტიკურ გენეტიკურ მეტაბოლიზმის შესწავლამ გამოავლინა განსხვავებული რეცესიული გენეტიკური ნიშნით გადაცემული პოლიმორფიზმის არსებობა. მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმით ხასიათდება აგრეთვე ამინო.პირინისა და კარბოქსიცისტინის დაქანტვაც. ადამიანის P450-პოლიმორფიზმთან დაკავშირებული რეგულარულად განახლებადი ინფორმაციის მოპოვება შესაძლებელია ვებ-გვერდზე [www.imm.ki.se/CYPalleles/](http://www.imm.ki.se/CYPalleles/).

მიუხედავად იმისა, რომ წამლების დაქანტვის გენეტიკური პოლიმორფიზმი ხშირად უკავშირდება საკუთიფიკურ P450 ფერმენტებს, ამგვარი ვარიანტები შესაძლოა სხვა ფერმენტებზეც ვრცელდებოდეს. უკანასკნელ წლებში დადგენილი გრიმეთილაძის ფლავინ მონოოქსიგენაზური (ზიგლერის ფერმენტის) დაქანტვის 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, თამბაქოს მომხმარებლებში, არამწვევლებთან შედარებით, ზოგიერთი წამლის მეტაბოლიზმი უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, (იხ. წინა ქვეთავეტი). 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 შესწავლილ იქნა ძალიან

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

მანქნებლებზე გავლენას ახდენს აბსორბციის, განაწილებ-ისა და ელიმინაციის თავისებურებანი, თუშეა არანაკლებ მნიშ-ენვლოვანია წამლის მეტაბოლიზმის ვარიაციებიც. მეტაბოლიზ-მის შენელების მიზეზი შეიძლება იყოს მასში მონაწილე ფერ-მენგების აქტიუობის დაქვეითება ან მეტაბოლიზმისათვის აუცი-ლებელი ვსლოვენური ფაქტორების რაოდენობის შემცირება.

წამალთა მეტაბოლიზმის სქესზე დამოკიდებული ვარი-აციები კარგად არის შესწავლილი ვირთავებში (მაგრამ არა სხვა მდრღნელებში). ახალგაზრდა, ზრდასრულ მამრ ვირთავებში, მოზრად მამრთან ან ზრდასრულ მდედრთან შედარებით, გაც-ილებით სწრაფად მიმდინარეობს წამლის მეტაბოლიზმი. ეს ვარიაციულობა ანდროგენურ ჰორმონებთან არის დაკავშირე-ბული. კლსინკური დაკვირვებები გვიჩვენებს, რომ ადამიანებ-შიც შეიმჩნევა წამლების მეტაბოლიზმის სქესზე დამოკიდებუ-ლი მსგავსი ვარიაციები, კერძოდ ეთანოლის, პროპრანოლოლ-ის, ზოვიერთი ბენზოლიდამპისის, ესტროგენების და სალიცი-საბების მეტაბოლიზმში.

**წამალთშორისი ურთიერთქმედებები მეტაბო-ლიზმის დროს**

მაღალი ლიპოფილურობის გამო, მრავალი ნივთიერება, ფერმენტის აქტიურ უბანთან ერთად, არასპეციფიკურად უკავ-შირდება ენდოპლაზმური ბადის ლიპიდურ მემბრანასაც. ამ მდგომარეობაში, მათი შეუძლიათ გამოიწვიონ მიკროსომული ფერმენტების ინდექირება, განსაკუთრებით განმეორებითი გამოყენებისას. ზოგ წამალს კი, სხვა წამლის მეტაბოლიზმის კონკურენტული ინჰიბირების უნარაც გააჩნია, რაც დამოკიდე-ბულია აქტიურ უბანში მის ნარჩენ ღონეზე.

ფერმენტის ინდექტორი წამლების რიცხვს ეკუთვნის სე-დაციური-საძილე, ანტიფსიქოზური საშუალებები, ტუბერკულოზ-ის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკი რიფამპიინი და ინჰიბიცი-ცილები (ცხრილი 4-5). პაციენტები, რომლებიც რუგინულია ცილებს ბარბიტურის მეთვას ნაწარმებს, ავრეთვე სხვა სედაცი-ური-საძილე, ან ზოვიერთი ანტიფსიქოზურ საშუალებას, ვარფარის-ის თერაპიული ეფექტის შესანარჩუნებლად შესაძლოა საჭიროებდნენ პროპარაგის ვაცილებით მაღალი დოზით გამოყ-ენებას. მეორე მხრივ, სედაციური ინდექტორის მიღების შეწყ-ვევა გამოიწვევს ანტიკოაგულანგ ვარფარინის მეტაბოლიზ-მის დაქვეითებას, შესაბამისად პლაზმაში მისი კონცენტრაციის გაზრდას და გოქსიკურ ეფექტს (სისხლდენას). მსგავს წამალთ-შორის ურთიერთქმედებებს აქვს ადგილი შემდეგი წამლების კომბინირებულად გამოყენებისას: რიფამპინი და ანტიფსიქო-ზური საშუალებები; სედაციური საშუალებები და ჩახახვის საწ-ინააღმდეგო ორალური საშუალებები; სედაციური და კრუნჩხ-ვის საწინააღმდეგო საშუალებები; ალკოჰოლი და ორალური პიოგლიკემიური საშუალებები (გოლბუგამიდი).

ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ინდექტორები აძლიერებენ არა მარტო სხვა წამლების მეტაბოლიზმს, არამედ საკუთარ-საც. ამრიგად, ზოვიერთი წამლის მრავალჯერადმა გამოყენებამ, საკუთარი მეტაბოლიზმის ვადიერებით, შესაძლოა გამოიწვიოს გოლვრანტობის 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 ვადიერება (ცხრილი 4-6). და-ბალი თერაპიული ინდექსის მქონე წამლების შემთხვევაში სუბსტრატის კონკურენტული ინჰიბირება, ავრეთვე ფერმენტის,

ცხრილი 4-5. ადამიანებში მეტაბოლიზმის ინდექტორი წამლების არასრული ჩამონათვალი

ინდექტორი	წამალი, რომლის მეტაბოლიზმიც ძლიერდება
ბენზო[ა] პირენი	თეოფილინი
კარბამაზეპისი	კარბამაზეპისი, კლსინკეპისი, იგრაკონაზოლი
ქლოროციკლიზინი	სტეროიდული ჰორმონები
ეიქლორინოლი	ვარფარინი
ვლუკეთამიდი	ანტიბირინი, ვლუკეთამიდი, ვარფარინი
ვრნიუფულებსი	ვარფარინი
ფენილბარბიტალი და ბარბიტურის მეთვას სხვა ნაწარმები	ბარბიტურაგები, ქლოროფუენიკოლი, ქლოროპრომაზინი, კორტაგოლი, კუმარინული ანტიკოაგულანგები, დესმეთილდამპრანისი, დიფოქსინი, დოქსიურუთინი, ესტრადიოლი, იგრაკონაზოლი, ფენილბუგამინი, ფენსიგონი, ქსინაქსი, გუგულისგერონი
ფენილბუგამინი	ამსინოპრინი, კორტაგოლი, დიფოქსინი
ფენსიგონი	კორტაგოლი, დიფოქსინი, იგრაკონაზოლი, თეოფილინი
რიფამპისი	კუმარინული ანტიკოაგულანგები, დიფოქსინი, ვლუკოკორტიკოიდები, იგრაკონაზოლი, მეთილდამპ, მეტოპროლოლი, ჩახახვის საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები, პრეცნიზონი, პროპრანოლოლი, ქსინაქსი, სექსინაქარი
რიტონავირი <sup>2</sup>	მიღაზოლამი
შენსარე "კრაზანა"	ალპრანოლამი, ცეკლსინორინი, დიფოქსინი, ინსინაქარი, ჩახახვის საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები, რიტონავირი, სიმფისტაგინი, ტაკროლიმუსი, ვარფარინი

<sup>1</sup>გამოსაკლის წარმოადგენს სეკობარბიტალი. თხ. ცხრილი 4-6 და გვერდი.

<sup>2</sup>წინასწარი (ვანსეორებადი) გამოყენებისას: რიტონავირი CYP3A4-ის ძლიერი ინჰიბიტორი ინაქტიუვებოდა.

სუბსტრატ-განპირობებული, შეუქცევალი ინაქტივირება იწვევს პლაზმაში წამლის დონის ვაზრდას და გოქსიკურ ეფექტებს. მართლაც, გერფუნდალის (მეორე თაობის ანტიპსიკამანური წამალი) CYP3A4 სუბსტრატ-ინჰიბიტორთან (კეტოკონა-ზოლთან, ერთირომიცინთან ან ვრეთურეგის წვენი) მწვავე ურთი-ერთქმედება იწვევს გულის ფაგალურ არითმიას (*torsade de pointes*), რაც მოითხოვს ფარმაკეგული ბაზრიდან მის ამოღე-ბას. CYP3A4 სუბსტრატ-ინჰიბიტორებთან (რიგორსიკა ანტი-ბიოტიკები ერთირომიცინი და კლარიტრომიცინი, ანტიდერე-ნანტი ნეფაზოლინი, სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები იგრა-კონაზოლი და კეტოკონაზოლი და ბიე-პროგევაზი ინჰიბიტორე-ბი ინსინაქარი და რიტონავირი) მსგავსი წამალთშორისი ურთი-ერთქმედებებისა და შემდგომი კარდიოტოქსიკურობის გამო 5-HT4-ის რეცეპტორის ავონისტი - ცისაპრისიდ აბილებუ-ლია ფარმაკეგული ბაზრიდან, ზოგ ქვეყანაში კი მისი გამოყ-ენება შეზღუდულია. ანალოგიურად, ალოპურიინოლი, ქსინაქსი ოქსიკონი კონკურენტული ინჰიბირების გამო, ახანგრძლივებს და აძლიერებს მერკაპტოპურინის ქიმიოთერაპიულ და გო-ქსიკურ ეფექტებს. აქედან გამომდინარე, ძელის გვიხზე გო-ქსიკური ზეგავლენის თავიდან აცილების მიზნით ალოპ-ურინოლიან ერთად გამოყენებისას მერკაპტოპურინის დოზა უნდა შემცირდეს. ციმეტიდინი, პეპტიური წყლულის საშუალებ-ლო საშუალება, აძლიერებს ანტიკოაგულანგებისა და სედაცი-

ცხრილი 4-ბ. ადამიანებში მეგაბოლიმზის მინიმალური უბრალო წამლების არასრული ჩამონათვალი

ინჰიბიტორი <sup>1</sup>	წამალი, რომლის მეგაბოლიმზი ინჰიბირდება
ალმოქრინოლი, ქლორდიამფოქსილი, იმონიაზიდი	ანტიპირინი, დიკუმაროლი, პრიბუტეცილი, გოლბუგამიდი
ქლორპროფაზინი	პროპანოლილი
ციმეტიდინი	ქლორდიამფოქსილი, დიაბუპამი, ვარფარინი, სხეუბი
დიკუმაროლი	ფენიგოინი
დიეთილპენტეტანიმიდი	დიეთილპენტეტანიმიდი
დისულფირამი	ანტიპირინი, ეთანოლი, ფენიგოინი, ვარფარინი
ეთანოლი	ქლორდიამფოქსიდი (?), დიაბუპამი (?), მეთანოლი
ვრეფერუგის წვენი <sup>2</sup>	ალკაზოლამი, ატორესტატისი, ცისპარიდი, ციკლოსპორინი, შიდაზოლამი, გრიაზოლამი
იგრაკონაზოლი	ალფენგანილი, ალკაზოლამი, ასეტამბოლი, ატორესტატისი, ბუსპირონი, ცისპარიდი, ციკლოსპორინი, დელაქურდინი, დიაბუპამი, დიგოქსინი, ფელოდაინი, ინდინავირი, ლორაგაინი, ლოფასტატისი, შიდაზოლამი, ნისოლდამინი, ფენიგოინი, ქსინდინი, რიგონავირი, ხაქცინავირი, სილენაფილი, სიმეფსტატისი, სინოლიმუსი, ტაკროლიმუსი, გრიაზოლამი, ვერაპამილი, ვარფარინი
კიკოკონაზოლი	ასეტამბოლი, ციკლოსპორინი, გერეფენადინი
ნორტიპრეტინი	ანტიპირინი
ჩახხვის საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები	ანტიპირინი
ფენილბუტაზონი	ფენიგოინი, გოლბუგამიდი
რიგონავირი	ამიოდარონი, ცისპარიდი, იგრაკონაზოლი, შიდაზოლამი, გრიაზოლამი
საქეინავირი	ცისპარიდი, ჭეაის რქის ალკალოიდები, შიდაზოლამი, გრიაზოლამი
სეკობარბიტალი	სეკობარბიტალი
სპირონოლაქტონი	დიგოქსინი
გროლეანდოციტინი	თიოფიდინი, მეთილპრედიზნილინი

<sup>1</sup> შვიცი ინჰიბიტორი სელექციურია კონკრეტული P450 ფერმენტის მისართ, შვიცი კი უფრო ზოგადი მოქმედებისაა და კონკრეტულად აინჰიბირებს P450-ის რამდენიმე მთავარ მთავარს.

<sup>2</sup> ვრეფერუგის წვენის აქტიური კომპონენტებს შეეკუთვნება უფროსი-კუმარინი, როგორცაა 6,7-დიჰიდროქსიმეტრეპოლინი (რომელიც იწვევს როგორც ნაწლავური, ისე ღვიძლის CYP3A4-ის ინჰიბირებას), აგრეთვე სხვა უნდა კომპონენტები, რომლებიც აინჰიბირებენ ნაწლავებიდან წამალთა P-გლიკოპროტეინით გასარბებულ გამოსვლას და შესაბამისად აძლიერებენ ზოგიერთი წამლის ბიოშეწვევადობას (მაგ., ციკლოსპორინის).

ური საშუალებების ფარმაკოლოგიურ ეფექტებს. ციმეტიდინის ერთი ღირის მიღების შემდეგ სედაციური საშუალების, ქლორდიამფოქსილის, მეგაბოლიმზი 63%-ით ინჰიბირდება; ეს ეფექტი შექცევადი ხდება ციმეტიდინის მოხსნიდან 48 საათში.

მეგაბოლიმზზე ზეგავლენას ახდენს აგრეთვე მრავალი წამლის გარდაქმნაში მონაწილე ფერმენტის შექცევადი ინჰიბირების უნარის მქონე წამლები. ისინი, თავისი საკუთარი, ციკლოპრომ P450-ით მიმდინარე, მეგაბოლიმზის პროცესის დროს იწვევენ ფერმენტის ინჰიბირებას, რის გამოც არღვევენ როგორც საკუთარ, ისე სხვა წამლების მეგაბოლიმზს.

## წამლებსა და ენდოგენურ ნაერთებს შორის ურთიერთქმედება

როგორც უკვე იყო აღნიშნული, ზოგიერთი წამლის ინჰიბირებისათვის საჭიროა მათი კონსტიტუტის ისეთი ენდოგენურ ნაერთებთან, როგორცაა ვლუტათინი, ვლუტერონის მეთა, ან სულფატი. შესაბამისად, ზოგიერთი ენდოგენურ სუბსტრატთან შეკავშირებისათვის წამლები ერთმანეთს უწვევენ კონკრეტულად. სწრაფად მორეაგირე წამალი იწვევს ენდოგენურ სუბსტრატის გამოფიქვას, რის გამოც შეღარებით ნელა მორეაგირე წამლის მეგაბოლიმზის დარღვევას აქვს ადგილი. შესაძლოა ამას მოჰყვეს იმ წამლის ფარმაკოლოგიური და გოქსიკური ეფექტების გაძლიერება, რომელსაც ციკლოპრომ ლიზა-ეფექტის მრუდი, ან უსაფრთხოების ვიწრო ლიპაზონი ახასიათებს.

## წამალთა მეგაბოლიმზზე მოქმედი დაავადებები

ზოგიერთი წამლის ღვიძლისმიერ მეგაბოლიმზზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს ღვიძლის სტრუქტურისა და ფუნქციის დამაზიანებელი მწვავე და ქრონიკული დაავადებები. ამგვარ მდგომარეობებს ეკუთვნის ალკოჰოლური ჰეპატიტი, აქტიური ან არააქტიური ალკოჰოლური ციროზი, ჰეპატომატიტი, აქტიური ქრონიკული ჰეპატიტი, ბილიარული ციროზი და ვირუსული თუ წამლისმიერი მწვავე ჰეპატიტი. სიმძიმის ხარისხის მიხედვით, ეს მდგომარეობები მნიშვნელოვნად აზიანებენ წამლების მეგაბოლიმზისათვის საჭირო ღვიძლისმიერ ფერმენტებს. განსაკუთრებით მიკროსომულ ოქსიდაზებს, რის გამოც დიდ ზეგავლენას ახდენს წამლების ელიმინაციამზე. მაგ., ღვიძლის ციროზის ან მწვავე ვირუსული ჰეპატიტის ფონზე ქლორდიამფოქსილისა და დიაბუპამის ნახევარდაშლის პერიოდი მნიშვნელოვნად იზრდება, რასაც თან ახლავს მათი ეფექტუბის გაზარდობა. შესაბამისად, ღვიძლის დაავადებების დროს ამ წამლების ჩვეულებრივი დოზებით გამოყენებას შესაძლოა მოჰყვეს კომა.

ზოგიერთი წამალი იმდენად სწრაფად მეგაბოლიმზდება, რომ მისი ეფექტები ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის მკვეთრი დაქვეითების დროსაც კი მნიშვნელოვნად არ ხანგრძლივდება. თუმცა, გულის დაავადებების დროს, ღვიძლის სისხლძარღვოვანი სისტემის შეზღუდვის გამო, ირღვევა იმ წამლების დისპოზიცია, რომელთა მეგაბოლიმზი ღვიძლის სისხლდინებაზე დამოკიდებული (ანუ სისხლსმითქცევით ლიმიტირდება; იხ. ცხრილი 4-7). ამ წამლების მეგაბოლიმზი ღვიძლში იმდენად სწრაფად მიმდინარეობს, რომ მათი ღვიძლისმიერი კლირენსი ღვიძლში სისხლის მიმოქცევის გოლია. წამალთა მეგაბოლიმზზე ფილტვის დაავადებების ახდენს ზეგავლენას, მაგ., სუნთქვის ქრონიკული უკმარისობის დროს პროკაინამიდისა და პროკაინის პილროლიმი ირღვევა, ფილტვის კიბოს დროს კი ანტიპირინის ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება. მძიმე ლიონებში მოწამულასთან არის დაკავშირებული ღვიძლის ფერმენტების აქტივობის ან წარმოქმნის დარღვევა. პორფირიაც იწვევს წამალთა ღვიძლისმიერი მეგაბოლიმზის დაქვეითებას.

მიუხედავად იმისა, რომ ენდოგენული დისფუნქციის ზეგავლენა წამალთა მეგაბოლიმზზე ცხოველებში ექსპერიმენტულად კარგადაა შესწავლილი, შესაბამისი მონაცემები ადამიანებში ხაკაოდ მწირია. თირითული დისფუნქცია დაკავშირებულია ზოგიერთი წამლისა თუ ენდოგენური ნივთიერების მეგაბოლიმზის დარღვევასთან. ჰიპოთიროიდობაში გრდის ანტიპირინის, დიგოქსინის, მეთიმაზოლისა და ზოგიერთი ბეგადრენობლოკატორის ნახევარდაშლის პერიოდს. ჰიპოთიროიდობაში კი პირიქით მოქმედებს. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში ჩაგარებულმა მცირერიცხოვანმა კლინიკურმა კვლევამ ვერ გამოავლინა ამ პათოლოგიის ზეგავლენა წამალ

ცხრილი 47. სწრაფად მეტაბოლიზირებადი წამლები, რომელთა ლეიდისმიერი კლირენსი სისხლში მოქცევაში ლიმიტირდება

ალპრენოლოლი	ლილოკაინი
ამიგრიპეტაინი	მექერედინი
კლომეტიამბოლი	მორფინი
დემიპრამინი	პენტგაზოცინი
იმოპრამინი	პროპოქსიფენი
იზონიაზიდი	პროპრანოლოლი
ლაბეტალოლი	ვერაპამილი

თა მეტაბოლიზმზე, მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიმართებით გარკვეული მონაცემები დაფიქსირებულია ვირთაგვებში. ჰიპოთეზისტიკულად ჯირკვლის ქერქოვანი შრის და სახქესო ჯირკვლების ფუნქციის დაქვეითება მკვეთრად ამცირებს წამალთა ლეიდისმიერ მეტაბოლიზმს ვირთაგვებში. ამ მონაცემების საფუძველზე შესაძლოა ვეფარადლოთ, რომ ეს დაავადებები მნიშვნელოვან გეგაფუნას 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 4-ბ. აღმასრულებელი მენეჯერის მანქანის მფლობელი  
წამლების არასრული ჩამოსათვალ

ინსპირატორი	წამალი, რომლის მეტაბოლიზმაც ინსპირატორია
ალკოჰოლისმი, ქლორამფენიკოლი, იმინიაზიდი	ანტიბიოტიკი, დიკლონოლი, პრობენეციდი, გოლბუგამიდი
ქლორპროპანოლი	პროპრანოლოლი
ციმეტიდინი	ქლორდიაზეპოქსიდი, დიაზეპამი, ვარფარინი, სხეუბი
დიკლონოლი	ფენიტოინი
დიფთერია-ბაქტერიისმიდი	დიფთერია-ბაქტერიისმიდი
დისულფირამი	ანტიბიოტიკი, ეთანოლი, ფენიტოინი, ვარფარინი
ეთანოლი	ქლორდიაზეპოქსიდი (?), დიაზეპამი (?), მეთანოლი
გრეიფურის წვენი	ალკოჰოლში, აგორეტიკაგინი, ცისპრიდი, ციკლოსპორინი, მიდაზოლამი, გრიამოლამი
იგრაკონაზოლი	ალფენტაილი, ალპრაზოლამი, ანტიბიოტიკი, აგორეტიკაგინი, ბუპროპიონი, ცისპრიდი, ციკლოსპორინი, დელოიდინი, დიაზეპამი, დიკლონოლი, ფელდოსინი, ინდინავირი, ლორაგაგინი, ლოქსატაგინი, მიდაზოლამი, ნისოლდინი, ფენიტოინი, ქინიდი, რიგონი, სპინდინი, სილენაფილი, სიმეტიკაგინი, სირილიმიტი, ტაკროლიმიტი, გრიამოლამი, ვარფარინი
კეტოკონაზოლი	ანტიბიოტიკი, ციკლოსპორინი, ტერფენადინი
ნორტიპრეტინი	ანტიბიოტიკი
ჩახახვის საწინააღმდეგო ორალური საშუალებები	ანტიბიოტიკი
ფენიტოინი	ფენიტოინი, გოლბუგამიდი
რიგონი	ამოდარონი, ცისპრიდი, იგრაკონაზოლი, მიდაზოლამი, გრიამოლამი
საქინავირი	ციკლოსპორინი, ჰეპატის რქის ალკოლიდი, მიდაზოლამი, გრიამოლამი
სეკობარბიტალი	სეკობარბიტალი
სპირიტოლაქტონი	დიკლონოლი
ტროლუნიდოლი	თიოფენი, მეთილპრედიზონოლი

<sup>1</sup> ზოგი ინსპირატორი სულელები კონკრეტული P450 ფერმენტის მქონე, ზოგი კი უფრო ზოგადი მოქმედებისა და კონკრეტულად ინსპირატორებს P450-ის რაიმე ფორმის იზოენზიმის.

<sup>2</sup> გრეიფურის წვენის აქტიური კომპონენტებს შეეკუთვნება ურანო-კუმარინები, რიგონი 6.7-დიჰიდროქსიმეტილენოლი (რომელიც აწვევს როგორც ნაწლავური, ისე ლეიქსის CYP3A4-ის ინჰიბირებას), აგრეთვე სხვა უცხოები კომპონენტები, რომლებიც ინსპირატორებს ნაწლავებიდან წამალი P-გლიკოპროტეინით განსარიბებულ გამოსვლას და შესაბამისად აძლიერებენ ზოგიერთი წამლის ბიოშეწვევადობას (მაგ., ციკლოსპორინის).

ური საშუალებების ფარმაკოლოგიური ეფექტებს. ციმეტიდინის ერთი დოზის მიღების შემდეგ სულელები საშუალების, ქლორდიაზეპოქსიდის, მეტაბოლიზმი 63%-ით ინსპირატორია: ეს ეფექტი შექცევადი ხდება ციმეტიდინის მოხსნის 48 საათში.

მეტაბოლიზმზე ზეგავლენას ახდენენ აგრეთვე მრავალი წამლის გარდაქმნაში მონაწილე ფერმენტის შეუქცევადი ინჰიბირების უნარის მქონე წამლები. ისინი, თავისი საკუთარი, ციკლოპროპანოლი-მომდინარე, მეტაბოლიზმის პროცესის დროს აწვევენ ფერმენტის ინჰიბირებას, რის გამოც არღვევენ როგორც საკუთარ, ისე სხვა წამლების მეტაბოლიზმს.

### წამლებსა და ენდოგენურ ნაერთებს შორის ურთიერთქმედება

როგორც უკვე იყო აღნიშნული, ზოგიერთი წამლის ინჰიბირებისათვის საჭიროა მათი კონიუგირება ისეთ ენდოგენურ ნაერთებთან, როგორცაა გლუკოზი, გლუკორონიის შეგება, ან სულფატი. შესაბამისად, ზოგიერთ ენდოგენურ სუბსტრატთან შეკავშირებისათვის წამლები ერთმანეთს უწვევენ კონკურენციას. სწრაფად მორეაგირე წამალი იწვევს ენდოგენური სუბსტრატის გამოფიტვას, რის გამოც შედარებით ნელა მორეაგირე წამლის მეტაბოლიზმის დარღვევას აქვს ადგილი. შესაძლოა ამას მოჰყვეს იმ წამლის ფარმაკოლოგიური და გოქსიკური ეფექტების გაძლიერება, რომელსაც ციკლობა დობა-ეფექტის მრუდი, ან უსაფრთხოების ვიწრო დიაპაზონი ახასიათებს.

### წამალთა მეტაბოლიზმზე მოქმედი დაავადებები

ზოგიერთი წამლის ლეიქსისმიერ მეტაბოლიზმზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ ლეიქსის სტრუქტურისა და ფუნქციის დამაზიანებელი მწვეულები და ქრონიკული დაავადებები. ამგვარ მდგომარეობებს ეკუთვნის ალკოჰოლური ჰეპატიტი, აქტიური ან არააქტიური ალკოჰოლური ციროზი, ჰემოქრომატი, აქტიური ქრონიკული ჰეპატიტი, ბილირუბული ციროზი და ვირუსული თუ წამლისმიერი მწვეულები ჰეპატიტი. სიმძიმის ხარისხის მიხედვით, ეს მდგომარეობები მნიშვნელოვნად ამიანებენ წამლების მეტაბოლიზმისათვის საჭირო ლეიქსისმიერ ფერმენტებს, განსაკუთრებით მიკროსომულ ოქსიდაზებს, რის გამოც დიდ ზეგავლენას ახდენენ წამლების ელიმინაციაზე. მაგ., ლეიქსის ციროზის ან მწვეულები ვირუსული ჰეპატიტის ფონზე ქლორდიაზეპოქსიდისა და დიაზეპამის ნახევარდაშლის პერიოდი მნიშვნელოვნად იზრდება, რასაც იან ახლავს მათი ეფექტურობის გაზარდვით. შესაბამისად, ლეიქსის დაავადებების დროს ამ წამლების ჩვეულებრივი დოზებით გამოყენებას შესაძლოა მოჰყვეს კომა.

ზოგიერთი წამალი იმდენად სწრაფად მეტაბოლიზდება, რომ მისი ეფექტები ლეიქსის ფუნქციური მდგომარეობის მკვეთრი დაქვეითების დროსაც კი მნიშვნელოვნად არ ხანგრძლივდება. თუმცა, გულის დაავადებების დროს, ლეიქსის სისხლმომარაგების შეზღუდვის გამო, ირრევეა იმ წამლების დისპოზიტი, რომელთა მეტაბოლიზმი ლეიქსის სისხლდინებაზე დამოკიდებული (ანუ სისხლისმიქციული) ლიმიტირდება; ახ. ცხრილი 4-7). ამ წამლების მეტაბოლიზმი ლეიქსის იმდენად სწრაფად მიმდინარეობს, რომ მათი ლეიქსისმიერი კლირენსი ლეიქსის სისხლის მიმოქცევის გოლია. წამალთა მეტაბოლიზმზე ფილტვის დაავადებებიც ახდენენ ზეგავლენას, მაგ., სუნთქვის ქრონიკული უკმარისობის დროს პროკანინამიდისა და პროკანინის ჰიდროლიზი ირრევეა, ფილტვის კიბოს დროს კი ანტიბიოტიკის ნახევარდაშლის პერიოდი ხანგრძლივდება. მძიმე ლითონებით მოწამულასთან არის დაკავშირებული ლეიქსის ფერმენტების აქტივობის ან წარმოქმნის დარღვევა. პორფირია იწვევს წამალთა ლეიქსისმიერი მეტაბოლიზმის დაქვეითებას.

მიუხედავად იმისა, რომ ენდოგენური დისფუნქციის ზეგავლენა წამალთა მეტაბოლიზმზე ცხოველებში ექსპერიმენტულად კარგადაა შესწავლილი, შესაბამისი მონაცემები ადამიანებში საკმაოდ მწირია. თირილული დისფუნქცია დაკავშირებულია ზოგიერთი წამლისა თუ ენდოგენური ნივთიერების მეტაბოლიზმის დარღვევასთან. ჰიპოთირიდიზმი ზრდის ანტიბიოტიკის, დიკლონოლის, მეთილპრეტინისა და ზოგიერთი ბეტა-ადრენოლუკოტიკის ნახევარდაშლის პერიოდს, ჰიპოთირიდიზმი კი პირიქით მოქმედებს, მაქრინა დაბადების მქონე პაციენტებში ჩატარებულმა მცირერიცხოვანმა კლინიკურმა კვლევამ ვერ გამოავლინა ამ პათოლოგიის ზეგავლენა წამალ-



ცხრილი 47. სწრაფად მეტაბოლიზირებადი წამლები, რომელთა ლიდლისმიერი კლასრენის სისხლში მოქცევათა ლისტიგირდება

ალპრეზოლილი	ლილოკაინი
ამიგრამილი	მეპერაინი
კლომიტიამილი	მორფინი
ლეპორაინი	პენტგაზოცინი
იმპრამინი	პროპოქსიფენი
იმონაბიდი	პროპრანოლოლი
ლაბეტალოლი	ვერაპამილი

თა მეტაბოლიზმზე, მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიმართებით გარკვეული მონაცემები დაფიქსირებულია ვირთაგეგებში. ჰიპოთეზისათვის კვლევა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის და სახეხლო ჯირკვლების ფუნქციის დაქვეითება მკვეთრად ამცირებს წამალთა ლიდლისმიერ მეტაბოლიზმს ვირთაგეგებში. ამ მონაცემების საფუძველზე შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ ეს დაავადებები მნიშვნელოვან გეგაელებას ახდენენ წამალთა 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, 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]

# წამალთა განვითარება და რეგულირება

ახალმა წამლებმა რევოლუცია მოახდინეს სამედიცინო პრაქტიკაში, გადააქციეს რა ერთი დროს ფაგალური ან დამაუძღურებელი დაავადებები მართიად თერაპიულ შემოსევეებად. მაგ., აშშ-ში უკანასკნელი 30 წლის განმავლობაში გულსისხლძარღვთა დაავადებებითა (აშშ-ში სიკვდილიანობის ყველაზე ხშირი მიზეზი) და ინსულტით განპირობებული სიკვდილიანობა 50%-ზე მეტად შემცირდა, რაც ნაწილობრივ გამოწვეულია ანტი-ჰიპერტენზიული საშუალებების, ქოლესტეროლის სინთეზის ინჰიბიტორების, ანგიოტენზინების, ფიბრინოლიზური საშუალებების და წამლის გამომყოფი სტენტების გამოგონებითა და გამრდილი მოხმარებით.

წამლის ახალი, პოტენციური მოლეკულის აღმოჩენა ან სინთეზი, ასევე შესაბამის ბიოლოგიურ სამიზნესთან მისი ურთიერთქმედების (მექანიზმების) შესწავლა ახალი წამლების განვითარების პირველ საფეხურებს წარმოადგენს. ამ მიდგომის განხორციელება გამოყენება უფრო ძლიერი და სელექციური ნაერთების მოძიების საშუალებას იძლევა (სურათი 5-1).

მოქმედი კანონმდებლობით, წამლის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ფარმაცევტულ ბაზარზე მის გამოჩენამდე უნდა იქნას დადგენილი. თავდაპირველად წამალი გადის *in vitro* და ცხოველებზე ექსპერიმენტულ კვლევებს, მისი მოხალღნელი ბიოლოგიური ეფექტების, შეტაბოლიზმისა და ფარმაკოკინეტიკური პროფილის შესწავლის, აგრეთვე წამლის შედარებითი უსაფრთხოების დადგენის მიზნით, ხოლო შემდეგ კი იწყება წამლის კლინიკური კვლევა ადამიანებზე, რაც მარეგულირებელი ორგანოს ნებართვას საჭიროებს. ადამიანებზე კლინიკური კვლევის სამი ფაზის ჩატარების შემდეგ ნებადართული ხდება წამლის ზოგადი მოხმარება. წამლის ბაზარზე გამოგანის შემდეგ კი იწყება კლინიკური კვლევის მეოთხე ფაზა, რომელიც მოიცავს წამლის შესახებ მონაცემთა შეგროვებასა და უსაფრთხოების მონიტორინგს.

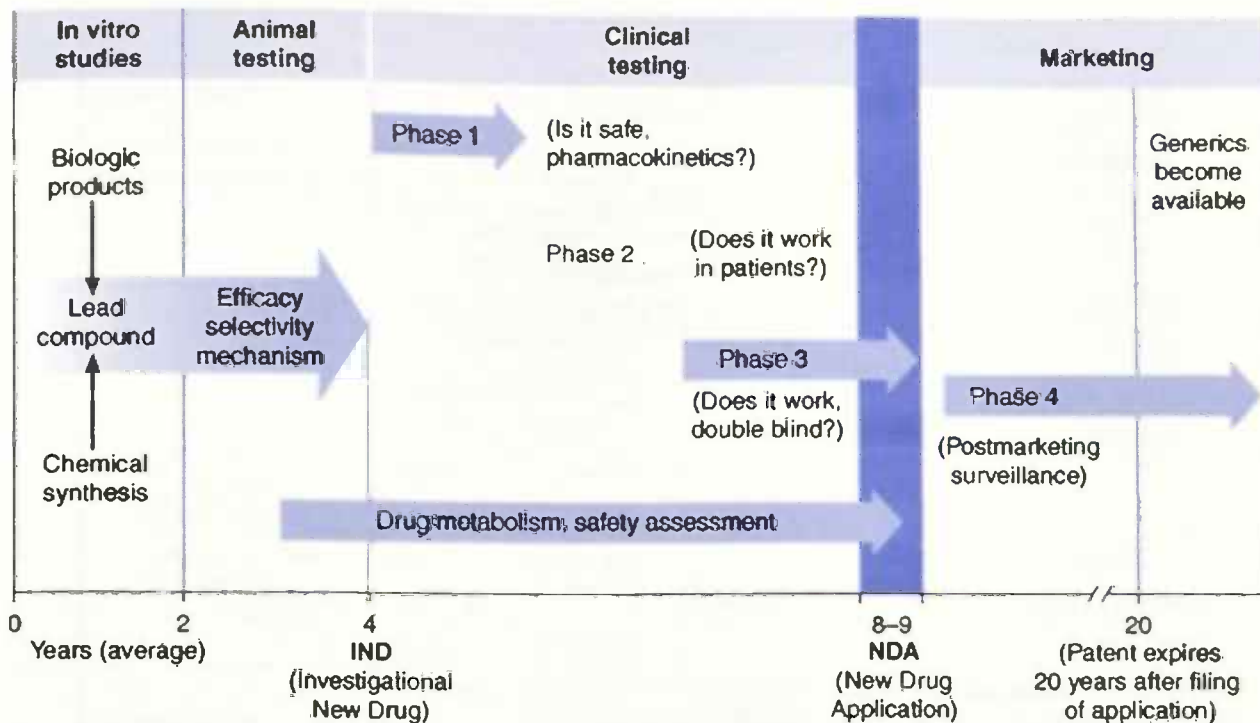
ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩენამდე ცალკეული წამლის კვლევა და განვითარება დაკავშირებულია დიდ და მშარდ თანხებთან – დაახლოებით 150 მილიონიდან 900 მილიონ დოლარამდე. 10 წამლიდან მხოლოდ 3 ანაბადიურებს კვლევასა და განვითარებაზე (R&D) დახარჯულ ინვესტიციებს, რაც „ბლოკბოსტერების“ განვითარების მოტივაციად ვველიანება. ყოველი ახალი წარმატებული წამლის შექმნა ათასობით ნაერთის სინთეზსა და ასობით ათასის ტესტირებას მოითხოვს. ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩენამდე, წამალი საჭიროებს ოპტიმიზაციას მოქმედების სიძლიერის, სელექციურობის, წამლის შეტაბოლიზმისა და დოზირების მოხერხებულობის თვალსაზრისით. ეკონომიკური ინვესტიციებისა და მრავალი გექნოლოგიის ეფექტურად გამოყენების საჭიროებას გამო, ახალი წამლების დიდი ნაწილის შექმნა და განვითარება ფარმაცევტულ კომპანიებში მიმდინარეობს.

წამლის შექმნასა და განვითარებაში წარმატებების მიღწევა დიდ ფინანსურ დანახარჯს მოითხოვს. 2006 წლის გლობალურმა ფარმაცევტულმა ბაზარმა 640 მილიარდი დოლარი შეადგინა. 2004 წელს ყველაზე გაყიდვადი წამლებისაგან მიღებული შემოსავალმა 10 მილიარდ დოლარს გადააჭარბა. გამოთვლებმა აჩვენა, რომ მე-20 საუკუნის მეორე ნახევარში ფარმაცევტული ინდუსტრიის მიერ წარმოებულმა მედიკამენტებმა 1.5 მილიონზე მეტი სიცოცხლე გადაარჩინა და მხოლოდ ტუბერკულოზის პოლიომიელიტის, გულის იშემიური დაავადების და ცერებროვასკულური დაავადებების მკურნალობის დანახარჯებზე 140 მილიარდი დოლარი დაიზოგა. აიპ-ის სამკურნალო ახალი პრეპარატებით განპირობებული სოციალური შედეგები უზომოდ დიდია და 1995 წლის შემდგომ პერიოდში მათ გადამწვევები როლი შეასრულეს აიპ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირებაში. ამჟამად აშშ-ში, ჯანდაცვაში გამოყენებული ყოველი დოლარის დაახლოებით 10% წამალზე იხარჯება.

## წამალთა აღმოჩენა

ახალი წამლის შექმნა და განვითარება ქვეყნის ჩამოთვლილი ექვსი პოზიციიდან ერთის ან მეტის მისხვებით 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 ქიმიური ნაერთების მარაგის და ურცხვი პეპტიდის, ნუკლეინის შეავასა თუ სხვა ორგანული მოლეკულების „ბანკის“ ბიოლოგიური აქტიუობის სკრინინგი.
5. პეპტიდებისა და ცილების შექმნის ბიოტექნოლოგიები და კლონირება გენების გამოყენებით. მოლეკულური ფარმაცოლოგიის შესწავლა ფოკუსირებულია წამლების ახალი სამიზნეებისა და მიდგომების აღმოჩენაზე, ხოლო გენომიკის, პროტეომიკის, ნუკლეინის მეტაბოლიზმისა და დაავადებათა სამიზნეების რაოდენობის მნიშვნელოვანი გაზრდა ახალი, გაუმჯობესებული წამლების შექმნის მამომრავებელი ძალაა.
6. დამატებითი ან სინერჯისგული ეფექტის მისაღებად (უკვე ცნობილი ჩვენებებით) მედიკამენტების კომბინაციები, ან ცნობილი წამლების ახალი თერაპიული გამოყენებისათვის რეპოზიციი.



სურათი 5-1.

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

**წამალთა სკრინინგი**

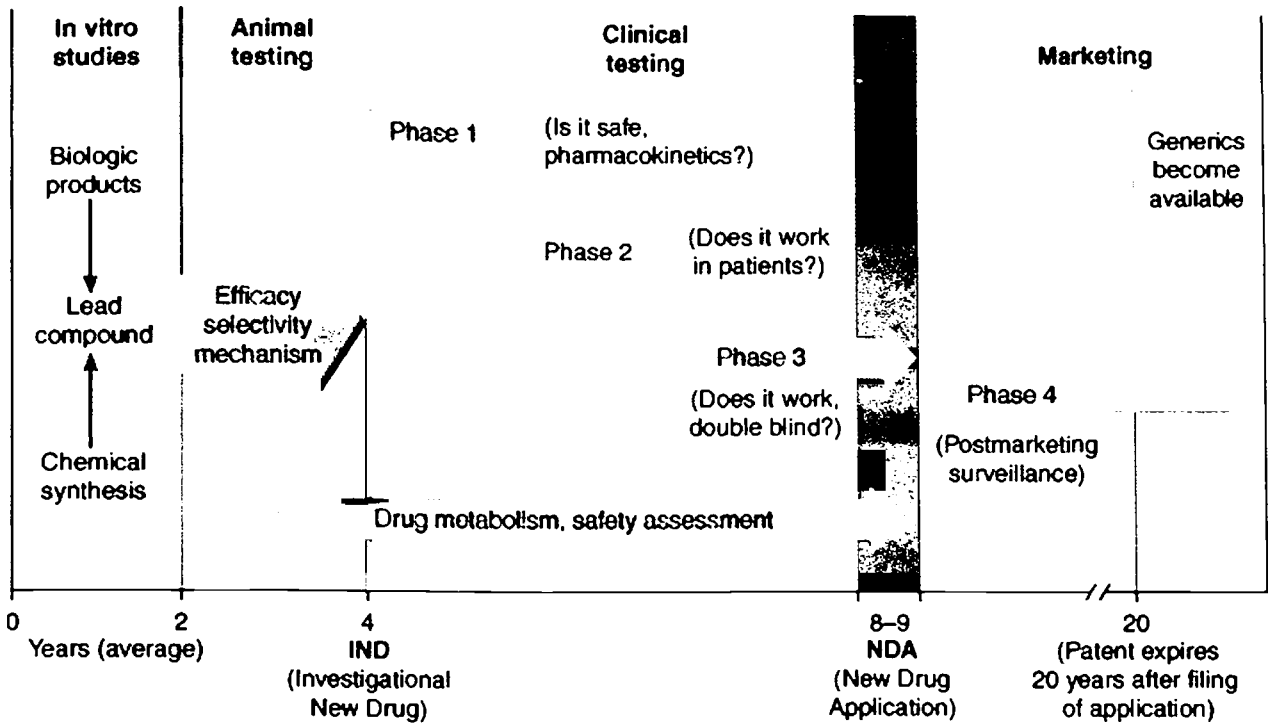
მიღების წყაროსა და შექმნის იდენი მიუხედავად, წამლის კანდიდატი-მოლეკულის ტესტირება განხორციელებითი ექსპერიმენტებისა და კვლევის სერიებს გადის. რასაც წამალთა სკრინინგი ეწოდება. წამლის აქტიურობისა და სელექციურობის დასადგენად მიმართავენ მრავალ ბიოლოგიურ კვლევას ორგანიზმის სხვადასხვა დონეზე – მოლეკულურ, უჯრედულ, 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 რემისტენგობაზე. ჰიპოვლიკემიური 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 ხდება წამლის მოულოდნელი თერაპიული მოქმედების აღმოჩენა.

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

თოდ არ არის შექმნილი. ამ მიმართულებით წამლების განვითარებაც 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 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 კვლევებია მოწოდებული. მაგ., იმისათვის, რომ დადგინდეს არის თუ არა წამალი ლიმფის ციკლოქსომ P450 უფერმენტების სუბსტრატი ან ინჰიბიტორი, ან ასლენს თუ არა იგი ზეგავლენას სხვა წამლების მეტაბოლიზმზე. აუცილებელია თვითონ ამ უფერმენტების შესწავლა. მხედველობაში მისაღები აგრეთვე შესწავლის ფაზაში მყოფი წამლის ზეგავლენა გულის იონურ არხებზე (მაგ., hERG კალიუმის არხის რაღვან მისი ასეთი მოქმედება სიცოცხლისათვის საშიში არითმიით შეიძლება გართულდეს.



სურათი 5-1.

წამლის განვითარებისა და ტესტირების პროცესები მის აშშ-ს ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოხედავით. 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 უქპერიმენტებისა და კვლევის სერიებს 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 მიზნებზე დამოკიდებულია. ინფექციების სამკურნალო საშუალებები უნდა შემოწმდეს სხვადასხვა მიკროორგანიზმების საწინააღმდეგო აქტიურობასა და მიკრობების რემისტენცობაზე, ჰიპოთალამური საშუალებები – სისხლში შაქრის დონის დაქვეითების უნარზე, და ა.შ. გარდა ამისა, მოქმედების მექანიზმისა და სელექციურობის დადგენისა და მისაღონდელი თუ მოულოდნელი გოქსიკური ეფექტების გამოვლენის მიზნით, შესწავლილ უნდა იქნას მოლეკულის სხვა ეფექტებიც. ზოგჯერ, დაკვირვებული და ყურადღებიანი მკვლევარების მიერ ხდება წამლის მოულოდნელი თერაპიული მოქმედების აღმოჩენა.

შემდგომი გამოცდისათვის მოლეკულების სელექცია ყველაზე ეფექტურად სორციელდება აღმზიანთა დაავადებების, ცხოველებში შექმნილ, მოდელზე. ზოგადად, კარგი პრეკლინიკური მოდელი არსებობის შემთხვევაში (მაგ. ინფექციები, ჰიპერტონია ან ირომბოზი) აღქვავატური წამლებიც ხელმისაწვდომია (მაგ. ანტიბიოტიკები, ანტიჰიპერტენზიულიები, ირომბოზების საწინააღმდეგო საშუალებები), ხოლო თუ დაავადების პრეკლინიკური მოდელი სუსტია, ან ჯერ-ჯერობით საერ-

თოდ არ არის შექმნილი, ამ მიმართულებით წამლების განვითარებაც 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 დანერგვამდე, 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 კვლევებია მოწოდებული, მაგ., იმისათვის, რომ დადგინდეს არის თუ არა წამალი ღვიძლის ციტოქრომ P450 ფერმენტების სუბსტრატი ან ინჰიბიტორი, ან ასევე თუ არა იგი ზეგავლენას სხვა წამლების მეტაბოლიზმზე, აუცილებელია თვითონ ამ ფერმენტების შესწავლა. მხედველობაშია მისაღები აგრეთვე შესწავლის ფაზაში მყოფი წამლის ზეგავლენა ვულის 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 უჯრედებიდან მიღებული უჯრედის მემბრანის ფრაქციები; კლონირებული რეცეპტორები	რეცეპტორის აფისურობა და სელექციურობა
ფერმენტული აქტივობა (მაგ., იიროზინ პიდროქსილაზა, ლოპამინ-3-პიდროქსილაზა, მონოამინ ოქსილაზა)	სიმპათიკური ნერვები; თირკმელბედა ჯირკვლი; ფერმენტები	ფერმენტთა ინჰიბირება და სელექციურობა
ციტოქრომ P450	ღვიძლი	ფერმენტთა ინჰიბირება; წამალითა მეტაბოლიზმზე გეგაელენა
უჯრედის ფუნქცია	კულტივირებული უჯრედები	რეცეპტორის აქტივობის მტკიცებულება – აგონიზმი ან ანტაგონიზმი (მაგ., ეფექტი ციკლურ ნუკლეოტიდებზე)
იზოლირებული ქსოვილი	სისხლძარღვები, გული, ფილგვები, თირის ნაწლავი (ვირთაგვა ან ზღვის ვოჭის)	გაელენა სისხლძარღვითა გონჯსზე (გლუვი კუნთის შეკუმშვა და მოღუნება); სისხლძარღვითა რეცეპტორების მიმართ სელექციურობა; სხვა გლუვი კუნთზე გეგაელენა
ნისტემები/დააეაეაბათა მოლეკუნი		
არტერიული წნევა	ძალი, კატა (ანესთეზირებული) ვირთაგვა, პიერტენზირებული (შენარჩუნებული ცნობიერებით)	სისტოლურ-დიასტოლური ცვლილებები ანტიპიერტენზიული ეფექტები
გულის მხრივ ეფექტები	ძალი (შენარჩუნებული ცნობიერებით)	ელექტროკარდიოგრაფია
ცხრილი 5-1. ფარმაკოლოგიური პროფილის გეგმები	ძალი (ანესთეზირებული)	ინოტროპული და ქრონოტროპული ეფექტები; გულის წეომოცულობა; საერთო პერიფერული რეზისტენტობა
პერიფერული აეგონომური ნერული სისტემა	ძალი (ანესთეზირებული)	ცნობილი წამლების გეგაელენა საპისუხო რეაქციებზე; ცენტრალური და პერიფერული აეგონომური ნერების ელექტრულ სტიმულაციზე გეგაელენა
რესპირატორული ეფექტები	ძალი, ზღვის ვოჭი	გაელენა სუნთქვის სისმირზე, ამპლიტუდასა და ბრონქულ ხმისობაზე
ღირეზული აქტივობა	ძალი	ნაგრიურები, კალიურები, წყლის ღირეზები, თირკმლების სისხლის მიმოქცევა, გლომერული ფილტრაციის სიჩარე
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 ნერული სისტემა	თაგვი, ვირთაგვა	სელაციის ხარისხი, კუნთების მოღუნება, ლოკომოტორული აქტივობა, სტიმულაცია

წამლის გეგაელენის შესწავლა უჯრედის ფუნქციაზე აღფა აღრენორეცეპტორებისაღმე მის აგონისტური, ნაწილობრივ აგონისტური, ან ანტაგონისტური დამოკიდებულების დაღვენას ემსახურება. ფარმაკოლოგიურ არსენალში არსებულ წამლებით-ან ახალი წამლის ფარმაკოლოგიური აქტივობის და სელექციურობის შესადარებლად იზოლირებული ქსოვილი გამოიყენება, განსაკუთრებით სისხლძარღვის გლუვი კუნთი. აგრეთვე კუჭ-ნაწლავისა და ბრონქების გლუვი კუნთის *in vitro* პრეპარატები. ნაერთის კვლევის გასაგრძელებლად იგი უნდა აქმე

ოფილებდეს ამ პროცესის ყოველი საფეხურის სპეციფიკურ ხარისხობრივ კრიტერიუმებს. ორგანოთა სისტემებსა და დააეაეაბათა მოღვლებზე წამლის ეფექტების დახადგენად აუცილებელია მათი ექსპერი-მენტული კვლევა ცხოველებზე. ახალი წამლების გულ-სისხლძარღვითა სისტემებზე თირკმელების ფუნქციაზე გეგაელენის შესწავლა, როგორც წესი, თავღამირველად ჯანმრთელ ცხოველებში მიმდინარეობს. დაღებითი შეღვევების მიღების შემთხვევაში კი კვლევა დააეაეაბების შექმნილ მოღვლე გრძელდება.

ანტიპერტენზული საკვლევი ნივთიერებით პიპერტენზინუბული ცხოველების მკურნალობა სისხლის არტერიული წნევის ღობა-ღამოკიდებული 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 ორგანიზმის-სისხტემებზე – სისუნთქ. კუჭ-ნაწლავის, ენდოკრინულ და ცნს-ზე. მისი შესაძლო არასახსურველი გემოქმედების დახადგენად.

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 ღეიძლში სწრაფად მეტაბოლიზდება; ასეთ შემთხვევაში სასურველია მისი მოლეკულის მოდიფიცირება ბიომედიცინის გამოყენების თვალსაზრისით. ხანგრძლივად გამოსაყენებელი წამლის შემთხვევაში აუცილებელია უნდა შეფასდეს მის მიმართ ტოლერანტობის 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.

**უსაზრთსოვნობისა და ტოქსიკურობის პრაქტიკური კვლევა**

გარკვეული დოზით ყველა წამალი გოქსიკურობა. გოქსიკურობის მდარისა და მისი სარკებულ/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 განვითარებული 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 პრაქტიკური გამოცდა მოიცავს ცხრილში 5-2 ჩამოთვლილ პროცედურათა უმრავლესობას. ქიმიური ნაერთებიდან არც ერთი არ არის სრულიად „უხაფრისო“ (რისკისგან თავისუფალი). ამიტომ კვლევის მიზანია კანდიდატი-წამლის თერაპიული მიზნებისათვის საჯარო ხანგრძლივად გამოყენებისთან დაკავშირებული რისკის შეფასება.

პრაქტიკური გოქსიკურობის კვლევის მიზნებია: ადამიანებში მაქსიმალური პოტენციური გოქსიკურობის დადგენა;

ცხრილი 5-2. უსაზრთსოვნების კვლევა	
კვლევის ტიპი	მიდგომა
მწვავე გოქსიკურობა	მწვავე დოზა, რომელიც ლეგალური ცხოველთა 50%-ში და მაქსიმალურად ახადანი დოზა. ჩვეულებრივ ცხოველთა ორი სახეობა. წამლის მიღების ორი ვა. 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	მრღნელები და ცხოველთა არა-მრღნელები სახეობები. ტესტირების ხანგრძლივობა 6 თვე. ან მეტი. ქრონიკული გოქსიკურობის შესწავლა ხდება იმ შემთხვევაში, თუ ადამიანებში წამალი ხანგრძლივად ეუროდებით უნდა იქნას გამოყენებული. ჩვეულებრივ, მიმდინარეობს კლინიკურ კვლევისთან ერთად.
გავლენა რეპროდუქციულ უსარზე	წამლის გეგავლენა ცხოველთა შეჯერების ქვეყაზე, რეპროდუქციამზე, მშობიარობაზე, მთავარად მამაკაცებზე, თანდაყოლილ დაუფექტებზე, პოსტნატალურ განვითარებაზე.
კანცეროგენული პოტენციალი	ორი წელი. ცხოველთა ორი სახეობა. საჭიროა, როდესაც წამალი გამოყენებულ უნდა იქნას ადამიანებში ხანგრძლივად პერიოდით.
მუტაგენური პოტენციალი	გავლენა გენეტიკურ სტაბილურობაზე და მუტაციები ბაქტერიებში (Ames test) ან მუტაგენობა კულტივირებულ უჯრედებში; დამინახტური ლეგალობის ტესტი და კლასიფიკაცია თავეებში.
გამოკვლევალი გოქსიკოლოგია	განსაზღვრავს გოქსიკური მოქმედებისა და მექანიზმის თანმიმდევრობას. აღმოაჩენს გენებს, ცილებს, მონაწილე ენზიმებს, აკვლავს გოქსიკურობის შეფასების ახალ მეთოდებს.

გოქსიკურობის მექანიზმების შემდგომი განსაზღვრისთვის ტესტირების შექმნა; იმ სპეციფიკური და ყველაზე მნიშვნელოვანი გოქსიკურობის წინასწარ ამოცნობა, რომლის მონიგორირება უნდა ჩატარდეს კლინიკური კვლევისას. ცხრილებში 5-1 და 5-2 მოცემული კვლევების ვარდა სასურველია რამდენიმე რაოდენობრივი გამოთვლის წარმოება. ესენია „უფექტო“ დოზა – მაქსიმალური დოზა, რომელზეც სპეციფიკური გოქსიკური ეფექტი არ ვლინდება; მინიმალური ლეგალი დოზა – ყველაზე მცირე დოზა, რომელიც გამოიწვევს ერთი ექსპერიმენტული ცხოველის სიკვდილს; და, საჭიროების შემთხვევაში, საშუალო ლეგალური დოზა (LD<sub>50</sub>) – დოზა, რომელიც იწვევს ცხოველთა დაახლოებით 50%-ის სიკვდილს. ამჟამად, LD<sub>50</sub>-ის გამოსათვლელად ცხოველთა მაქსიმალურად მცირე ჯგუფი გამოიყენება. ადამიანებში საწყისი საცდელი დოზის გამოთვლა ამ დოზებზე დაყრდნობით ხორციელდება. ჩვეულებრივ, ცხოველებისათვის უეფექტო დოზის შეასვლიდან მეთაივადმდე.

მნიშვნელოვანია პრაქტიკური კვლევის სუსტი მხარეების ცოდნა. მათი მიეკუთვნება:

1. გოქსიკურობის კვლევა ბევრ დროს მოითხოვს და მცირე, ადამიანებში, კლინიკურ კვლევაზე, გოქსიკურობისა და თერაპიული ინდექსის (სასურველი თერაპიული ეფექტისათვის საკმარისი რაოდენობის შედარება გოქსიკური ეფექტის გამოწვევ რაოდენობასთან. იხ. თავი 2) გამოთვლების შესახებ ექსპერიმენტული მონაცემების შეგროვებასა და ანალიზს შესაძლოა ორიდან ექვს წლამდე დასჭირდეს.
2. პრაქტიკური ექსპერიმენტული კვლევის ვარჯისთან მონიგემების მისაღებად შესაძლოა საჭირო იყოს ცხოველთა



დიდი რაოდენობა. ამ მდგომარეობის გამო მეცნიერები სპარტილიანად ლელავენ. ამჟამად, ამ მიმართულებით წინსვლა აღინიშნება, რადგან უჯრედებისა და ქსოვილების კულტივირების *in vitro* მეთოდების დანერგვამ შესაძლებელი გახდა საცდელი ცხოველების რაოდენობის შემცირება, თუმცა პროცნომირების თვალსაზრისით ამ მეთოდების დირექტულობა 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 პროცნომირებისათვის (აღამიანებში გამოყენებად). აშშ-ს ხუთი უდიდესი ფარმაცევტული კომპანიის მიერ ჩამოყალიბებულ იქნა პროცნომირებადი 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.

## **სხვა ღაამაღებებისა და რისკ-ფაქტორების არსებობა**

კლინიკური კვლევის შედეგზე შესაძლოა გავლენა მოახდინოს ცნობილმა და უცნობმა დაავადებებმა, აგრეთვე რისკ-ფაქტორებმა (სუბიექტის ცხოვრების სტილის ჩათვლით). მაგ., ზოგიერთი დაავადების დროს ირდევა წამლის ჩვეული ფარმაკოკინეტიკა (იხ. თავი 3 და 4). სისხლსა და ქსოვილებში წამლის კონცენტრაციის მონიტორინგებზე ახალი აგენტის ეფექტის განსასაზღვრავად შესაძლოა გავლენა იქონიოს სხვა დაავადებებმა და სხვა მედიკამენტებმა. ამ საშიშროების თავიდან ასაცილებლად მიღებული ზომები ჩვეულებრივ მოიცავს ჯვარედინ რონისძიებებს (შესაძლებლობის ფარგლებში) და პაციენტთა სწორად შეჩვენებას შესწავლის თითოეული ჯგუფისათვის. ამისათვის საჭიროა ყურადღებით მოხდეს სამედიცინო და ფარმაცოლოგიური ანამნეზის შეგროვება (რეკრიაციული მედიკამენტების გამოყენების ჩათვლით) და რანდომიზირების სტატისტიკურად ევარგისი მეთოდების გამოყენება სუბიექტების გარკვეულ შესასწავლ ჯგუფთან მიკუთვნების დროს.

## **სუბიექტისა და ღამკვირვების ცლომიება**

პაციენტთა უმრავლესობა დადებითად რეაგირებს ნებისმიერ თერაპიულ ჩარევებზე, რომელიც ხორციელდება დაინტერესებულნი, მზრუნველი და ენთუზიაზმით აღსავსე სამედიცინო პერსონალის მიერ. სუბიექტში ამ ფუნქციის გამოვლინებას ეწოდება პლაცებო რეაქცია (ლათინურიდან, „უნდა ვისამოიწო“) და იგი მოიცავს ობიექტურ ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ ცვლილებებს, ისევე, როგორც დაავადებასთან დაკავშირებული სუბიექტური ჩივილები ცელილებებს. პლაცებო რეაქცია ჩვეულებრივ განსაზღვრება რაოდენობრივად ინერტული ნივთიერების შეყვანით, რომელსაც მუხვად ისეთივე შესახედლობა, სუნის, 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 გამოისახება მხოლოდ სუბიექტურ ეფექტებში: კუჭის აშლა, უძილობა, სედაცია და ა.შ.

სუბიექტის ცლომილების ეფექტი გამოითვლება – და დაიფანება მისიმუზამდე, აქტიური მკურნალობის დროს მიღებულ რეაქციასთან შედარებით – ერთმანეთს ბრმა მეთოდით. ეს მოიცავს ზემოთ აღწერილი პლაცებოს გამოყენებას ერთსადაიმთავუ სუბიექტში ჯვარედინი დიზაინით, შესაძლებლობის ფარგლებში, ან სუბიექტთა ცალკეულ საკონტროლო ჯგუფებში. დამკვირვებლის ცლომილება მხედველობაში მიიღება გამოყენებული წამლის იდენტურობის განსაზღვრით – პლაცებოა, 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 მადიებელი წამლების მწარმოებელი კომპანიები პასუხისმგებელი არიან მედიკამენტების გესტინებასა და მათი შედარებით უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შესახებ მტკიცებულებების შეგროვებაზე.

## **შეფასება აღამიანებში**

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

## **კლინიკური კვლევის თანაარსებული ფაქტორები**

### **ღაამაღებათა უმრავლესობის მიმდინარეობის სხვადასხვაბპარი ბუნება**

მრავალი დაავადების სიმძიმე იკლებს ან იმატებს; 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 დაცვის მიზნით ჯვარედინი დიზაინი გამოიყენება, რომელიც გულისხმობს ცდაში მონაწილე თითოეული პირისათვის გამოსახდელი წამლის და პლაცებო პრეპარატის (კონტროლი) მიღებას და, თუკი ასეთი არსებობს, სტანდარტული მკურნალობის (პლაცებო კონტროლი) პერიოდების მონაცვლეობას. ეს თანმმდევრობა სისტემატურად იცვლება ისე, რომ პაციენტთა სხვადასხვა ჯგუფს იღებს მკურნალობის შესაძლო თანმმდევრობიდან თითოეულს.

FDA (საკვების პროდუქტებისა და წამლების კონტროლის კომისია) აშშ-ს ადმინისტრაციული ორგანოა, რომელიც მკვლევარებს უწყვეტ მონიტორინგს უწევს პროდუქტების და ახალი წამლების სამედიცინო გამოყენებისა და გაყიდვის ნებართვას იძლევა.

მარკეტინგული პროცესის რეგულირება და მედიკამენტებზე ნებართვის გაცემის პროცესი ხდება 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 უფლებას სპეციალური კანონმდებლობა ანიჭებს (ცხრილი 5-3). თუ წამალს გავლადი არა აქვს სპეციფიკური გამოყენებისათვის „უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის“ აღქვები საკონტროლო გესტირება. მამის შტატთაშორის კომერციაში მისი მარკეტინგი ამ გამოყენების ჩვენებით ნებადართული არ არის.\*

სამწუხაროდ, გერმანიის „უსაფრთხო“ სხვადასხვა მნიშვნელობის მაგარებული პაციენტისთვის, ექიმისთვის და საზოგადოებისთვის, როგორც გემთი იყო აღნიშნული, წამლის გამოყენებისას შეუძლებელია რისკის სრული უარყოფა, მაგრამ ამ უაქვს საზოგადოების გარკვეული ნაწილი ბოლომდე არ აღიქვამს. მათი ვიზაჟი FDA-ს მიერ ნებადართული ნებისმიერი წამალი არ უნდა იწვევდეს სერიოზულ „გვერდით მოვლენებს“. ეს მდარა აზრი უდევს საფუძვლად მედიკამენტებისა და სამედიცინო ზრუნვის ასპექტის სანიერებსა და უკმაყოფილებას.

წამალთა რეგულირების ისტორია რამდენიმე სამედიცინო და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მოვლენას ასახავს, რომლებიც საზოგადოებრივი აზრის ცვლილებებს უძღვოდა წინ. ხორცის-შეუთუის ინდუსტრიაში არსებული ანტიბიოტიკებისა და არაეთიკური პრაქტიკის გამოვლენის შემდეგ შექმნილებულა იქნა კანონი ვაქცინებისა და საკვები პროდუქტების და წამლების შესახებ (*The Pure Food and Drug Act of 1906*; იხ. ცხრილი 5-3). სულფანილამიდური პრეპარატები განპირობებულმა სიკვდილიანობამ და უსაფრთხოების აღქვები გესტირების გარეშე ბაზარზე მისმა დანერგვამ საკანონმდებლო აქტის – საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტის შესახებ (*The Federal Food, Drug and Cosmetic Act of 1938*) შემოღება განაპირობა. გალიდომიდი იმ მედიკამენტთა კიდევ ერთი მაგალითს წარმოადგენს, რომლებმაც შეეცადეს წამლების შემოწმების მეთოდები და ხელი შეუწყვეს წამლების მარკეტინგული კანონმდებლობის განვითარებას. ეს ნიუთიერება ევროპაში 1957-1958 წლებში დაიხრება და ცხოველებზე ჩარაგებულ ჩვეულ კვლევებზე დაყრდნობით მას „არაგოქსიკური“ საძილე და ორსულია დიდის ავადმყოფობის სამკურნალო საშუალებების კვალიფიკაცია მიენიჭა. 1961 წელს, გამოქვეყნებულ იქნა რამდენიმე შეტყობინება გალიდომიდის გამოყენების შემდგომი იშვიათი თანდაყოლილი დეფექტის, ე.წ. ფოკომილის (მცოდნეობა, რომელსაც კიდურების დამოკლება ან სრული არარსებობა ახასიათებს) სისშირის 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

ამოღებულ იქნა სმარებიდან. მომავალი დღეების მიერ მხოლოდ ამ ერთი წამლის გამოყენების გამო დაახლოებით 10000 ბავშვი დაიბადა თანდაყოლილი ანთმალითი. ამ გრაგულიამ წამლების გერატოგენობზე გესტირების აუცილებლობა გამოავლინა და მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტის შესახებ კვლევარ-პარისის (*Kefauver-Harris*) აქტში შესწორების (1962) შეტანაში, მიუხედავად ამისა, აშშ-ში გამოყენებისათვის წამალი მაინც არ იქნა დამკვიცებული. ნაყოფზე უღდესი გოქსიკური ზეგავლენის ვარდა, გალიდომიდი შედარებით უსაფრთხოა სხვა კატეგორიის, არაორსული პაციენტებისათვის. წამალია 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 შეზღუდვების დაწესება. ამრიგად, წამლის „უსაფრთხოებაში“ იგულისხმება მის გამოყენებასთან დაკავშირებული საშიშრო ეფექტების ბუნებისა და სისშირის შედარება არანამკურნალო სამიზნე დაავადებისაგან მიღებულ ზიანთან.

**კლინიკური კვლევები: IND და NDA**

მას შემდეგ, რაც წამალი მიიხრევა 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 შემდგენლობისა და მისი მიღების წყაროს შესახებ, (2) ინფორმაციას მწარმოებლის და წარმოების შესახებ, (3) ცხოველებში კვლევის ყველა მონაცემს, (4) კლინიკური ჯგუფებისა და პროტოკოლების შემოთავაზებას, (5) კლინიკურ კვლევაში ჩართული ექიმების შესახებ მონაცემებს და მონაწილეობის უფლების მიწოდებულ დოკუმენტებს და (6) ახალი წამლის აღამიანებში შესასწავლი ძირითადი, მნიშვნელოვანი მონაცემების ჩამონათვალი, რომელიც ხელმისაწვდომი იქნება მკვლევარებისთვის და მათი სამკითხველურად დაწესებულებებისთვის.

სმირად, აუცილებელი მონაცემების დაგროვებასა და ანალიზს, 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 თანსმობა განახლებადი კვლევაში მონაწილეობის მიღებაზე. ეს რეგულირება ეთიკის პრინციპებზე დაფუძნებული, დამოუკიდებელი კვლევის დეკლარაციაშია ფორმულირებული. კვლევის ჩატარებისათვის FDA-ის ნებართვისა და სპონსორ-ორგანიზაციის მხარდაჭერის ვარდა საჭიროა აგრეთვე იმ დაწესებულების დისციპლინათშორის 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 თიუმის აკრძალვის შესახებ 1909	თიუმის იმპორტის აკრძალვა
შესწორება (1912) აქტისა გაწმენდილი საკვები პროდუქტების და წალების შესახებ	მცდარი და თაღლითური სარეკლამო განცხადებების აკრძალვა
1914 წლის ჰარისონის (Harrison) აქტი ნარკოტიკების შესახებ	თიუმის, თიბაგებისა და კოკაინის გამოყენების წესების დადგენა და მათი გამოყენების რეგულირება (1937 წ. დაემატა მარისუანა)
1938 წლის აქტი საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტის შესახებ	თიხოს ახალი მედიკამენტების უსაფრთხოებასა და სისუფთავეს (მაგრამ არ ითხოვს ეფექტურობის დამტკიცებას). მიღებულია FDA-ს ძალდაგანებით
1952 წლის ღურჰამ-ჰამფრის (Durham-Humphrey) აქტი	FDA-ს ანიჭებს რეცეპტის გარეშე გასაყიდი მედიკამენტების შერჩევის უფლებას
კეფაუერ-ჰარისის (Kefauver-Harris) შესწორება (1962) აქტისა საკვები პროდუქტების, წამლებისა და კოსმეტიკური პროდუქტის შესახებ შესწორება "თბოლი" წამლების შესახებ (1983)	ითხოვს ახალი წამლებისა და 1938 წლის შემდეგ წარმოებულ ექველ მედიკამენტის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების დასაბუთებას; ადგენს წამლების არასასურველი ეფექტების, კლასიკური 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 პროდუქტის შესახებ. ხელს უწყობს აშშ-ში იხეთი წამლების განვითარებას, რომლებსაც მოიხმარს სხვადასხვა დაავადებების მქონე 200 000-ზე ნაკლები პაციენტი
წამლის დამტკიცების დანქარება (1992)	აიოლებს და ამოკლებს დროში გენერაციებზე ნებართვის გაცემის პროცედურებს. ითხოვს ბიოეკვივალენტობის მონაცემებს. FDA-ში განხილვის პროცედურის დაყოვნების შემთხვევაში ახანგრძლივებს პაგენტის ვადას. ვადა არ უნდა აჭარბებს 5 წელს ან NDA-ს დამტკიცებიდან 14 წელს.
აქტი რეგისტრაციის მოსაკრებლის შესახებ (1992) შესწორებები 1997 და 2002	გამრძლი სამედიცინო საჭიროებიდან გამოზღინარე ხელს უწყობს FDA-ს მიერ მედიკამენტების დამტკიცების დანქარებას. საჭიროებს პაციენტზე ლეგალურ პოსტმარკეტინგული დაკვირვებას
აქტი ჯანმრთელი საკვები დანამატებისა და განათლების შესახებ (1994)	ახალი წამლის განხილვაზე წარდგინისათვის მწარმოებელი იხდის მოსაკრებელს. 1992 წელს დადგენილ იქნა FDA-ში განხილვის დრო, რომელიც 30 თვეს შეადგენდა. 1994 წელს ეს ვადა 20 თვემდე შემცირდა
აქტი ბიოტერორიზმის შესახებ (2002)	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
	ამღერებს კონგრულს ბიოლოგიურად სამში ავანტებსა და გოქსინებზე. ეძებს საკვების, წყლისა და მედიკამენტების უსაფრთხოების დაცვის გზებს.

კიცება, რომელშიც წამლის კლასიკური კვლევა უნდა იქნას ჩაგარებული.

ფაზა 1-ის დროს ჯანმრთელ მოხალისეთა მცირერიცხოვან ჯგუფში (20-25) დგინდება წამლის ეფექტი, როგორც დოზის ფუნქციის მიხედვით. მიუხედავად იმისა, რომ კვლევის მიზანი მაქსიმალურად ახატანს დოზის დადგენას, კვლევა დაგეგმილია იმგვარად, რომ ძლიერი გოქსიკრობა თავიდან იქნას აცილებული. სიმსივნეებისა და შიშის საშუალებების გამოყენებისას *მოხალისელთა* წამლის განსაზღვრული გოქსიკრობა, ამიგომ ფაზა 1-ში მინაწილებობენ არა ჩვეულებრივი მოხალისე ჯანმრთელი პირები, არამედ მოხალისე პაციენტები. ფაზა-1-ის კვლევების მიზანია აღამათინება და ცხოველებში წამალზე გან-

სხევებული რეაქციების დადგენა და დოზის უსაფრთხო დიაპაზონის შერჩევა. ეს კვლევები „ღია“ და არა ბრმა, რაც იმას ნიშნავს, რომ როგორც მკვლევარი, ასევე კვლევის თბიექტი ინფორმირებულნი არიან კვლევის მიმდინარეობის შესახებ. წამლების მრავალი მოხალისელი გოქსიკრობის გამოკლე-ნა ამ ფაზაში ხდება. ფაზა 1-ში ხორციელდება აგრეთვე აბსორბციის, ნახევარდაშლის პერიოდისა და მეტაბოლიზმის ფარმაკოკინეტიკური შეფასება. ჩვეულებრივ, ფაზა 1-ის კვლევები სამეცნიერო დაწესებულებებში გარდება, სპეციალურად გრენიერ-ბული კლასიკური ფარმაკოლოგიის მიერ.

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

თა მცირე რაოდენობის (100-200) ძალზე ლეგალური შესწავლა. ხშირად გამოიყენება კვლევის ცალმხრივი ბრმა მეთოდი, რომელიც გულისხმობს გამოსაცდელი ნივთიერების გარდასინერგული პლაცებო წამლისა და ცნობილი აქტიური წამლის (დადებითი კონტროლი) გამოყენებას. ჩვეულებრივ, ფაზა 2-ის კვლევები სპეციალურ კლასიკურ ცენტრებში (მაგ, საუნივერსიტეტო საავადმყოფოებში) მიმდინარეობს. ამ ფაზაში შესაძლოა საკვლევი ნივთიერების გოქსიკურობის უფრო ფართო სპექტრი 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 მთავრებული ინფორმაციის საფუძველზე, ფაზა 3-ში კვლევა ისე იგეგმება, რომ პლაცებო-ეფექტებითა და დაავადების მიმდინარეობის მრავალფეროვნებით და ამ განპირობებული შეცდომები მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი. ამიტომ, ხშირად კვლევის ორმხრივ "ბრმა" და ჯვარედინ მეთოდებს მიმართავენ. ჩვეულებრივ, ფაზა 3-ის კვლევები წამლის რეალური გამოყენების სიტუაციის მოსგავსებულ პირობებში ხორციელდება. დაგეგმვისა და განხორციელების თვალსაზრისით, ფაზა 3-ის კვლევები რთულია და ძვირადღირებულია, რადგან საჭიროებს პაციენტთა საკმაოდ დიდ რიცხვს და ძალიან ბევრი მონაცემის შეგროვებასა თუ ანალიზს. ჩვეულებრივ, მკვლევარებმა სამიზნე დაავადების სპეციალისტები გვევლინებიან. ზოგიერთი გოქსიკური ეფექტი, განსაკუთრებით იმუნოლოგიური პროცესებით განპირობებული, სწორედ ფაზა-3-ის დროს იჩენს პირველად თავს.

ფაზა 3-ის დადებითი შედეგების მიღების შემთხვევაში, კვლევა განიხილება ახალი წამლის მარკეტინგის ნებართვის შესახებ. ამ ნებართვის მიღების პროცედურა საჭიროებს FDA-ში ახალი წამლის შესახებ *New Drug Application-ის (NDA)* განაცხადის შეგანას. ზოგჯერ განიხილება ასეულობით გომით არის წარმოდგენილი, რომლებიც შეიცავენ განსახილველი წამლის პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევების მონაცემების სრულ აღწერას. *NDA*-ს მოხაზობილად აუცილებელ გამოსაკვლევი 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 ფარმაკევტულ ბაზარზე არსებულ სამკურნალო საშუალებებთან შედარებით მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებულნი არიან, დამტკიცების პროცესულ პროცედურებს ვადას. 2004 წელს საშუალო პროცესული დამტკიცების ვადა 6 თვეს შეადგენდა. დამტკიცების სტანდარტულ პროცედურებს უფრო დიდი დრო სჭირდება და იმ პროდუქტებს ეხებათ, რომლებიც ფარმაკევტულ 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 დანიშნულ იქნას, როგორც საერთო პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევები, ასევე *NDA*-ს მიღებისათვის აუცილებელი პროცედურები. სერიოზული დაავადებების საწინააღმდეგო წამლების შემთხვევაში *FDA*-მ შესაძლოა გამოიგანოს ვეა-წყვეტილება 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 იწყება 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 გოლია 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 გოქსიკურობის სრულყოფილ, ლეგალური აღრიცხვა. კარგად აგებული ლეგალური კლინიკური კვლევის მიუხედავად, ამგვარი იშვიათი გვერდითი ეფექტებისა თუ გოქსიკურობის გამოვლენა ძირველ სამ ფაზაში ვერ ხერხდება, რადგან გოქსიკურობის 1 : 10000 სახშირის შემთხვევაში, პირველი ფაქტის აღმოჩენას რამდენიმე ასეული პაციენტის შესწავლა (თხ. შემთხვევის შესწავლა: ასპირინისა და COX ინჰიბიტორებთან - აღმოჩენილან გამოხმაურებამდე) 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, ფარმაკევტულ კომპანიას), *NDA*-ს მფლობელს მხოლოდ განსაზღვრული დროით აქვს მისაძებელი პროდუქტის მარკეტინგის ექსკლუზიური უფლება. ზოგჯერ, დოკუმენტების *FDA*-ში განხილვის პროცესი ხანგრძლივია, ამიტომ დროს ეს მონაკვეთიც, ჩვეულებრივ, პატენტის ვადას ემატება. თუმცა, ვადის გახანგრძლივების შემდეგაც (5 წლამდე) კი, პატენტის ძალა *NDA* მისაძებლად 14 წელზე მეტი დროით გახანგრძლივება არ ექვემდებარება. პატენტის ვადის გახანგრძლივების შემდეგ ნებისმიერ ფარმაკევტული კომპანია უფლებამოსილია *ANDA* (შემოკლებული *NDA*) მოთხოვნის წარდგენისა *FDA*-ს ნებართვის მოპოვების შემდეგ აწარმოოს წამალი, პატენტის მფლობელისათვის ლიცენზიის მოსაპოვებელი გადასახადის გარეშე. ამ წამლებს, გენერიკული პროდუქტები ეწოდებიან. თუმცა, პატენტის მიუხედავად, საეაჭრო ნიშანი (წამლის საეაჭრო სახელწოდება) განუსაზღვრელი დროით შეიძლება იყოს დაცული კონიონით. ამიტომ, ფარმაკევტული კომპანიები მოტივირებულნი არიან მიაჩნონ ახალ მედიკამენტებს მარკეტი, ავიულოდ დახამხხოვრებული საეაჭრო სახელები. (გენერიკის გამოწერა აღწერილია თავში 66).

პრაქტიკულად, ახალი პრეპარატების ფარმაკევტულ 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 ეფექტრობა გადასახადების შეგროვებით, მედიკამენტებისა თუ ძოლოლოგიური პროდუქტების მწარმოებელი ფარმაკევტული კომპანიებიდან. ამჟამად, ყოველი ახალი ქიმიური ერთეულისთვის *PDUFA*-ს გადასახადი დაახლოებით 1 მილიარდ აშშ დოლარს შეადგენს.

### ქობოლი წამლები” და იშვიათი დაავადებების მკურნალობა

იშვიათი დაავადებების სამკურნალო საშუალებებს "ქობოლი წამლები" ეწოდებიან. მათი კვლევა, პრაქტიკაში დანერგვა და მარკეტინგი საკმაოდ რთული პროცესია.

მცირე პოპულაციაში "ქობოლი წამლების" უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის მტკიცებულების მოპოვება ხანგრძლივით არის დაკავშირებული. მაგ, ეთიკური და ლეგალური მიზეზ-

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

და კოსმეტიკური საშუალებების ფედერალური აქტის 1983 წლის დამატებამ, შესწორება შეიქმნა "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: ასპირინთან COX ინჰიბიტორებთან – აღმოჩენილან ბამოხმაურებაზე\***

არსი, ათასწლეულების მანძილზე ცნობილი იყო გირიფის ქერქისა და მისი ექტრაქტების გვიღვამაქერქებული და სიციხის დამწვეი თვისებები: 1828 წელს აღმოჩენილ იქნა მისი აქტიური კომპონენტი, სალიცინი. 1897 წელს სალიცინის ნაწარმის, ასპირინის (აცეცელსალიცილის მეთაქის) 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 გვიღვამა და კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან სისხლდენა. ხანგრძლივი გამოყენებისას კორგიოსგეროიდები ძლიერ გოქსიკურნი არიან. ანთების საწინააღმდეგო გაუმჯობესებული არასგეროიდული საშუალებების (NSAID's) საჭიროება და პერსპექტულობა შერწყმულ იქნა ანთების მედიკოროების, ვანსაკუთრებით კი პროსგაგლანდინების (PGs), როგორც წამლის სამომხმეების ცოდნასთან. 1950 წლიდან 1980-იან წლებამდე ასპირინზე ეფექტური, მაგრამ მისივე მსგავსი გოქსიკურობის მქონე მრავალი NSAID-ი იქნა შექმნილი და განვითარებული.

ბიოლოგიური ჰიპოთეზა. ვეინისა და მისი კოლეგების მიერ დადგენილ იქნა, რომ ასპირინის ძირითადი მოქმედება პროსგაგლანდინების სინთეზის ინჰიბიტორებასთან არის დაკავშირებული. ნიდელმანმა და სხვებმა აღმოაჩინეს, რომ ანთებად ქსოვილში პროსგაგლანდინების სინთეზში მონაწილე სპეციფიკური ფერმენტის, ციკლოოქსიგენაზას (COX) აქტიუობა იყო მომაგებული, რაც ციციკინების მიერ სტიმულირდებოდა. ნიდელმანმა წარმოადგინა მგვიცებულუბა ინდუცირებადი COX (COX-2)ის შესახებ, რომლის რეგულაცია ანთების დროს ძლიერდებოდა რეგულირდება, რაც ვანსახეებდა მას კონსტიტუციური იმოფორმისაგან (COX-1). რომელიც კუჭის შემოგარსებელი შრის მთლიანობის შენარჩუნებაში იღებს მონაწილეობას. COX-1-ზეა დამოკიდებული აგრეთვე თრომბოციტებისა და თირქმულების ნორმალური ფუნქცია. შესაძლოა თუ არა, რომ COX-2 ვახდეს ახალი წამლის სამომხმე?

ქიმიური ჰიპოთეზა. 1991 წელს მეცნიერებმა მთახდინეს COX-2-ის კლონირება და ექსპრესირება. როგორც სკრინინგული, ისე რაციონალური დიზაინის მეთოდების გამოყენებით, აღმოჩენილ იქნა COX-2-ის უფრო სელექციური ინჰიბიტორი. მას ეწოდა ცელეკოქსიბი (ცელებრექსი). მაღლევ, აღმოჩენილ იქნა COX-2 მთორე სელექცი-

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

განვითარება. 1998 წლის დეკემბერში ცელეკოქსიბი დამტკიცებულ იქნა ოსგეოართრიგის და რევმატიკული ართრიგის სამკურნალო საშუალებად.

1998 წელს როფეკოქსიბისათვის NDA იქნა წარდგენილი. თითქმის იმედაროულად, მისმა მწარმოებელმა დაიწყო ორი დიდი კლინიკური კვლევა, პრეპარატის ეფექტურობის დასადგენად მსხვილი ნაწლავის პოლიპოზისა და ალკჰამერის დაავადების დროს. 1999 წელს FDA-ს მიერ დამტკიცებულ იქნა როფეკოქსიბის NDA ოსგეოართრიგის სიმპტომების მკურნალობისათვის. მწვევი გვიღვამის მართვისა და მგვიცენული მენსტრუაციისათვის. დაახლოებით 1 წლის შემდეგ ხელმისაწვდომი ვახდა პირველი დიდი შესადარებელი კვლევის შედეგები, რომლებმაც აჩვენა, რომ როფეკოქსიბის დადებითი მხარე კუჭის ლორწოვანის დაევაში მდგომარეობას. თუმცა კვლევებმა ისიც აჩვენა, რომ როფეკოქსიბის შემთხვევაში, არასელექციური COX ინჰიბიტორებითა შედარებით, ოთხჯერ იყო გაზრდილი გულის შეტევის რისკი. 2002 წელს FDA-მ დაამტკიცა როფეკოქსიბი, როგორც კუჭ-ნაწლავის გრაქტზე ნაკლები ვერდითი ეფექტის მქონე რევმატიკული ართრიგის სამკურნალო საშუალება. მაგრამ მისი გულ-სისხლძარღვთა სისგემაზე სერიოზული გვერდითი ეფექტის მოხსენიებით. 2004 წელს ჩაგარებულმა მთორე დიდმა კვლევამ დაადგინა, რომ როფეკოქსიბით 18 თვის მანძილზე ნამკურნალებ პაციენტებში, პლაკეობოსთან შედარებით, ორჯერ ვაიზარდა გულის შეტევის რისკი. ამის შემდეგ მწარმოებელმა ფარმაცეგულმა კომპანიამ თავად ვადაწვიცა ამოულო წარმოებიდან როფეკოქსიბი, აგრეთვე შეეცინებინა მისი მარკეტინგი და ვაყიდა.

პოსტკური მტი. ცელეკოქსიბის აღმოჩენა, განვითარება და მარკეტინგი, აგრეთვე როფეკოქსიბზე ვამოხმაურება (და შესაბამისად ვალდეკოქსიბისაც) ოპორტუნისმის, შეცდომისა და ჯანდაცვის კომპანიების და მუშაკების ვადასაწვიცევი საკითხების მგალითს წარმოადგენს. თუმცა ნათელია, რომ ამჟამად წამლის განვითარებისა და რეგულირების პროცესებში ხელ უფრო მნიშვნელოვანი ხდება ფაზა 4 და პოსტმარკეტინგული კვლევა.

\* შემთხვევათა შესწავლის მგალითები ვანსარგებთითა და ძლიერ შემოკლებული. ისინი ახახევენ ძირითად მოვლენებს. მათში არ მოიხსენიება ყველა მოვლენა, წელილი და წელილის მეგანა პირები.

**წამლების არასასურველი რეაქციები (ADRs)**

კლინიკურ პრაქტიკაში გამოსაყენებლად დამტკიცებული წამლების სერიოზული არასასურველი ეფექტები ძალზე იშვიათად ვლინდება. თუმცა, საკმაოდ ხშირია ზოგერთი ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ნაკლებად შესწავლილი და აღწერილი კოლასიკური ეფექტები. წამლებით განპირობებული არასასურველი რეაქციები ხაზიანია და გაუთვალისწინებელი. ამგვარი რეაქციები უეცარი სიკვდილიანობის რისკით მე-4 მიზეზს წარმოადგენენ. ისეთი დაავადებებისა თუ მდგომარეობის შეძლეურობის ფილტვების დაავადებები, შიდა-ი, საგრანსპორტო უბეღური შემთხვევები. FDA-ის სტატისტიკის მიხედვით, ყოველწლიურად სტაციონარებში წამლის პროტოკოლირებული არასასურველი ეფექტის 300 000-მდე შემთხვევა ფიქსირდება. რომელიაგან ბევრის მიზეზი არასწორი საშუალებების ინფორმაციაა. ზოგერთი არასასურველი რეაქცია, როგორცაა ღობის გადაჭარბება. წამლის ეფექტის სიჭარბე ან წამალითორისი ურთიერთქმედება, შესაძლოა ეყვალა პაციენტში გამოვლინდეს. არსებობს წამლის არასასურველი ეფექტები, რომლებიც მხოლოდ მათი დამო მიდრეკილ პაციენტებში ვლინდება, მაგ. აუტანლობა, იდიოსინკრაზია (ხშირად გენეტიკური წარმოშობის) და ალერ-

გია (ჩვეულებრივ, იმუნოლოგიურად განპირობებული). IND-სა და კლინიკური კვლევების 1-3 ფაზების პერიოდსა და FDA-ს მიერ რეგულაციის დამტკიცებამდე აღრიცხულ უნდა იქნას ყველა არასასურველი ეფექტი (სერიოზული, სიცოცხლისათვის საშიში, დამახუტებელი, დობადანოციდებული ან მოულოდნელი). FDA-ს მიერ მარკეტინგისათვის დამტკიცების შემდეგ უნდა გაგრძელდეს წამლის არასასურველი ეფექტების კვლევა, შეფასება და აღრიცხვა: ღობის გადაჭარბების, უბეღური შემთხვევის, მოხალდნელი 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 ინფორმირების გაუმჯობესების მიზნით, შესიილი წამალით გამოწერის ახალი საინფორმაციო ფორმატა, რაც ითვალისწინებს წამლის გამოწერისა და ანოტაციების შემოკლებას, პაციენტთათვის გასაგებ ენაზე შედგენას, რაც გააღვილებს წამლის დანიშნის პროცედურას როგორც ექიმთათვის, ისე ჯანდაცვის მუშაკებისათვის.

**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 block buster: 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](http://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, იმის 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 სამომხვევის შესახებ საკმაოდ მჭირი ინფორმაციის მოპოვებაა შესაძლებელი. გარდა ამისა, სამომხვე პოპულაციის სიმცირის გამო, წამლის განვითარებისა და დანერგვის მაღალმა ფასებმა შესაძლოა გააუარესოს მათი პრიორიტეტულობაზე. საკვების, წამლისა

და კოსმეტიკური საშუალებების ფედერალური აქტის 1983 წლის დამატებამ, შესწორება შეიკანა "ობოლი წამლების" შესახებ, რამაც სტიმული მისცა წამლების განვითარებას ისეთი იშვიათი დაავადებებისა ან მღვთმარებებისათვის 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 მღვთმარებობის 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 გამოსმაურებამდე\***

არსი, ათასწლეულების მანძილზე ცნობილი იყო გირიფის ქერქისა და მისი ექტრაქტების ტკივილგამაყუჩებელი და სიცხის დამწვევი თვისებები; 1828 წელს აღმოჩენილ იქნა მისი აქტიური კომპონენტი, სალიცილი. 1897 წელს სალიცილის ნაწარმის, ასპირინის (აცეტილსალიცილის მჟავის) სინთეზი და მისი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტების აღმოჩენა საორიენტაციო მოვლენად იქცა. ასპირინი მოქმედების მექანიზმების შესწავლასა და მისი მოლეკულის ვაუმჯობესებას 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 გრაქტიდან სისხლდენა. ხანგრძლივი გამოყენებისას კორგიკოსტეროიდები ძლიერ გოქსიკურნი არიან. ანთების საწინააღმდეგო ვაუმჯობესებელი არასტეროიდული საშუალებების (NSAID's) საჭიროება და პერსპექტივობა შერწყმულ იქნა ანთების მედიკაციების, განსაკუთრებით კი პროსტაგლანდინების (PGs), როგორც წამლის სამომხვევის ცოდნისათვის. 1950 წლიდან 1980-იან წლებამდე ასპირინზე ეფექტური, მაგრამ მისივე მსგავსი გოქსიურობის 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. ნიდელმანმა და სხვებმა აღმოაჩინეს, რომ ანთებად ქსოვილში პროსტაგლანდინების სინთეზში მონაწილე სპეციფიკური ფერმენტის, ციკლოოქსიგენაზას (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 იმოფორმისაგან (COX-1), რომელიც კუჭის შემოშვარსეული შრის მთლიანობის შენარჩუნებაში იღებს მონაწილეობას. COX-1-ზე დაბოკებული აგრეთვე თრომბოციტებისა და თირკმელების ნორმალური ფუნქციაც. შესაძლოა თუ არა, რომ COX-2 ვახვარს ახალი წამლის სამომხვევ?

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 ხელეჭიკური ინჰიბიტორი. მას ეწოდა ცელეკოქსიბი (ცელებრექსი). მალევე, აღმოაჩინეს იქნა COX-2 მუორე 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. ითქმის იმედაროულად, მისმა მწარმოებელმა დაიწყო ორი დიდი კლინიკური კვლევა, პრეპარატის ეფექტურობის დასადაგენად მსხვილი ნაწლავის პოლიპომისა და ალკაიბერის დაავადების დროს. 1999 წელს FDA-ს მიერ სამტკიცებელი იქნა როფეკოქსიბის NDA ოსტეოართრიტის და რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალობისათვის, მწვეუე ტკივილის მართვისა და მტკივნეული მენსტრუაციისათვის. დაახლოებით 1 წლის შემდეგ ხელმისაწვდომი გახდა პირველი დიდი შესადარბელი კვლევის შედეგები, რომლებმაც აჩვენა, რომ როფეკოქსიბის დაღებითი მხარე კუჭის ლორწოვანის დაეკაში მღვთმარობს. 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 გრაქტზე ნაკლები გვერდითი ეფექტის მქონე რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო საშუალება, მაგრამ მისი გულ-სისხლძარღვთა სისტემამზე სერიოზული გვერდითი ეფექტის მოხსენიებით. 2004 წელს ჩატარებულმა მეორე დიდმა კვლევამ დაადაგინა, რომ როფეკოქსიბი 18 თვის მანძილზე ნამკურნალებ პაციენტებში, პლატეოსთან შედარებით, ორჯერ გაიზარდა გულის შეტევის რისკი. ამის შემდეგ მწარმოებელმა ფარმაცევტულმა კომპანიამ თავად გადაწყვიტა ამოელო წარმოებიდან როფეკოქსიბი, აგრეთვე შეეძინებინა მისი მარკეტინგი და გაყიდვა.

პოსტსკრიპტი. ცელეკოქსიბის აღმოჩენა, განვითარება და მარკეტინგი, აგრეთვე როფეკოქსიბზე გამომხარება (და შესაბამისად ვალდეკოქსიბისაც) ოპორტუნისტის, 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.

\* შემთხვევითა შესწავლის მაგალითები განმარტებითა და ძლიერ შემოკლებული. ისინი ახასიყენ ძირითად მოვლენებს. მათში არ მოხსენიება ყველა მოვლენა, წყლილი და წყლილის შეკანა მარევი.

**წამლების არასასურველი რეაქციები (ADRs)**

კლინიკურ 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 ხშირია და გაუთვალისწინებელი. ამგვარი რეაქციები უეტარი სიკვდილიანობის რისკით მკ-4 მიზეზს წარმოადგენენ, ისეთი დაავადებებისა იქ მდგომარეობის შემდეგ, როგორცაა ფილტვების დაავადებები, შიღს-ი, საგრანსორტო უბედური შემთხვევები. FDA-ის სტატისტიკის მიხედვით, ყოველწლიურად სტაციონარებში 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 წამალთმორისი ურთიერთქმედება, შესაძლოა ყველა პაციენტში გამოვლინდეს. არსებობს წამლის არასასურველი ეფექტები, რომლებიც მხოლოდ მათი დამოუკიდებელი პაციენტებში ვლინდება, მაგ, აუტანლობა, იდიოსინკრაზია (ხშირად გენეტიკური წარმოშობის) და ალერ-

გია (მეკვლბრები, იმუნოლოგიურად განპირობებული). IND-სა და კლინიკური კვლევების 1-3 ფაზების პერიოდსა და FDA-ს მიერ პრეპარატის დამტკიცებამდე აღრიცხულ უნდა იქნას ყველა არასასურველი ეფექტი (სერიოზული, სიცოცხლისათვის საშიში, დამახსოვებელი, დომადამოკიდებული 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 მდღების 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 ინფორმირების გაუმჯობესების მიზნით, შექმნილი წამალთა გამოწერის ახალი საინფორმაციო ფორმატი, რაც ითვალისწინებს წამლის გამოწერისა და ანოტაციების შემოკლებას, პაციენტთათვის გასაგებ ენაზე შედგენას, რაც გააღვივებს წამლის დანიშნვის 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 block buster: 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](http://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 ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საზუალეზების ფარმაკოლოგია: შესავალი

მოტორული (ეფერენტული) ნერვული სისტემა ორ ძირითად ნაწილად იყოფა: ავტონომურად და სომატურად. ავტონომური ნერვული სისტემა (ანს) მეტწილად დამოუკიდებელია, რაც იმას ნიშნავს, რომ მისი აქტივობა ცნობიერების კონტროლს არ ექვემდებარება. ის უშუალოდ ახორციელებს ისეთი ეისცერალური სასიცოცხლო ფუნქციების კონტროლს, როგორცაა გულის წუთმოცულობა, სხვადასხვა ორგანოების პერფუზია, საჭმლის მონელება და სხვ. სომატური ნაწილი მეტწილად ცნობიერების მიერ კონტროლირდება ფუნქციებს მართავს, როგორცაა მოძრაობა, სუნთქვა და სხეულის მდებარეობა (პოზიცია). ორივე სისტემას ვაჰანია მნიშვნელოვანი აფერენტული (სენსორული, მგრძნობიარე)) შესავალი. რომელიც უზრუნველყოფს შინაგანი და გარეგანი გარემოდან ინფორმაციის შემოსვლას და ხელს უწყობს მოტორული გამოსავლის მოდიფიცირებას სხვადასხვა მომისა და სირთულის რეულექსური რკალების მეშვეობით.

ნერვულ სისტემასა და ორგანიზმის სხვადასხვა ფუნქციის კიდევ ერთ ძირითად მაკონტროლებელ სისტემას. ენდოკრინულს. გარკვეული საერთო თვისებები გააჩნიათ. რაც მოიცავს: თავის გეინში ინტეგრაციის მაღალ დონეს, ორგანიზმის მათგან დამორღებულ უბნებში მიმდინარე პროცესების მართვის უნარსა და მკვეთრად გამოსატყუარ უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულაციას. ორივე სისტემა ინფორმაციის გადაცემისათვის ქიმიურ ნაერთებს იყენებს. ნერვულ სისტემაში ინფორმაციის ქიმიური გადაცემა ნერვულ და მის ეფექტორულ უჯრედებს შორის მიმდინარეობს. ქიმიური გადაცემა ნერვული დაბოლოებებიდან სინაფსურ ნაპრაღში გრანსმიტორული ნივთიერებების მცირე რაოდენობების გამოთავისუფლებით ხორციელდება. გრანსმიტორები დიფუზიის გზით კვეთენ ნაპრაღს, უკავშირდებიან რეცეპტორის სპეციფიკურ მოლეკულას და იწვევენ პოსტ-სინაფსური უჯრედის გააქტივებას ან ინიჰიბირებას.

მრავალი ავტონომური ფუნქციის სელექციური მოდიფიცირება შესაძლებელია ამ წამლების გამოყენებით, რომლებიც ბაჰავენ ქიმიურ გრანსმიტორებს, ან აბლოკირებენ მათ მოქმედებას. ამ ფუნქციებში მრავალი ეფექტორული ქსოვილია ჩართული, მათ შორის გულის კუნთი, ვლუვი კუნთი, სისხლძარღვის ენ-

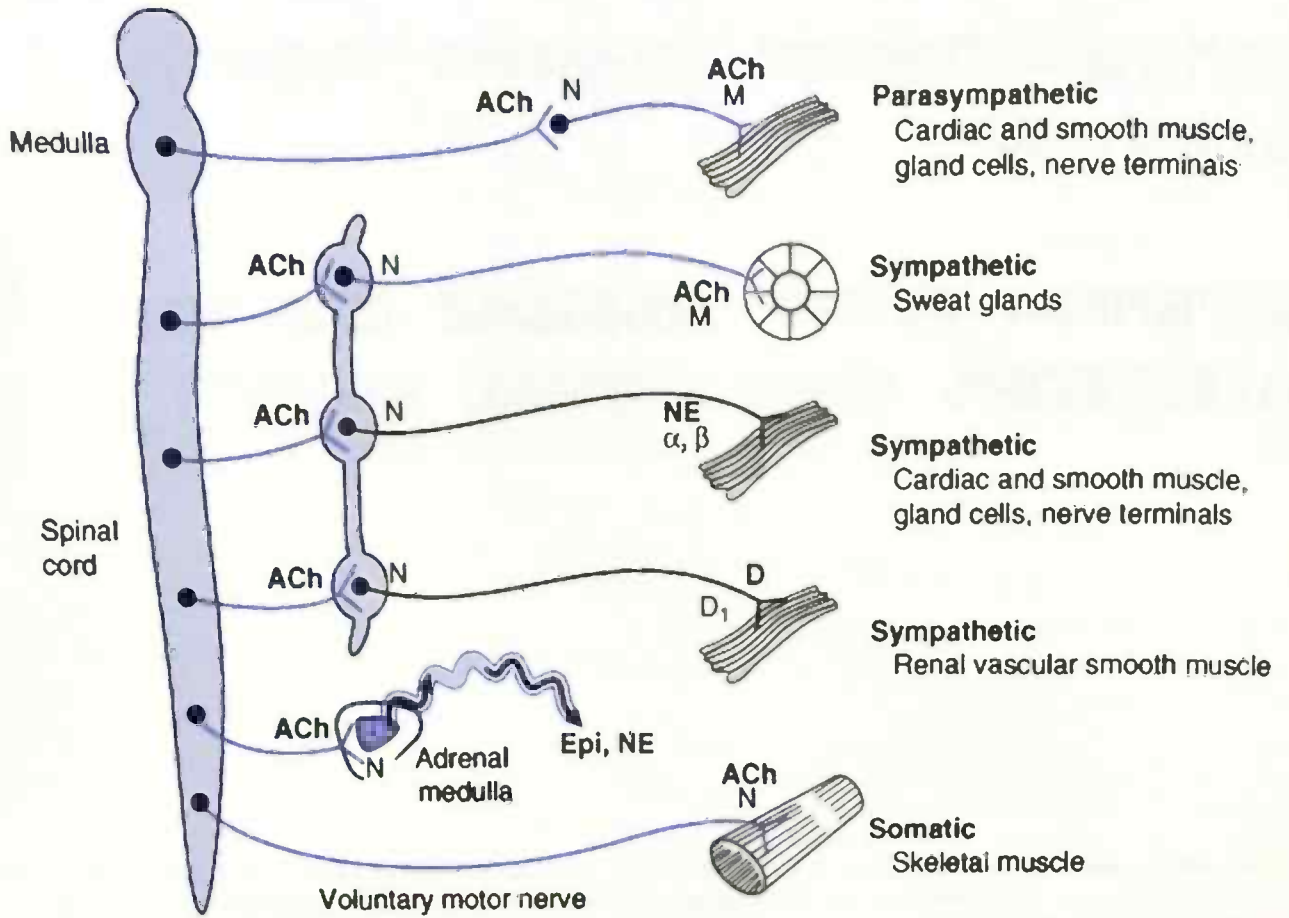
დოთელიკმი, ეგზოკრინული ჯირკვლები და პრესინაფსური ნერვული დაბოლოებები. ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საზუალეზები მრავალი კლინიკური მდგომარეობის დროს გამოიყენება და პირიქით, სხვადასხვა მიზეზით დანიშნული ესა თუ ის წამალი ხშირად ახდენს არასასურველ გეგაელენას ავტონომურ ფუნქციაზე.

### ავტონომური ნერვული სისტემის ანატომია

ავტონომური ნერვული სისტემა ორ ძირითად ნაწილად, სიმპათიკურ (თორაკოლუმბალური) და პარასიმპათიკურ (კრანინოსაკრული) ნაწილებად იყოფა (სურათი 6-1). ორივე ნაწილი ნაწილის იღებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში არსებულ ბირთვებში და წარმოქმნის პრეგანგლიურ ბოჭკოებს, რომლებიც გეინის ღეროდან ან შურვის გეინიდან გამოდიან და მოტორულ განვლებში (კვანძებში) ბოლოვებიან. სიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოები ცენტრალური ნერვული სისტემაშიდან გულმკერდისა და წელის სპინალური ნერვებით გამოდიან, პარასიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოები კი კრანული ნერვებითა (განსაკუთრებით მესამე, მეხუთე, მეცხრე და მეთექვსი) და გავის მესამე და მეოთხე სპინალური ფეხებით.

სიმპათიკური პრეგანგლიური ბოჭკოების უმრავლესობა ხერხემლის ორივე მხარეს განლაგებული პარავერტებრული ჯაჭვების განვლებში ბოლოვდება, ზოგიერთი კი მალეებს წინ, წვეულებრივ, აორტის ზედაპირზე მთიავსებულ პრევერტებრულ განვლებში. პოსტგანგლიური სიმპათიკური ბოჭკოები განვლებიდან ხაინერვაციო ქსოვილებისაკენ მიემართებიან.

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



სურათი 6-1.

ავტონომური და სომატური მოტორული ნერვების ზოგიერთი ანაგომიური და ნეიროტრანსმიტორული თავისებურებების შედარებითი სქემატური დიაგრამა. ნახევნებია მხოლოდ პირველადი ტრანსმიტორული ნივთიერებები. პარასიმპათიკური განვლიები ნახევნები არ არის, რადგან მათი უმრავლესობა ინერვირებადი ორგანოს კელულში, ან მასთან ახლოს არის ლოკალიზებული. ქოლინერგული ნერვები ფერადად არის გამოხატული. მიაქციეთ ყურადღება, რომ ზოგიერთი სიმპათიკური პოსტგანვლიური ბოჭკო ნორადრენალინის ნაცელად გამოყოფს აცეტილქოლინს ან ლოფამინს. თირკმელზედა ჯირკელის გენოფანი შრე – მოლიფიცირებული სიმპათიკური განვლია – პრეგანვლიური 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.)

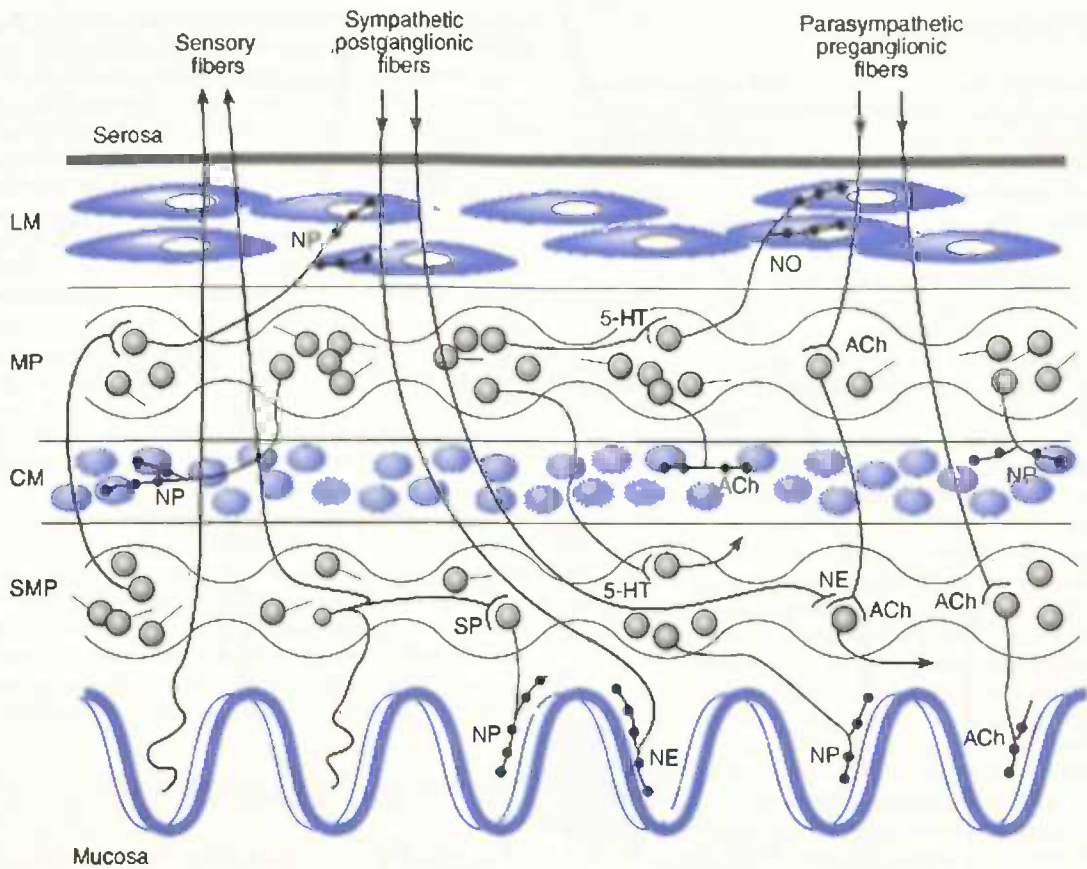
გერმინები „სიმპათიკური“ და „პარასიმპათიკური“ ანაგომიური დანიშნულებისაა და არ არის დაკავშირებული არც ნერვული დაბოლოებიდან გათავისუფლებულ ქიმიურ ტრანსმიტორთან, და არც ნერვული აქტივობით განპირობებული ეფექტის გითან (ამგზნები თუ მაინპიბირებელი).

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 მოვბო გენინის საინტეგრაციო ცენტრებში ბოლოვდება და იწვევს რეფლექსურ მოტორულ აქტივობას, რომელიც აღწევს ეფექტორულ უჯრედებამდე გემით 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

მიენგერული (აუერბაბის წნული) და სუბმუკოზური (მეისნერის წნული) წნულები. ამ ნეირონულ ბალებში იმპულსები შემოდინ პარასიმპათიკური სისტემის პრეგანვლიური ბოჭკოებითა და პოსტგანვლიური სიმპათიკური აქსონებით. ისინი ნაწლავის კედლის შიგნითა ნაწილიდანაც იღებენ სენსორულ იმპულსებს. ამ წნულების უჯრედების სხეულებიდან ზოგი ბოჭკოვლუვი 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 პოსტგანვლიური ნეირონებისაკენ. პარასიმპათიკური და სიმპათიკური ბოჭკოები, რომლებიც ენტერული წნულის ნეირონებთან სინაფსებს წარმოქმნიან, საყარაულოდ მხოლოდ მოვლატორის როლს ასრულებენ, რაც იმ დაკვირვებით დასტურდება, რომლის მიხედვითაც ანს ორივე ნაწილიდან იმპულსების მიღების შეუერხება არ იწვევს არც წნულების და არც მათ მიერ ინერვირებული ვლუვი 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 აგზაინის 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 წრელი; CM- კუნთის ირგვლივ შრე; SMP - სუბმუკოზური წრელი; ACh - აცეტილქოლინი; 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. პერიფერული ან სიმპათიკური გრანსმიტერული მოლეკულის (აცეტილქოლინის ან ნორეპინეფრინის) მიხედვით ხორციელდება. პერიფერული ან სიმპათიკური გრანსმიტერული მოლეკულის და გამოყოფის აცეტილქოლინის; მათ ქოლინერგული ბოჭკოები ეწოდებათ და ისინი აცეტილქოლინის გამოყოფით მოქმედებენ. როგორც ნაჩვენებია სურათზე 6-1. მათ მიეკუთვნება ყველა ეფერენტული პრეგანგლიონური ავტონომური ბოჭკო, ასევე ჩონჩხის კუნთებისა კენ მიმავალი სომატური (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 ინფორმაციას გადაეცემისათვის აზოტის ოქსიდსა და პეპტიდებს იყენებენ.

პოსტგანგლიონური სიმპათიკური ბოჭკოები გამოყოფენ ნორეპინეფრინს (იგივე ნორადრენალინს); მათ ნორადრენერგული (სმირად. 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. ლოკალური ენტერალური ნერვული სისტემის ძალიან მნიშვნელოვან გრანსმიტერია, თუმცა არსებობს მტკიცებულება, რომ მას ზოგიერთი პერიფერული სიმპათიკური ბოჭკოც გამოყოფს. თირკმელზედა ჯირკელის გენიოფანი შრის უჯრედები, რომლებიც ემბრიოლოგიურად პოსტგანგლიონური სიმპათიკური ნეირონების ანალოგიურნი არიან, გამოყოფენ ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის ნარეებს. და ბოლოს, ავტონომური ნერვების უმრავლესობა ზემოთ აღწერილი პირველადი გრანსმიტერებისა ვარდა გამოყოფს აგრეთვე რამოდენიმე სხვა ნეირომოდულატორულ ნივთიერებას. ე.წ. კოტრანსმიტერებს.

ფარმაკოთერაპიის პოტენციურ სამიზნედ ნეიროტრანსმიტერული ფუნქციის ხუთი საკვანძო პროცესი გველინება, როგორცაა: გრანსმიტერის სინთეზი, შენახვა, გამოყოფა, მოქმედების დასრულება და რეცეპტორის ფუნქციონირება. 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 კონცენტრირებულნი (სურათი 6-3). სინაფსური მემბრანისგან მოშორებით კი ვხვდებით მკერძი 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 შიგნით შესაძლოა მოხდეს მათი მრავალჯერადი აღდგენა. ბუშტუკები აღჭურვილია ბუშტუკებთან დაკავშირებულ მემბრანული ცილებით (VAMPs), რომლებიც ხელს უწყობენ ვემბიკულების განლაგებას ნეირონული უჯრულის მემბრანის შიდა მხარეს (გამოყოფის ადგილებში) და მონაწილეობენ გრანსმიტერის გამოყოფის ინიცირებაში. ნერვული გერმინალის მემბრანის შიგნითაა გედაპირის ის ადგილი, რომელიც ნეიროსედატორის გამონთავისუფლებას ემსახურება, შეიცავს სინაფსოსომურ ნერვით ასოცირებულ ცილებს (SNAPs).

აცეტილქოლინი სინთეზდება ციტოპლაზმაში აცეტილ-CoA-სა და ქოლისინისგან. ფერმენტ ქოლინი აცეტილგრანსფერაზას (ChAT) კატალიზური მოქმედების შედეგად. აცეტილ-CoA სინთეზდება მიტოქონდრიაში, რომლებიც დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი ნერვულ დაბოლოებებში. უჯრედგარე სივრცედან 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 ვემბიკულებში (ბუშტუკებში) ვემბიკულებთან ასოცირებული გრანსპორტერის მეშვეობით, რომელიც მოქმედებაში მოდის პროტონების ნაკადით (სურათი 6-3, VAT). ამ ანტიპორტერის ბლოკირება შესაძლებელია ექსპერიმენტული ნივთიერებით, ვეგამბიკოლით. აცეტილქოლინის სინთეზი სწრაფი პროცესია, რაც ხელს უწყობს გრანსმიტერების გამონთავისუფლების ძალთან მაღალ სიჩქარეს. აცეტილქოლინის დეკონსერვაცია ხორციელდება აცეტილქოლინის მოლეკულების „ეკანგის“ შეფუთვით (ხეულებრივ. თითო ვემბიკულაში აცეტილქოლინის 1000-50000 მოლეკულაა).

ვემბიკულები ნერვულ გერმინალის შიგნითაა გედაპირზე არიან კონცენტრირებულნი. ვემბიკულებისა და მემბრანის ეწ. SNARE ცილების ურთიერთქმედება ხელს უწყობს მათი მიმართულების შენარჩუნებას სინაფსისაკენ (VAMPების, რომლებსაც v-SNARE-ები ეწოდებათ, განსაკუთრებით *სინაპტობრევინი*) და ნეირონის მემბრანის შიგნითაა გედაპირისკენ (სინაპტოსომთან ასოცირებული ცილების –SNAP-ების, რომლებსაც t-SNARE-ები ეწოდებათ, განსაკუთრებით *სინგაპსინი* და *SNAP-25*). გრანსმიტერის გამონთავისუფლება ბუშტუკებიდან (ვემბიკულებიდან) უჯრედგარე კალციუმზე დამოკიდებული და მასთან იწყება, როდესაც მოქმედების პოტენციალი ნერვულ გერმინალადე მიაღწევს, რადგან ეს კალციუმის იონების უჯრედში შეხვლას განაპირობებს. კალციუმ ურთიერთქმედებს ვემბიკულის მემბრანის VAMP სინაპტოგამისთან და ხელს უწყობს ვემბიკულისა და ნერვული გერმინალის მემბრანების შერწყმას და სინაფსო ფორმის (ხერხლის) გახსნას, რაც იწყებს აცეტილქოლინის რამდენიმე კვანტის ელვოციტურ გამოყოფას, მაგ., ერთი დეპოლარიზაციის შედეგად სიმპტურ სიგორულ ნერვული დაბოლოებიდან სინაფსურ ნაპარალში აცეტილქოლინის რამდენიმე ახეული კვანტი გალაიგორცნება, ავტონო-

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

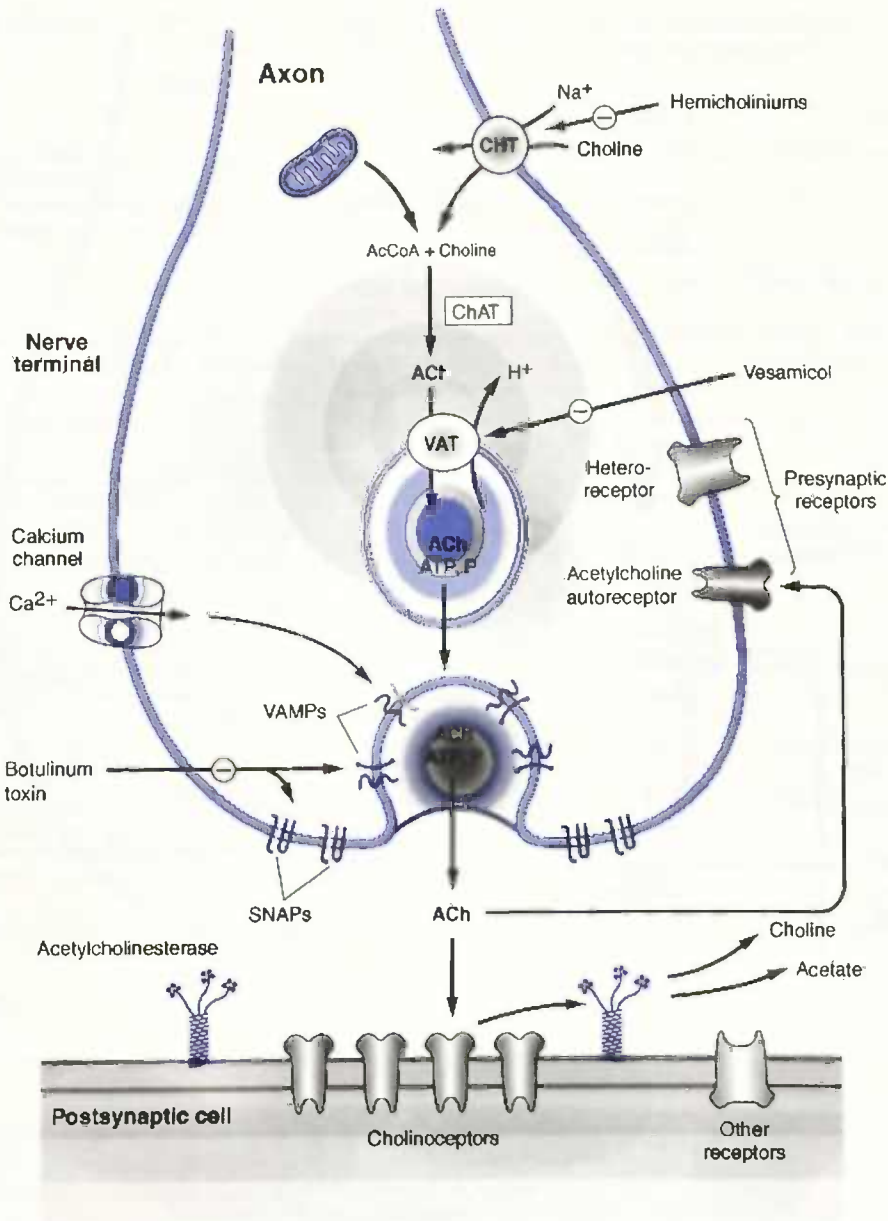
პრესინაფსური გერმინალიდან გამოყოფის შემდეგ, აცეტილქოლინის მოლეკულები შესაძლოა დაკავშირდნენ აცეტილქოლინის მიმართ მგრანსპორტერ რეცეპტორს (ქოლინერგულ რეცეპტორს) და გააქტიურონ იგი. საბოლოოდ (და ხეულებრივ, ძალიან სწრაფად), გამონთავისუფლებული აცეტილქოლინი მოლიანად განიცდის დიფუზიას აცეტილქოლინსთერაზას (AChE) მოლეკულების სპექტრში. AChE ძალიან ეფექტურად შლის აცეტილქოლინის ქოლინად და აცეტაგად, რომელიაგან არცერის არ გაანსია გრანსმიტერული აქციოზა, ამიგომ გრანსმიტერის მოქმედება მთავრდება (სურათი 6-3). ქოლინერგული სინაფსების უმრავლესობა უხვადაა მომარაგებული აცეტილქოლინსთერაზით, ამიგომ სინაფსში აცეტილქოლინის ნახევრადამზის პერიოდი ძალიან ხანმოკლეა (წამები). აცეტილქოლინსთერაზა სხვა ქსოვილებშიც გვხვდება, მაგ., ერთიოციტებში (სისხლის პლაზმაში, ლეიძში, გლიასა და მრავალ სხვა ქსოვილში ვხვდებით სხვა ქოლინსთერაზას – *ბუგირილქოლინსთერაზას*, ანუ *ფსევდოქოლინსთერაზას*, რომელიც აცეტილქოლინის მიმართ დაბალი სპეციფიკურობით ხასიათდება).

## ადრენერგული გადაცემა

ადრენერგულ ნეირონებსაც (სურათი 6-4) გადააქვთ პრეკურსორი, წინამორბედი, მოლეკულა ნერვულ დაბოლოებში, რომლისგანაც კატექოლამინური გრანსმიტერი სინთეზდება, შემდეგ კი მემბრანასთან შეკავშირებულ ვემბიკულებში ინახება. აღსანიშნავია, რომ, აცეტილქოლინთან შედარებით, კატექოლამინური გრანსმიტერების სინთეზი გაცილებით რთული პროცესია (იხ. სურათი 6-5) : სიმპათიკური პოსტგანგლიური ნეირონების უმრავლესობაში კატექოლამინების სინთეზის საბოლოო პროდუქტი ნორეპინეფრინია; თირკმელზედა ჯირკვლის გეინოვან შრესა და თავის გეინის ზოგიერთ უბანში ნორეპინეფრინი ეპინეფრინად გარდაქმნება, დოფამინერგულ ნეირონებში კი სინთეზი დოფამინის წარმოქმნით სრულდება. ნერვულ დაბოლოებებში მიმდინარე ზოგიერთი პროცესი წამლების მოქმედების პოტენციურ სამიზნეს წარმოადგენს. სინთეზის ერთ-ერთი საფეხური, თირკმლის გარდაქმნა დოფად, კატექოლამინური გრანსმიტერების სინთეზის სიჩქარის მაღალიმეტირებული, შემზღდავი საფეხურია. მისი ინჰიბირება შესაძლებელია თირკმლის ანალიზის, მეთიროზინის მეშვეობით (სურათი 6-4). შემზღდავი ვემბიკულების კედელში ვხვდებით კატექოლამინების მიმართ მაღალი აფინურობის მქონე გადატანის (ვემბიკულური მონოამინ გრანსპორტერი, VMAT), რომლის ინჰიბირება რეგერმინის, ან მისი მსგავსი რეგულაციის ალკალიდებით არის შესაძლებელი. რადგან რეგერმინი იწყებს გრანსმიტერის მარაგის გამოფიგებას (სურ. 6-4, გადატანის VMAT), სხვა გადატანის (ნორეპინეფრინის გადატანის, NET) ნორეპინეფრინი და მისი მსგავსი მოლეკულები სინაფსური ნაპარალიდან უკან, ციტოპლაზმისკენ გადააქვს (სურათი 6-4, NET).

NET-ს ხშირად უწოდებენ აგრეთვე მთავრება 1-ს, ან უკუმიგატივება 1-ს. NET-ის ინჰიბირება შესაძლებელია კოკაინითა და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებით, რომლებიც იწყებს გრანსმიტერის აქციოზის გზრდას სინაფსურ ნაპარალში. შესაბამის ნეირონებში მსგავსი გადატანები (DAT, SERT) პასუხისმგებელი არიან დოფამინისა და 5-HT-ს (სეროტონინის) უკუმიგატივებაზე.





სურათი 6-3.

ქოლინერგული შეერთების ადგილის (სინაფსის) სქემატური გამოსახულება (მასშტაბის გათვალისწინების გარეშე). პრესინაფსურ ნერვულ დაბოლოებაში ქოლინის გადატანის ნაგროვ-დამოკიდებული ქოლინის ტრანსპორტერი (CHT) ემსახურება. *პეტიქოლინუმი* იწვევს ტრანსპორტერის ინჰიბირებას. აცეტილქოლინის სინთეზი ციტოპლაზმაში მიმდინარეობს. ქოლინისა და აცეტილკოენზიმA-საგან (AcCoA) ფერმენტის – ქოლინ აცეტილტრანსფერაზას (ChAT) მეშვეობით. ACh-ის გადატანა შემთხვევლ ბუმტუკში ეებიკულასთან დაკავშირებული ტრანსპორტერის (VAT) მიერ ხორციელდება, რომელზედაც *ვეზამიკოლი* დამბრუნებელად მოქმედებს. აცეტილქოლინთან ერთად ბუმტუკებში იხსება აგრეთვე პეპტიდები (P). აღნიშნულ ტრიფოსფატი (ATP) და პროტეოგლიკანი. გერმინალური მემბრანის ელვტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხების გახსნა იწვევს უკრედში კალციუმის შემოსვლას, რაც ტრანსმიტერების გამოყოფას უწყობს ხელს: კალციუმის დონის გაზრდა იწვევს ბუმტუკების შერწყმას მემბრანის ზედაპირთან და სინაფსურ ნაპარალში ACh-ისა და კოტრანსმიტერების ეგზოციტურ გამოტყორცნას (იხ. ტექსტი). ამ საფეხურის ბლოკირება შესაძლებელია *ბოტულინის ტოქსინით*. აცეტილქოლინის მოქმედება სრულდება მისი შეგბალოზმით, რომელშიც ფერმენტი აცეტილქოლინესთერაზა ადებს მონაწილეობას. პრესინაფსური ნერვული დაბოლოების რეცეპტორები არეგულირებენ ტრანსმიტერის გამოყოფას. (SNAPS, სინაფსოსომ-დაკავშირებული ცილები; VAMPs, ბუმტუკებთან დაკავშირებული მემბრანული ცილები.)

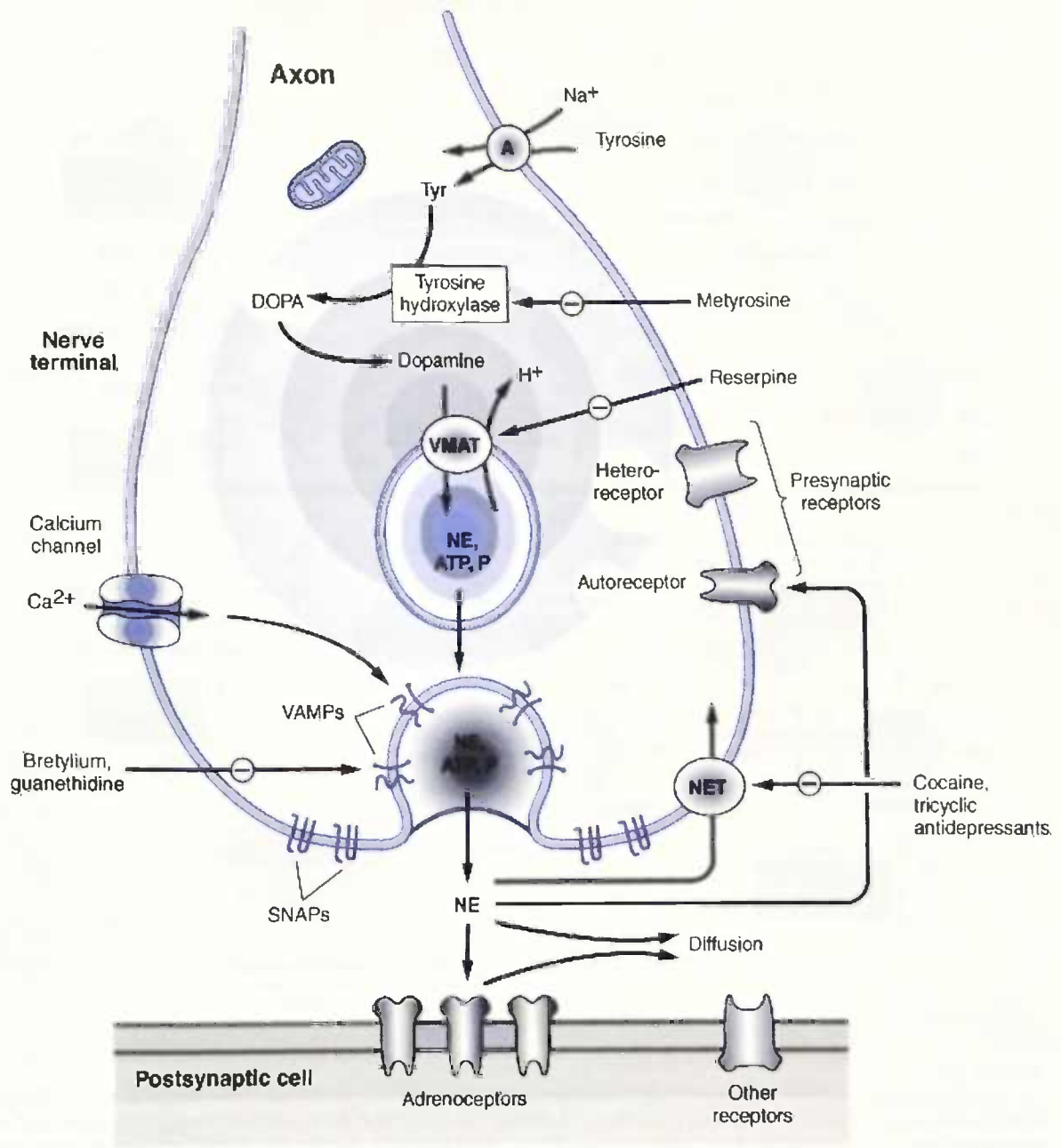
ცხრილი 6-1. ავტონომურ ნერვულ სისტემაში (ANS), ენკერულ ნერვულ სისტემაში (ENS) და არა-ადრენერგულ და არაქოლინერგულ ნეირონებში არსებული ზოგიერთი გრანსმიტერი<sup>1</sup>

ნივთიერება	სავარაუდო როლი
აცეტილქოლინი (ACh)	ANS განვლიების, სიმპტური ნერვოკუნთოვანი შეერთების ადგილებისა და პარასიმპათიკური პოსტგანგლიური ნერვული დაბოლოებების პირველადი გრანსმიტერი; ENS-ში ვლუვი კუნთისა და სეკრეტორული უჯრედების პირველადი ამგზნები გრანსმიტერი; ENS-ში, სავარაუდოდ, ნეირონიათმორის („ვანგლიური“) ძირითადი გრანსმიტერი.
ადენობის ტრიფოსფატი (ATP)	ANS-ის მრავალი ეფექტორული სინაფსის კოგრანსმიტერი.
კალციტონინის გენიან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP)	გვხვდება გულ-სისხლძარღვთა სენსორულ ნერვულ ბოჭკოებში სუბსტანცია P-სთან ერთად, აგრეთვე ENS-ის ზოგიერთი სეკრეტომოტორულ ნეირონსა და ინტერნეირონებში. გულის სტიმულატორი.
ქოლეცისტოკინინი (CCK)	ENS-ის ზოგიერთი ნერვოკუნთოვანი ამგზნებ ნეირონში შესაძლოა იმოქმედოს, როგორც კოგრანსმიტერმა.
ლოფამინი	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 ნეირონიათმორის. აინჰიბირებენ ACh გამოყოფას, რის გამოც აქვეითებენ პერისტალტიკას. შესაძლოა ანტიმულირებენ სეკრეციას.
გალანინი	გვხვდება სეკრეტომოტორულ ნეირონებში; მონაწილეობს მალა-ჩარომის მექანიზმებში.
GABA (გამა-ამინოჰიდრო მეთილ-ვამპ)	ENS-ის ამგზნებ ნერვულ დაბოლოებებზე შესაძლოა აელენდეს პრესინაფური ეფექტს. გაანსია გარკვეული მომადუნებელი ეფექტი ნაწლავებზე. სავარაუდოდ, ENS-ში იგი არ წარმოადგენს ძირითად ნეიროგრანსმიტერს.
ვასტრინის ვამოცილი პეპტიდი (GRP)	ვასტრინის უჯრედების ძლიერი ამგზნები გრანსმიტერია. ასევე ცნობილია, როგორც ქუძმწოვართა ბომბეზინი.
ნეიროპეპტიდი Y (NPY)	აღმოჩენილია მრავალ ნორადრენერგულ ნეირონში. გვხვდება ENS-ის ზოგიერთი სეკრეტომოტორულ ნეირონში. აინჰიბირებს წყლისა და ელექტროლიტების სეკრეციას ნაწლავებში. იწვევს ხანძმალე ვაზოკონსტრიქციას. იგი კოგრანსმიტერის როლს ასრულებს აგრეთვე ზოგიერთი პარასიმპათიკურ პოსტგანგლიონურ ნეირონში.
აზოტის ოქსიდი (NO)	გვხვდება მაინჰიბირებელი ENS-ის ნერვოკუნთოვანი 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 „ტაქსინინები“)	სუბსტანცია P ყველა სენსორული ნეირონის (მათ შორის ENS-ში) მნიშვნელოვანი გრანსმიტერს წარმოადგენს. ტაქსინინები, ACh-თან ერთად, ENS-ის ნერვოკუნთოვანი შეერთების ადგილების ამგზნები კოგრანსმიტერებია. გულ-სისხლძარღვთა სენსორულ ნეირონებში სუბსტანცია P აღმოჩენილია CGRP-სთან ერთად. სუბსტანცია P ვაზოდilatატორია (სავარაუდოდ აზოტის ოქსიდის გამოყოფის გზით).
ვამოცილინი ინტეგრინური პეპტიდი (VIP)	ENS-ის სეკრეტომოტორული ამგზნები გრანსმიტერი; შესაძლოა ENS-ის ნერვოკუნთოვანი ინჰიბიტორული კოგრანსმიტერიც; მრავალი ქოლინერგული ნეირონის სავარაუდო კოგრანსმიტერი; ვამოცილინაგატორი (მრავალ პერიფერულ ნეირონში) და გულის სტიმულატორი.

<sup>1</sup>ენკერულ ნერვულ სისტემაში აღმოჩენილი გრანსმიტერები – იხ. თავი 21.

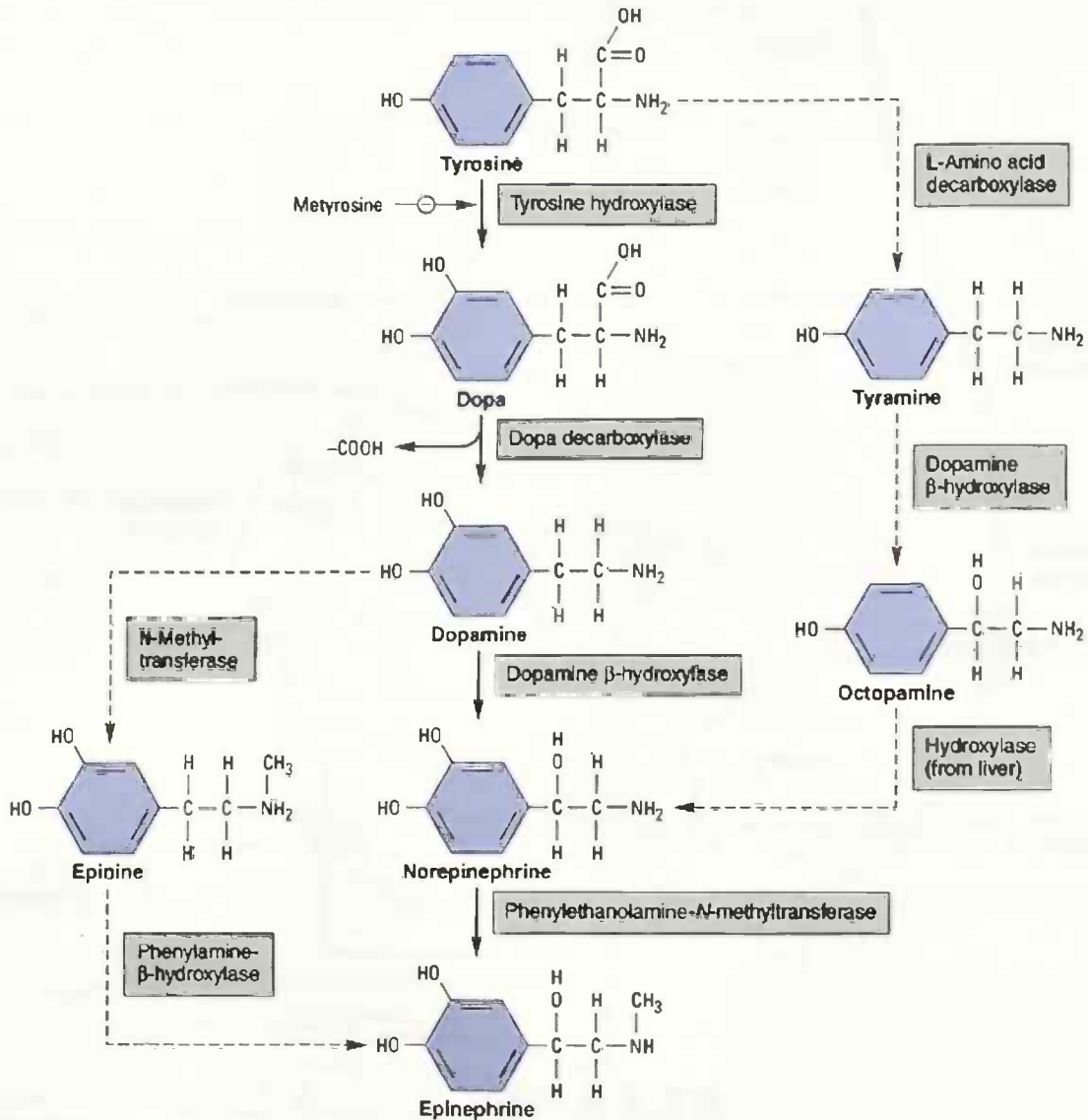
ნორადრენერგული ნერვული დაბოლოებების ეფექტური მარაგიდან გრანსმიტერის გამონთავისუფლება ქოლინერგული გერმინალაში მომდინარე გემთი აღწერილი ანალოგიური, კალციუმ-დამოკიდებული პროცესის მსგავსია. სინაფსურ ნაპრალში პირველადი გრანსმიტერის (ნორეპინეფრინის) გარდა ადენობის ტრიფოსფატი (ATP), ლოფამინ-ბეგა-პიდროქსილაბა 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 ავანისტურ (ზოგიერთი მათგანი არააქტიურია) დამოკიდებულებას ავლენენ, მაგრამ ისინი საუკეთესო სუბსტრატებს წარმოადგენენ მონოამინური გრანსმორტერებისთვის, რის გამოც NET-ის მეშვეობით ნორადრენერგული ნერვული დაბოლოებების კენ გრანსმორტერებიანსადაც VMAT-ის მიერ ხორციელდება მათი შემღვში გადატანა ეფექტულებში და ნორეპინეფრინის ამ შედეგით ჩანაცვლება, ნორეპინეფრინის 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 ვალაიგანება (A). თიროზინი გარდაიქმნება დოფამინად (იხ. სურათი 6-5, დეჟალეზისთვის). რომელიმე მონოამინ გრანსპორტერით (VMAT) ვეზიკულაში გადაიტანება. VMAT-ის ბლოკირება შესაძლებელია რეზერპინით. იმავე ვალამინი ემსახურება ნორეპინეფრინისა (NE) და რამოლენიზე სხვა ამინის ვეზიკულაში გადატანას. ვეზიკულაში დოფამინ-ბეგა-ჰიდროქსილაზას მეშვეობით დოფამინი გარდაიქმნება NE-ად. გრანსპორტერის ფიზიოლოგიურ გამოყოფას ადგილი აქვს მანინ, როდესაც მოქმედების პოტენციალის შეცვლა განპირობებს ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხებს გახსნას, რასაც თან სდევს კალციუმის უჯრედშია კონცენტრაციის გაზრდა. ბუმეტეკების შემზრანის ზედაპირთან შერწყმა იწვევს ნორეპინეფრინის, კოგრანსპორტერისა და დოფამინ-ბეგა-ჰიდროქსილაზას გამოყოფას. გუანეთიდინი და ბრეტელიუმის აბლოკირებენ ამ პროცესს. გამოყოფის შემდეგ ნორეპინეფრინი ნაპრალის გარეთ დიფუნდირებს ან ნორეპინეფრინის გრანსპორტერის (NET) მიერ ტერმინალის ციტოპლაზმაში გადაიტანება. NET-ის ბლოკირება შესაძლებელია კოკაინითა და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებით. ნორეპინეფრინი შესაძლოა პოსტსინაფსურ ან პერი-სინაფსურ უჯრედებში მოხდეს. პრესინაფსურ ტერმინალზე უხელებით მარეგულირებელ რეცეპტორებს. (SNAP - სინაპსოლოთთან ასოცირებული ცილები; VAMP - ვეზიკულათთან ასოცირებული შემზრანული ცილები.)



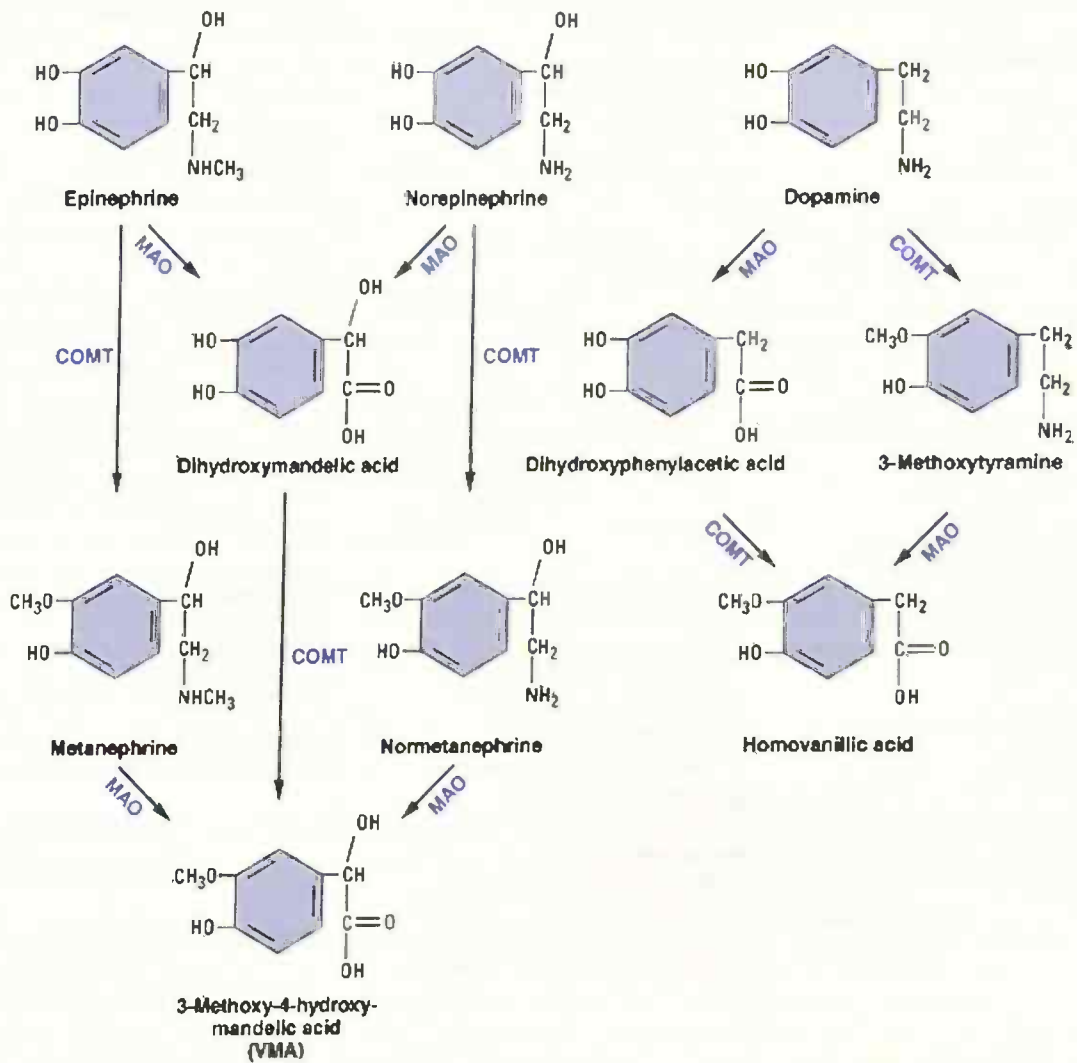
სურათი 6-5.

კატექოლამინების ბიოსინთეზი. სინქარის მალმიტირებული საფეხურის – თიროზინის დოფად ვარდაქმნის ინჰიბირება შესაძლებელია მეთიროზინით (ალფა-მეთილთიროზინი). წყვეტილი ისრებით ნაჩვენები ალტერნატიული გზების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ადამიანებისათვის დაღვიანი არ არის, თუმცა. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ მონოამინ ოქსიდაზას ინჰიბიტორებს შესაძლოა ადვილი პქონდეს თიროზინისა და ოქტოპამინის დაგროვებას (Reproduced, with permission, from Greenspan FS, Gardner DG (editors): *Basic and Clinical Pharmacology*, 7<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2003.)

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

ნორეპინეფრინისა და ეპინეფრინის მეტაბოლიზმი რა-შოლენიძე ფერმენტის მეშვეობით ხორციელდება, რაც ნაჩვენებია სურათზე 6-6. მოსვენების მდგომარეობაში მყოფ ნერვულ ტერმინალში კი, მიტოქონდრიული მონოამინ ოქსიდაზას მაღალი აქტიუობის გამო, ადვილი აქვს ნორეპინეფრინის მნიშვნელოვან ბრუნვას. კატექოლამინების მეტაბოლიზმის პროლუქტები შარდით გამოიყოფიან, ამიტომ კატექოლამინების ბრუნვის გამოთვლა შესაძლებელია ლაბორატორიული ანალიზით 24-

საათიან შარდში მეტაბოლიტების (მოჯერ მათ უწოდებენ „VMA და მეტანეფრინებს“) საერთო რაოდენობის მიხედვით. ნორადრენერული ნერვებიდან ფიზიოლოგიურად გამოყოფილი ნორეპინეფრინის მოქმედების დასრულების ძირითად მექანიზმს მხოლოდ მეტაბოლიზმი არ წარმოადგენს. ნორადრენერული ვალეულის შეწყვეტა მოიცავს ორ პროცესს: მარტივი დიფუზიით ნორადრენალინის დისოციაციას რეცეპტორიდან (პლაზმაში ან ლვიდში მისი საბოლოო მეტაბოლიზმით) და NET-ის მეშვეობით ნორადრენალინერულ 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*, 7<sup>th</sup> 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 ვეველინება, 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 მაინჰიბირებულ რეგულაციაში.

ცხრილი 6-2. ავტონომურ რეცეპტორთა ძირითადი ტიპები.

რეცეპტორის დასახელება	ტიპური მდებარეობა	ლიგანდთან შეკავშირების შედეგი
ქოლინორეცეპტორები		
მუსკარინული M <sub>1</sub>	ცნს ნეირონები, სიმპათიკური მოსტაგანგლიური ნეირონები, ზოგიერთი პრესინაფსი	IP <sub>3</sub> -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
მუსკარინული M <sub>2</sub>	მიოკარდიუმი, გლუვი კუნთი, ზოგიერთი პრესინაფსი; ცნს-ის ნეირონები	კალიუმის არხების გახსნა, აღნიშნულ ციკლაზას ინჰიბირება
მუსკარინული M <sub>3</sub>	ეგზოკრინული ჯირკვლები, სისხლძარღვები (გლუვი კუნთი და ენდოთელიუმი); ცნს-ის ნეირონები	IP <sub>3</sub> -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
მუსკარინული M <sub>4</sub>	ცნს-ის ნეირონები; შესაძლოა ვაგუსური ნერვული დაბოლოებები	კალიუმის არხების გახსნა, აღნიშნულ ციკლაზას ინჰიბირება
მუსკარინული M <sub>5</sub>	სისხლძარღვთა ენდოთელიუმი, განსაკუთრებით ცერებრული სისხლძარღვები; ცნს ნეირონები	IP <sub>3</sub> -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
ნიკოტინური N <sub>N</sub>	მოსტაგანგლიური ნეირონები, ზოგიერთი ქოლინურული გერმინალის პრესინაფსი	Na <sup>+</sup> -ისა და K <sup>+</sup> -ის არხების გახსნა, დეპოლარიზაცია
ნიკოტინური N <sub>M</sub>	წონხის კუნთების მემბრანები, ნერვული უჯრედები საბოლოო ფირფიტა	Na <sup>+</sup> -ისა და K <sup>+</sup> -ის არხების გახსნა, დეპოლარიზაცია
ადრენორეცეპტორები		
ალფა <sub>1</sub>	მოსტაგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით გლუვი კუნთი	IP <sub>3</sub> -ისა და DAG წარმოქმნა, უჯრედშიდა კალციუმის მომატება
ალფა <sub>2</sub>	პრესინაფსური ადრენურული ნერვული გერმინალები, თრომბოციტები, ლიმოციტები, გლუვი კუნთი	აღნიშნულ ციკლაზას ინჰიბირება, cAMP-ს შემცირება
ბეტა <sub>1</sub>	მოსტაგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით გული, ლიმოციტები, თავის გვინი; პრესინაფსური ადრენურული და ქოლინურული ნერვული გერმინალები, თირკმელის მილაკების იუქსტაგლომერული აპარატი, წამწამოვანი სხეულის ეპითელიუმი	აღნიშნულ ციკლაზას სტიმულირება, cAMP-ის გაზრდა
ბეტა <sub>2</sub>	მოსტაგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით გლუვი კუნთი და გულის კუნთი	აღნიშნულ ციკლაზას სტიმულირება, cAMP-ის გაზრდა, ზოგიერთ პირობებში აქტივებს გულის G <sub>i</sub> -ს.
ბეტა <sub>3</sub>	მოსტაგანგლიური ეფექტორული უჯრედები, განსაკუთრებით ლიმოციტები; გული	აღნიშნულ ციკლაზას სტიმულირება და cAMP-ის გაზრდა
დოფამინური რეცეპტორები		
D <sub>1</sub> (DA <sub>1</sub> ), D <sub>5</sub>	თავის გვინი; ეფექტორული ქსოვილები, განსაკუთრებით თირკმლის სისხლძარღვების გლუვი კუნთი	აღნიშნულ ციკლაზას სტიმულირება და cAMP-ის გაზრდა
D <sub>2</sub> (DA <sub>2</sub> )	თავის გვინი; ეფექტორული ქსოვილები, განსაკუთრებით გლუვი კუნთი; პრესინაფსური ნერვული გერმინალები	აღნიშნულ ციკლაზას ინჰიბირება; კალიუმის გამტარობის გაზრდა
D <sub>3</sub>	თავის გვინი	აღნიშნულ ციკლაზას ინჰიბირება
D <sub>4</sub>	თავის გვინი, გულ-სისხლძარღვთა სისტემა	აღნიშნულ ციკლაზას ინჰიბირება

<sup>1</sup> გულის ბეტა-რეცეპტორის უქნილია სრულად არ არის შესწავლილი, თუმცა ცნობილია, რომ მათი გააქტივება არ იწვევს გულისცემის ხისხრისა და ძალის გაზრდას.

**ავტონომური რეცეპტორები**

ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი ავტონისტებისა და ანტიავტონისტების სტრუქტურისა და აქტივობის დამოკიდებულების შესწავლულმა კვლევებმა რეცეპტორების ქვეტიპებს

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



ამჟამად, მოლეკულური ბიოლოგია შესაბამისი გენეტიკური უმრუტეყოფით შესაძლებელს ხდის გენების აღმოჩენასა და ექსპრესიას, რომელთა მეშვეობითაც კოდირდება რეცეპტორები ამ ჯგუფების შიგნითაც. თავი 2).

აიკვლიქოლისის რეცეპტორთა ქვეკლასების თავდაპირველად სახელები მათ აღმოჩენაში გამოყენებული ალკალიდების, მუსკარინისა და ნიკოტინის, მიხედვით მიენიჭათ. შემდგომში კი ეს არსებითი სახელები დამკვიდრდა – მუსკარინული და ნიკოტინური რეცეპტორების განსაზღვრების მიზნით. ნორადრენერგულ ნეირონთან ასოცირებული რეცეპტორების შემთხვევაში კი აგონისტების (ნორადრენალინი, ფენილეფრინი, იზოპროტერენოლი, ა.შ.) მიხედვით სახელს მინიჭება პრაქტიკული თვალსაზრისით მისაღები არ იყო, ამიტომ კატექოლამინებზე, კერძოდ ნორეპინეფრინზე, მორეაგირე რეცეპტორების აღმნიშვნელად გერმანის ადრენორეცეპტორი გამოიყენება. ანალიზურად, გერმანის ქოლინორეცეპტორიე აიკვლიქოლისზე მორეაგირე რეცეპტორს (როგორც მუსკარინულს, ასევე ნიკოტინურს) გამოხატავს. ჩრდილოეთ ამერიკაში ზოგადი სახელები რეცეპტორებს მათი მიმდრეფრებული ნერვების მიხედვით ენიჭებათ, მაგ., ადრენერგული (ან ნორადრენერგული) და ქოლინერგული რეცეპტორები. აგონისტისა და ანტაგონისტის მიმართ სელექციურობის და გენომური საფუძვლის მიხედვით ადრენორეცეპტორების ჯგუფი შეიძლება შემდეგ გიპეზად იქნას დაყოფილი – ალფა და ბეტა-ადრენორეცეპტორებად და ღოფამინურ რეცეპტორებად. ძალზე სელექციური ანტაგონისტების შექმნამ ამ ძირითადი გიპების ქვეჯგუფების აღმოჩენა და შესაბამისად მათი სახელწოდებების შექმნა გამოიწვია; მაგ., ალფა-ადრენორეცეპტორულ ჯგუფში ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორები განსხვავებან როგორც აგონისტის, ასევე ანტაგონისტის მიმართ სელექციურობით. ამგვარი სელექციური პრეპარატების საეიფიკური მაგალითები მოცემულია მომდევნო თავებში.

### არა-ადრენერგული, არა-ქოლინერგული (NANC) ნეირონები

უკვე მრავალი წელია ცნობილია, რომ ავტონომური ეფექტორული ქსოვილები (მაგ., ნაწლავი, სახუნიქი გზები, შარდის ბუშტი) შეიცავენ ნერვულ ბოჭკოებს, რომლებსაც არ ახასიათებთ ქოლინერგული და ადრენერგული ბოჭკოების პისტაქსიური თვისებები. არსებობს როგორც მოტორული, ასევე სენსორული არაადრენერგული და არაქოლინერგული ბოჭკოები. მიუხედავად იმისა, რომ ამ გიპის ნერვულ დაბოლოებებში გრანსმიტერების როლს უმირაგესად პეპტიდები ასრულებენ, მრავალმა მათგანმა სხვა ნეიროტრეფიქტორული ეხელებით, მაგ., აზოტის ოქსიდის სინთაზასა და პურინებს (ეხრილი 6-1). ეხარე წიწაკისაგან მიღებული ნეიროტოქსინი კამპაიციანი ამგვარი ნეირონებიდან გრანსმიტერის (ვანსაკუთრებით ნეიოტრეფა P-ს) გამოყოფას იწვევს, მაღალ ღოზებში კი ნეირონის 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. წერტილ ნაწლავში ამ ნეირონებში ეხელებით ქვეპოთიამოთელიოთაგან ერთს ან მეტს: აზოტის ოქსიდის სინთაზის, კალციტონინის გენიალ დაკეფირებულ პეპტიდს, ქოლერესტოქსინის, დინორფისს, ენკეფალინებს, გასტრინის რილიბინგ პეპტიდს, 5-პიდროქსიგოტამინს (სეროტონინს), ნეიროპეპტიდ Y-ს, სომატოსტატინს, ნეიოტრეფა P-ს და ვაზოაქტიურ ნაწლავურ პეპტიდს. ზოგიერთი ნეირონი ხეო სხვადასხვა გრანსმიტერს იყენებს.

ენს მოქმედებს სახეერად ავტონომური გზით: ექვ-ნაწლავის მოქმედების მოდულირებისათვის იყენებს ანს – იდან შემო-

მავალ მოტორულ იმპულსს და აგზავნის უკან სენსორულ ინფორმაციას ცენტრალური ნერვული სისტემისკენ. ენს უმრუტეყოფს იმპულსების სინქრონიზაციას, რაც აუცილებელია მაგ., ნაწლავის შიგთავის ერთი მიმართულებით პროპულსიერი გადაადგილებისათვის (და არა უკან დაბრუნება). აგრეიფე სენსორების მოდუნებისათვის, მასის როცა ნაწლავის კედელი იკუმშება.

უკეთისი იქნებოდა არა-ადრენერგული, არა-ქოლინერგული სისტემის სენსორული ბოჭკოების მოხსენება გერმანისი „სენსორულ-ეფერენტული“ ან „სენსორულ-ადგილობრივი ეფექტორული“ ბოჭკოებით, რადგან შემომაველი სენსორული იმპულსით გააქტივების შემდეგ ისინი იწვევენ გრანსმიტერული პეპტიდების გამოყოფას თოითონ სენსორული დაბოლოებიდან, აგრეიფე აქსონის ადგილობრივი განშტოებებიდან და ავტონომურ განვლიებში დაბოლოებული კოლაგერალებიდან. ეს პეპტიდები ძლიერი აგონისტებია მრავალი ავტონომური ეფექტორული ქსოვილის მიმართ.

### აპტონომური აპტიომების უსაპალი ორგანიზება

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

### ცენტრალური ინტეგრირება

ანს-ის ორი ნაწილი და ენდოკრინული სისტემა ერთმანეთთან უმაღლეს დონეზე (შუა გვიანისა და მოვრძო გვიანის) ინტეგრირდება, სენსორული შემომაველი იმპულსებისა და უფრო მაღალი ცენტრალური ნერვული სისტემის ცენტრებიდან მომაველი ინფორმაციით. ამ ურთიერთქმედებების მიხედვით ადრეული მკვლევარები პარასიმპათიკურ სისტემას, რომელიც „დასვენებისა და საკვების მოწოდებას“ ემსახურება, ტროფოტოპულს (ანუ, შრდისათვის აუცილებელს) უწოდებდნენ, სიმპათიკურს კი, რომელიც „ბრძოლისათვის ან ფრენისათვის“ აქტიურდება. ერტოტოპულს (ანუ, ენერჯის ხარჯვისათვის აუცილებელს). მართალია, ეს გერმანისი ნაიოლად ვერ გამოხატავს სისტემების ურთიერთინერბაში ჩართულ მექანიზმებს, თუმცა მათში ასახულია სისტემების მრავალი მოქმედების მარტივი აღწერილობა. (ეხრილი 6-3). მაგ., პარასიმპათიკური სისტემის ენერჯის შემსახველი გიპური მოქმედებაა გულის რითმის გაიშვითება და საჭმლის მომწოდებელი აქტივობის სტიმულირება. საიბრისპიროდ, სიმპათიკური განმუხვითი განპირობებული გულის მუშაობის სტიმულირება, სისხლში შაქრის დონის გაზრდა და კანის სისხლძარღვების შევიწროება. ბრძოლის ან გადაარჩენისათვის (შეგერვის მოგერებისას) აუცილებელ რეაქციებს წარმოადგენენ.

თავის გვიანის დეროში, მოვრძო გვიანსა და ზურვის გვიანში პარასიმპათიკურ და სიმპათიკურ სისტემები ერთმანეთის შორის უფრო ნატიფ დონეზე ურთიერთქმედებენ. პარასიმპათიკური სენსორული ბოჭკოები ზოგიერთი ორგანოს რეფლექსურ კონტროლს სიმპათიკური სისტემის მოტორული იმპულსების მეშვეობით ასორციელებენ. მაგ., ენა-ხახის ნერვში ვამაველი კაროტიდული სინუსის სენსორული ბარორეცეპტორების ბოჭკოები დიდი გავლენას ახდენენ სიმპათიკური იმპულსების ვამა-მოტორული ცენტრიდან. ეს მავალითი დეკალერადა ვახა-ლული ქვეითი. ამის მავაველად, შარდის ბუშტის გლუკ კონომე

ცხრილი 6-3. აეგონომური ნერეების აქტივობის პირდაპირი ეფექტები ზოგიერთ ორგანოთა სისტემაზე. აეგონომურ ნერეულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ეფექტები მსგაესია, მაგრამ არა ილენგური (იხ. ტექსტი).<sup>1</sup>

ორგანო	ეფექტები			
	სიმპათიკური აქტივობა		პარასიმპათიკური აქტივობა	
	მოქმედება <sup>1</sup>	რეაქტორი <sup>2</sup>	მოქმედება <sup>3</sup>	რეაქტორი <sup>2</sup>
თვალი				
ფერადი გარსის რადიალური კუნთი	შეკუმშვა	ალფა <sub>1</sub>	---	---
ფერადი გარსის ცირკულური კუნთი	---	---	შეკუმშვა	M <sub>3</sub>
წამწამოვანი კუნთი	[მოდუნება]	ბეტა	შეკუმშვა	M <sub>3</sub>
გული				
სინოატრიული კვანძი	აგზნება	ბეტა <sub>1</sub> , ბეტა <sub>2</sub>	აგზნებალობის შემცირება	M <sub>2</sub>
ექტოპური პეისმეიკერები	აგზნება	ბეტა <sub>1</sub> , ბეტა <sub>2</sub>	---	---
კუმშვალობა	გაზრდა	ბეტა <sub>1</sub> , ბეტა <sub>2</sub>	დაქვეითება (წინაგულები)	M <sub>2</sub>
სისხლძარღვები				
კანი, შინაგანი ორგანოების ჩონჩხის კუნთის	შევიწროება	ალფა	---	---
	გაფართოება	ბეტა <sub>2</sub>	---	---
	[შევიწროება]	ალფა	---	---
	გაფართოება	M <sup>3</sup>	---	---
ენდოთელიუმი			გამოყოფს EDRF <sup>4</sup> -ს	M <sub>3</sub> , M <sub>5</sub> <sup>5</sup>
ბრონქიოლების გლუვი კუნთი	მოდუნება	ბეტა <sub>2</sub>	შეკუმშვა	M <sub>3</sub>
კუჭ-ნაწლავის გრაქტი				
გლუვი კუნთი				
კედლები	მოდუნება	ალფა <sub>2</sub> <sup>6</sup> , ბეტა <sub>2</sub>	შეკუმშვა	M <sub>3</sub>
სფინქტერები	შეკუმშვა	ალფა <sub>1</sub>	მოდუნება	M <sub>3</sub>
სეკრეცია	---	---	გაზრდა	M <sub>3</sub>
შარდ-სასქესო სისტემის გლუვი კუნთი				
შარდის ბუშგის კედელი	მოდუნება	ბეტა <sub>2</sub>	შეკუმშვა	M <sub>3</sub>
სფინქტერი	შეკუმშვა	ალფა <sub>1</sub>	მოდუნება	M <sub>3</sub>
საშვილონსო, ორსულში	მოდუნება	ბეტა <sub>2</sub>	---	---
	შეკუმშვა	ალფა	შეკუმშვა	M <sub>3</sub>
ნასქესო ასო, სათესლე ბუშგუკები	ეაქულაცია	ალფა	ერექცია	M
კანი				
პილომოტორული გლუვი კუნთი	შეკუმშვა	ალფა	---	---
საოფლე ჯირკვლები			---	---
თერმორეგულატორული	გაზრდა	M	---	---
აპოკრინული (სგრესი)	გაზრდა	ალფა	---	---
შეგაბოლური ფუნქციები				
ღვიძლი	გლუკონეოგენები	ბეტა <sub>2</sub> , ალფა	---	---
ღვიძლი	გლიკოგენოლიზი	ბეტა <sub>2</sub> , ალფა	---	---
ცხიმოვანი უჯრედები	ლიპოლიზი	ბეტა <sub>3</sub>	---	---
თირკმელი	რენინის გამოყოფა	ბეტა <sub>1</sub>	---	---

<sup>1</sup> ფრხხილუმო ნახეკეებია ნაკლებად მნიშვნელოვანი მოქმედება.

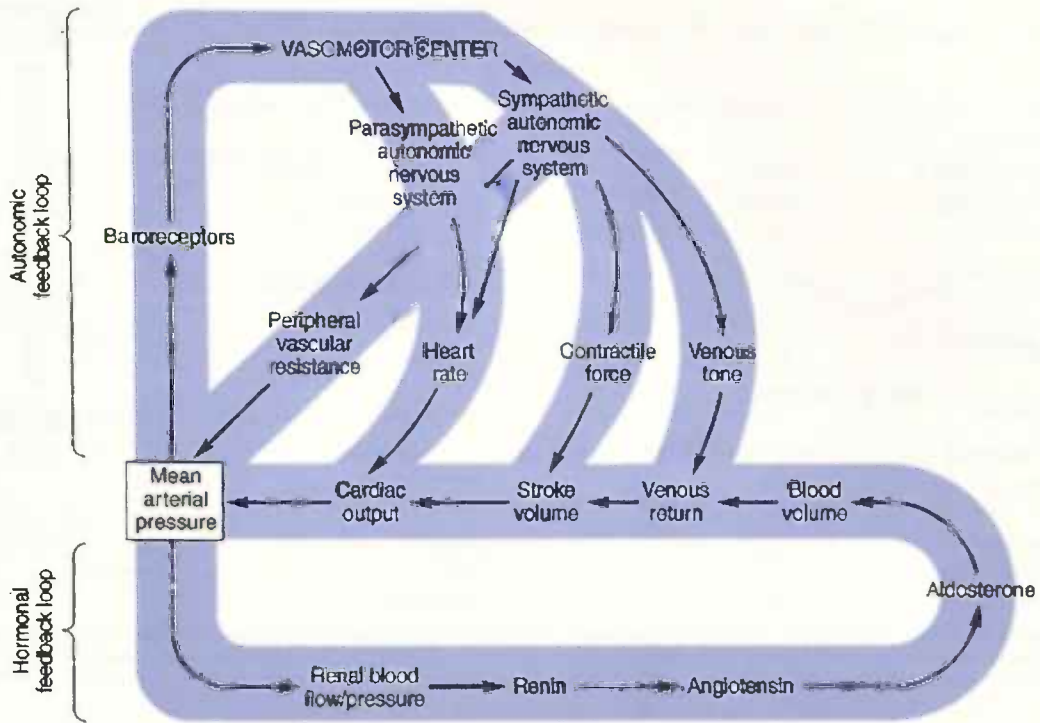
<sup>2</sup> სპეციფიური რეკეპტორის ტიპი: ალფა, ბეტა, M=მუსკარინული.

<sup>3</sup> ჩონჩხის კუნთში სისხლძარღვოვან გლუვი კუნთის აქვს სიმპათიკური ქოლისერგული დილატატორული ბიჭკოები.

<sup>4</sup> სისხლძარღვოვანი უმრავლესობის ენდოთელიუმში გამოყოფს EDRF-ს (ენდოთელიუმის შარულაქსირებელი ფაქტორი). რომელიც მუსკარინული სისტემის საპსეხულ აქეკვს მკეკორ ეპოლილატაციის, თუშკა, სიმპათიკური ქოლისერგული ბიჭკოებით ინერვირებული ჩონჩხის კუნთის დილარლეტში არსებული რეკეპტორებისაგან განსხეეეებით. ეს მუსკარინული რეკეპტორები ინერვირებული არ იღებენ მონაწილეობას და ვარეგენ მხოლოდ სისხლში მოიხრკულირე მუსკარინულ აგონისტებზე.

<sup>5</sup> ეკრერული სისხლძარღვები უარსილეება M<sub>3</sub> რეკეპტორის აქტიეეის საპსეხულ.

<sup>6</sup> საეარაულ, პარასიმპათიკური აქტიეეობის პრესინაუსური ინაბიტორების 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 მანევრებულზე: სისხლძარღვთა პერიფერულ რეზისტენციაზე, გულისცემის სისწორეზე, გულის კუნთის შეკუმშვის ძალაზე და ვენურ ტონუსზე. აგრეთვე, ავი პირდაპირ მამოლულირებულ ზეგავლენას ახდენს რენინის პროდუქციაზე (არ არის ნაჩვენები). პარასიმპათიკური ნერვული სისტემა პირდაპირ ზეგავლენას ახდენს გულისცემის სისწორეზე. ანტიგენზინ 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, სისხლდენით განპირობებული არტერიული წნევის დაქვეითება იწვევს სიმპათიკური იმპულსების მიწოდების გაზრდას და რენინის გამოყოფას. და პირიქით. ვაზოკონსტრიქტორული 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. ენგერულ ნერვულ სისტემაში ნაწლავის, გლუვი კუნთების და სკრეგორული უჯრედების მიკონტროლირებული პრეგანგლიური და პოსგანგლიური 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 გავებაში ავტონომური რეფლექსების შესახებ ცოდნა ადგენს მარტობა. როგორც სურათზე 6-7 არის ნაჩვენები, გულ-სისხლძარღვთა ფუნქციის მთავარი ცვლილი მანევრებელი საშუალო არტერიული წნევაა. საშუალო არტერიული წნევის მანევრების 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 სისწორეზე წამლის გავლენის გაბათილებისათვის. ამის ნათელი მაგალითია ნორეპინეფრინის წელი ინფუზია. ეს პრეპარატი უშუალოდ მოქმედებს როგორც სისხლძარღვებზე, ასევე გულის კუნთზე. იგი ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორია და სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენციის მომატების გამო იწვევს საშუალო არტერიულ წნევის გაზრდას რეფლექსური კონტროლის არარსებობის დროს - მაგ. გულის გადანერვის პირობებში - ნორეპინეფრინი გულზე მასტიმულირებლად მოქმედებს, ანუ ზრდის გულის შეკუმშვითა სისწორეს და ძალას. ინტაქტური რეფლექსების პირობებში კი ბარორეცეპტორული საპასუხო რეაქცია, რომელიც საშუალო არტერიული წნევის ზრდით არის განპირობებული და უარყოფითი 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 რეზ-

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

გრანსმიტერი მოლულაგორი	რეცეპტორის ტიპი	მათი ლოკალიზაცია (ნერვეული გერმინალი)
ინჰიბიტორული ეფექტი		
აცეტილქოლინი	M <sub>2</sub> , M <sub>1</sub>	ადრენერგული, ენგერული ნერვეული სისტემა
ნორეპინეფრინი	ალფა <sub>2</sub>	ადრენერგული
დოფამინი	D <sub>2</sub> ; ნაკლები მტკიცებულება D <sub>1</sub> -თვის	ადრენერგული
სეროტონინი (5-HT)	5-HT <sub>1</sub> , 5-HT <sub>2</sub> , 5-HT <sub>3</sub>	პრეგანგლიური ქოლინერგული
ATP და ადენოზინი	P <sub>2</sub> (ATP), P <sub>1</sub> (ადენოზინი)	აუტონომური ადრენერგული და ENS-ის ქოლინერგული
პისგამინი	H <sub>3</sub> , შესაძლოა H <sub>2</sub> -იც	H <sub>3</sub> ტიპი აღმოჩენილია ცნს ადრენერგულ და სეროტონინერგულ ნეირონებში
ენკეფალინი	დელტა (ასევე მიუ, კაპა)	ადრენერგული, ENS-ის ქოლინერგული
ნეიროპეპტიდი Y	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> (NPY)	ადრენერგული, ზოგიერთი ქოლინერგული
პროსტაგლანდინი E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub>	EP <sub>3</sub>	ადრენერგული
ამგზნები ეფექტები		
ეპინეფრინი	ბეტა <sub>2</sub>	ადრენერგული, სომატური მოგორული ქოლინერგული
აცეტილქოლინი	N <sub>M</sub>	სომატური მოგორული ქოლინერგული
ანგიოტენზინი II	AT <sub>1</sub>	ადრენერგული

*სთანდართული სია. გრანსმიტერების რეცეპტი და მდებარეობა უდავოდ გაიზრდება დამატებითი კვლევების შედეგად.*

ისტენგობის მკვეთრი მომატება, საშუალო არტერიული წნევის გაზრდა და გულისცემის სისხირის შემცირება. რეფლექსური, კომპენსატორული ბრადიკარდია 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 დონეზე ხორციელდება. უმრავლეს ნერვეულ დაბოლოებებში ინჰიბიტორული პრესინაფსური კონტროლი უკუკავშირის პრინციპით მიმდინარე მექანიზმებით ხორციელდება, რომელთაგან ერთ-ერთი კარგად შესწავლილ მექანიზმს ეკუთვნის ნორადრენერგულ ნერვეულ გერმინალზე ლოკალიზებული ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორი. იგი სორეპინეფრინითა და მისი მსგავსი მოლეკულებით აქტიურდება და ნერვეული 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 ნერვეული დაბოლოებიდან გამონთავისუფლებულ პირველად გრანსმიტერზე რეაგირებენ, აუტორეგულატორების სახელით არიან ცნობილი. აუტორეგულატორები ჩვეულებრივ ინჰიბიტორულ ფუნქციას ასრულებენ, თუმცა მრავალი ქოლინერგულ ბოჭკოზე, განსაკუთრებით კი სომატურ მოგორულ ბოჭკოებზე, ნიკოტინურ ამგზნებ ავტორეგულატორებსაც ეხედებით.

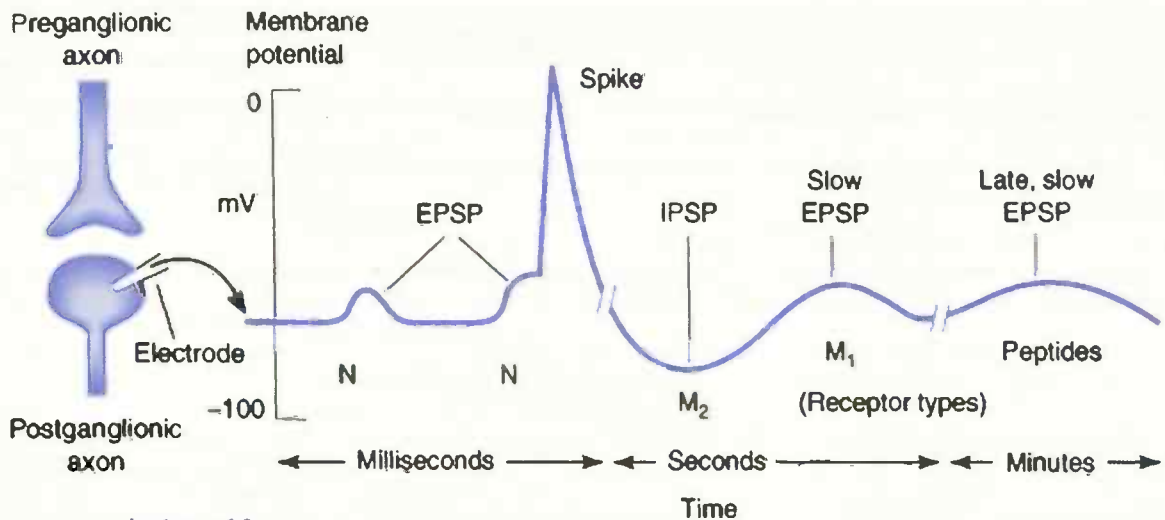
გრანსმიტერების გამონთავისუფლების კონტროლი მხოლოდ გრანსმიტერის მოდულირებით არ შემოიფარგლება. ნერვეული გერმინალები შეიცავენ აგრეთვე სხვა მრავალ ნივთიერებაზე მორეაგირე მარეგულირებელ რეცეპტორებსაც. ამგვარი პეგორეგულატორები აქტიურდებიან ამ ნერვეულ დაბოლოებასთან სინაფსურ კავშირში მყოფი სხვა ნერვეული გერმი-

ნალებიდან გამოყოფილი ნივთიერებებით. მაგ., მიოკარდიუმის ზოგიერთი ვაგალური ბოჭკო სინაფსით უკავშირდება სიმპათიკურ ნორადრენერგულ ნერვეულ გერმინალს და აინჰიბირებს ნორეპინეფრინის გამოყოფას. ან კიდევ, ამ რეცეპტორებზე გამააქტივებლად მოქმედი ლიგანდები მათთან შესაძლოა მოხედნენ სისხლიდან ან ახლომდებარე ქსოვილიდან დიფუზიის შედეგად. ზოგიერთი დადგენილი და კარგად შესწავლილი გრანსმიტერი და რეცეპტორი მოცემულია ცხრილში 6-4. სხვადასხვა ენდოგენური ქიმიური ნაერთით პრესინაფსური რეგულირება საფარაულოდ, ყველა ნერვეულ 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 დენსინსიტიზაციას; 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 აპრეკულაციის უკიდურესი ფორმა ვითარდება, რის შედეგადაც ამ ტიპის რეცეპტორების აქტივაციის მიმართ ქსოვილის დენერვაციით განპირობებულ სუპერმგრძობელობას აქვს ადგილი. მაგ., ჩვეულებრივ, ჩონჩხის კუნთში ნიკოტინური რეცეპტორები მხოლოდ სომატურ მოგორულ ნერვეულ გერმინალებთან არსებულ საბოლოო ფორფიტაზე არიან ლოკალიზებული. ქირურგიული დენერვირება იწვევს ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორების მკვეთრ პროლოფერაციას მთელ ბოჭკოში, მათ შორის მის ისეთ ნაწილებშიც, რომლებიც მანამდე მოგორული



სურათი 6-8.

აუტონომური განვლიური უჯრედების ამგზნები და ინჰიბიტორული პოსტსინაფსური პოტენციალები (EPSP და IPSP). მარცხნივ ნაჩვენებია პოსტგანგლიური ნეირონი ჩამწერი ელექტროდით და მექანოტრანსდუცირებული პოსტგანგლიური ნეირონი ჩამწერი ელექტროდით და მექანოტრანსდუცირებული პოსტგანგლიური ნეირონი ჩამწერი ელექტროდით. ნიკოტინური (N) ქოლინორეცეპტორის გააქტივებით განპირობებული საბაზისო რეაქცია ორი EPSP წარმოქმნით იწყება, რომელთაგან პირველი ვერ აღწევს ზღურბლს. მოქმედების პოტენციალს მოსდევს IPSP, რომელიც საეარაულოდ  $M_2$  რეცეპტორის აქტივაციით (დოფამინის რეცეპტორის აქტივაციის შესაძლო მონაწილეობით) არის გამოწვეული. IPSP-ს, თავის მხრივ, თან ახლავს უფრო ნელი,  $M_1$ -დამოკიდებული EPSP, ამას კი ზოგჯერ მოსდევს პეპტიდით გამოწვეული კიდევ უფრო ნელი ამგზნები პოსტსინაფსური პოტენციალი.

ნერვის შეერთების ადგილებთან კავშირში არ იყენენ. პრეპარატები, რომლებიც იწვევენ გრანსმიტერის მარაგის გამოფიგვას და პოსტსინაფსური რეცეპტორების ხანგრძლივ ინჰიბირებას, ხელს უწყობენ ეფექტორულ ქსოვილების დენერვაციით განპირობებული სუპერმგრძობილობის მსგავს ფარმაკოლოგიურ სუპერმგრძობილობას. მაგ., ნორეპინეფრინის მარაგის გამოფიგვა პრეპარატის, რემიპინის, მაღალი დოზების ხანგრძლივი გამოყენებისას იწვევს გლუვი კუნთისა და გულის კუნთის ეფექტორული უჯრედების მგრძობილობა, რაც სიმპათიკური ბოჭკოების გამოფიგვასთან 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 განვლიური ვადაცემა (სურათი 6-8). პოსტგანვლიური უჯრედების გააქტივება (დემოლარირება) დაკავშირებულია შესაფერისი ლიგანდის ურთიერთქმედებისთან ნიკოტინურ ( $N_A$ ) ქოლინორეცეპტორთან, რის შედეგადაც ამგზნები სწრაფი პოსტსინაფსური პოტენციალი (EPSP) წარმოქმნება, ხოლო ზღურბლის მიღწევის შემთხვევაში კი გავრცობილი მოქმედების პოტენციალი აღიძვრება. ამ მოვლენას სშირად თან ახლავს დაბალი და ნელად განვითარებადი. მაგრამ ხანგრძლივი, პიპეროლარიზაციის გამოწვევი პოსტგანვლიური - ნელი მაინჰიბირებელი 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 გამოყოფილი პეპტიდები იწვევენ ძალიან ნელი მოვლენებით EPSP განვითარებას.

## ავტონომური უნქსიის ფარმაკოლოგიური მოლიფიკაცია

სივალის ვადაცემა ANS-ის სხვადასხვა სეგმენტში განსხვავებული მექანიზმებით ხორციელდება. ამიტომ ზოგიერთ პრეპარატს საკმაოდ მაღალ-სპეციფიკური ეფექტი ახასიათებს, ზოგიერთი მათგანის მოქმედება კი ნაკლები სელექციურობით გამოირჩევა. იმპულსის ვადაცემის საფუძვრები მოცემულია ცხრილში 6-5. პრეპარატები, რომლებიც აბლოკირებენ მოქმედების პოტენციალის გავრცელებას (მაგ., ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები) არასელექციურ მოქმედებით ხასიათდებიან, რადგან ევლად ნეირონისთვის საერთო პროცესებში ერთიეობან. მეორეს მხრივ, ადრენერგული და ქოლინერგული ვადაცემების ბიოქიმია ერთმანეთისაგან საკმაოდ განსხვავდება. ამიტომ პრეპარატები, რომლებიც მოქმედებენ გრანსმიტერების სინთეზში ან შესახვამ 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 ქვეთავში «თვალის ფარმაკოლოგია».

მომღვერო ოთხ თავში აუტონომური უნქსიის მაკონტროლებელი პროცესების მრავალფეროვნების ბევრი მაგალითია მოყვანილი.

ცხრილი 6-5. ავტონომური გადაცემის საფეხურები: წამალთა ეფექტები

პროცესი, რომელზეც ხდება ზეგავლენა	წამლის მაგალითი	ლოკალიზაცია	მოქმედება
მოქმედების პოტენციალის გაზრდა	ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებები, ტეტროლოტოქსინი, <sup>1</sup> საქსიგოქსინი <sup>2</sup>	ნერვის აქსონები	ნაგრიუმის არხების ბლოკადა; ნერვული იმპულსის გატარების ბლოკადა
გრანსმიტერის სინთეზი	პეპტიდოლინიუმი	ქოლინერგული ნერვული გერმინალები: მემბრანა	ქოლინის უკუმიტაცების ბლოკადა და აცეტილქოლინის სინთეზის შეფერხება
	ალფა-მეთილთიროზინი (მეთიროზინი)	ადრენერგული ნერვული გერმინალები და თირკმელზედა ჯირკვლის გვისოვანი შრე: ციტოპლაზმა	ამინების სინთეზის ბლოკადა
გრანსმიტერის შენახვა	ვეზამიკოლი	ქოლინერგული გერმინალის ვეზიკულები	აცეტილქოლინის დაგროვების შეფერხება, ნერვული გემინალის გამოყოფა
	რებრაპინი	ადრენერგული გერმინალის ვეზიკულები	კატეპოლამინების დაგროვების შეფერხება, ნერვული გემინალის გამოყოფა
გრანსმიტერის გამოყოფა	მრაველი <sup>3</sup>	ნერვული გერმინალის მემბრანული რეცეპტორები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლების მოდულირება
	ომეგა-კონოტოქსინი GVIA <sup>4</sup>	ნერვული გერმინალის კალციუმის არხები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლების შეფერხება
	ბოტულინის ტოქსინი	ქოლინერგული გერმინალის ვეზიკულები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლების შეფერხება
	ალფა-ლაგროტოქსინი <sup>5</sup>	ქოლინერგული და ადრენერგული გერმინალების ვეზიკულები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლების გაძლიერება (« აფეთქების-მაგვარი » გამონთავისუფლება)
	თირამინი, ამფეტამინი	ადრენერგული ნერვული გერმინალები	გრანსმიტერის გამონთავისუფლების გაძლიერება
გრანსმიტერის უკუმიტაცება მისი გამონთავისუფლების შემდეგ	კოკაინი, ტრიციკლური ანტი-დეპრესანტები	ადრენერგული ნერვული გერმინალები	კატეპოლამინების უკუმიტაცების ინჰიბირება; პოსტსინაფსურ რეცეპტორებზე გრანსმიტერის ეფექტის გაძლიერება
რეცეპტორის გააქტივება ან ბლოკირება	ნორეპინეფრინი	ადრენერგული სინაფსის რეცეპტორები	ალფა ადრენორეცეპტორთან შეკავშირება; იწვევს შეკუმშვას
	ვენგოლამინი	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 (ავტონომური განვლიები, ნერვ-კუნთოვანი საბოლოო ფირფიტა)	ნიკოტინურ ქოლინო-რეცეპტორთან შეკავშირება; პოსტსინაფსური მემბრანის იონური არხების გახსნა
	ტუბოკურარინი	ნერვ-კუნთოვანი საბოლოო ფირფიტა	გააქტივების შეფერხება
	ბეტანეპოლი	პარასიმპათიკური ეფექტორული უჯრედების რეცეპტორები (ვლუვი კუნთი, ჯირკვლები)	მუსკარინულ ქოლინო-რეცეპტორთან შეკავშირება და მისი გააქტივება
	ატროპინი	პარასიმპათიკური ეფექტორული უჯრედების რეცეპტორები	მუსკარინულ ქოლინო-რეცეპტორთან შეკავშირება ; გააქტივების შეფერხება

<sup>1</sup>puffer fish (uz.ახროხ, ყუპიოხ, ხოქერა) ტოქსინი, California newt.

<sup>2</sup>Gonyaulax ტოქსინი (\*ჩრდილოეთი ირანის ორგანიზმი).

<sup>3</sup>ნორეპინეფრინი, დოუპამინი, აცეტილქოლინის, ანტიოტენსინი II, სხვადასხვა პრისიგლანდინები, ა.შ.

<sup>4</sup>Conus სახეობის წყლის ლოკოქსინის ტოქსინი

<sup>5</sup> აბობის - "შავი ქერის" შხაში.



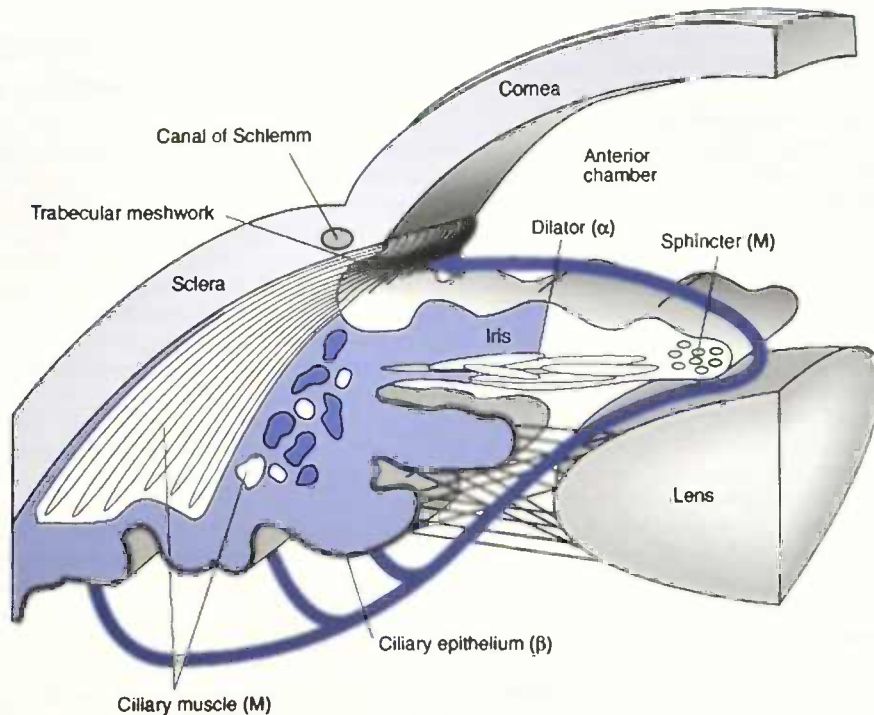
თვალის ფარმაკოლოგია

თვალი რამოდენიმე სხედასხვა ტიპის ავტონომური რეცეპტორით კონტროლდება, ამიტომ იგი ავტონომური ნერვული სისტემის (ANS) მრავლობითი ფუნქციის მქონე ორგანოს შესანიშნავ მაგალითს წარმოადგენს. როგორც ნახევნებია სურათზე 6-9, თვალის წინა საკანში ANS-ის მიერ კონტროლირებად სხედასხვა ქსოვილს ეხელებით – სამ სხედასხვა გვარ 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 აღენიშნებათ იმ პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ქოლინომიმეტიკურ საშუალებებს, განსაკუთრებით ქოლინესთერაზას ფოსფოროვანული 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, ციკლოსპაზმი ეწოდება. წამწამოვანი კუნთების შეკუმშვა გავლენას ახდენს აგრეთვე გრაბეკულურ ბადეზე, ხსნის მის ფორებს და ხელს უწყობს ნაბის გამოდინებას შლემის არხით. გამოშავალი ნაკადის გაზრდა ამცირებს თვალშიდა წნევას. ამ ეფექტში გლაუკომის მკურნალობისათვის პოვა გამოყენება. მუსკარინული რეცეპტორების ანტაგონისტი – აგროპინი იწვევს ორივე ეფექტის ბლოკირებას ან თავიდან აცილებას.

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



სურათი 6-9.

თვალის წინა საკანის სტრუქტურები. ამ სქემატურ დიაგრამაზე ნახევნებია მნიშვნელოვანი ავტონომური ფუნქციის მქონე ქსოვილები და მათთან დაკავშირებული ANS რეცეპტორები. წამწამოვანი სხეულის ეპითელიუმის მიერ თვალის ნაბი (aqueous humor) სეკრეტირდება, რომელიც მიედინება ფერადი გარსის წინ მდებარე სივრცეში გრაბეკულური ბადის გავლით და შლემის არხის საშუალებით გამოედინება (ისარი). წამწამოვანი ეპითელიუმთან დაკავშირებული ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკადა იწვევს ნაბის სეკრეციის შემცირებას. სკლერის სისხლძარღვები (არ არის ნაჩვენავი), 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 მასტიმულირებადი საშუალებები და ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ერთად ღილ ჯგუფს შეადგენენ, რომლებიც აცეტილქოლინის მსგავსად მოქმედებენ (ქოლინესთერაზის საშუალებები) (იხ. სურათი 7-1). ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებადი საშუალებების ფარმაკოლოგიური კლასიფიკაცია მოქმედების სპექტრის მიხედვით ხორციელდება, მოქმედების სპექტრი კი ვაქტივებული რეცეპტორის ტიპზეა (ნიკოტინური თუ მუსკარინული) დამოკიდებული. მათი კლასიფიკაცია შესაძლებელია აგრეთვე მოქმედების მექანიზმის მიხედვით. რადგან ზოგიერთი მათგანი უშუალოდ უკავშირდება (და ააქტივებს) ქოლინორეცეპტორს, ხოლო ზოგი კი არაპირდაპირად. ენდოგენური აცეტილქოლინის პიდროლიზს ინჰიბირების გზით მოქმედებს.

## ქოლინომიმეტიკური საშუალებების მოქმედების სპექტრი

პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ადრენული კვლევიკებმა დაადგინეს, რომ ილკალიდი მუსკარინი პარასიმპათიკური ნერვული იმპულსის მსგავს ეფექტებს იწვევდა, ანუ მის ეფექტებს პარასიმპათომიმეტიკური ეწოდა. განვლილხსა და ავტონომურ ეფექტორულ ქსოვილზე (გლუვი კუნთი, გული, ეგზორინული ჯირკვლები) მუსკარინის ავტილობრივი ზემოქმედებისას ვამოვლინდა, რომ ალკალიდის პარასიმპათომიმეტიკური მოქმედება ეფექტორული უჯრედის რეცეპტორებზეა დამოკიდებული, და არა განვლილზე. ამგვარად, აცეტილქოლინი და სხვა ქოლინესთერაზის საშუალებები ავტონომურ ნეიროეფექტორულ შეერთებაზე ზემოქმედებით იწვევენ პარასიმპათომიმეტიკურ ეფექტებს, რომლებიც განპირობებული არიან მუსკარინული რეცეპტორებით. მისგან განსხვავებით, ალკალიდი ნიკოტინის დაბალი კონცენტრაცია ასტიმულირებდა ავტონომურ განვლილხსა და ჩონსის კუნთების ნერვ-კუნთოვანი შეერთების ავტილეს, მაგრამ არა ავტონომურ ეფექტორულ უჯრედებს. ამგვარად, განვლილხს და ჩონსის კუნთის რეცეპტორებს ნიკოტინური ეწოდათ. მოგვიანებით დადგენილ იქნა აცეტილქოლინის ფიზიოლოგიური ნეიროტრანსმიტერიული როლი, როგორც მუსკარინული, ისე ნიკოტინური რეცეპტორისათვის. ორივე რეცეპტორი ქოლინორეცეპტორების ქვეკატეგორიადა იქნა აღიარებული.

გრანსემბრანული სახიგნალო მქეჩინიზმების მიხედვით ქოლინორეცეპტორები წარმოადგენენ როგორც G-ცილაბთან-შეკავშირებული (მუსკარინული), ასევე იონური არხების (ნიკოტინური) ოჯახების წევრებს. მუსკარინული რეცეპტორები შეიცავენ შედ გრანსემბრანულ უბანს, რომლის ციგოპლაზმური მქსამე მარეკუსი შეწყვილებულია G ცილაბთან. G ცილა მოქმედებს როგორც გრანსემბრანული (იხ. სურათი 2-11). ეს რეცეპტორები არეგულირებენ უჯრედშია მეთრადი მქსენჯერების წარმოქმნის და ახლენენ ზოგიერთი იონური არხის მოდულირებას G-

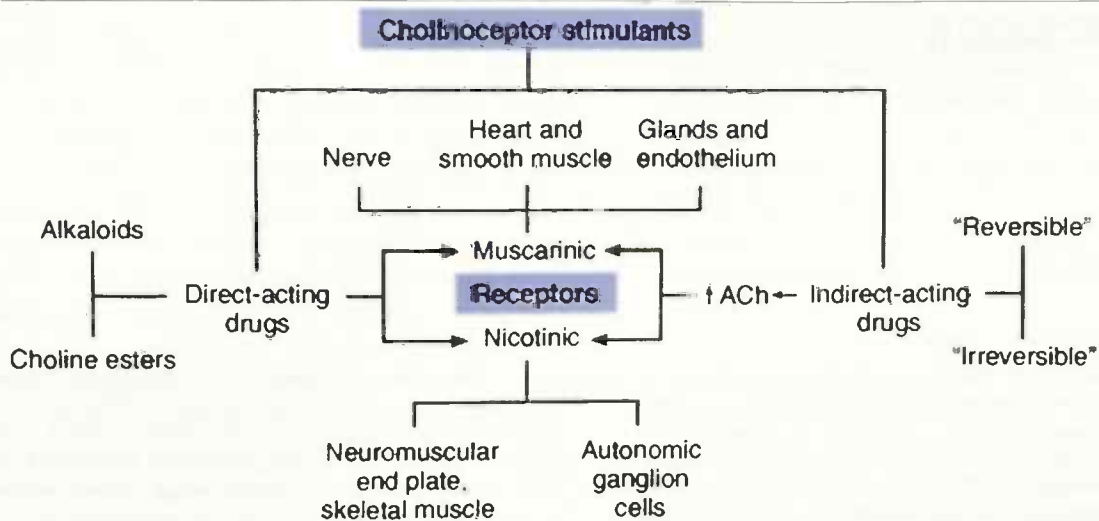
ცილის მეშვეობით. ავტონისტიკის სელექციურობა მუსკარინული რეცეპტორებისა და მოცემულ უჯრედში არსებული G-ცილების ქვეკატეგორია დამოკიდებული (იხ. ცხრილი 7-1). მუსკარინული რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. პარასიმპათიკური ნერვებით ინერვირებად ორგანოებში, 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 ცნსის ზოგიერთ ნეირონში (იხ. სურათი 6-1).

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

## ქოლინომიმეტიკური საშუალებების მოქმედება

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



სურათი 7-1.

ქოლინორეცეპტორის მასტიმულირებელი საშუალებების ძირითადი ჯგუფები და სამიზნე ორგანოები.

ძმარმჩავად მონაწილე ფერმენტის აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბირებას (იხ. სურათი 6-3), რაც სინაფსურ ნაპრაღში და ნეიროფუნქციონირების 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, ენდოგენური აცეტილქოლინის *გამძლიერებლებს* წარმოადგენენ.

ქოლინესთერაზას ზოგიერთი ინჰიბიტორი ბუტირილქოლი-

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

ცხრილი 7-1. ქოლინორეცეპტორების ქვეტიპები და თვისებები.

რეცეპტორის ტიპი	სხვა სახელები	ლოკალიზაცია	სტრუქტურული თვისებები	პოსტრეცეპტორული მექანიზმები
M <sub>1</sub>		ნერვები	შვიდი ტრანსმემბრანული სეგმენტი, G <sub>q/11</sub> ცილასთან შეკავშირებული	IP <sub>3</sub> , DAG კასკადი
M <sub>2</sub>	გულის M <sub>2</sub>	გული, ნერვები, გლუვი კუნთი	შვიდი ტრანსმემბრანული სეგმენტი, G <sub>i/o</sub> ცილასთან შეკავშირებული	cAMP-ის პროდუქციის ინჰიბირება, K <sup>+</sup> -ის არხების აქტივირება
M <sub>3</sub>		ჯირკვლები, გლუვი კუნთი, ენდოთელუმი	შვიდი ტრანსმემბრანული სეგმენტი, G <sub>q/11</sub> ცილასთან შეკავშირებული	IP <sub>3</sub> , DAG კასკადი
M <sub>4</sub>		ენს	შვიდი ტრანსმემბრანული სეგმენტი, G <sub>i/o</sub> ცილასთან შეკავშირებული	cAMP-ის პროდუქციის ინჰიბირება
M <sub>5</sub>		ენს	შვიდი ტრანსმემბრანული სეგმენტი, G <sub>q/11</sub> ცილასთან შეკავშირებული	IP <sub>3</sub> , DAG კასკადი
N <sub>M</sub>	კუნთის ტიპი, საბოლოო ფირფიტის რეცეპტორი	ჩონჩხის კუნთის სერეკუნთოვანი შეერთების ადგილი	პენტამერი (ალფა <sub>1</sub> ბეტა <sub>1</sub> გამა <sub>1</sub> )	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> მადეპოლარიზებული იონური არხი
N <sub>N</sub>	ნეირონის ტიპი, განვლითი რეცეპტორი	პოსტგანგლიონური უჯრედების სხეულები, დენდრიტები	მხოლოდ ალფა და ბეტა სუბერთეულები, როგორც ალფა <sub>2</sub> ბეტა <sub>2</sub> ან ალფა <sub>2</sub> ბეტა <sub>3</sub>	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> მადეპოლარიზებული იონური არხი

სტრუქტურა გორბელის ელექტრულ ორგანოში და ძეკუმწოვრების ნაყოფის კუნთებში. მრდასრულ კუნთში ვაშა სუბერთეული წანაცვლებულია ეფილიონ-სუბერთეულით. ძეკუმწოვართა სხედასხვა ქსოვილებში აღმოჩენილია სხედასხვა სახის ალფა და ბეტა სუბერთეულები (Lukas et al, 1999).



## პირლაპირი ქოლინომიმეტიური საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

პირლაპირი ქოლინომიმეტიური საშუალებები ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით შეიძლება დაიყოს ქოლინის ეთერებად (აცეტილქოლინის ჩათვლით) და ალკალილებად (როგორცაა 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 ქოლინომიმეტიური საშუალებაა ალმინენი, რომლებიც არ ეკუთვნიან ქოლინის ეთერების ჯგუფს; მათგან რამოდენიმე ნაწილზეა სურათზე 7-3.

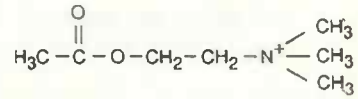
მუსკარინული ქოლინორეცეპტორი მაღალი სტერეოსელექციურობით ხასიათდება: (S)-ბეთანექოლი ითქმის 1000-ჯერ უფრო ძლიერია, ვიდრე (R)-ბეთანექოლი.

#### აბსორბცია, ბანაწილება და მეტაბოლიზმი

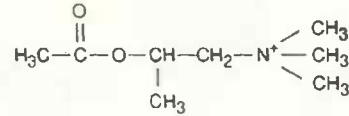
ჰიდროფილურობის გამო ქოლინის ეთერები არასრულად შეიწოვება და ცნს-ში ცუდად ნაწილდება. მიუხედავად იმისა, რომ ყველა მათგანი კუჭ-ნაწლავის გრაქტიში ჰიდროლიზდება (ამიტომ, ორალურად მიღებისას ნაკლებად აქტიურია), ქოლინესთერაზული ჰიდროლიზის მიმართ მათი განსხვავებული მგრძობელობა ახასიათებთ. აცეტილქოლინი ძალიან სწრაფად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

ორგანიზმში ნებისმიერი ვით შეყვანილი ბუნებრივი მუსკარინული ქოლინომიმეტიური ალკალილების (პილოკარპინი, ნიკოტინი, ლობელინი; იხ. სურათი 7-3) შეწოვა სრულად მიმდინარეობს. ნიკოტინი (იხვევადი სახით) საკმაოდ კარგად იხსნება ცხიმში, ამიტომ კანდიანაც შეიწოვება.

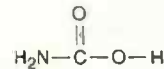
მეოთხეული ამინი მუსკარინი, მუსკარული ამინებიან შედარებით, უფრო ნაკლებად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან, მაგრამ მიუხედავად იმისა, ორალურად მიღებისას ტოქსიკურია (მაგ, ზოგიერთი სოკოს სახით) და თავის გენიში კი აღწევს. მცენარეული ნაწარმი ლობელინი ნიკოტინის მსგავსია. ამ ამინების დიდი ნაწილი თირკმლების მეშვეობით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



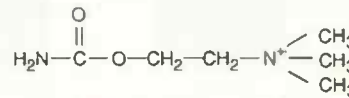
Acetylcholine



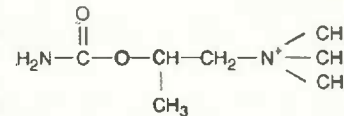
Methacholine (acetyl-β-methylcholine)



Carbamic acid



Carbachol (carbamoylcholine)



Bethanechol (carbamoyl-β-methylcholine)

#### სურათი 7-2.

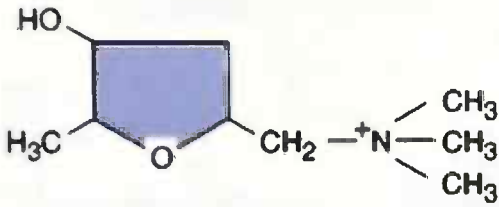
ქოლინის ოთხი ეთერისა და კარბამის შეყვანის მოლეკულური სტრუქტურა. აცეტილქოლინი არის ქოლინისა და ქმარმეკავს ეთერი, მეთაქოლინი კი ბეთა-მეთილქოლინისა და ქმარმეკავს ეთერია. კარბაქოლი და ბეთანექოლი არიან იმავე ალკალილების კარბამის შეყვანის ეთერები.

### ფარმაკოკინეტიკა

#### მოქმედების მექანიზმი

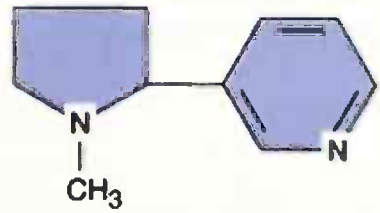
პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივება ცვლის ორგანიზმში ფუნქციას ორი ძირითადი მექანიზმით. პირველი, პარასიმპათიკური ნერვებიდან გამოყოფილი აცეტილქოლინი ააქტივებს ეფექტორულ უჯრედებზე არსებულ მუსკარინულ რეცეპტორებს და პირლაპირი ზემოქმედებით ცვლის ორგანიზმში ფუნქციას. მეორე, პარასიმპათიკური ნერვებიდან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

**ACTION CHIEFLY MUSCARINIC**

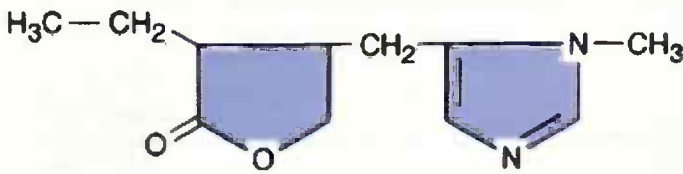


**Muscarine**

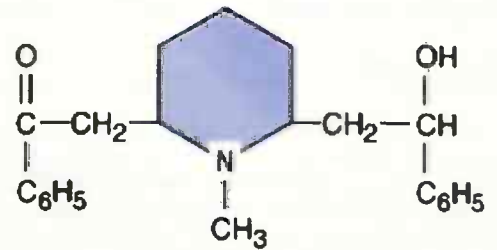
**ACTION CHIEFLY NICOTINIC**



**Nicotine**



**Pilocarpine**



**Lobeline**

სურათი 1-ა. იოგიერთი ქოლინომიმეტიკური ალკალოიდის სტრუქტურა.

ნერვული სისტემის, და შესაძლოა აგრეთვე არა-ადრენერგული, არაქოლინერგული სისტემების (NANC), ეფექტების მოდულირებას. როგორც მ-ს თავში იყო განხილული, მუსკარინული რეცეპტორების ქვეგაიპები შესწავლილია მათი შეკავშირების უნარის მიხედვით და კლასიფიცირებულია. მუსკარინული რეცეპტორების გააქტივებისას ადგილი აქვს სხვადასხვა უჯრედულ ეფექტს, რომელთაგან ერთი ან რამოდენიმე შეიძლება ასრულებდეს მუსკარინული პროცესებისათვის აუცილებელი მეორადი მესენჯერის ფუნქციას. ყველა მუსკარინული რეცეპტორი G-ცილასთან არის შეწყვილებული (იხ. თავი 2 და ცხრილი 7-1). მუსკარინულ ავონისგან რეცეპტორის შეკავშირება გააქტივებს ინოზიტოლ ტრიფოსფატს (IP<sub>3</sub>) და დიაცილგლიცეროლის (DAG) კასკადს. ზოგიერთი მტკიცებულების მიხედვით, DAG-ის მეშვეობით იხსნება გლუვი კუნთის კალციუმის არხები, IP<sub>3</sub> კი ხელს უწყობს ენდოპლაზმური და სარკოპლაზმური რეჯიკულუმებიდან კალციუმის გამონთავისუფლებას. მუსკარინული ავონისგან მრდიან აგრეთვე უჯრედშიდა cGMP-ის კონსენსტრაციას. მუსკარინული რეცეპტორების გააქტივება ზრდის გულის უჯრედების მემბრანებში კალიუმის შეღინებას და ამცირებს ამ პროცესს განვლილებსა და გლუვი კუნთის უჯრედებში. ეს ეფექტი

განპირობებულია გააქტივებული G-ცილის უშუალო შეკავშირებით არხთან. ღან 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 ჰორმონდამოკიდებულ (მაგ. კარქოლამინებით) გაზრდას. cAMP წარმოქმნაზე ეს მუსკარინული გემოქმედება ამცირებს ორგანოს საპასუხო ფიზიოლოგიურ რეაქციას მასტიმულირებულ ჰორმონებზე.

სამი ფაქტორის გამო ნიკოტინური რეცეპტორების გააქტივების მექანიზმი დეტალურად არის შესწავლილი: (1) ელექტრული თევზების ელექტრულ ორგანიზებში რეცეპტორების ძალიან დიდი რაოდენობით არსებობის გამო; (2) ზოგიერთი გველის შხამის კომპონენტი ალფა-ბუნგაროტოქსინი მჭიდროდ ებმის რეცეპტორს და იზოლირების პროცედურისთვის ადვილად მოსაწინააღმდეგებელი გვეყვანიება; 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 მონომერი ორჯერ მეორდება), რომლის საერთო მოლეკულური წონა დაახლოებით 250000-ია (იხ. სურათი 2-9). ნეიტრონების 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 ავონისგან ოკუპაციის შემთხვევაში იწვევს ცილის კონფორმაციულ ცვლილებას (არხის გახსნას), რაც ნაგრეთუმისა და კალციუმის იონების კონცენტრაციის გრადიენტის მიმართულებით იოლად ლიფუნდირების საშუალებას აძლევს. ავონისგან მოლეკულის შეკავშირება ორი ალფა-სუბერთეულიდან მხოლოდ ერთ-ერთ რეცეპტორულ უბანთან უმნიშვნელოდ

ცხრილი 7-2. ქოლინის ეთერების თვისებები

ქოლინის ეთერი	ქოლინესთერაზას მიმართ მგრანობელობა	მუსკარინული მოქმედება	ნიკოტინური მოქმედება
აქეტილქოლინის ქლორიდი	++++	+++	+++
მეთაქილინის ქლორიდი	+	++++	არ გააჩნია
კარბაქილის ქლორიდი	უმნიშვნელო	++	+++
ბუთაქილის ქლორიდი	უმნიშვნელო	++	არ გააჩნია



ზრდის არხის გახსნის შესაძლებლობას; ავონისგის ორივე რეცეპტორულ უბანთან ერთდროული შეკავშირება კი მნიშვნელოვნად ზრდის არხის გახსნის ალბათობას. ნიკოტინური რეცეპტორის გააქტივება იწვევს ნერვული უჯრედის ან ნერვულ-თოვანის საბოლოო ფირფიტის მემბრანის დეპოლარიზაციას.

ავონისგის მიერ ნიკოტინური რეცეპტორის ხანგრძლივი დაკავება წვევს რეცეპტორულ რეაქციას; ანუ, პოსტგანგლიური ნერვისი წვევს იმპულსების გადმოსროლას (განგლიური ეფექტი) და ჩონჩხის კუნთი აღწდება (ნერვულ-თოვანის საბოლოო ფირფიტის ეფექტი). გარდა ამისა, ნიკოტინური ავონისგის მუდმივი არსებობა ხელს უშლის პოსტსინაფსური მემბრანის ელექტრულ აღდგენას. ამრიგად, ვითარდება „დეპოლარიზაციული ბლოკადა“, რომელიც ხევა ავონისგით აღდგენას არ ექვემდებარება. როგორც ქვემოთაა აღნიშნული, ეს ეფექტი შეიძლება გამოიყენებულ იქნას კუნთების დამბლის გამოსაწვევად.

**ეფექტები ორბანოთა სისტემაზე**

პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის სტიმულირების ეფექტებისა (იხ. ცხრილი 6-3) და მუსკარინული რეცეპტორების განაწილების ცოდნის საფუძველზე აღვიღია მუსკარინული ქოლინომიმეტიკური საშუალებების ორგანოთა სისტემებზე გეგავლენის ეფექტების წინასწარ განსაზღვრა. გიპირი ნივთიერების, აცეტილქოლინის, ეფექტები მოცემულია ცხრილში 7-3. ამის მსგავსად, აცეტილქოლინის განვლების და ჩონჩხის კუნთების საბოლოო ფირფიტის ფიზიოლოგიის მიხედვით განისაზღვრება ნიკოტინური ავონისგების ეფექტებიც.

**თვალი**

კონიუქტივიურ პირკში მოთავსებული მუსკარინული ავონისგები იწვევენ ფერადი გარსის სფინქტერის გლუვი კუნთის (მიოზი) და წამწამოევი კუნთის (აკომოდაციის სპაზმი) შეკუმშვას, რის შედეგადაც ფერადი გარსი შორდება წინა საკნის კუთხეს და წამწამოევი კუნთის ფუტებზე მდებარე გრადიკულური ბაღე იხსნება. ორივე ეფექტი ხელს უწყობს თვალის ნაშის გამოღინებას წინა საკნის საღერნაყო მღების არხში.

**გულ-სისხლძარღვთა სისტემა**

გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე მუსკარინული ავონისგის უშუალო ეფექტია პერიფერული სისხლძარღვების წინააღმდეგობის შემცირება და გულსისხლის სისხლის ცვალებები. ცხრილში 7-3 ჩამოთვლილია პირდაპირი ეფექტები მოდიფიცირდება პომეოსტაბური რეფლექსების მეშვეობით, რაც განხილული იყო თავში 6 და ნახევრები სურათზე 6-7. აღნიშნისათვის აცეტილქოლინის მინიმალური ეფექტური დოზის ექნაში შეეყვანა (მაგ., 20-50 მკგ/წი) იწვევს ვაზოდილატაციას, რასაც მოჰყვება სისხლის არტერიულ წნევის შემცირება და ხშირად, გულსისხლძარღვთა სისხლის რეფლექსური გაზრდა. აცეტილქოლინის უფრო დიდი დოზა იწვევს პიპოტენზიას, ბრადიკარდიასა და აგრიო-ვენტრიკულური კვანძის გამგარობის დაქვეითებას.

მუსკარინის მსგავსი ნივთიერებების (მუსკარინული სტიმულატორების) პირდაპირი მოქმედება გულზე მოიცავს: (1) კალიუმის ნაკადის გაზრდას ( $I_{K1}$ ) წინაგულების კუნთთან უჯრედში, აგრეთვე სინოატორული და აგრიოვენტრიკულური კვანძების უჯრედებში; (2) კალიუმის ნედი ნაკადის ( $I_{Ca}$ ) შეღებების შემცირებას გულის უჯრედებში; და (3) დიასტოლური დეპოლარიზაციის გამომწვევი პიპოტენზიით აქტივირებული ნაკადის ( $I_{Ca}$ ) შემცირებას. ყველა ეს მოქმედება  $M_2$  ქოლინორეცეპტორებით არის მართავადი და მამართავია რითმის წამყვანის სიქარის შენელებისაკენ. ეფექტები (1) და (2) იწვევენ პიპ-

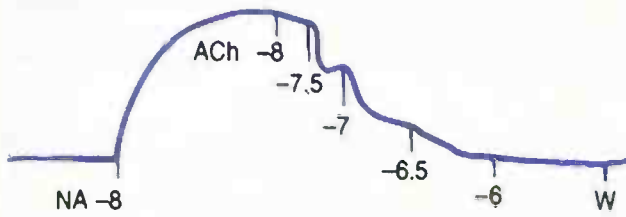
ცხრილი 7-3.  
პირდაპირი მოქმედების ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებების ეფექტები. მხოლოდ პირდაპირი ეფექტებია მოცემული; შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს აგრეთვე ამ პირდაპირი ეფექტების საპასუხო პომეოსტაბური რეაქციები (იხ. გვერდი).

ორბანო	საპასუხო რეაქცია
თვალი	
ფერადი გარსის სფინქტერი	შეკუმშვა (მიოზი)
წამწამოევი კუნთი	შეკუმშვა, მზღველობის უკუხსნება ახლომდებარე საგანზე
გული	
სინოატორული კვანძი	გულისცემის სიხშირის გათვითობა (უარყოფითი ქრონოტროპული ეფექტი)
წინაგულები	კუმშვადობის დაქვეითება (უარყოფითი ისოტროპული ეფექტი). რეფრაქტორული პერიოდის შემცირება
აგრიოვენტრიკულური კვანძი	გამგარობის შენელება (უარყოფითი დროსტროპული ეფექტი). რეფრაქტორული პერიოდის გაზრდა.
პირკუჭები	კუმშვადობის უმნიშვნელო დაქვეითება
სისხლძარღვები	
არტერიები	დილატაცია (EDRF-ის მეშვეობით) შეკუმშვა (მაღალი დოზის პირდაპირი ეფექტი)
ვენები	დილატაცია (EDRF-ის მეშვეობით) შეკუმშვა (მაღალი დოზის პირდაპირი ეფექტი)
უსტეები	
ბრონქული კუნთები	შეკუმშვა (ბრონქოკონსტრიქცია)
ბრონქული ჯირკვლები	სტიმულირება
კვკ-საწლავის ტრაქტი	
პერისტალტიკა	გამრდა
სფინქტერები	მოდუნება
სეკრეცია	სტიმულირება
შარდის ბუშტი	
ღერგობრი	შეკუმშვა
სამკეთობა და სფინქტერი	მოდუნება
ჯირკვლები	
საოფლე, სახერწყვე, საცრემლე, ცხვირ-ხახის	სეკრეცია

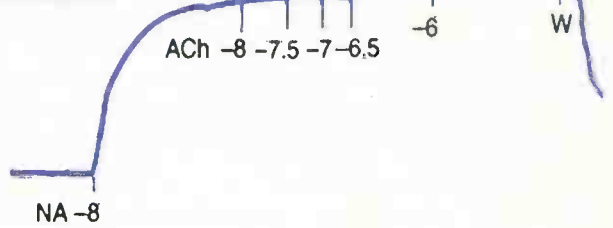
ეროლარიზების და ამცირებენ წინაგულების უჯრედების კუმშვადობას. სავარაუდოდ, კარბაქოლი ვერ ორგენაჟს სინოატორული კვანძის სიქარეს იმ ცხოველებში, რომელთაც შუგადაც შეეცვლილი  $M_2$  რეცეპტორები აღნიშნებათ.

ხშირად, მუსკარინული ავონისგების პირდაპირი გეგავლენით განპირობებული სინოატორული სიქარისა და აგრიოვენტრიკულური გამგარობის შენელებას წინააღმდეგობას უწყვეს არტერიული წნევის დაქვეითებით განპირობებული სიმპათიკური რეფლექსური იმპულსების გადმოცემა. ეს სიმპათიკური-პარასიმპათიკური გამაწონისწორებელი ურთიერთქმედება საკმაოდ რიული პროცესია სიმპათიკური გეგავლენის მუსკარინული მოდულირების გამო, რაც სორეპინფორინის გამონათავსულების დათრგუნვასა და პოსტსინაფსურ უჯრედული ეფექტების მუსკარინული მდგომარეობს. პოსტგანგლიურ პარასიმპათიკურ ნერვულ 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 სორეპინეფრინის ზეგავლენით შეკუმშული სისხლძარღვის გლუვი კუნთის მოღუნებას. ენდოთელიუმის მოცილებისას მისი ჩამოფხეკის შედეგად ქრება ენდოთელიაგაციური ეფექტი და ვლინდება შეკუმშვა, რაც განპირობებულია აცეტილქოლინის უშუალო ზემოქმედებით სისხლძარღვის გლუვი კუნთზე. (NA – ნორადრენალინი [სორეპინეფრინი]; ACh – აცეტილქოლინი. ციფრებით აღნიშნულია მოცემულ დროში არსებული ლოგარითმული კონცენტრაციები.)

საშუალებას აძლევს სერული დაბოლოებებიდან გამოინთავისუფლებულ აცეტილქოლინს დათრგუნოს საკუთარი სეკრეცია. ნეირონული მუსკარინული რეცეპტორები არ არიან აუცილებლად ერთი და იმავე ქვეტიპის, როგორც ამას ადგილი აქვს ეფექტორულ უჯრედებში. ამიტომ, გულისცემის სისწორებზე საბოლოო ეფექტი დამოკიდებულია გულსა და სისხლძარღვებში აგონისტის ადგილობრივ კონცენტრაციასა და რეგულაციური საპასუხო რეაქციის დონეზე.

პარაკეტების პარასიმპათიკური ინერვაცია, წინაგულბითან შედარებით, ბევრად უფრო ნაკლებად არის გამოხატული; პარაკეტების მუსკარინული რეცეპტორების გააქტივება, წინაგულბითან 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. „აქციენტრირებული ანტაგონიზმი“).

ინტაქტურ ორგანიზმში მუსკარინული აგონისტები იწვევენ მკვეთრ ეაზოლიაგაციას. თუმცა, იზოლირებულ სისხლძარღვებზე ამ ნივთიერებების მოქმედების ადრეული კვლევების მიხედვით, გლუვი კუნთის შეკუმშვას ჰქონდა ადგილი. ამჟამად ცნობილია, რომ აცეტილქოლინი დაუზიანებელი ენდოთელიუმის არსებობის პირობებში იწვევს ეაზოლიაგაციას (სურათი 7-4). ენდოთელიუმის უჯრედებიდან მუსკარინული აგონისტები ანთავისუფლებენ 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 ქოლინის ყველა ეთერი აცეტილქოლინის მსგავსად მოქმედებს. ძირითადი განსხვავება მღვობარეობს მოქმედების სიძლიერესა და ხანგრძლივობაში. მეთაქოლინი, კარბაქოლი და ბეთანიქოლი მღვობარეობის არიან აცეტილქოლინისებრივად მიმართ, ამიტომ მათი დაბალი დოზებით ვენაში შეყვანა აცეტილქოლინის მსგავსს მოქმედებას იწვევს აგრეთვე ამ სინთეზური ქოლინის ეთერების მოქმედება უფრო ხანგრძლივია. აცეტილქოლინის მოქმედების მსგავსია აგრეთვე ქოლინომიმეტიკური ბუნებრივი ალკალოიდებისა და მათი უმრავ-

ლები სინთეზური ანალოგის ეფექტები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე.

ქოლსურ ეთერებს შორის პილოკარპინი საინტერესო გამოჩნდება. ვენაში შეყვანის შემთხვევაში (ექსპერიმენტულ ცდამი) მან შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერტენზია, თაღდაპირული ხანმოკლე ჰიპოტენზიური რეაქციის შემდეგ ხანგრძლივი ჰიპერტენზიული ეფექტი შეიძლება ახსნილი იქნას სიმპათიკური განგლიური იმპულსაციით, რაც პოსტგანგლიური უჯრედული მემბრანის  $M_1$  რეცეპტორების გააქტივებასთან,  $K^+$  არხების დახურვასა და ნელი ამგზვები (დეპოლარიზაციის) პოსტსინაფსური პოტენციალების აღქმასთან არის დაკავშირებული. ანტიმუსკარინული საშუალება აგროპინი იწვევს როგორც ამ მოქმედების, ისე ჰიპოტენზიური ეფექტის დათრგუნვას.

სახუნთო სისტემა

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

კუჭ-ნაწლავის გრაქტი

მუსკარინული აგონისტები იწვევენ ნაწლავების სეკრეტორული და მოტორული აქტივობის, პარასიმპათიკური სერეული სისტემის აგზნების მსგავს, გაზრდას. ძლიერი მათი გავლენა ხანერწვე და კუჭის ჯირკვლებზე, უფრო ნაკლები პანკრეასისა და წვრილი ნაწლავების ჯირკვლებზე. პერისტალტიკა იზრდება ნაწლავების მიერ სივრცეზე, სფინქტერების უძრაველობა დუნდება. 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 თუქოს ნაწლავის შეკუმშვას.  $M_3$  რეცეპტორი საჭიროა გლუვი კუნთის შეკუმშვის პირდაპირი გააქტივებისათვის, ხოლო  $M_2$  რეცეპტორი ამცირებს cAMP-ს წარმოქმნას და სიმპათომიმეტიკური საშუალებებით გამოწვეულ მოღუნებას.

*შარღ-სახეხი სისტემა*

მუსკარინული აგონისტები იწვევენ შარღის ბუშის ლერე-  
ბორი კუნთის შეკუმშვას და სამკუთხა და სფინქტერიული კუნ-  
თების მოღუნებას, რაც ხელს უწყობს შარღის პროცესს. M<sub>2</sub> და  
M<sub>3</sub> ქოლინორეცეპტორები შარღის ბუშში იგივე ფუნქციას ას-  
რულებენ, რასაც ნაწლავის გლუვ კუნთში. მუსკარინული აგო-  
ნისტების მიმართ აღამაინის სამედიცინო დაბალი მგრძობი-  
ლობით ხასიათდება.

*სხედასხვა სერეგორული ჯირკვლები*

მუსკარინული აგონისტები აძლიერებენ თერმორეგულა-  
ტორული საოფლე, აგრეთვე ხაერემლე და ცხვირ-ხახის ჯირკვ-  
ლების სერეციას.

*ცენტრალური ნერეული სისტემა*

ცნს-ში უხელებით როგორც მუსკარინულ, ასევე ნიკოტინურ  
რეცეპტორებს. ამასთანავე, თავის გვინს განსაკუთრებით მდ-  
დარია მუსკარინული უხეებით, ხოლო ზურვის გვინს კი უხირაგე-  
სად ნიკოტინურ უხეებს შეიცავს. ამ რეცეპტორების უხ-  
ილოგიური როლი 21-ე თავშია განხილულია.

ცნს-ში მუსკარინული რეცეპტორების ფუნქცია დადასტურე-  
ბულ იქნა ექსპერიმენტულად რეცეპტორების არმქონე (ნიკაუ-  
ტრინული) თავეებზე. ჰომოზიგოტურად მუტირებული M<sub>2</sub> რეცეპ-  
ტორების მქონე თავეებში სინთეზური მუსკარინული აგონისტი,  
ოქსოტრემორინი, ვერ ავლენდა თავის ზემოქმედებას ცნს-ზე  
(გრემორი,პიპოთერმია და ანტინოციეპტიური მოქმედება). M<sub>3</sub>,  
რეცეპტორების (განსაკუთრებით პიპოთერმის) არმქონე  
ცხოველებში აღინიშნებოდა შადის დაქეითება და სხეულის  
ცხიმოვანი მასის შემცირება. M<sub>1</sub> რეცეპტორების გამოთიშვა ი-  
ლეოდა სხედასხვა ცელილებებს პერიფერულ და ცენტრალურ  
ნერეულ სისტემაში: M<sub>1</sub> მუტაციურ თავეებში ოქსოტრემორინი  
ველარ თრეუნადა M ნაკალს სიმპათიკურ განვლებში, ხოლო  
M<sub>2</sub> მუტაციურ თავეებში კი პილოკარპინი აღარ იწვევდა ეპ-  
ილეუსიურ გულყრებს.

მიუხედავად იმისა, რომ თავის გვინში ნიკოტინური რეცეპ-  
ტორების რაოდენობა, მუსკარინულ რეცეპტორებთან შედარე-  
ბით, მცირეა, ნიკოტინსა და ლობელისს (იხ. სურათი 7-3) მნიშ-  
ვნელოვანი ეფექტები გააჩნიათ გვინის ლეროსა და ქერქზე. ამ  
ეფექტებთან ეფელაზე კარგადაა ცნობილი თამბაქოს შესუნთქე-  
ლი კვამლიდან შეწოვილი ნიკოტინის მსუბუქი ამგზნები ზემო-  
ქმედება. მაღალი კონცენტრაციით, ნიკოტინი იწვევს გრემორს,  
ლებინებას და სუნთქვის ცენტრის აგზნებას. ნიკოტინის კიდევ  
უფრო მაღალი დონე იწვევს კრუნჩხვებს, რომელიც ფატალური  
კომით შეიძლება დასრულდეს. ნიკოტინის ინექციციდლად (მწე-  
რების საწინააღმდეგო საშუალებად) გამოყენება ეფექტურია ცნს-ზე  
მის ლეგალურ ზეგავლენასა და მისი ავლილად შეწოვის უხარს.

*პერიფერული ნერეული სისტემა*

ნიკოტინის სინაფსური მოქმედების მნიშვნელოვანი აღვ-  
ილი ავტონომური განვლიაა. სურათზე 7-3 მოცემული ნიკოტინ-  
ის მსგავსი ნივთიერებები იწვევენ ამ ნიკოტინური რეცეპტორე-  
ბის ძლიერ აგზნებას და პოსტგანვლიურ ნეირინებში მოქმედე-  
ბის პოტენციალების წარმოქმნას (იხ. სურათი 6-8). თვითონ ნი-  
კოტინი წინაწხის კუნთებთან შედარებით, ნეირინების ნიკოტინ-  
ური რეცეპტორების მიმართ უფრო მკვად აფისურია. იგი ერთ-  
ნაირად მოქმედებს როგორც პარასიმპათიკურ, ისე სიმპათიკურ  
განვლებზე. ამიტომ, მასზე საწყისი რეაქცია წაბაგავს პარასიმ-  
პათიკური და სიმპათიკური ნერეული სისტემის ერთდროულ  
იმპულსაციას. გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე ნიკოტინის ეფექ-  
ტი უხირაგესად სიმპათიკურია. ნიკოტინის პარენეტრული

ინექციისას ვითარდება შესამჩნევი პიპერტენზია; სიმპათიკური  
გაქიკარდია მონაცვლებს ციომილი ნერეის იმპულსებით  
გამოწვეულ ბრადიკარდიასთან. კეჟ-ნაწლავსა და სამარღე  
სისტემაზე ეფექტი უხირაგესად პარასიმპათიკურია: ხშირ-  
ად აღინიშნება გულსრევა, ლებინება და შარღე. ხანგრძლივი  
ზემოქმედება იწვევს განვლების დეოლარობიციულ ბლოკა-  
დას.

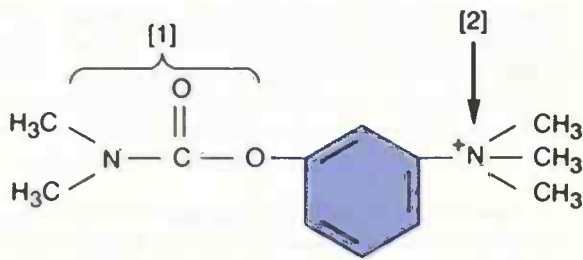
ნეირონული ნიკოტინური რეცეპტორები (ქემორეცეპტორე-  
ბი) ლოკალიზებული არიან სენსორულ ნერეულ დაბოლოებე-  
ბზე. განსაკუთრებით კორინარული არტერიების, აგრეთვე კა-  
როტიდული და აორტული სხეულების აფერენტულ ნერეებზე და  
აორტული სხეულების გორგლოვან უჯრედებში. ნიკოტინური  
აგონისტებით ამ ნერეული დაბოლოებების რეცეპტორების აგ-  
ზნება და მუსკარინული აგონისტებით გორგლოვანი უჯრედე-  
ბის მუსკარინული რეცეპტორების გააქციება იწვევს როულ შედუ-  
ლარულ (მოვრძო გვინისეულ) რეაქციებს, სუნთქვის დარღვევი-  
თა და ციომილი ნერეის გააქციებით.

*ნერე-კუნთოვანი შეერთების ავტილები*

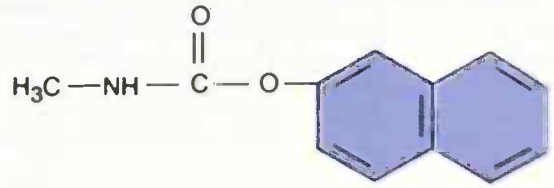
ნერე-კუნთოვანი საბოლოო ფირფიტის აპარატზე ლოკალი-  
ზებული ნიკოტინური რეცეპტორები ჰვანანს ავტონომური ნერ-  
ეული განვლების რეცეპტორებს, თუმცა მათი იდენტურნი არ  
არიან (იხ. ცხრილი 7-1). ნიკოტინური რეცეპტორის ორივე ტიპი  
რეაგირებს აცეტილქოლისსა და ნიკოტინზე (თუმცა, როგორც  
განხილულია მე-8 თავში, ნიკოტინური ბლოკატორების მიმართ  
სტრუქტურული მთიხონებით ისინი ერთმანეთისგან განსხ-  
ვავლებიან). ნიკოტინური აგონისტი უშუალო ზეგავლენის შედუ-  
ვად (თონტოფორები ან ინტრა-არტერიული ინექცია) ავტილი  
აქვს საბოლოო ფირფიტის დაუყოვნებელ დეოლარობიციას, რაც  
ნაგრეობსა და კალეუმის იონების განვალადობის გაზრდით არის  
განირობებული. საბოლოო ფირფიტის დეოლარობიციის სინ-  
ქრონიზაციის მიხედვით, შეკუმშვის რეაქცია მერეკობს  
დამოუკიდებელი მოგორული ერთეულების უწერტიო ფასციკუ-  
ლაციებიდან – მთელი კუნთის ძლიერ შეკუმშვამდე. მაღეპო-  
ლარიზებული, ნიკოტინის მსგავსი ნივთიერებები, რომლებიც  
სწრაფად არ ჰიდროლიზებიან (მაგ. თვისონ ნიკოტინი), იწვევენ  
დეოლარობიციული ბლოკადის სწრაფ განვითარებას, რომელ-  
იც რეოლარიზების შესევეც კი შესარუნებულია (განხილულია  
მე-8 და 27-ე თავებში). წინაწხის კუნთების შემთხვევაში ეს ბლო-  
კი მსუბუქი დამბლის სახით ელენდება.

**პარაპირლაპირი ქოლინომიმეტიური  
საშუალებების ბაზისური  
ფარმაკოლოგია**

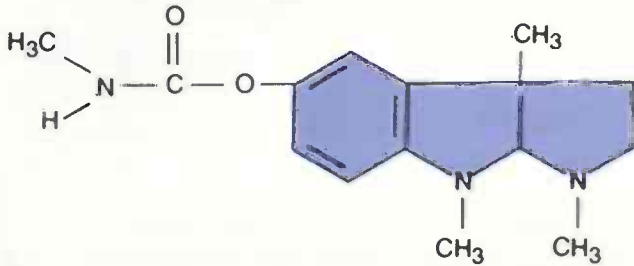
ავტონომური და სომატური მოგორული ნერეებიდან გამონ-  
თავისუფლებული აცეტილქოლისის მოქმედება მოლეკულის  
ფერმენტული ჰიდროლიზით მიაერდება. ჰიდროლიზი ფერმენტ  
აცეტილქოლისესთერაზას მემეობით ხორციელდება, რომელიც  
მაღალი კონცენტრაციით არის ქოლსერგულ სინაფსებში. არა-  
პირლაპირი მოქმედების ქოლსინომიმეტიური საშუალებები მო-  
ქმედებენ ამ ფერმენტის აქტიურ უბანზე, თუმცა ზოგიერთ მათ-  
განს ნიკოტინურ რეცეპტორებზე პირლაპირი მოქმედებაც ახას-  
იათებს. ჯგუფის სხედასხვა წარმომადგენელი ერთმანეთისა-  
გან მართადალ ქიმურად და ფარმაკოკინეტიკურად განსხვავდუ-  
ბა, მათი ფარმაკოდინამიკური თვისებები კი თითქმის იდენტურია.



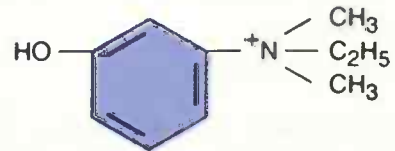
Neostigmine



Carbaryl



Physostigmine



Edrophonium

სურათი 7-5.

ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები. ნეოსტიგმინი ეთერების გიპიური მაგალითია და შედგება კარბამის მკაფესა ([1]) და მეთიხეული 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) მეთიხეული ამონიუმის ჯგუფის შემცველი მარტივი ალკოჰოლები, მაგ, ედროფონიუმი; (2) ალკოჰოლების კარბამის მკაფეს ეთერები, რომელიც აქვთ მეთიხეული ან მესამეული ამონიუმის ჯგუფები (კარბამაგები, მაგ, ნეოსტიგმინი); და (3) ფოსფორმკაფეს ორგანული ნაწარმები (ორგანოფოსფაგები, მაგ, ექოთიოფაგი). პირველი ორი ჯგუფის მაგალითები მოცემულია სურათზე 7-5. მედიცინაში გამოიყენებულნი სინთეზური, მეთიხეული ამონიუმის შემცველი ნივთიერებებია ედროფონიუმი, ნეოსტიგმინი და პირილდოსტიგმინი. კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება აგრეთვე ცხიმში კარგად ხსნადი ბუნებრივი მესამეული ამინი ფიზოსტიგმინი (ეზერინი). მწერების საწინააღმდეგო (ინსექტიციდების) კარბამაგური საშუალებები, ცხიმში მაღალი ხსნადობის გამო, სწრაფად აბსორბირდებიან და ადვილად აღწევენ მწერის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. კარბარული ამ დიდი ჯგუფის გიპიური წარმომადგენელია.

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

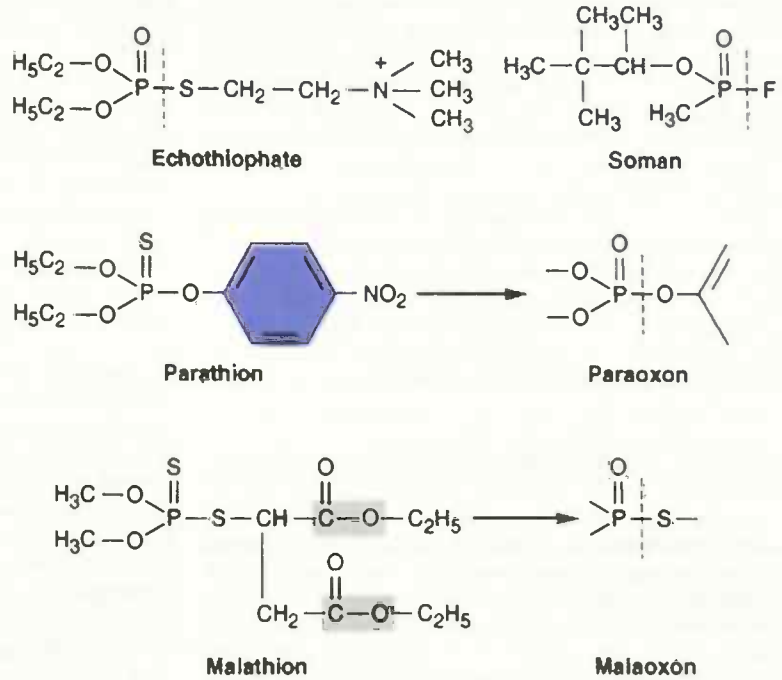
აბსორბცია, ბანაწილება და მეტაბოლიზმი

მეთიხეული კარბამაგების აბსორბცია კონიუქტივიდან, კანიდან და ფილგვებიდან მწირია. რადგან მუდმივი მუხგის გამო ისინი ცხიმში შეღარებით უხსნადი არიან. ამრიგად, ორალურად მიღებისას მათი გაცილებით მაღალი დოზებია საჭირო, ეიდრე პარენტერულად გამოიყენებისას. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მათი განაწილება უმნიშვნელოა. ამისაგან განსხვავებით, შეყვანის ნებისმიერი ადგილიდან ფიზოსტიგმინი კარგად შეიწოვება და შეიძლება მისი თვალში ადგილობრივად გამოიყენება (იხ. ცხრილი 7-4). ის ნაწილდება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და პოლარულ მეთიხეულ კარბამაგებთან შედარებით ვაცილებით უფრო გოქსიკურია. წყალხსნარებში კარბამაგები შეღარებით სტაბილურნი არიან, მაგრამ ორგანიზმში ისინი ისევე მეტაბოლიზდებიან ორგანიზმის არასპეციფიკური ესთერაზებით, როგორც ქოლინესთერაზით. თუცა, აღსანიშნავია, რომ მათი ეფექტის ხანგრძლივობა უფრო მეტად ინჰიბიტორ-ფერმენტული კომპლექსის სტაბილურობაზე დამოკიდებული (იხ. მოქმედების მექანიზმი, ქვემოთ), და არა მეტაბოლიზმა ან ექსკრეციამზე.

ორგანოფოსფაგური ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები (ექოთიოფაგის გარდა) კარგად შეიწოვებიან კანიდან, ფილგვებიდან, ნაწლავებიდან და კონიუქტივიდან, ამიტომ მათი გამოყენება საშიშია ადამიანებში. თუცა ისინი ეფექტურ ინსექტიციდებად გვექვლინებიან. კარბამაგებთან შედარებით, ისინი წყალში გახსნისას შეღარებით არაგაბილურნი არიან და ამიტომ გარემოში მათი ნახეარდაშლის პერიოდი შეზღუდულია (ინსექტიციდების სხვა ძირითად კლასებთან, ჰალოგენირებულ ნახშირწყალბადებთან,მაგ, DDT-სთან შედარებით). ექოთიოფაგი ძლიერ პოლარულია და სხვა ორგანოფოსფაგებთან შედარებით უფრო სტაბილურია.

ოფთალმოლოგიურად გამოიყენებულ წყალხსნარში ის კვირების მანძილზე ინარჩუნებს აქტიუობას.





სურათი 7-6.

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

თიოფოსფატური ინსექციციდები (პარათიონი, მალათიონი და მსგავსი ნაერთები) საკმაოდ კარგად იხსნებიან ცხიმში და შეკვების ნებისმიერი ადგილიდან სწრაფად იწოვებიან. აქტიუბის შესაძენად ისინი უნდა გარდაიქმნენ ქანგბადის ანალოვად (სურათი 7-6), ეს პროცესი შიმდინარეობს როგორც მწერებში, ისე ხერხემლიანებში. მალათიონი და რამდენიმე სხვა ორგანოფოსფატური ინსექციციდი არააქტიურ პროდუქტებად სხვა გზებითაც სწრაფად შეტავბოლიმბდება, ამიტომ ფრინველებსა და ძუძუმწოვრებში ხდება მათი ინაქტივაცია, მწერებში კი ამას ადგილი არ აქვს; ეს ნივთიერებები საკმაოდ უსაფრთხოა ადამიანებისათვის, ამიტომ საზოვადოებისათვის 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.

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

**ფარმაკოლინამიკა**

**მოქმედების მექანიზმი**

ანტიქოლინესთერაზული საწუკლებების პირველად სამიმნეს ფერმენტი აცეტილქოლინესთერაზა წარმოადგენს. თუმცა ისინი ასევე თრგუნავენ ბუტირილქოლინესთერაზასაც. აცეტილქოლინესთერაზა ძლიერ აქტიური ფერმენტია. პირველ კატალიზურ საფეხურზე აცეტილქოლინი ებმის ფერმენტის აქტიურ უბანს და ჰიდროლიმბდება ქოლინისა და აცეტილარებულ ფერმენტის წარმოქმნით. მეორე საფეხურზე წვლის დამ-

აგებით (ჰიდრაცია) აცეტილფერმენტის კოვალენტური ბმა იხლსება. მთლიანად ეს პროცესი დაახლოებით 150 მილიწამის განმავლობაში შიმდინარეობს.

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 წარმოადგენელი ედროფონიუმია, მეოთხეული ალკოპოლებსაგან შედგება. ეს ნივთიერებები შექცევადი ელექტროსტატური და წყალბადური ბმებით უკავშირებიან აქტიურ უბანს. რითიც შეუძლებელს ხდიან ფერმენტთან აცეტილქოლინის შეკავშირებას. ფერმენტ-ინჰიბიტორის კომპლექსი არ წარმოადგენს კოვალენტურ ბმას და შესაბამისად ხანვრძლივი არ არის (დაახლოებით 2-10 წუთის ფარგლებში). მეორე ჯგუფი მოიცავს კარბამატულ ეთერებს, მაგ., ნეოსტიგმინსა და ფიზოსტიგმინს. ეს ნივთიერებები ექვემდებარებიან ორ საფეხურიან ჰიდროლიმს. რომელიც აცეტილქოლინის ჰიდროლიმის მსგავსი პროცესია. თუმცა კარბამოლირებულ ფერმენტის კოვალენტური ბმა გაცილებით უფრო მდგრადია მეორე პროცესის (ჰიდრაციის) შიმართ. შესაბამისად, ეს საფეხური ვახანგრძლივებულია (დაახლოებით 30 წუთისა და 6 საათამდე). მესამე ჯგუფი შედგება ორგანოფოსფატებისაგან. ეს ნივთიერებებიც განიცდიან ფერმენტთან საწყის შეკავშირებას შემდგომი ჰიდროლიმით. რის გამოც აქტიური ფოსფორილირებული უბნები წარმოიქმნება. კოვალენტური ფოსფორული ფერმენტული ბმა ძლიერ სტაბილურია და წყლით ძალიან ნელა ჰიდროლიმდება (ასეულობით საათის განმავლობაში). თავდაპირველ შეკავშირებისას-ჰიდროლიმის საფეხურის შემდეგ, შიმდინარეობს პროცესი. რაც ინჰიბიტორის ერთ-ერთი ქანგბად-ფოსფორული ბმის ვახლესაში მდგომარეობს. ამ პროცესს ფოსფორილირებული ფერმენტული კომპლექსის დაბერება ეწოლება და მის შედეგად ფოსფორ-ფერმენტის კავშირი კიდევ უფრო ძლიერდება. სხვადასხვა ორგანოფოსფატურ ნაერთის

დაბერების განსხვავებული სინქარე ახასიათებს. დაბერების პროცესის დაწყებამდე ძლიერი ნუკლეოფილის. პრალიდოქსიმის, მიღება იწვევს ფოსფორ-ფერმენტის კაქშირის გახლეჩას. ამიტომ ორგანოფოსფაგური ინსექციციდებით მოწამელისას „ქოლინესთერაზის რევენერაგორის“ პრალიდოქსიმის გამოყენება რეკომენდებული (იხ. თავი 8). დაბერების პროცესის დაწყების შემდეგ ფერმენტ-ინჰიბიტორის კომპლექსი კიდევ უფრო სტაბილური და მძლავრ გასახლეჩის ხდება (ოქსიმური რევენერაგორებითაც კი).

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

**ორბანოთა სისტემებზე მოქმედება**

ქოლინესთერაზას მაინჰიბიტორული საშუალებების ფარმაკოლოგიური მოქმედება ყველაზე მეტად ელანდება გულ-სისხლძარღვითა და კუჭ-ნაწლავის სისტემებზე, თეალსა და ჩონჩხის კუნთების ნერვ-კუნთოვანი შეერთების ადვალებზე. რამდენადაც მათი პირველადი მოქმედება ენდოგენური აცეტილქოლინის მოქმედების გაძლიერებაა. მათი ეფექტებიც პირდაპირი მოქმედების ქოლინომიმეტიკური ავონისტების მსგავსია (მაგრამ ყოველთვის არ არის ილენგური).

*ენგრალური ნერული სისტემა*

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

*თვალი, სასუნთქი სისტემა, კუჭ-ნაწლავის გრაქტი, საშარღ სისტემა*

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

*გულ-სისხლძარღვითა სისტემა*

ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებს შეუძლიათ გულის მაინერვირებული როგორც სიმპათიკური, ისე პარასიმპათიკური ვანგელების აქტიუობის გაზრდა, აგრეთვე ქოლინერგული ინერვირების მქონე ნეიროეფექტორული უჯრედების (გულისა და სისხლძარღვითა გლეუი კუნთის) აცეტილქოლინური რეცეპტორების გააქტიუება.

გულში პერიფერული ნერული სისტემის პარასიმპათიკური ნაწილი დომინირებს. ამრიგად, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების (ედროფონიუმი, ფიზოსტიგმინი ან ნეოსტიგმინი) მოქმედება გულზე ემსგავსება ცითომილი ნერვის გააქტიუების ეფექტებს. ელანდება უარყოფითი ქრონოტროპული, დრომოტროპული და ინოტროპული ეფექტები, ხოლო გულის წეიმოცელობა კი მცირდება, რის მშვენიარე ბრალიცარდება. წინაგულების (ვარკეულ-წილად პარკუჭებისაც) კუმშვალბის დაქეიოება გველანება.

პარკუჭების კუმშვალბის დაქეიოება ნორეპინეფრინის გამონთაქისუფლების პრესინაფსურ ღონეზე ინჰიბიტორებისა და პოსტსინაფსური უჯრედული სიმპათიკური ეფექტების დათრგუნვის შედეგია.

პირდაპირი მოქმედების მუსკარინულ ნიეთიერებებთან შედარებით, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები ნაკლებად მოქმედებენ სისხლძარღვების გლეუ კუნთებსა და არტერიულ წნევაზე. რადგან არაპირდაპირი მოქმედების საშუალებები ცვლიან მხოლოდ იმ სისხლძარღვების ტონუსს, რომლებიც ქოლინერგული ნერვებით ინერვირდებიან, სისხლძარღვების ტონუსზე კი აისახება აუტონომიური ნერული სისტემის როგორც პარასიმპათიკური, ისე სიმპათიკური ნაწილების გააქტიუების ჯამური ეფექტი. გლეუი კუნთის ეფექტორულ ქსოვილზე ქოლინომიმეტიკური მოქმედება მინიმალურია, რადგან სისხლძარღვების კალაპოტის მხოლოდ მცირე ნაწილი იღებს ქოლინერგულ ინერვირებას. სიმპათიკური ვანგელების გააქტიუებამ შეიძლება გაზარდოს სისხლძარღვების წინააღმდეგობა.

ამრიგად, გულ-სისხლძარღვითა სისტემაზე ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების საშუალო დოზების ჯამური ეფექტები მთიციეს უმნიშვნელო ბრადიკარდიას, გულის წეიმოცელობის შემცირებას და არტერიული წნევის უმნიშვნელო დაქეიოებას. მათი მაღალი (ტოქსიური) დოზები კი უფრო შესამჩნევ ბრადიკარდიასა (სევიათაღ, ტაქიკარდიას) და ჰიპოტენზიას განაპირობებენ.

*ნერეკუნთოვანი შეერთების ადვილები*

ჩონჩხის კუნთების ნერეკუნთოვანი შეერთებებზე ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებს მნიშვნელოვანი თერაპიული ეფექტები ახასიათებთ. მათი დაბალი (თერაპიული) კონცენტრაცია ახანგრძლიეებს და უფრო ინტენსიურს ხდის ფიზიოლოგიურად გამონთაქისუფლებული აცეტილქოლინის მოქმედების, რაც იწვევს კუმშვალბის გაძლიერებას, განსაკუთრებით კი იმ კუნთებისა, რომლებიც კურარეს მსგავსი მორელაქსანტების მიერ ნერეკუნთოვანი გალაკემის შეფერხების ან მიასთენია გრავისის (*Myasthenia gravis*) შედეგად იყენენ დასუსტებულნი. უფრო მაღალი კონცენტრაციით გამოყენებისას კი, აცეტილქოლინის დაგროვებამ შეიძლება გამოიწვიოს კუნთების ბოჭკოების ფიბრილაცია. შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს აგრეთვე მოგორული ნეირონიების ანტიდრომულ იმპულსაციას, რაც გამოიწვევს მთლიანი მოგორული ერთეულის უასციკულაციას. აცეტილქოლინესთერაზას მნიშვნელოვანი დათრგუნვის შედეგად ეითარდება ნერეკუნთოვანი დეპოლარიაციული ბლოკადა, რომელიც შესაძლოა გადაიცილეს არადეპოლარიაციული ბლოკადის ფაზაში, როგორც ამას ადგილი აქვს სექცინილქოლინის გამოყენების შემთხვევაში (იხ. ცხრილი 27-2 და სურათი 27-7).

ქოლინესთერაზას ზოგიერთ შეთხეული კარბამაგული ინჰიბიტორი, მან, ნეოსტიგმინი, ნერეკუნთოვანი შეერთების ნიკოტინურ რეცეპტორებზე პირდაპირი ავონისტის მოქმედებასაც ავლენს, რაც ეფექტურს ხდის მის გამოყენებას მიასთენიის სამკურნალოდ.

**ქოლინომიმეტიკური საშუალებების კლინიკური ვარმაკოლოგია**

მართალია, ქოლინომიმეტიკური საშუალებები კლინიკურად გამოიყენება თვალის (გლაუკომის, აკომოდაციური ეზოტროპია), კუჭ-ნაწლავისა და საშარღ სისტემების (პოსტოპერაიუ



ლი აგონია, ნეიროგენური შარდის ბუშტი). ნერვ-კუნთოვანი შეერთების აღვილებსა (მიასთენია გრავის, კურარეთი გამოწვეული ნერვ-კუნთოვანი დამბლა) და ძალზე იშვიათად, გულის (წინაგულოვანი მოგიერთი არითმია) დაავადებების დროს. ერთი შეხედვით ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები აგრონოსთა ინტოქსიკაციის სამკურნალოდ გამოიყენებიან. ქოლინესთერაზის მოგიერთი ახალი ინჰიბიტორი ალცპამიფრის დაავადების სამკურნალოდ ინიშნება.

### კლინიკური გამოყენება

#### თვალი

გლაუკომა არის დაავადება, რომელიც თვალშია წნევის მომატებით ხასიათდება. მუსკარინული აგონისტები და ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები ამცირებენ ინტრაოკულურ წნევას. იწვევენ რა წამწამოვანი სხეულის შეკუმშვას, რითაც ხელს უწყობენ თვალშია წნევის გაბრუნების. ისინი შესაძლოა აგრეთვე თვალის ნაშის სეკრეციის სინქრეზიკ აძვირებენ (იხ. სურათი 6-9). წარსულში, გლაუკომის სამკურნალო პირდაპირ აგონისტებს (პილოკარპინი, მეთაქოლინი, კარბაქოლი), ან ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებს (ფიზოსტიგმინი, დემკარიპიმი, ექოთიოფაგი, იზოფლუროფაგი) იყენებდნენ. ამჟამად, ქრონიკული გლაუკომის შემთხვევაში, ისინი ბეგაბლოკატორებისა და პროსტაგლანდინის წარმოებულების ალტერნატივი ფარმაკეული ფორმებით არიან ჩანაცვლებულნი.

დახურულ კუთხოვანი მწვავე გლაუკომა სამედიცინო გადაუდებელი მდგომარეობაა. ხშირად, დასაწყისში მის მელიკამენტურ მკურნალობას მიმართავენ, მაგრამ ჩვეულებრივ, მუდმივი კორექციებისათვის იგი ქირურგიულ ჩარევას საჭიროებს. ხშირად, ხაწყისი მკურნალობისათვის იყენებენ მუსკარინული პირდაპირი აგონისტისა და ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორის კომბინაციას (მაგ., პილოკარპინი და ფიზოსტიგმინი). თვალშია წნევის სტაბილიზაციისა და მხედველობის დაკარგვის სამშრობის გაულის შემდეგ, პაციენტი მაკორექტიბელი ქირურგიული ჩარევისათვის (ირიდექტომიისათვის) მზადდება. ღია-კუთხოვანი, აგრეთვე მუორადი გლაუკომის მოგიერთი ფორმა ქრონიკული დაავადებაა და გრადიული ქირურგიული კორექციის არ ექვემდებარება. თუმცა მათ მკურნალობაში ახალი დაზერული გექსოლოგიების გამოყენება წარმატებულად ითვლება. გლაუკომის მკურნალობის სხვა მეთოდები მე-10 თავშია აღწერილი (იხ. გლაუკომის მკურნალობა).

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

#### კუჭ-ნაწლავისა და საშარდო სისტემები

პირდაპირი ან არაპირდაპირი მოქმედების მუსკარინული ქოლინომიმეტიკური საშუალებები ეფექტურნი არიან ობსტრუქციის გარეშე მიმდინარე გლუვი კუნთის აქტივობის დარღვევით განპირობებული კლინიკური მდგომარეობების დროს. ასეთი დაავადებების რიცხს მიეკუთვნება პოსტოპერატიული ვაჟვლოზა (ქირურგიული პროცედურის შემდგომი კუჭის ან მსხვილი ნაწლავის აგონია, ან დამბლა) და თანდაყოლილი მეგაკოლინი. პოსტოპერატიულ ან მშობიარობის შემდგომ პერიოდში შესაძლოა აღვილი პქონდეს შარდის შეკავებას. იგივე სიმპტომი ელსდება ზურგის გუნის დაზიანებისა თუ დაავადების დროს

(ნეიროგენური შარდის ბუშტი). რეფლექს ეზოფაგიტის მქონე პაციენტებში, საყლაპავის ქვემო სფინქტერის ტონუსის გაზრდის მიზნით, ზოგჯერ მიმართავენ ქოლინომიმეტიკური 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 შეკავების შემთხვევაში ბეთანექოლი კანქვეშ შეჰყავი. დოზით 5 მგ. საჭიროების შემთხვევაში, 30 წუთის შემდეგ დასაშვებია დოზის გამოცდობა. ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებიდან ყველაზე ხშირად ამ მიზნით ნეოსტიგმინი გამოიყენება. ნაწლავების დამბლით განპირობებული გაუვლობის, ან შარდის ბუშტის აგონიის დროს ნეოსტიგმინი შეჰყავი კანქვეშ. დოზით 0.5 – 1 მგ. თუ პაციენტი შეუძლია წამლის ორალურად მიღება, მაშინ ნეოსტიგმინი გაბლუგის სახით გამოიყენება. დოზით 15 მგ. ნებისმიერ სიტუაციაში, ქოლინომიმეტიკური საშუალების გამოყენებამდე აუცილებელია სანიტუარის მექანიკური ობსტრუქციის გამორიცხვა. რადგან ამ შემთხვევაში წაბალი დაამძიმებს არსებულ პრობლემას და გაზრდილი წნევის გამო შეიძლება პერფორაცია კი გამოიწვიოს.

ნერვების სეკრეციის გაზრდის მიზნით პილოკარპინის გამოყენებას საკმაოდ დიდი ხანია მიმართავენ. მკურნალობის სინდრომთან დაკავშირებული პირის სიმშრალის სამკურნალოდ ახალ პირდაპირი მოქმედების მუსკარინული აგონისტი, აცეტილქოლინის ქვინუკლიდური წარმოებული ცევიმელისი გამოიყენება.

#### ნერვ-კუნთოვანი შეერთების ალგოზები

მიასთენია გრავის (*Myasthenia gravis*) დაავადებაა, რომელიც აზიანებს ნონჩხის კუნთების ნერვ-კუნთოვან შეერთებებს. აუტომუნური პროცესის შედეგად წარმოიქმნება ანტიხეულუბი, რომლებიც ნიკოტინური რეცეპტორების ალფა-სუბერთეულს ეკავშირებიან, რაც იწვევს რეცეპტორის დაზიანებულ დეგრადაციას და კუნთების საბოლოო ფიზიოგენის რეცეპტორებიდან აცეტილქოლინის შეკავშირების დათრგუნვას. დაავადების ხშირი ნიშნებია ფტოზი, დიპლოპია, მეტეკვლეებისა და კლაპის გაძნელება და კიდურების სისუსტე. შორს წასულ პროცესში ყველა კუნთი ერთივ, ან მთლიანად სუსტდება. მათ შორის სენსიტივია მონაწილე კუნთები. დაავადების სიმპტომები გ-გუბოკურარინითა და მსგავსი არა-მადეპოლარიზებელი მიორელაქსანტებით განპირობებულ ნერვ-კუნთოვანი დამბლის მსგავსია (იხ. თავი 27). მიასთენიის მქონე პაციენტები ძალზე მგრძობიარენი არიან კურარეს მავარი და ზოგადად, ნერვ-კუნთოვან ვადაცქმამე მოქმედი სხვა საშუალებების, მაგ. ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების, მიმართ.

მიასთენიის მკურნალობაში დიდ როლს ასრულებენ ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორები (მაგრამ არა პირდაპირი მოქმედების ქოლინომიმეტიკურები). თითქმის ყველა პაციენტი ენიშნება აგრეთვე იმუნოსუპრესული საშუალებები, ზოგიერთი მათგანს კი თიმექსომა უკეთდება.

მიასთენიის დიაგნოზის დასმის მიზნით, ზოგჯერ ედროფონიუმის ტესტი გამოიყენება. კუნთების ძალის ბაზისური მონაცემების ჩაწერის შემდეგ აწარმოებენ პრეპარატის 2 მგ-ის ინტრავენურ ინექციას. 45 წამის განმავლობაში საპასუხო რეაქციის განუვითარებლობის შემთხვევაში, დამატებით კიდევ 8 მგ-ის გამოყენება რეკომენდებულია. მიასთენია გრავის არსებობის შემთხვევაში მისალოდნელია კუნთების ძალის 5 წუთიანი გაუმჯობესება.

ედროფონიუმში გამოიყენება აგრეთვე *მიასთენია გრავისის* ხანგრძლივი მოქმედების ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებით მკურნალობის ალტერნატივის შესაფასებლად. ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორების ჭარბად გამოყენების შემთხვევაში, მიორელაქსანტის ნიკოტინური დეპოლარიზაციული ბლოკადის გამო, პაციენტი პარადოქსულად სუსტდება.

მათ შესაძლოა მუსკარინული რეცეპტორების გადაჭარბებული აგზნების სიმპტომებიც გამოვლინდეთ (კოლიკა, ფაღარათი, ჰიპერსალივაცია, ბრონქული სეკრეციის მომატება, მთლიანად ბრადიკარდია). ედროფონიუმის მცირე დოზებით (1-2 მგ ვენამი) გამოყენება არ აუქმობს პაციენტის მდგომარეობას, არამედ პირაქით, შეიძლება სისუსტე გააძლიეროს კიდევ, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებიც ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების ძალად ღებობენ იღებენ. მეორე მხრივ, თუ ედროფონიუმის მიღების შედეგად პაციენტის მდგომარეობა უმჯობესდება, შეიძლება ეფექტური იყოს ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების დოზის გაზრდა. მთავარი მისამართი მისამართების დროს ეხედებით კლინიკურ მდგომარეობას, რომელიც საჭიროებს მძიმე მთავარი მდგომარეობისა (მათივე კრიზისი) და ჭარბი მედიკამენტური მკურნალობის (ქოლინერგული კრიზისი) დიფერენცირებას. მისი მართვა გადაუდებელი დახმარების აღქმე-ტური სისტემებით (მაგ. მექსიკური ენგელაქის აპარატურით) აღჭურვილ სტაციონარში უნდა განხორციელდეს.

ჩვეულებრივ, მთავარი ხანგრძლივი მკურნალობისათვის პირილდოსტიგმინის გამოყენებას მიმართავენ. ალტერნატიული ვარიანტებია ნეოსტიგმინი ან ამბენონიუმი. დოზის ოპტიმალური გიგრაფია კუნთების ძალის ცვლილებების მიხედვით ხორციელდება. ეს ნივთიერებები შედარებით ხანმოკლე მოქმედებით ხასიათდებიან, ამიტომ ხშირ დოზირებას საჭიროებენ (პირილდოსტიგმინი და ამბენონიუმი – ყოველ 6 საათში ერთხელ, ნეოსტიგმინი კი ყოველ 4 საათში ერთხელ; იხ. ცხრილი 7-4). ხელმისაწვდომია მათი დაყოფილებული გამოყოფის პრეპარატები, თუმცა ისინი საჭიროების მიხედვით ძირითადად ღამის საათებში ინიშნება. მკურნალობის პროცესში დოზის ხშირი, ზოგჯერ კი ძალიან სწრაფი შეცვლის საჭიროების გამო მთავარი მდგომარეობის ხანგრძლივი მოქმედების ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები – ორგანოფოსფატები არ გამოიყენებიან.

მკურნალობის პერიოდში გამოვლენილი მუსკარინული ეფექტების საკონტროლოდ ანტიმუსკარინული საშუალებები, მაგ. ატროპინი, ინიშნება. ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების მუსკარინული ეფექტების მიმართ ხშირად გოლურასგობა ეითარდება. ასეთ შემთხვევაში ატროპინის საჭიროება აღარ ღვება.

ხშირად, ქირურგიული ანესთეზიის დანამატად არადეკლარირებულ მთორელაქსანტებს, პანკურთონიუმსა და სხვა უფრო ახალ პრეპარატებს იყენებენ (იხ. თავი 27). ჩვეულებრივ, ქირურ-

გიული ჩარევის შემდეგ სასურველია ამ ფარმაკოლოგიური დამბლის დროულად მოხსნა. ეს აღვიდად ხორციელდება ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით, რისთვისაც ნეოსტიგმინი და ედროფონიუმი არჩევის პრეპარატებს წარმოადგენენ. ეფექტის სწრაფად მიღების მიზნით ისინი ვენაში ან კუნთებში ინექციის სახით გამოიყენებიან.

**ბული**

ქოლინესთერაზას ხანმოკლე ინჰიბიტორი ედროფონიუმი წარსულში სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის მიმართ კი პაროქსიზმული სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის სამკურნალოდ გამოიყენებოდა. ამ ჩვენებით ედროფონიუმის გამოყენება ამჟამად უფრო ახალმა, შედარებით უსაფრთხო საშუალებებმა ჩაანაცვლეს (აღენიშნინი და კალციუმის არხების ბლოკატორები – ვერაპამილი და დილტიამემი).

**ანტიმუსკარინული საშუალებებით ინტოქსიკაცია**

ბავშვებში ატროპინით ინტოქსიკაცია პოტენციურად ლეტალურია (იხ. თავი 8). მოზრდილებში კი შესაძლოა გამოიწვიოს ქვეყის გახანგრძლივებული და მნიშვნელოვანი დარღვევა, აგრეთვე არითმია. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ჭარბი დოზებით მიღებაც (ხშირად, თვითმკვლელობის მცდელობის მიზნით) იწვევს ძლიერ მუსკარინულ ბლოკადას (იხ. თავი 30). მუსკარინული რეცეპტორების ყველა ამ ნივთიერებით განპირობებული ბლოკად კონკურენტულია და მისი დაძლევა შესაძლებელია სერე-ეფექტორული შეერთების ადგილებში ენდოგენური აცეტილქოლინის რაოდენობის გაზრდით. თოიურიულად, ამ ეფექტის მოსახსნელად დასაშვებია ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების გამოყენება. ამ მიზნით ფიზოსტიგმინი ინიშნება, რადგან იგი გაღის ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს და იწვევს მუსკარინული ბლოკადის როგორც ცენტრალური, ისე პერიფერული ნიშნების მოხსნას. თუმცა, როგორც უკვე აღინიშნა, ფიზოსტიგმინმა თავის მხრივ შეიძლება იმოქმედოს ცნს-ზე, ამიტომ ამ პრეპარატით მკურნალობა მხოლოდ იმ პაციენტებშია რეკომენდებული, რომლებსაც სხეულის ტემპერატურის საშიში ზრდა, ან ძალიან სწრაფი სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია აღენიშნება.

**სინტრალური ნერვული სისტემა**

ალკაპამერის დაავადების მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ფორმების სამკურნალოდ ანტიქოლინესთერაზული და სხვა ქოლინომიმეტიკური თვისებების მქონე პრეპარატი – გაკრისი გამოიყენება. გაკრისის ეფექტურობა დაბალია, ხოლო დეიდლზე გოქსიური ზეგავლენა კი მაღალი. უფრო ახალ და მეტად სელექტიურ აცეტილქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების რიცხუს ეკუთვნიან დონეპემილი, გალანგამინი და რიფასტიგმინი, რომლებსაც ალკაპამერის დაავადების მქონე პაციენტების კონსერვაციული დისფუნქციის მკურნალობაში გაკრისის მსგავსი მცირე კლინიკური ეფექტურობა ახასიათებთ. ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის გამო დონეპემილი დღეში ერთხელ ინიშნება. მას, გაკრისისგან განსხვავებით, პეპაგოტოქსიკური ეფექტი არ გააჩნია. ამ ახალი საშუალებებისა და გაკრისის შესადარებელი კვლევები ჯერ-ჯერობით არ ჩატარებულა. ეს საშუალებები 61-ე თავშია განხილული.

ახალი, პირდაპირი მოქმედების ნიკოტინურ აგონისტი ვარენიკლინი თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტის მიზნით გამოიყენება. იგი გარკვეულად სელექტიურია N<sub>α</sub> რეცეპტორის ალფა2-ბლოკატორის მიმართ. ორალურად მიღებისას იგი

**ცხრილი 7-4.**

*ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების თერაპიული გამოყენება და მოქმედების ხანგრძლივობა.*

	გამოყენება	მოქმედების ხანგრძლივობა (მახლოებით)
<b>ალკოპოლები</b>		
ედროფონიუმი	მთავარი ვრავის, გაუქალბა, არითმიები	5-15 წუთი
<b>კარბამატები და მათი მსგავსი ნივთიერებები</b>		
ნეოსტიგმინი	მთავარი ვრავის, გაუქალბა	0.5 – 2 საათი
პირილდოსტიგმინი	მთავარი ვრავის	3 – 6 საათი
<b>ფიზოსტიგმინი</b>	გლაუკომა	0.5 – 2 საათი
<b>ამბენონიუმი</b>	მთავარი ვრავის	4 – 8 საათი
<b>დექემეტორიუმი</b>	გლაუკომა	4 – 6 საათი
<b>ორგანოფოსფატები</b>		
ექსოლიფატი	გლაუკომა	100 საათი

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

**გოქსიკურობა**

ქოლინორეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებების გოქსიკური პოტენციური აბსორბციის, ცნს-ში შეღწევისა და მეტაბოლიზმის ხარისხის მსხველათი მერყეობს.

**პირდაპირი მოქმედების მუსკარინული აბონისტები**

ქოლინის ეთერებისა და ბუნებრივი პილოკარპინის გაღაჭარბებული ღებებით მიღებისას ვლინდება მუსკარინული სიჭარბის ნიშნები: გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი, ხშირი შარდა, ჰიპერსალაივაცია, ოფლიანობა, კანის სისხლძარღვების გაფართოება და ბრონქების შევიწროება. აგროპინი და მისი ნაწარმები იწვევენ ყველა ამ ეფექტის კონკრეტულ დათრგუნებას. ზოგიერთი სოკო, განსაკუთრებით *Inocybe*-ს სახეობები, მუსკარინულ ალკალოიდებს შეიცავს. ამ სოკოს მიღება 15-20 წუთში იწვევს მუსკარინული სიჭარბისათვის დამახასიათებელ ტიპურ ნიშნებს. მკურნალობისათვის აგროპინია მოწოდებული, დოზით 1-2 მგ პარენტერულად. (მუსკარინის პირვალი წყარო, სოკო *Amanita muscaria*, ალკალოიდის ძალიან დაბალ კონცენტრაციას შეიცავს.)

**პირდაპირი მოქმედების ნიკოტინური აბონისტები**

ამ ტიპის მოწამელის ერთადერთი გამომწვევი თვისობა ნიკოტინია. ალკალოიდით მწვევე ინტოქსიკაცია კარგადაა შესწავლილი, იუქცა თამბაქოს ქრონიკულ მოსმარებასთან დაკავშირებულ ეფექტებზე გაცხადებით ნაკლებ მნიშვნელოვანია. თამბაქოს პროდუქტების გარდა ნიკოტინი ინსექციციდალაც გამოიყენება.

**მწვევე გოქსიკურობა**

ნიკოტინის ფაგალური ღება დაახლოებით 40 მგ-ია, ანუ გაწმენილი სიხის 1 წუთით. ნიკოტინის ამ რაოდენობას შეიცავს ორი ჩვეულებრივი სიგარეტი. საბედნიეროდ, სიგარეტში არსებული ნიკოტინის უმეტესი ნაწილი წვის შედეგად ნადგურდება, ან იკარგება „ვერდზე ვასულ“ კვამლში. ბავშვებში ნიკოტინის შემცველი ინსექციციდების ან თამბაქოს ორალური მიღება იწვევს ღებინებას, რაც ზღუდავს ალკალოიდის შეწოვას.

ნიკოტინის მაღალი ღებების გოქსიკური ეფექტები ფაქტურად უკვე აღწერილი ეფექტების მარტივ გაგრძელებას წარმოადგენენ. მათგან ყველაზე საშიშია (1) ცენტრალური მასტიმულირებელი მოქმედება, რომელიც იწვევს კრუნხვებს, პროგრესირების შემთხვევაში კი კომას, ან სუნთქვის ვანერებას; (2) ხონხის კუნთების საბოლოო ფორფიტის დეპოლარიზება, რასაც შეიძლება მოჰყვეს მადეპოლარიზებული ბლოკადა და სუნთქვის დამბლა; და (3) ჰიპერტენზია და გულის არითმიები.

ნიკოტინით მწვევე მოწამელის მკურნალობა მეტწილად სიმპტომურია. პირასიმპათიკური ვანგლიების სტამულირებით განპირობებული მუსკარინული სიჭარბის კონტროლისათვის აგროპინი გამოიყენება. ცენტრალური მასტიმულირებელი ეფექტის საწინააღმდეგოდ კრუნხვის საწინააღმდეგო საშუალებების, მაგ., დიაზეპამის, პარენტერული ფორმა გამოიყენება. სერუკუნიტოვანი ბლოკადა ფარმაკოლოგიურ მკურნალობაზე არ რეაგირებს, ამიტომ შეიძლება საჭირო ვახლეს მართვითი სუნთქვა. საბედნიეროდ, ნიკოტინი შედარებით სწრაფად მეტაბოლიზდება და გამოიყოფა. ინტოქსიკაციიდან 4 საათის შემდეგ

სრულ გამოჯანმრთელებას აქვს ალვილი, იმ გამონაკლისის გარდა, როდესაც ვითარდება ჰიპოქსია და თავის გენის დამიანება.

**ნიკოტინური ქრონიკული ინტოქსიკაცია**

თამბაქოს მოსმარების შეფასება მწვევლების ჯანმრთელობაზე და ზოგადად სამოგალოებისათვის მისი სოციო-ეკონომიკური ღირებულება ჯერ კდე არ არის ბოლომდე გარკვეული. იუქცა, 1979 წლის ზოგადი ქირურგების ასგარიშმა ჯანმრთელობის ხელშეწყობის და დაავადებათა პრევენციის თაობაზე დაადგინა, რომ „ აშშ-ში დაავადებების და ნაადრევი სიკვდილიანობის ყველაზე დიდ და ერთადერთ პრევენციურებად მიზეზად თამბაქოს მოსმარება მოიაზრება“. ეს დებულება მრავალი შემდგომი კვლევის იქნა დადასტურებული. სამწუხაროდ, თამბაქოს ქრონიკულ მოსმარებასთან დაკავშირებული ყველაზე მნიშვნელოვანი დაავადებები გვიან ვლინდება, რაც ამცირებს თამბაქოს მოსმარების შეწყვეტის შესახებ ჯანსაღი გადაწყვეტილების მიღების მოტივაციას.

თამბაქოზე დამოკიდებულების განვითარება პირდაპირ კავშირშია ნიკოტინის შემცველობასთან. თამბაქოს ქრონიკულ მოსმარებასთან დაკავშირებული დადასტურებული არასასურველი ეფექტების განვითარებაში თვისობა ნიკოტინის როლი ბოლომდე ცნობილი არ არის. საგარაულოა, რომ ნიკოტინი ზრდის მოწვევასთან ასოცირებული სისხლძარღვოვანი დაავადებებისა და კორონარული უეცარი სიკვდილიანობის რისკს. საგარაულოდ, პეპტიური წყლულის მქონე მწვევლებში ნიკოტინი ზრდის დაავადების რეცედივის სისშირეს.

**ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები**

პირდაპირი მოქმედების საშუალებების მსგავსად, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების მწვევე გოქსიკური ეფექტებიც მათი ფარმაკოლოგიური მოქმედების უშუალო გაგრძელებაა. ამცარი ინტოქსიკაციის ძირითადი წყაროს აგროპინისა და სახლის პირობებში გამოყენებული პესტციციდები წარმოადგენს. აშშ-ში, სხვადასხვა პესტციციდები იუ ვეტერინარული ანტიკემპინიური საშუალებები დაახლოებით 100 ორგანოფოსფატურ და 20 კარბამატულ ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებს შეიცავენ.

ამ საშუალებების დიდი რაოდენობით გამოყენების შედეგად ვითარდება მწვევე ინტოქსიკაცია, რომელიც დროულად უნდა იქნას ამოცნობილი და ნამკურნალევი. საწყის წამყვანი ნიშნები მუსკარინული სიჭარბისათვის დამახასიათებელი სიმპტომებია: მითხი (გუგების შევიწროება), სალივაცია, ოფლიანობა, ბრონქების შევიწროება, ღებინება და ფაღარათი. პროცესში ცენტრალური ნერული სისტემა სწრაფადვე ერთვება, რასაც იან ახლავს აგრეთვე ნიკოტინის პერიფერული ეფექტებიც. განსაკუთრებით ნერუ-კუნთოვანი მადეპოლარიზებული ბლოკადა. მკურნალობის მიზნებია: (1) სასიცოცხლო ფუნქციების - კერძოდ, სუნთქვის ფუნქციის შენარჩუნება; (2) ლეკონგამინაცია შემდგომი აბსორბციის თავიდან ახაცილებლად - საჭიროა განსაკმდის მილიანად მოცილება, აგრეთვე მკვერონი ან აეროზოლიან შეხების შემთხვევებში კანის ვაწმენდა; და (3) მუსკარინული სიჭარბის კონტროლი პარენტერული აგროპინის მაღალი ღებებით (გამოყენების შესაბამისი სისშირით). ხშირად, პრალიდოქსიმის გამოყენებასაც მიმართავენ, რაც მეზ თავშია განხილული.

ორგანოფოსფატურ ზოგიერთი ნაერთთან ქრონიკული შეხება (მათ შორის ზოგიერთი ორგანოფოსფატური ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორი) იწვევს აქსონების დემიელინიზაციასთან დაკავშირებულ ნეროპათიას. ლურთკანგული ზეყების დანაშატი გრიორთოკრემილოფოსფატი ნაერთთან ამ ჯგუფის პროტოტიპულ ნივთიერებას წარმოადგენს. ეს ეფექტი არ არის გამოწვეული ქოლინესთერაზას დათრგუნვით.

პრეპარატები

პირლამირი მოქმედების ქოლინომიმეტიკები

აცეტილქოლინი (მიოქოლი-E)  
ოფთალმოლოგიური: 1% ხსნარი თეალის წვეთ-ები

ბეთანქოლი (ვენერიკი, ურექოლინი)  
ორალური: 5, 10, 25, 50 მგ ტაბლეტები  
პარენტერული: 5 მგ/მლ ხსნარი კანქვეშა ინექციისათვის

კარბაქოლი  
ოფთალმოლოგიური: (ადგილობრივი, იზოპოლ კარბაქოლი, კარბოპიკი): 0.75, 1.5, 2.25, 3% ხსნარი  
ოფთალმოლოგიური: (ინტრაოკულარული, მისტატი, კარბასტატი): 0.01% ხსნარი

ცევიმელინი (ეფოქსაკი)  
ორალური: 30 მგ კაფსულები  
პილოკარპინი (ვენერიკი, იზოპოლ კარპინი)  
ოფთალმოლოგიური: (ადგილობრივი) 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10% ხსნარები, 4% გელი

ოფთალმოლოგიური: დაყოვნებული გამოყოფის (ოკუსერტ პილო - 20, ოკუსერტ პილო - 40): გამოყოფს, შესაბამისად, 20 და 40 მკგ პილოკარპინს საათში, 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, თეალის 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, თეალის წვეთები

ელროფონიუმი (ვენერიკი, ტენსილონი)  
პარენტერული: 10 მგ/მლ ხსნარი კუნთში და ვენაში საინექციოდ  
გალანგამინი (რემინილი)

ორალური: 4, 8, 12 მგ ტაბლეტები; 4 მგ/მლ ხსნარი

ნეოსტიგმინი (ვენერიკი, პროსტიგმინი)  
ორალური: 15 მგ ტაბლეტები

პარენტერული: 0.2, 0.5, 1, 2.5 მგ/მლ ხსნარი  
ფიზოსტიგმინი, ეზერინი (ვენერიკი)  
ოფთალმოლოგიური: 0.25% მალამო; 0.25, 0.5% ხსნარი

პარენტერული: 1 მგ/მლ ხსნარი კუნთში და ვენაში საინექციოდ

პირიდოსტიგმინი (მესტინონი, რევონოლი)  
ორალური: 30, 60 მგ ტაბლეტები; 180 მგ დაყოვნებული გამოყოფის ტაბლეტები; 12 მგ/მლ სიროფი

პარენტერული: 5 მგ/მლ ხსნარი კუნთში და ვენაში 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 M<sub>2</sub> 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, ქოლინორეცეპტორების 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 *წმ* კლინიკური ექსპერიმენტებზე დაყრდნობით (იხ. თავები 6 და 7) მუსკარინის მიმართ მგრძობიარე ქოლინორეცეპტორის ხუთი ქვეტიპი იდენტიფიცირებულია, რომელთა განსხვავების მიზნით სტანდარტული ტერმინოლოგია გამოიყენება ( $M_1$  და  $M_2$ -მდე). სელექტიური აგონისტებსა და ანტაგონისტებზე დაფუძნებული მტკიცებულებების თანახმად, ეს ქვეტიპები ფუნქციურად ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან.

როგორც ეს განხილული იყო თავში 6,  $M_1$  რეცეპტორები ლოკალიზებულია ცნს-ის ნეირონებზე, სიმპათიკური პოსტგანგლიური უჯრედების სხეულებსა და მრავალ პრეინაფსურ უბანზე.  $M_2$  რეცეპტორები – მიოკარდში, გლუვ კუნთოვან ორგანოებსა და ზოგიერთ ნეირონულ უბანზე.  $M_3$  რეცეპტორები კი ხშირად გვხვდება ეფექტორული უჯრედების შემზრანებზე, განსაკუთრებით ჯირკვლოვან და გლუვ კუნთოვან უჯრედებზე.

## ქიმიური აგებულება და ფარმაკოკინეტიკა

### წყარო და ქიმიური აგებულება

აგროპინი და მისი ბუნებრივი ნაწარმები გროპის მქაყას მესამეული ამინის შემცველი ალკალიდური ეთერებია (სურათი 8-1). აგროპინის (ჰიოსციამინი) შეიცავენ მცენარეები, *Atropa belladonna* – შშაგა, და *Datura stramonium*, ასევე ცნობილი, როგორც ლემა, *Hyoscyamus niger* (შაგი ლენოფა) შეიცავს სკოპოლამინს (ჰიოსცინი),  $(-)$  სტრეკოლინიუმის სახით. ბუნებრივი აგროპინი  $(-)$ -ჰიოსციამინია, მაგრამ ნაერთი აღვილად რაცემიზდება, ამიტომ კომერციულ მასალაში (პრეპარატში) იგი რაცემური ნარევის სახითაა ( $d,l$ -ჰიოსციამინი). ორივე ალკალიდის  $(-)$  იზომერები,  $d(+)$  იზომერებთან შედარებით, სულ მცირე 100-ჯერ უფრო ძლიერია.

მრავალ ნახეერადსინიუმურ და სინიუმურ მოლეკულას ახასიათებს ანტიმუსკარინული ეფექტები.

ამ ჯგუფების წარმომადგენელი მესამეული ამინები (სურათი 8-2) ხშირად გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, თვალსა თუ ან ცნს-ზე ზეგავლენის გამო. მრავალ ანტიჰისტამინურ (იხ. თავი 16) და ანტიფსიქოტურ (იხ. თავი 29) და ლეპრესის სამკურნალო საშუალებას (იხ. თავი 30) მსგავსი სტრუქტურა გააჩნია და, შესაბამისად, საკმაოდ მნიშვნელოვანი ანტიმუსკარინული მოქმედება ახასიათებს.

ანტიმუსკარინული საშუალებები – მეთოქეულ ამინები (სურათი 8-2) შექმნილი არიან პერიფერული მოქმედებისათვის და ცნს-ზე ზეგავლენა მათ ნაკლებად ახასიათებს.

### აბსორბცია

ბუნებრივი ალკალიდები, აგრეთვე მესამეული სტრუქტურის მქონე უმრავლესი ანტიმუსკარინული საშუალებები ნაწლაყუ ბიდან და კონიუქცივას შემზრანიდან კარგად შეიწოვება. შესაბამისი ფარმაკეკული ფორმით გამოყენებისას შესაძლებელია შეწოვა მოხდეს კანიდანაც (გრანსდერმული გზა). მათგან განსხვავებით, ორალურად მიღებული მეთოქეული შენების მქონე ანტიმუსკარინული საშუალებების მხოლოდ 10-30% შეიწოვება. რაც დამუხტული მოლეკულების ცხიმში ხსნადობის დაბალი ხარისხით არის განპირობებული.

### განაწილება

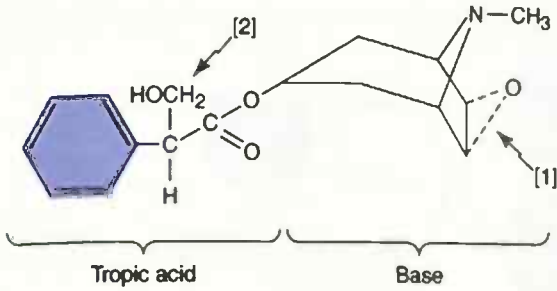
აგროპინი და სხვა მესამეული ამინები ორგანიზმში კარგად ნაწილდებიან. მიღებიდან 30 წთ – 1 საათამდე პერიოდში ცნს-ში მათი საკმაოდ მნიშვნელოვანი დონე ვითარდება, ამიტომ აგროპინის პერიფერული ეფექტებისათვის გამოყენების დროს მისი ახაგანი დოზა საკმაოდ შეზღუდულია. სკოპოლამინი ცნს-ში სწრაყად და მილიანად ნაწილდება, ამიტომ, ანტი-

## ანტიმუსკარინული საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

$M$ -ქოლინობლოკატორები იწვევენ პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის ავზნებით განპირობებული ეფექტების ბლოკირებას, ამიტომ მათ ხშირად პარასიმპათოლიმურ საშუალებებსაც უწოდებენ. აღსანიშნავია, რომ ისინი არ იწვევენ პარასიმპათიკური ნერვების „ლიზისს“, აგრეთვე მათი ზოგიერთი ეფექტი მხოლოდ პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის დათრგუნვით ვერ აიხსნება, ამიტომ უმჯობესია მათ მიმართ გამოიყენებულ 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 ალკალიდია ცნობილი, სინთეზირებულია აგრეთვე ასობით ანტიმუსკარინული ნაერთი.





სურათი 8-1.

აგროპინის (აკლია ქანგბადი [1] პოზიციაში) ან სკოპოლამინის (ქანგბადი ალგლზე) 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 ხელდებიან, 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 მეტაბოლიზმი პარასიმპათიკურ ფუნქციაზე ყველა ორგანოში სწრაფად მცირდება, გარდა თვალისა, სადაც მისი მოქმედება ფერად გარსსა და წამწამოვან კუნთზე 72 საათი (ან უფრო მეტი) გრძელდება.

**ფარმაკოდინამიკა**

**მოქმედების მექანიზმი**

აგროპინი იწვევს მუსკარინულ რეცეპტორებზე ქოლინომიმეტიკური მოქმედების შექცევად (დაძლევად) შეწყვეტას (იხ. თავი 2), რაც ვულისხმობს აგროპინის მცირე დოზით განპირობებული ბლოკადის მოხსნის შესაძლებლობას აცეტილქოლინის მაღალი კონცენტრაციით, ან მუსკარინული აგონისტის ექვივალენტური დოზით. მუტაციური ექსპერიმენტების თანახმად, რეცეპტორში არსებული ასპარტატი აცეტილქოლინის ამოტვის აგომთან დამახასიათებელ კავშირებს წარმოქმნის; ეს ამინომჟავა საჭიროა აგრეთვე ანტიმუსკარინული საშუალებების შესაკავშირებლად. აგროპინისა და მუსკარინული ქოლინორეცეპტორის კომპლექსი ხელს უშლის ისეთი პროცესების განვითარებას, როგორცაა მუსკარინული აგონისტებით განპირობებული ინოზიტოლ ტრიფოსფატის (IP<sub>3</sub>) განთავსეულება და აღნიშნულ ციკლაზის ინჰიბირება (იხ. თავი 7).

ანტიმუსკარინული საშუალებების ეფექტურობა ცვალებადობს ქსოვილების ტიპისა და აგონისტის წყაროს მიხედვით. აგროპინის მიმართ ყველაზე მგრძობიარე ქსოვილებია სანერწყვე, ბრონქული და სათუფე ჯირკვლები, ხოლო კუჭის პერიეტული უჯრედებიდან მარილმჟავას სეკრეცია ყველაზე ნაკ-

ლები მგრძობიარეობით ხასიათდება. ქსოვილთა უმრავლესობაში, ანტიმუსკარინული საშუალებები ვაცილებით უფრო ეფექტურად თრგუნავენ ეგზოგენურად შეყვანილი ქოლინორეცეპტორების აგონისტების მოქმედებას. ვიდრე, ენდოგენურად გამოყოფილი აცეტილქოლინის მეტაბოლიზმს.

მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების მიმართ აგროპინის მაღალი სელექტიურობა ახასიათებს. იგი ვაცილებით ნაკლებად მოქმედებს ნიკოტინურ ქოლინორეცეპტორებზე, ხოლო მისი მეტაბოლიზმი არამუსკარინულ რეცეპტორებზე კი კლინიკურად თითქმის არ ვლინდება.

აგროპინი ერთნაირად მოქმედებს მუსკარინული რეცეპტორების ყველა ქვეტიპზე (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, და M<sub>3</sub>). რაც მას განასხვავებს სხვა ანტიმუსკარინული საშუალებებისგან. ვინაიდან ისინი ზომიერი სელექტიურობით გამოირჩევიან მუსკარინული რეცეპტორების რომელიმე ქვეტიპის მიმართ (ცხრილი 8-1). სინთეზური ანტიმუსკარინული საშუალებების უმრავლესობა, აგროპინთან შედარებით, ვაცილებით ნაკლებ სელექტიურობას ავლენენ არამუსკარინულ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების თვალსაზრისით. მაგ., ზოგიერთ მეოთხეული შენების ანტიმუსკარინულ საშუალებას მნიშვნელოვანი განვლილი ოკატორული თვისება ახასიათებს, ხოლო სხვები კი უფრო ძლიერ თრგუნავენ პიტსამინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორებს. ანტიმუსკარინული და დეპრესიის სამკურნალო საშუალებების ანტიმუსკარინული ეფექტები უკვე იქნა აღნიშნული. მათი სელექტიურობა მუსკარინული ქოლინორეცეპტორის ქვეტიპების მიმართ დადგენილი არ არის.

**ეფექტები ორბანოთა სისტემაზე**

**ცენტრალური ნერვული სისტემა**

თერაპიულ დოზაში აგროპინის ცნს-ზე მასგამულირებელი ეფექტი მინიმალურად არის გამოხატული, განსაკუთრებით მოვრძო ტვინის პარასიმპათიკურ ცენტრებზე, და უფრო ნელი, ხანგრძლივი სედაციური ეფექტი თავის ტვინზე. სკოპოლამინს უფრო გამოხატული აქვს ცენტრალური ეფექტები, რაც რეკომენდებული დოზით გამოიყენებისას ძლიანობით. მგრძობიარე აღმზანებში კი ამნეზიით, ვლინდება. სკოპოლამინისა და, შედარებით ნაკლებად აგროპინის ტოქსიკური დოზები იწვევენ აგზნებას, შფოთვას, პალეუსინაციებსა და კომას.

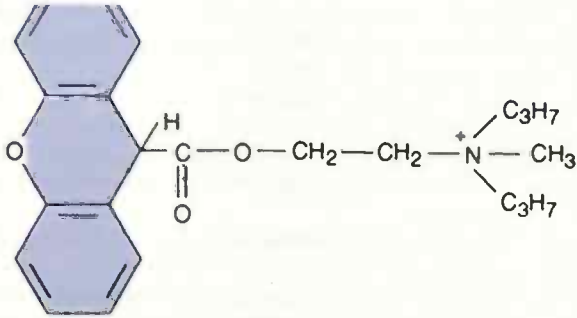
ცენტრალური მოქმედების ანტიმუსკარინული საშუალებები ამცირებენ პარკინსონის დაავადებისათვის დამახასიათებელი ტრემორის ინტენსივობას. სწორედ აგროპინი (შმაგას ექსტრაქტის სახით) იყო ერთ-ერთი პირველი პრეპარატი, რომელიც ამ დაავადების სამკურნალოდ იქნა გამოყენებული. როგორც განხილულია თავში 28, პარკინსონის დაავადებისათვის დამახასიათებელი ტრემორის და კუნთების რიგიდობის მიზეზად ბაზალურ განვლიურ-სტრიატულ სისტემაში დოფამინერული აქტივობის დეფიციტით განპირობებული ქოლინერგული აქტივობის შედარებითი სიჭარბე გვევლინება. ანტიმუსკარინული საშუალებისა და დოფამინის პრეკურსორის (ლევოდოპა) კომბინირებული გამოყენება ზოგჯერ უფრო ეფექტურია, ვიდრე რომელიმე მათგანით ჩატარებული მონოთერაპია.

ექსტრემული დარღვევების, განსაკუთრებით ზღვის დაავადების მექანიზმი მუსკარინულ ქოლინერგულ ვადაცემასთან არის დაკავშირებული. ამ დარღვევების პრევენციისა თუ გამოსწორებისათვის სმირად ეფექტურია სკოპოლამინი.

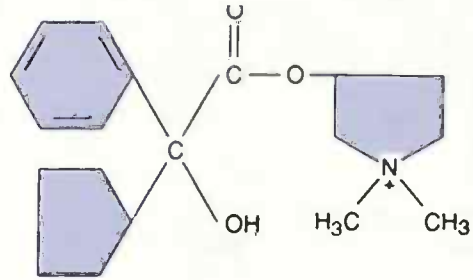
**თვალში**

გუგის შემავიწროებელი, ანუ თვალის ფერადი გარსის ირგვლივი 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, ვაძლიერებული პერისტალტიკა) :

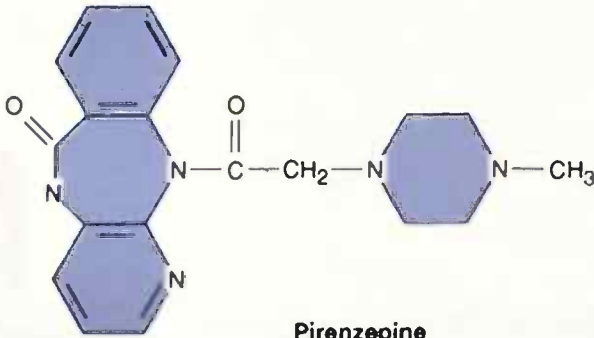


**Propantheline**

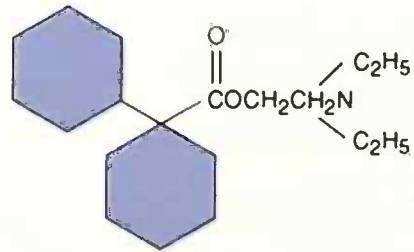


**Glycopyrrolate**

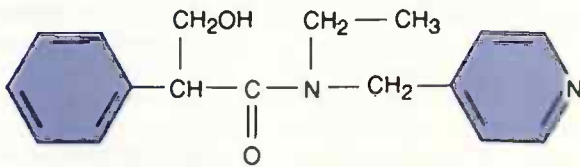
პერიფერული მოქმედების მესამეული ამინები:



**Pirenzepine**  
(peptic disease)



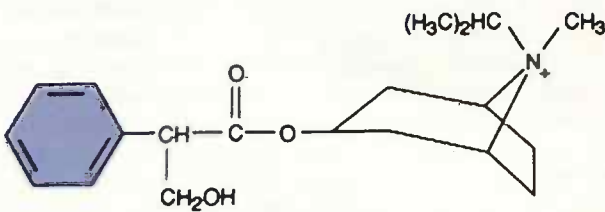
**Dicyclimine**  
(peptic disease, hypermotility)



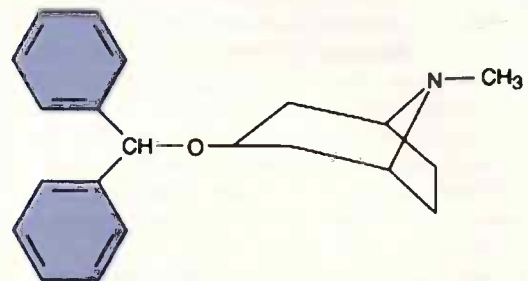
**Tropicamide**  
(mydriatic, cycloplegic)

ასთმის სამკურნალო მეოთხეული ამინი

პარკინსონის დაავადების სამკურნალო მესამეული ამინი:



**Ipratropium**



**Benztropine**

სურათი 8-2.

ზოგიერთი ნახევრად სინთეზური და სინთეზური ანტიმუსკარინული მედიკამენტის სტრუქტურა.

ცხრილი 8-1.

მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების ქვეტიპები და მათი ანტაგონისტები:

თვისებები	ქვეტიპი		
	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
პირითადი ლოკალიზაცია	ნერვები	გული, ნერვები, გლუვი კუნთი	ჯირკვლები, გლუვი კუნთი, ენდოთელიუმი
დომინანტური ეფექტორული სისტემა	↑IP <sub>3</sub> , ↑DAG	↓cAMP, ↑K <sup>+</sup> არხის ნაკადი	↑IP <sub>3</sub> , ↑DAG
ანტაგონისტები	პირენზეპინი, <sup>1</sup> გელანბეპინი, <sup>2</sup> ლიცალკომინი, <sup>2</sup> ტრაიპექსიფენიდილი <sup>3</sup>	გალამბი, <sup>1</sup> მეთილტრამინი, AF-DX 116 <sup>4</sup>	4-DAMP, <sup>1</sup> ლარიფენაცინი, სოლიფენაცინი, თქსიბუტისინი, გოლგეროლსინი
დისოციაციის მიახლოებითი მუდმივა <sup>5</sup>			
აგროპინი	1	1	1
პირენზეპინი	25	300	500
AF-DX 116	2000	65	4000
ლარიფენაცინი	70	55	8

<sup>1</sup>კლინიკურად გამოიყენება, როგორც მთრელაქსანტი.

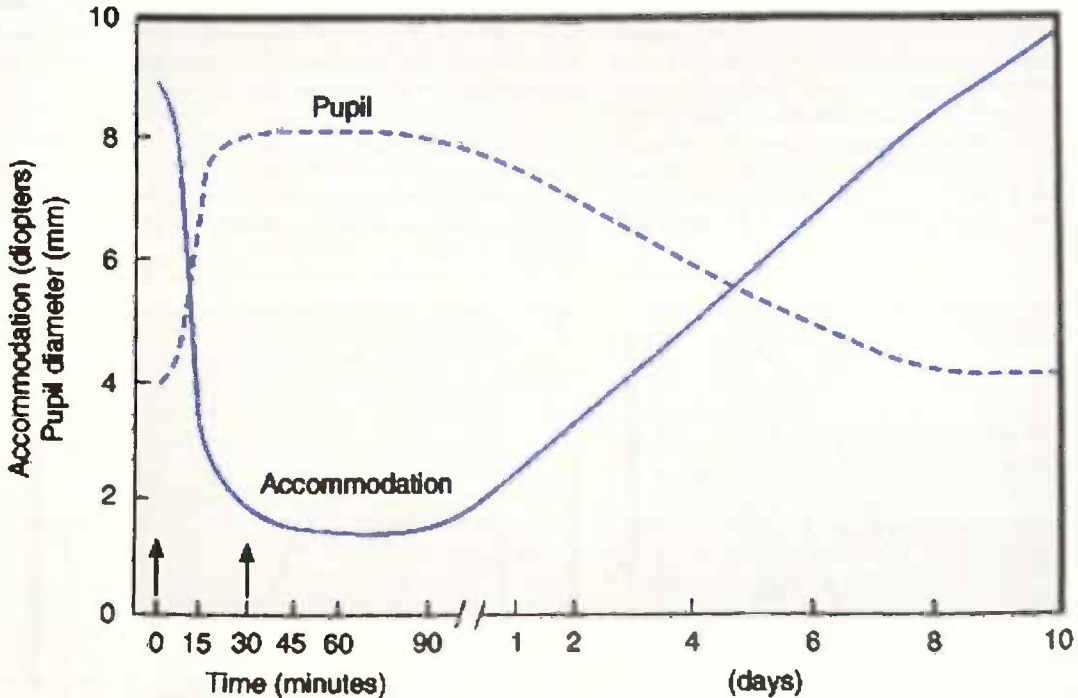
<sup>2</sup>კლინიკურად გამოიყენება ნაწლავებზე ანთისპაზმური მოქმედებისათვის.

<sup>3</sup>კლინიკურად გამოიყენება პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდ.

<sup>4</sup>ნაერთი გამოიყენება მხოლოდ კვლევებში.

<sup>5</sup>აგროპინთან შედარებით. დაბალი ციფრები უფრო მეტ აფინურობაზე მიუთითებენ.

AF-DX 116 - 11-(2-[(დიეთილამინო)მეთილ]-1-პიპერიდინილ)პროპილ-5,11-დიჰიდრო-6H-პირიდო-[2,3-b](1,4)ბენზოლაპეინი-6-ერის; DAG - დიაცილგლიცეროლი; IP<sub>3</sub> - ინოზიტოლ ტრიფოსფატი; 4-DAMP - 4-დიფენილპიპეროქსი-N-მეთილპიპერიდინი.



სურათი 8-3.

ნორმალურ თვალში სტაბილიზაციის ადვილობრივი წვეთების ზეგავლენა გუგის დიამეტრზე (მმ) და აკომოდაციაზე (დიოპტრები). 0.5%-იანი ხსნარის ერთი წვეთი ჩაწვეთებულ იქნა დროის ნულთან წერტილში, მეორე წვეთი კი - 30-ე წუთზე (ასრები). გამოთვლილია 42 შემთხვევის საშუალო შედეგები. აღსანიშნავია მდგომარეობის ძალიან ნელი აღდგენა.

მათი გააქტივების ალგობრივ დათრგუნვას, რის შედეგადაც ალგობრივი 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 ჰპოვა როგორც მიდრიამზა. ასევე ციკლოპლეგია. თუმცა, შესაძლოა ეს ეფექტები პოტენციურად მაინც იყოს. კერძოდ, თვალის წინა საკნის ეიწრო კუთხის მქონე პაციენტებში იზრდება მწვევე გლაუკომის განვითარების რისკი.

ანტიმუსკარინული საშუალებების თვალის მხრივ მესამე ეფექტია საცრემლე ჯირკვლის სეკრეციის დაქვეითება. ანტიმუსკარინული საშუალებების მაღალი დოზით მიღებისას პაციენტები ზოგჯერ უჩივიან თვალის სიმშრალეს, ან „სილის“ შეგრძობას თვალში.

**გულ-სისხლძარღვთა სისტემა**

მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკადის მიმართ ძალზე მგრძობიარეა სინოატორული კვანძი. ისევე როგორც ან სპონტანურად მომუშავე გულზე აგროპინის საშუალო და მაღალი თერაპიული დოზების ზეგავლენა იწვევს ტაქიკარდიას, ციომილი ნერვით განპირობებული შემაკავებელი ზეგავლენის დათრგუნვის ხარჯზე. თუმცა, პრეპარატის დაბალი დოზები, ვაგუსის პერიფერული ბლოკადის გამოვლენადაც, სშირად იწვევს საწყის ბრადიკარდიას (სურათი 8-4). გულის რითმის ეს შენელება შესაძლოა გამოწვეულ იყოს ციომილი ნერვის მოსტანგლიურ ბოტკოვებზე პრესინაფსური M<sub>1</sub> რეცეპტორების (აუტორეცეპტორები, იხ. თავი 6) ბლოკადით, რაც ჩვეულებრივ აქვეითებს აცეტილქოლინის გამოყოფას სინუსურ კვანძში და სხვა ქსოვილებში. აგროპინი იგივე მექანიზმით მოქმედებს აგროპინ-

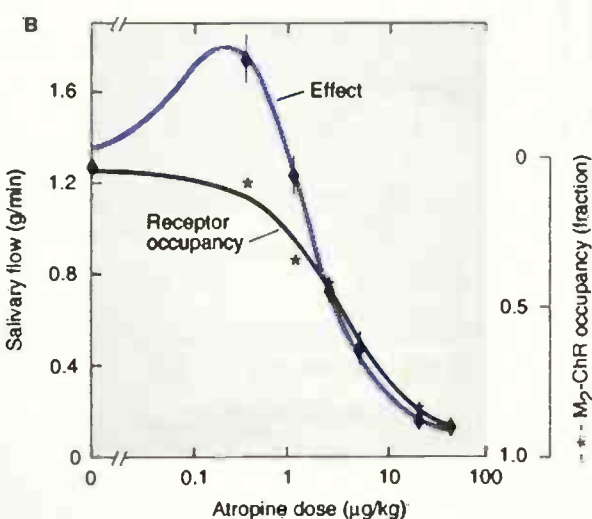
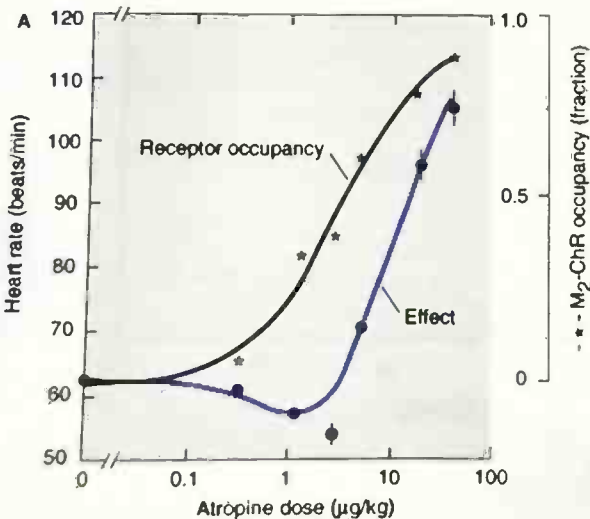
ტრიკულურ კვანძზეც: თრგუნავს რა აგროპინტრიკულურ კვანძში არსებულ მუსკარინულ რეცეპტორებს. ციომილი ნერვის მაღალი გონისის პირობებში აგროპინი მნიშვნელოვნად ამცირებს PR ინტერვალს ელექტროკარდიოგრამაზე. ანალოგიურად სორციელდება მუსკარინული ეფექტების დათრგუნვა წინაგულების კუნთზეც. თუმცა, გარდა წინაგულების ციომისისა და თრიომისისა, 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 პარკუჭთაშიდა გამტარებლობის ბლოკადას, რაც მათი ალგობრივი საანესთეზიო მოქმედებით აიხსნება.

სისხლძარღვთა უმრავლესობა პირდაპირ არ ისევე რღვება პარასიმპათიკური სისტემიდან. თუმცა, პარასიმპათიკური ნერვის სტიმულაცია აუარითოვებს კორონარულ არტერიებს, ხოლო სიმპათიკური ქოლისერგული ნერვები კი აუარითოვებენ ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვივან კალაპოტს (იხ. თავი 6). აგროპინის შეუძლია ამ ვაზოდილაგაციური ეფექტების დათრგუნვა. უფრო მეტიც, თითქმის ყველა სისხლძარღვი შეიცავს ენდოთელურ მუსკარინულ, ვაზოდილაგაციის გამოიწვევე რეცეპტორებს (იხ. თავი 7, რომლებიც ალგობრივ დათრგუნვებთან ანტიმუსკარინული საშუალებებით. ანტიმუსკარინული საშუალებების გოქსიკური დოზები (ზოგიერთ ადამიანში ნორმალური დოზებიც) იწვევენ კანის სისხლძარღვების დილაგაციას, განსაკუთრებით ხეულის ზედა ნაწილში. ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია.

ნორმალური პეპლოდინამიის მქონე პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე აგროპინის ჯამური ეფექტები მნიშვნელოვანი არ არის: შესაძლოა განვითარდეს ტაქიკარდია, არტერიული წნევა კი უმნიშვნელოდ იცვლება. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ აგროპინი იწვევს პირდაპირი მოქმედების მუსკარინული აგონისტებით განპირობებული კარდიოვასკულური ეფექტების პრევენციას.

**სასუნთქი სისტემა**

ციომილი ნერვი აინერვირებს სასუნთქი გზების როგორც გულე კუნთებს, ასევე სეკრეტორული ჯირკვლებს, რომლებიც მესაგაციისად მუსკარინულ რეცეპტორებს შეიცავენ. აგროპინი



სურათი 8-4.

ადამიანებში აგროპინის მზარდი დოზების ზეგავლენა გულისცემის სისშირესა (A) და ნერწყვის ღებზე (B), მუსკარინული რეცეპტორების ვაჯერებასთან მიმართებაში. აგროპინის დაბალი დოზის პარასიმპათიკური ეფექტები განპირობებულია აცეტილქოლინის განთავისუფლების დათრგუნველი პრესინაფსური მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკადით



ჯანმრთელ ადამიანებშიც კი იწვევს ბრონქოდილატაციასა და სეკრეციის შეშუპებას. ეს ეფექტი უფრო ძლიერდება სასუნთქი სისტემის დაავადებების დროს, თუმცა ასთმის სამკურნალოდ ანტიმუსკარინული საშუალებები. ბეგა-ადრენორეცეპტორების აგონისტებთან შედარებით. უფრო ნაკლებად გამოიყენებიან (იხ. თავი 20). ფილგეების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) დროს არასელექტიური ანტიმუსკარინული საშუალებების დანიშვნა რამდენადმე შეზღუდულია, რადგან პარასიმპათიკური პოსტგანგლიური სეინონების აუტორეგულაციაში წართული M<sub>2</sub> რეცეპტორების (რომელთა აგონება იწვევს აცეტილქოლისინის განთავისუფლების ინჰიბირებას) ბლოკადამ შესაძლოა გამოიწვიოს სასუნთქი გზების ვლუვი კუნთების M<sub>3</sub> რეცეპტორების დათრგუნვით განპირობებული ბრონქოდილატაციის საპირისპირო ეფექტი. მიუხედავად ამისა, ასთმისა და ფილგეების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) ზოგიერთი შემთხვევის სამკურნალოდ ანტიმუსკარინული საშუალებები რეკომენდებული.

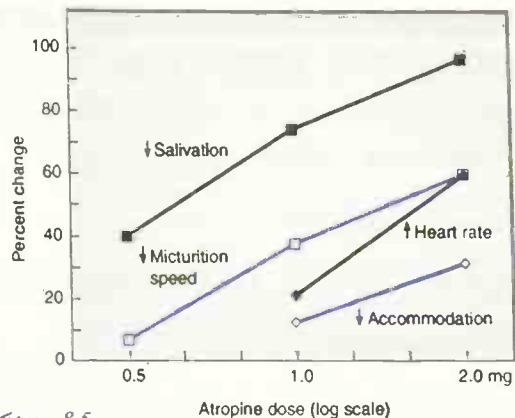
ზოგადი ანესიოზის დროს, ინჰალაციური ხანარკოზი საშუალების გამოყენებამდე, ხშირად მიმართავენ ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენებას, ტრაქეაში სეკრეციის დაგროვებისა და ლარინგოსპაზმის რისკის შექცევის მიზნით.

**კუჭ-ნაწლავის გრაქტი**

მუსკარინული ქოლინორეცეპტორების დათრგუნვა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნაწლავის პერისტალტიკისა და სეკრეტორულ ფუნქციაზე. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ორგანიზმში ამ სისტემის აქტივობას სრული მუსკარინული ბლოკადა კი ვერ აქრობს მთლიანად, რადგან კუჭ-ნაწლავის ფუნქციის მთავარი პარასიმპათიკური ნერვული სისტემისთან ერთად მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია აგრეთვე ადვილობრივ პორმონებსა და ესტერული ნერვული სისტემის არაქოლინერგულ ნერვონებს (იხ. თავები 6 და 63). სხვა ქსოვილების მსგავსად, პარასიმპათიკურ (ვაგუსის) აქტივობასთან შედარებით, ანტიმუსკარინული საშუალებები აქც უფრო ეფექტურად თრგუნავენ ვაგუსური მუსკარინული აგონისტების მოქმედებას, რაც აუტორეგულაციის აგონისტების რეგულაციის (აცეტილქოლისინის პროდუქციის უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულირებადი პროცესი) ეფექტის დათრგუნვით შეიძლება იქნას ახსნილი.

ანტიმუსკარინული საშუალებები მნიშვნელოვნად აქვეითებენ სეკრეციის 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 მთელი სისხლისა და რაოდენობის შექცევას. საკვებით, ნიკოტინით ან ალკოჰოლით განპირობებულ სეკრეციასთან შედარებით ანტიმუსკარინული საშუალებები უფრო ეფექტურად მოქმედებენ ბაზალურ სეკრეციაზე. აგრომინთან (და სხვა ნაკლებ სელექციურ აგონებებთან) შედარებით, პირენზეპინი და მისი უფრო ძლიერი ანალოგი - გლეუნზეპინი, უფრო ეფექტურად და ნაკლები გვერდითი ეფექტებით იწვევენ მარილმჟავას სეკრეციის დათრგუნვას, რადგან ისინი უპირატესად ვაგუსური ნერვული დაბოლოებების ამგზებში პრესინაფსური მუსკარინული რეცეპტორების სელექციურ ბლოკადას განაპირობებენ, რამაც შეცუქცევს M<sub>1</sub> და M<sub>3</sub> რეცეპტორებისა და მათი ავინორების თანაფარდობის მაღალი მასშტაბით (ცხრილი 8-1). პირენზეპინი და გლეუნზეპინი აშშ-ში საკვლევად გამოყენებულ ნაერთებს მიეკუთვნებიან. აგრომინი უმნიშვნელოდ მოქმედებს პანკრეასისა და ნაწლავების სეკრეციაზე, რადგან ეს პროცესები უპირატესად პორმონულ (და არა ვაგუსურ) რეგულაციას ექვემდებარებიან.

აგრომინი შეგავლენას ახდენს ვლუვი კუნთის პერისტალ-



სურათი 8-5.

ჯანმრთელ ადამიანებში აგრომინის კანქვეშა ინექციის ეფექტები სეკრეციის გამოყოფაზე, შარდვაზე, ვლუვისკუნთის სისხშირესა და აკომოდაციაზე. აღსანიშნავია, რომ აგრომინის გეგულენის მიმართ ყველაზე მგრძობიარეა სეკრეციის გამოყოფა, აკომოდაცია კი ყველაზე მდგრადი.

ტიკაზე კუჭ-ნაწლავის გრაქტის მთელ სიგრძეზე, დაწვეული კუჭიდან მსხვილი ნაწლავის ჩათვლით. ზოგადად, ანტიმუსკარინული საშუალებების შეგავლენით შინაგანი ორგანოების კედლები დაქვითვით, ქვეითდება აგრეთვე მათი ტონუსი და პროპულსური აქტივობა, რაც კუჭის შეკვამისაგან დატლის დროსა და შეკვამის ნაწლავებში პასაჟის პერიოდის განხრებში განაპირობებს. ანტიმუსკარინული იოლად ხსნად პარასიმპათიკური საშუალებების ჭარბი დოზებით გამოწვეულ დიარეას, აგრომინით დროებით კონსტროლს ქვემდებარება აგრეთვე იმ წამლებით გამოწვეული დიარეა, რომლებიც აგრომინურ ნერვულ სისტემაზე შეგავლენას არ ახდენენ. ანტიმუსკარინული საშუალებებით განპირობებული ინტესტინური „ლაზობა“ დროებითია: ანტიმუსკარინული საშუალებით მკურნალობის დაწყებიდან 1-3 დღეში ხდება პერისტალტიკის ნაწილობრივი აღდგენა. რაც ესტერული ნერვული სისტემის ლოკალური მექანიზმების გააქტივებით აიხსნება.

**შარდ-სახეხო სისტემა**

შარდსადენისა და შარდის ბუშგზე აგრომინისა და მისი ანალოგების ანტიმუსკარინული ეფექტები ვლუვი კუნთის მოღუნებასა და შარდის შეკვამებაში მდგომარეობს (სურათი 8-5). მათი ეს ეფექტები მსუბუქი ანთებით. ქირურგიული ჩარევითა და ზოგიერთი ნეფროლოგიური მდგომარეობით განპირობებული სპაზმის მოსახსნელად გამოიყენება. თუმცა აღსანიშნავია, რომ პროსტატის პიპერაზაზის დროს ამ პრეპარატებმა შესაძლოა ხელი შეუწყონ შარდის შეკვამებას (იხ. მომდევნო ქვეთავი). მუსკარინული რეცეპტორების ბლოკატორების კლინიკური ფარმაკოლოგია). ანტიმუსკარინულ საშუალებებს საშეილსნობზე მნიშვნელოვანი შეგავლენა არ ახასიათებთ.

**საოფლე ჯირკვლები**

აგრომინი იწვევს თერმორეგულაციით განპირობებულ ოფლიანობის დათრგუნვას. ეკრინულ საოფლე ჯირკვლების ინერჯიაციაში მონაწილეობას იღებენ სიმპათიკური ქოლინერგული ბოქკოები 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 მავლობირებადი საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

## თერაპიული გამოყენება

## ცენტრალური ნერვული სისტემის ღააკვლება

### 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. ლეკოლოპას 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 ძველი სამკურნალო საშუალებაა, რომლის ეფექტურობა ნებისმიერი უფრო თანამედროვე პრეპარატის ეფექტურობას არ ჩამოუვარდება. ხელმისაწვდომია მისი საინექციო, ორალური და გრანსლერმული (სალბუნის სახით) ფარმაკეპული ფორმები. სალბუნის სახით გამოიყენებისას სისხლში პრეპარატის საკმარისი კონცენტრაცია 48-72 საათში ვლინდება. სამწუხაროდ, ნებისმიერი ვითარებაში თერაპიული დოზა იწვევს გამოხატულ სედაციასა და პირის სიმშრალეს.

## ოფთალმოლოგიური ღარღვევა

ძნელად საკომუნიკაციო პაციენტებში, მაგ., მცირეწლოვან ბავშვებში, რეფრაქტიული ცლომილების ზუსტი განსაზღვრისათვის აუცილებელია წამწამოვანი კუთხის დამზღვრის გამოწვევა, ხოლო ბადურას ოფთალმოლოგიური გამოკვლევა კი მდინარის 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 უჯჯობესია ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატების გამოყენება (ცხრილი 8-2). ზოგჯერ, მცირეწლოვანი ბავშვების გამოკვლევისათვის სასურველია აგროპინის

### ცხრილი 8-2

ოფთალმოლოგიაში გამოყენებული ანტიმუსკარინული საშუალებები.

პრეპარატი	ეფექტის ხანგრძლივობა (დღეები)	მეუღლი კონცენტრაცია (%)
აგროპინი	7 - 10	0.5 - 1
სკოპოლამინი	3 - 7	0.25
ჰომოპრინი	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 საცერმელ არხის გავლით ცხვირისასაში პრეპარატის გადასვლის შემცირება შესაძლებელია წვეთების ნაცვლად შალამის გამოყენებით. კონსექტივიდან შეწოვის შალაღი უნარის გაბო, წინათ ოფთალმოლოგიური ანტიმუსკარინული საშუალებების შერწყვისას უპირატესობა მესამეულ ამინებს ენიჭებოღა. ცხოველებზე ჩატარებული უკანასკნელი ექსპერიმენტების შედეგებმა აჩვენა, რომ შეთოსეულ ამინს, გლიკოპროლაგს აგროპინის მსგავსი სწრაფი და ხანგრძლივი ეფექტი ახასიათებს.

შბოლოდ შიდრიაზის გამოწვევის შიბნით ანტიმუსკარინული საშუალებების გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ოფთალმოლოგიაში ისინი შაშის ინიშნება, როღესაც შიდრიაზთან ერთად ციკლოპლეგიაღ არის სასურველი. ან ხანგრძლივი შიდრიაზის საჭიროებისას. ფუნდუსკოპური გამოკვლევის დროს, ხანმოკლე შიდრიაზის საჭიროებისას, ალფა-ადრენორეცეპტორების აგონისტები, მაგ., ფენილეფრინი, გამოიყენება (იხ. თავი 9).

ანტიმუსკარინული საშუალებები ოფთალმოლოგიაში გამოიყენებან აგრეთვე უვევისა და ირიგის დროს, სინექიის (აღებების) წარმოქმნის თავიდან ასაცილებლად. ამ შიბნით ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატები ინიშნება, განსაკუთრებით შობატროპინი.

## სასუნთქი სისტემის ღააკვლება

ეთილის ეთერით შიბდინარე ნარკოზის პრეოპერაციული შედიკამენტური მოშბადების ნაწილს აგროპინი წარმოადგენს, რაც ღაკემირებულია ამ საანესთეზიო საშუალების შიერ სასუნთქი გზების ძლიერ გამოაღბიანებულ უნართან, სეკრეციის გაზრდასთან და ღარინგოსპაშმის სშირი ებიბოღების რისკთან. ოპერაციის წინ აგროპინის ან სკოპოლამინის ინიექცია აქვეითებს მოსალოღნელ საფრთხეს. სკოპოლამინი იწვევს ამნებობას ქირურგიულ ჩარევისთან და შშობიარობასთან ღაკემირებული მოღღენების მსრივ. ასეთ შემთხვევებში ეს გვერდითი ეფექტი სასურველად არის შინსეული. შიორე მსრივ, ანტიმუსკარინული საშუალებები იწვევენ ქირურგიული ჩარევის შემღგომი შარღის შეკავებისა და ნაწღაეთა შიპოპერისგაღციკის დამშიბებას. შეღარებით ახალი საინჰაღაციო სასარკობო საშუალებები ნაკლებად აღიბიანებენ სასუნთქ გზებს.

როგორც მე-20 თავშია აღწერილი, ასომის ფონზე შაციუნების უშრატესობას ვაგაღური შიპერატეპური ბრონქოკონსტრიქციული რეღღექსი აღენიშნებოღ, რაც ბრონქების გღვეუ კუნთების მუსკარინული რეცეპტორების აგზნებით არის განპირობებული. ასომის დროს აგროპინის სინთეზური ანაღოგი პრატროპიუმი (სურათი 8-2) გამოიყენება საინჰაღაციო ფორმით. ინჰაღაციური გზის უპირატესობებია ბრონქების საშიბნე ქსოვილში შაქსიშაღური კონცენტრაციის შექმნა და სისტეპური ეფექტების შინიშემამღე შემცირება. ასომის სამკურნალოდ იპრატროპიუმის გამოიყენება ღეგაღურაღა განსიღღელი მე-20 თავში. იპრატროპიუმი ეფექტურია აგრეთვე ფოღგების ქრონიკული ობსტრუქციული ღააკვლების (COPD) დროს, რომეღეე ხანღაღმულ შაციენტებში უფრო შალაღი სისშირით გვხვეუბა, განსაკუთრებით თამბაქოს ქრონიკულ მწვევლებში. ამ ღანისნულღებით ბოლო ხანებში რეგისტრირებული გიოტროპიუმიც საკმაოღ კარგ შეღღებებს იღღევა COPD-ის დროს. იპრატროპიუმისგან განსხვავებით, გიოტროპიუმს უფრო ხანგრძლივი ბრონქოღიდრაგაციური მოქმედება ახასიათებს, რაც მის ღღეში ერთხელ ღანისუნის საშუალებას იღღევა. გიოტროპიუმი ამცირებს COPD-ის გამწვევების სისშირეს და იგი პულმონურ რეაბიღაციღაში დამხმარე საშუალების სახით გამოიყენება, ფიშიკური ღაკვიროვისაღღი გოღერანტილის გაზრღის შიბნით.



**გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები**

მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს გკივილს ზოგჯერ თან ახლავს ციომილი ნერვის იმპულსაციის რეულექსური ზრდა (ვაზოვაგალური შეტევა), რის გამოც შესაძლებელია სინოატრიული და ატრიოვენტრიკულური კვანძების ფუნქციის დათრგუნვა გულის წყითომცულობის დარღვევით. ასეთი მდგომარეობების სამკურნალოდ ხელსაყრელია ატროპინის ან მსგავსი საშუალებების პარენტერული გამოყენება. იშვიათად, ზოგიერთ ადამიანს გულის რაიმე პათოლოგიის გარეშე აღენიშნება კაროტიდული სისუსის შიპორაქტიური რეულექსია. რაც გამოიხატება კისრის არეში მეწლით განპირობებული (მაგ. მჭიდრო საყელს) 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 პათოფიზიოლოგიურად ახდენს გავლენას, მაგრამ განსხვავებული გზით: იდიოპათიური დილატაციური კარდიომიოპათიის მქონე ზოგიერთი პაციენტში აღმოჩენილია გულის მუსკარინული რეცეპტორების უარეღარეთა მეორე მარყუჟის საწინააღმდეგო მოცირკულირე ანტიბიოტიკები, რომლებსაც გულზე პარასიმპათომიმეტიკური მოქმედება ახასიათებთ. ამ ეფექტის პრევენციისათვის შესაძლებელია ატროპინის გამოყენება. მიუხედავად იმისა, რომ მათი როლი გულის უკმარისობის პათოფიზიოლოგიაში უცნობია მათ შეიძლება ნათელი მოპვიონ რეცეპტორების გააქტივების მოლეკულურ საფუძვლებს.

**კუპ-ნანწლავის ტრაქტის დაავადებები**

ამჟამად, აშშ-ში ანტიმუსკარინული საშუალებები იშვიათად გამოიყენება პეპტიური წყლულის სამკურნალოდ (იხ. თავი 63). ანტიმუსკარინული საშუალებები გარკვეულ დანებთ ეფექტს ავლენენ მოგზაურთა ფაღარათისა და პერიტალტიკის გაძლიერების სხვა მსუბუქი ან თვით-განკურნებადი მდგომარეობების დროს. ეფექტის გაძლიერების მიზნით, ხშირად ისინი ოპიოიდურ ანტიდარეულ საშუალებებთან ერთად გამოიყენებინ, თუმცა ამ კომბინაციაში ანტიმუსკარინული პრეპარატის ძალზე მცირე დოზით დამატების ძირითადი მიზანია ოპიოიდური საშუალებებისადმი დამოკიდებულების განვითარების თავიდან აცილება. ატროპინისა და დიფენოქსილატის (მეპერიდინის არაანალგეტიკურ ნაწარმი) კლასიკური კომბინირებული პრეპარატი სხედასხვა სახელით არის ხელმისაწვდომი (მაგ. ლომოტილი), როგორც გაბლერების, ასევე თხეკადი ორალური ფორმების სახით (იხ. თავი 63).

**სამარლე სისტემის დაავადებები**

ატროპინი და სხვა ანტიმუსკარინული საშუალებები მარდის ბუშტის მსუბუქი, ანთებითი განპირობებული განშირებული მარდის სიმპტომატიკური მკურნალობისთვის ინიშნება (იხ. ცხრილი 8-3), თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ ბაქტერიული ცისტაიტის დროს აუცილებელია სპეციფიკური ანტიბიოტიკული თერაპია. ადამიანის მარდის ბუშტში ექსპრესირებული  $M_2$  და  $M_3$  რეცეპტორებიდან უპირატესად  $M_3$  ქვეჯგუფის გააქტივება იწვევს შეკუმშვას. ნაწლავის გლუვი კუნთის მსგავსად, ქოლინორეცეპტორების  $M_2$  ქვეჯგუფს კუმშვალობაზე არაპირდაპირი გეგავლენა ახასიათებთ: იგი აინჰიბირებს ნორეპინეფრინითა და ეპინეფრინით განპირობებულ გლუვი კუნთის მოღუნებას.

$M_3$  რეცეპტორებისადმი რამდენაღმე სელექციური ოქსიბუგინინი, უროლოგიური ქირურგიული ჩარევის, მაგ. პროსტატექტომიის შემდეგ გამოიყენება მარდის ბუშტის სპაზმის მოსახ-

ცხრილი 8-3.

ანტიმუსკარინული საშუალებები, რომლებიც გამოიყენებიან კუპ-ნანწლავისა და მარდ-სასქესო სისტემის დაავადებების დროს.

პრეპარატი	ჩვეული დოზა
მერთხეული ამინები	
ანისტროპინი	50 მგ (3-ჯერ დღეში)
კლიდინიუმი	2.5 მგ (3-4-ჯერ დღეში)
გლიკოპიროლატი	1 მგ (2-3-ჯერ დღეში)
იმოპროპამიდი	5 მგ (2-დღეში)
მექენზოლატი	25 – 50 მგ (4-ჯერ დღეში)
მეთანთელანი	50 – 100 მგ (4-ჯერ დღეში)
მეთსკოპოლამინი	2.5 მგ (4-ჯერ დღეში)
ოქსიფენსონუმი	5 – 10 მგ (4-ჯერ დღეში)
პროპანთელანი	15 მგ (4-ჯერ დღეში)
ტრიდიპეტაითილი	25 – 50 მგ (3-4-ჯერ დღეში)
ტროსიპიუმი	20 მგ (2-ჯერ დღეში)
მესამეული ამინები	
ატროპინი	0.4 მგ (3-4-ჯერ დღეში)
დარიფენსაინი	7.5 მგ (ერთხელ დღეში)
დიციკლომინი	10 – 20 მგ (4-ჯერ დღეში)
ოქსიბუგინინი	5 მგ (3-ჯერ დღეში)
ოქსიფენციკლიმინი	10 მგ (2-ჯერ დღეში)
პროპიერინი	15 მგ (2-3-ჯერ დღეში)
სკოპოლამინი	0.4 მგ (3-ჯერ დღეში)
სოლიფენაინი	5 მგ (ერთხელ დღეში)
ტოლტეროდინი	2 მგ (2-ჯერ დღეში)

სხედალ. იგი ნეეროლოგიური დაავადებების მქონე პაციენტებშიც ამცირებს უნებლიე მარდის სისშირეს. მაგ. მენინგოშილოცილე ბავშვებში. ამგვარ პაციენტებში ოქსიბუგინინის ორალური მიღება, ან კათეტერით მისი ინსტილაცია მარდის ბუშტში, აუმჯობესებს მარდის ბუშტის გვეალობას და მარდის შეკაების უნარს. ამცირებს დაინფიცირებისა და თირკმელების დაზიანების შესაძლებლობას. მუსკარინული რეცეპტორების არასელექციური ანტიგონისტი ტროსიპიუმი, რომელიც თავის ეფექტურობითა და გვერდითი ეფექტებით ოქსიბუგინინის მსგავსია, ახლახან იქნა დამკიცებული. ახალი პრეპარატების რიცხვს ეკუთვნის დარიფენაინი და სოლიფენაინი, რომლებსაც ოქსიბუგინინთან და ტროსიპიუთან 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 (ქსეროსტომიას) და ყაბზობას. კიდევ ერთი  $M_3$ -სელექციური ანტიმუსკარინული პრეპარატი გოლტეროდინი მოზრდილებში ინიშნება მარდის შეკაებლობის შემთხვევაში. იგი დარიფენაინისა და სოლიფენაინის მსგავსია. ოქსიბუგინინთან შედარებით, ამ პრეპარატების გამოყენებისას პირის სიმშრალის გამოვლენის დაბალი სისშირის მიზეზი ცნობილი არ არის.

ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტ იმიპრამინის ძლიერად გამოხატული ანტიმუსკარინული მოქმედება ახასიათებს. იგი მრავალი წლის მანძილზე გამოიყენება სპეციალიზებულ სამკურნალო დაწესებულებაში მოთავსებულ ხანდაზმულ პაციენტებში მარდის შეკაებლობის შესამკურნებლად. მას ზომიერი ეფექტი გააჩნია, თუმცა იწვევს მნიშვნელოვან გოქსიკურ გეპოქმედ-

ბას ცნს-ზე ამ მხნით გამოყენებისათვის ახალი ანტიმუსკარინული საშუალება პრობივერინია დამტკიცებული.

ანტიმუსკარინული საშუალებები გამოიყენებიან აგრეთვე უროლოთიაზის დროს, კუნჭის გავლით გამოწვეული შარდსაღუნის გლევი კუნთის სპაზმის მოხახსნელად. თუმცა ამ კუთხით მათი გამოყენების სარგებლიანობა სადალა.

**ქოლინერგული მონაგვლა**

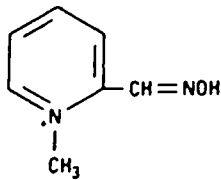
ქოლინერგული ინერეაციის ჭარბი აგზნება სამედიცინო გადაუღებელი მდგომარეობაა, რომელსაც განსაკუთრებით ხშირად ეხვლება სოფლის გიპის დახახლებაში, სადაც ისინე-ქტიცილებად ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორები გამოიყენება და იმ კვლტურაში, სადაც ველური სოკო სამზარეულოს ნაწილს წარმოადგენს. ქიმიური ომების დროს ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორების მოტენციური გამოიყენება საჭიროებს ქოლინერგული მწვავე მოწამელის მკურნალობის მეთოდების ცოდნას (იხ. თავე 59).

**ანტიმუსკარინული მკურნალობა**

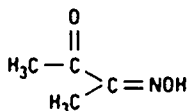
როგორც მე-7 თავეში იყო აღნიშნული, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით განპირობებული ნიკოტინური და მუსკარინული ეფექტები შეიძლება სიცოცხლისათვის საშიში იყოს. სამწუხაროლ, ქოლინესთერაზას ინჰიბიტორებით განპირობებული ნიკოტინური ეფექტების პირდაპირი დამორგუნეული ეფექტური მეთოდები ჯერ-ჯერობით ხელმისაწვდომი არ არის, რადგან ნიკოტინური აკონისგები და ანგაგონისგები იწვევენ გადაცემის დაორგუნვას (იხ. თავე 27). მუსკარინული ეფექტების გასანიე-გრალებლად მესამეული (არა მეთოხეული) ამინების (უმჯობესია აგროპინი) გამოიყენება რეკომენდებული, რადგან ისინი მოქმედებენ ორგანოფოსფორი ინჰიბიტორების, როგორც ცენ-ტრალურ, ასევე პერიფერულ ეფექტებზე. აგროპინის მადალი ღოზებია საჭირო ისეთი ძლიერი საშუალებების მუსკარინული ეფექტების მოხახსნელად, როგორცაა პარათიონი და ქიმიურ იარაღად გამოიყენებული ნეირო-პარალიზური აირები: აგროპინის სულფატის 1-2 მგ ინგრავენური ინექცია ყოველ 5-15 წუთში, მისი მოქმედების დაწყების ნიშნების გამოვლენამდე (პირის სიმშრალე, მიოზის გამოსწორება). შესაძლებელია საჭირო ვახდეს 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 კონგროლისათვის შესაძლებელია საჭირო ვახდეს დღეში 1 გ აგროპინის დანიშვნა 1 თვის განმავლობაში.

**ქოლინესთერაზას აღმდგენები (აქტივატორები)**

ორგანოფოსფორ-ქოლინესთერაზას კომპლექსიდან აქტიური ფერმენტის აღდგენის უნარის მქონე ნაერთები ორგანოფოსფორული მოწამელის სამკურნალო მცორე ჯგუფს წარმოადგენენ. ამ „ოქსიმური“ ჯგუფის წარმომადგენლებია პრალიდოქსიმი (PAM), დიაცეტილმონოქსიმი (DAM) და სხვები.



**Pralidoxime**



**Diacylmonoxime**

ოქსიმურ ჯგუფს (=NOH) ფოსფორის აგომის მიმართ გააჩნია მადალი აფინერობა ახასიათებს და თუ კომპლექსი „დაბერე-ბული“ არ არის, მაშინ ეს პრეპარატები ფოსფორილირებული ფერმენტის პიდროლიმს იწვევენ (იხ. თავე 7). ადამიანებზე მოქმედების თვალსაზრისით ჯგუფის წარმომადგენლებიდან ყველაზე კარგად პრალიდოქსიმია შესწავლილი და აშშ-ში კლინიკურ პრაქტიკაში მხოლოდ ეს პრეპარატი გამოიყენება. ყველაზე ეფექტურად ჩონხის კუნთებზე 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 ვაღის ჰემატოციტულურ ბარიერს და ექსპერამენტულ ცხოველებში იწვევს ცნს-ში არსებული ზოგიერთი ქოლინესთერაზას აღდგენას.

პრალიდოქსიმი ინგრავენური ინექციის სახით ინიშნება, ღოზით 1-2 გ 15-30 წუთის განმავლობაში. მიუხედავად ფოსფორ-ფერმენტის კომპლექსის „დაბერების“ აღბათობისა, უკანასკნელი კვლევების მიხედვით დასტურდება, რომ ძლიერი მოწამელისას ეფექტურია პრალიდოქსიმის მადალი ღოზებით რამდენიმე დღიანი მკურნალობა. ჭარბი ღოზების გამოყენებისას პრალიდოქსიმს შეუძლია გამოიწვიოს სერე-კუნთოვანი სისუსტე და სხვა გვერდითი ეფექტები. აცეტილქოლინესთერაზას კარბამატური ინჰიბიტორებით მოწამელისას არ არის რეკომენდებული პრალიდოქსიმის გამოყენება. ანტიქოლინესთერაზული გოქსიმურების მკურნალობის შემდგომი ეფექტები განხილულია 59-ე თავეში.

აცეტილქოლინესთერაზას მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორებისაგან თავდაცვის მესამე გზაა ფერმენტის შექცევალი ინჰიბიტორებით წინასწარი მკურნალობა, რაც ორგანოფოსფორ ინჰიბიტორებთან აცეტილქოლინესთერაზას შეუქცევალი კავშირისაგან დაცვას ემსახურება. შეუქცევალი კავშირების დამყარების პრევენცია პირიღოსტიგმინის ან ფიზოსტიგმინის შემეოვით ხორციელდება, თუმცა ისინი მხოლოდ უკაღურეს შემთხვევაში, მოხალღნელი ლეგალური მოწამელის დროს გამოიყენება, მაგ. ქიმიური ომის შემთხვევაში. მუსკარინული ეფექტების საკონგროლოლ აუცილებელია აგროპინის იმაღროული დანიშვნა.

გრაღდიეულად, სოკოთი მოწამელს მოქმედების დასაწყების მიხედვით სწრაფ და დაყოვნებულ გიჰება იყოფა. სწრაფი გიპის შემთხვევაში მოწამელის ნიშნები სოკოს მიღებიდან 15-30 წუთში ელღდება. ხშირად მას ახლავს მუსკარინული სიჭარბის ნიშნების ერთობლიობა: გუღისრევა, ღებინება, ფაღრაითი, ხშირი შარღვა, ეაზღიღაგაცია, რეულექსური გაქიკარღია (სმეითაღ, ბრალიკარღია), ოფღიანობა, სერწყელღა, ზოგჯერ კი ბრონიქოკონსტრიქციღე. სოკო *Amanita muscaria* (აღკაღოღს სახელი ამ სოკოს მიხედვით ეწოღა) მუსკარინის გარღა სხვა აღკაღოღებსღ შეიცავს, მათ შორის ანტიმუსკარინულ აგენტებს. ფაქტურად *A muscaria*-ს მიღებამ შეიღება გამოიწვიოს არა მუსკარინული სიჭარბის, არამედ აგროპინითი მოწამელის ნიშნები. სხვა სოკოები, განსაკუთრებით *Inocybe* სახეობის, იწვევენ მუსკარინული სიჭარბით განპირობებული გიპის სწრაფ მოწამელს. ამგვარი ინგოქსიკაციის სამკურნალოლ აგროპინის 1-2 მგ გამოიყენება პარენგერულად.

ჩვეულებრივ, სოკოთი მოწამელის დაყოვნებული გიპი *Amanita phalloides*, *A virosa*, *Galerina autumnalis*, ან *G marginata*-თი განპირობებული. მოწამელის პირველი სიმპტომები სოკოს მიღებიდან 6-12 საათში ელღდება. ჩვეულებრივ, დასაწყისში სიმპტომები გუღისრეოთი და ღებინებით შემოფარღება, თუმცა ძირითაღ გოქსიმურობა ლ პოღიმურაზას ინჰიბიტორი ამგოქსიმების მიერ ღებღისა და თორკმეღების უჯრეღების დამიანებაში მდგომარეობს. სოკოთი მოწამელის ამ ფორმის სამკურნალოლ აგროპინის გამოიყენება არაეოთაროღღებუღება არ გააჩნია (იხ. თავე 59).

სხვა ბამოყინება

ზოგჯერ ანტიმუქკარინული საშუალებებს პიპერმიდრობის (ჭარბი ოფლიანობა) შესამცირებლად იყენებენ. თუმცა, მკურნალობა უშედეგოა, რადგან მღვინეობის სრული გამოსწორება ვერ ხერხდება, რადგან საერთაშორისო პროცესში მონაწილეობენ აპოკრინული და არა ეკრინული ჯირკვლები.

გვერდითი ეფექტები

აგროპინითა და მისი მსგავსი ნივთიერებებით ერთი ორგანითაა სისტემისაკენ მიმართული მკურნალობა ყოველივეს იწვევს არასასურველ ეფექტებს სხვა ორგანოთა სისტემების მხრივ. მაგ., კუჭ-ნაწლავის სეკრეციის ან პერისტალტიკის შეწყობის მიზნით ანტიმუქკარინული საშუალებების გამოყენების დროს მიდრიაში და ციკლოპლეგია გვერდით 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 თვისებების მქონე პაციენტებს უკავშირდება, თუმცა შემთხვევითაა უმრავლესობა პალეონიაციების გამოწვევის მიზნით აგროპინის გამოყენებისათვის არის დაკავშირებული. მოწამულ ადამიანს დაახლოებით ერთი კვირის მანძილზე აღენიშნება პირის ხიმშირადი, მიდრიაში, გაქსიკარდია, ცხელი და პიპერემიული კანისაგან და ბოლოა, სხეულის გემპერაგურა ხშირად მოსაგებელია. ეს ეფექტები აღწერილია აფორიზმში: „ძველივით მშრალია, დამურსავით ბრმა, ჭარხალავით წითელი, სრულებით შეშლილი“.

სამწუხაროდ, ბავშვები, განსაკუთრებით კი წვილები, ძალზე მგრძობიარეები არიან აგროპინის პიპერტიდული ეფექტების მიმართ. აღწერილია შემთხვევები, როდესაც აგროპინის 400 მგ-ზე მეტი დოზის შემთხვევით მიღებას ლეგალური გამოსავალი არ ჰქონია, თუმცა ზოგჯერ ისეთი მცირე დოზაც კი, როგორცაა 2 მგ, სიკვდილს იწვევს. ამიტომ, წვილებისა და ბავშვებისათვის აგროპინი (მაღალი დოზით მიღებული) ძალზე საშიშ წამლად 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 გამაგრებული საბანი, კრუნსხუების საწინააღმდეგოდ კი დიაზეპამი.

აგროპინის მსგავსად, მეოთხეული შენების ანტიმუქკარინული 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 ოპიუმის მნიშვნელოვანი დათრგუნვა განვლიების დონეზე, რაც ორთოტაგული პიპოტინის მიმებლად გველენება (იხ. ქვემოთ). ანტიმუქკარინული ეფექტების მკურნალობის საჭიროების შემთხვევაში დახმავებია ქოლინესთერაზის მეოთხეული ინჰიბიტორების, მაგ., ნეოსტიგემინის დანიშვნა, ხოლო პიპოტინის კონტროლისათვის სიმპათომიმეტიკური საშუალება, მაგ., ფენილერგინის გამოყენება.

უკუზენებები

ანტიმუქკარინული საშუალებების გამოყენების უკუზენებები შედარებითია, და არა აბსოლუტური. განსახილველი მუქკარინული სიჭარბის, განსაკუთრებით ქოლინესთერაზის ინჰიბიტორებით გამოწვეული მოვლენების მკურნალობა ყოველივეს აგროპინის გამოყენებას გულისხმობს.

ანტიმუქკარინული საშუალებების გამოყენება უკუზენებებია გლაუკომის, განსაკუთრებით მისი დახურულკუთხითი 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 ანტიმუქკარინული საშუალებები სიფრთხილით ინიშნება, ხოლო ანაბეზში პროსტატის პიპერპლამის არსებობისას კი მათი დანიშვნა სასურველი არ არის.

ანტიმუქკარინული საშუალებები ანიელენენ კუჭის დაცვის სიმქარეს, რის გამოც კუჭის პეპტიკური წყლის დროს *ახლაურებ* დაავადების სიმპტომებს. შეევა-პეპტიკური დაავადების მკურნალობის დროს არასელექტიური ანტიმუქკარინული საშუალებების გამოყენება (იხ. თავი 63) რეკომენდებული არ არის.

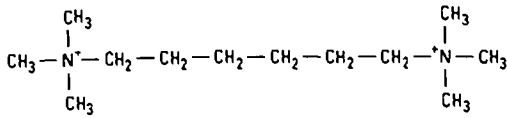
განვლიობლოკატორების ბაზისური და კლინიკური ფარმაკოლოგია

განვლიობლოკატორები კონკურენტულად აბლოკირებენ აცეტილქოლინისა და მსგავსი აგონისტების მოქმედებას ნიკოტინურ რეცეპტორებზე, როგორც პარასიმპათიკურ, ისე სიმპათიკურ აგონომურ განვლიობლოკატორებში. ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელი ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორებით მართიად იბნურ არხებსაც ორგუზაქს. განვლიობლოკატორებს შეუძლიათ აცეტილქოლინის ნერვული სისტემიდან გამოშვების შემცირება, ამიტომ ფარმაკოლოგიური და ფიზიოლოგიური კვლევებისათვის ისინი მნიშვნელოვანი და ფართოდ გამოყენებად ნაერთებია. მათ სელექტიურობა არ ახასიათებთ, რაც არასასურველი ეფექტების ფართოდ სპექტრს განაპირობებს. ამიტომ მათი კლინიკური გამოყენება საკმაოდ შეზღუდულია.

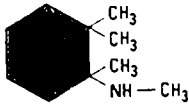
ქიმიური აგებულება და ფარმაკოკინეტიკა

ყველა განვლიობლოკატორი სინთეზური ამინია, ჯგუფის პირველ წარმომადგენელს – გეტრათილამონიუმს (TEA) ძალზე ხანმოკლე მოქმედება აქვს. ჰექსამეთონიუმი („C6“) შეიქმნა და შემდეგ კლასიკაში დაინერგა, როგორც პიპერტინის სამართავი პირველი ეფექტური საშუალება. როგორც სურათზე 8-6 არის ნახელები, აგონისტ აცეტილქოლინისა და ნიკოტინური რეცეპტორების ანტიგონისტებს – გეტრათილამონიუმსა და ჰექსამეთონიუმს – შორის არსებობს ამკარა სტრუქტურული მსგავსება. ჰექსამეთონიუმის „C10“ ანალოგი – დეკამეთონიუმი, სურვეკუნიოვანს გადაცემის მადეპოლარიზებული ბლოკატორია.

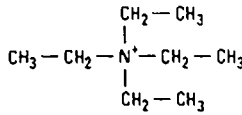
მეოთხეული ამინები ორალურად მიღების შემდეგ ცუდად და არათანაბრად შეიწოვებიან, ამიტომ კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან აბსორბციის ხარისხის გასაუმჯობესებლად შექმნილია მკორეული ამინი, მეკამბილამინი. გრძელვადიანი, ხანმოკლე მოქმედების განვლიობლოკატორია, რომელიც ორალურად მიღებისას არააქტიურია და მხოლოდ ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოიყენება.



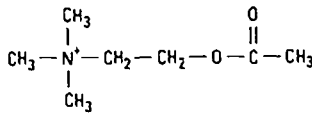
Hexamethonium



Mecamylamine



Tetraethylammonium



Acetylcholine

**სურათი 8-ბ.**

ზოგიერთი განვლიობლოკატორი. შედარებისათვის ნაჩვენებია აცეტილქოლინი.

**ფარმაკოდინამიკა**

**მოქმედების მექანიზმი**

ჩონჩხის კუნთების ნერვულთოვანი შეერთების ადგილებში ლოკალიზებული ნიკოტინური რეცეპტორების მსგავსად, განვლიობლოკატორი არსებული ნიკოტინური რეცეპტორებზე ექვემდებარება როგორც მადეპოლარიზებულ, ისე არამადეპოლარიზებულ გემოქმედებას (იხ. თავი 7 და 27). განვლიობლოკატორის ლეპოლარიზაციული გიპის ბლოკადა შეიძლება გამოიწვიოს თვითონ ნიკოტინმა, კარბამოილქოლინმა და აცეტილქოლინმა კი (ქოლინესტერაზას ინჰიბიტორით მისი მოქმედების გაძლიერების შემთხვევაში).

ამჟამად განვლიობლოკატორებად გამოყენებული პრეპარატები კლასიფიცირდებიან, როგორც არამადეპოლარიზებული კონკურენტული ანტაგონისტები. თუმცა, ჰექსამეთონიუმში უშუალოდ არ თრგუნავს ნიკოტინურ ქოლინორეცეპტორებს, არამედ იგი უერთდება ნიკოტინურ იონურ არხებზე ან მის მივანი არსებულ აქტიურ უბნებს. მისგან განსხვავებით, ტრიმეთილამინი აბლოკირებს თვითონ ნიკოტინურ რეცეპტორს და არა არსს. მათი უფექტის შეწყვეტა შესაძლებელია აგონისტის, მაგ., აცეტილქოლინის კონცენტრაციის გაზრდით.

**უწყებები ორგანოთა სისტემაზე**

**ცენტრალური ნერვული სისტემა**

მეოთხეული ამინებისგან და გრამიტიოფანისაგან განსხვავებით, მეკამილამინი ვადის ჰემიგოლენკეფალურ ბარიერში და იოლად აღწევს ენს-ში. მეკამილამინით გამოწვეული უწყებები შედგება, გრემორი, ქორეისმაგვარი მოძრაობა და გონების დაბინდა.

**თვალი**

წამწამოვანი კუნთი ძირითადად პარასიმპათიკური ნერვული სისტემით ინერვირდება, ამიტომ განვლიობლოკატორები იწვევენ პროგნოზირებად ციკლოპლეგიას, აკომოდაციის უნარის დაკარგვით. გუგუებზე მათი ზეგავლენა ადვილად პროგნოზირებადი არ არის, რადგან ფერადი ვარსი ინერვირდება

როგორც სიმპათიკური (გუგის გაფართოება), ასევე პარასიმპათიკური (გუგის შევიწროება) ნერვებით. განვლიობლოკატორი ხშირად 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, განვლიობლოკატორი იწვევს არტერიოლებისა და ვენოზოკონტრიქციული გონუსის საგრძობ დაქვეითებას. სისხლძარღვთა პერიფერიული წინააღმდეგობისა და ვენური ნაკადის შემცირებით შესაძლებელია არტერიული წნევის სწრაფი დაქვეითება (იხ. სურათი 6-7). ჰიპოტენზია განსაკუთრებით გამოხატულია ფეხზე დგომის დროს (ორთოსტატიკური, ანუ პოსტურული ჰიპოტენზია), რადგან განვლიობლოკატორების გავლენით პოსტურალური რეფლექსების დათრგუნვა აქვს ადგილი.

გულზე მათი ზეგავლენის გამო მცირდება გულის კუმულირება. ჩვეულებრივ, სინოატრიული კვანძი პარასიმპათიკური ნერვული სისტემით იმართება, ამიტომ ვითარდება მოძიერი ტაქიკარდია.

**კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი**

განვლიობლოკატორების ზეგავლენით მცირდება სეკრეცია, თუმცა არა იმდენად, რომ ისინი პეპტიური წყლულის სამკურნალო ეფექტურ პრეპარატებად იყენენ მინერული. ისინი იწვევენ პერისტალტიკის მნიშვნელოვან დათრგუნვას და გამოხატულ ყაბზობას.

**სხვა სისტემები**

შარდ-სასქესო სისტემის გლუვი კუნთების ნორმალური ფუნქციონირება ნაწილობრივ აეგონომურ ინერვირებაზე დამოკიდებულია. ამიტომ, განვლიობლოკატორი იწვევს შარდის შეკუმშვას, რის გამოც შარდის ბლოკადა იწვევს შარდის შეკუმშვას. შესაძლოა გამოიწვიოს შარდის შეკუმშვა კი. შარდის ბლოკადაში საშუალო ღონით გამოყენებისას ირლევება სქესობრივი ფუნქცია – ფერხდება როგორც ერექცია, ისე ეაკულაცია.

განვლიობლოკატორების გამოყენებისას მცირდება თერმორეგულატორული ოფლიანობა, თუმცა, ჰიპოთერმია არ წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემას, გარდა ძალიან ცხელი კლიმატური პირობებისა, რადგან ჩვეულებრივ, ორგანიზმის ნორმალური ტემპერატურის შესანარჩუნებლად სრულიად საკმარისია კანის სისხლძარღვების გაფართოება.

**აეგონომურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების გამოყენების განვითარებული საპასუხო რეაქციები**

განვლიობლოკატორები არ იწვევენ ეფექტორული უჯრულების რეცეპტორების დათრგუნვას, ამიტომ მათი ფონზე აეგონომურ ნერვულ სისტემაზე, კერძოდ მუსკარინულ ქოლინორეცეპტორებსა და, ალფა- და ბეტა-ადრენორეცეპტორებზე უშუალოდ მოქმედი პრეპარატები მათზე იწვევენ საპასუხო რეაქციებს, რომლებიც შესაძლოა იყოს ჭარბი, ზოგჯერ შებურთული კი (მაგ., ნორეპინეფრინმა შესაძლოა გამოიწვიოს ტაქიკარდია და არა ბრადიკარდია), რის მიზეზადაც აეგონომურ რეაქციების მაკონტროლირებული ჰომოკონტროლი რეფლექსების განვლიობლოკატორებით განპირობებული დათრგუნვა გველინება.

**კლინიკური გამოყენება და გოქსიკურობა**

აეგონომური ნერვული სისტემის სელექციური ბლოკატორების ხელმისაწვდომობის გამო კლინიკურ პრაქტიკაში განვლიობლოკატორები იშვიათად გამოიყენება. მიმდინარეობს მეკამილამინის კვლევა მისი შესაძლო გამოყენებისთვის იმ

პირებს, რომლებიც ცდილობენ თავი დაანებონ თამბაქოს მოხმარებას, აგრეთვე ზოგიერთი სხვა ცენტრალური ჩვენებისათვის. იშვიათად შემთხვევებში გრემიფიკაციის გამოიყენება რეკომენდებული. კერძოდ გადაუდებელი პიერტენზიული შდგომარეობისა და აორტის განშრეკვებადი ანეურიზმის დროს; მართვითი პიპოტონისათვის ნეიროქიურგული ჩარევებისას

საოპერაციო არეში სისხლდენის შესამცირებლად : ელექტროკონულსიურ მკურნალობის პერიოდში. განგლიობლოკატორების გოქსიკურობა შემოიფარგლება ზემოთ აღწერილი ავტონომური ეფექტებით. მწვავე გამოყენების გარდ, ამ გვერდითი ეფექტების მიმართ პაციენტების უმრავლესობა არ არის გოლერანტული.

**პრეპარატების ნუსხა**

**ანტიმუსკარინული ანტიქოლინერგული საშუალებები\***

- აგროპინი (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, იმპოგო აგროპინი): 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 ისევეაღი  
კლიდინიუმი (გენერიკი, ქვერზანი, სხვები)  
ორალური: 2.5, 5 მგ კაფსულები  
ციკლოპენტოლატი (გენერიკი, ციკლოგლი, სხვები)  
ოფთალმოლოგიური: 0.5, 1, 2 % ხსნარი, თვალის წვეთები  
დაროფენაინი (ენაბლექსი)  
ორალური: 7.5, 15 მგ ტაბლეტები (გახანგრძლივებული გამოყოფის)  
დიციკლომინი (გენერიკი, ბენგლია, სხვები)  
ორალური: 10, 20 მგ კაფსულები; 20 მგ ტაბლეტები; 10 მგ/5 მლ სუსპენზია  
პარენტერული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
ფლავოქსატი (ურასპასი)  
ორალური: 100 მგ ტაბლეტები  
გლიკოპიროლატი (გენერიკი, რობინული)  
ორალური: 1, 2 მგ ტაბლეტები  
პარენტერული 0.2 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
პომბატროპინი (გენერიკი, იმპოგო პომბატროპინი, სხვები)  
ოფთალმოლოგიური 2.5 % ხსნარი, თვალის წვეთები  
I-პითოსტიამინი (ანასპაზი, ცისტოსპაზი-M, ლევსინექსი)  
ორალური: 0.125, 0.15 მგ ტაბლეტები; 0.375 მგ შუბლულული გამოყოფის კაფსულები:  
0.125-გ/5 მლ ელექსირი და ხსნარი  
პარენტერული: 0.5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
იპრატროპიუმი (გენერიკი, აგროუექსტი)  
აეროზოლი: 200 დოზის შემცველი დოზირებული ინჰალატორი  
ხსნარი გამანაწილებლისათვის: 0.02 %  
ცხვირის აეროზოლი: 0.03, 0.06 %  
მეპენზოლატი (კანგლია)  
ორალური: 25 მგ ტაბლეტები  
მეთანთელინი (ბანისინი)  
ორალური: 50 მგ ტაბლეტები

- მეთსკოპოლამინი (პამინი)  
ორალური: 2.5 მგ ტაბლეტები  
ოქსიბუტინინი (გენერიკი, დიგროპანი)  
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 (იმპოგო პოსოსინი): 0.25 % ხსნარი  
გრანსდერმული (გრანსდერმ სკოპი): 1.5 მგ (აწედის 0.5 მგ) სალბუნი  
სოლიფენაინი (ეუსიკარი)  
ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები  
გიოტროპიუმი (სპირიფა)  
აეროზოლი: 18 მკგ ტაბლეტები ინჰალაციისათვის  
გოლტეროდინი (დეროლი)  
ორალური: 1, 2 მგ ტაბლეტები; 2, 4 მგ გახანგრძლივებული გამოყოფის კაფსულები  
ტრიდიმექსითილი (პათილონი)  
ორალური: 25 მგ ტაბლეტები  
ტროპიკამიდი (გენერიკი, მიდრაიცილ ოფთალმიკი, სხვები)  
ოფთალმოლოგიური 0.5, 1 % წვეთები  
ტროსპიუმი (სპასმექსი)  
ორალური: 5, 15, 30 მგ ტაბლეტები  
რექტალური: 0.75, 1.0 მგ სანთლები  
პარენტერული: 0.6 მგ/მლ ხსნარი

**ბანგლიო-გლობალიზაცია**

- მეკამილამინი (ინვერსინი)  
ორალური: 2.5 მგ ტაბლეტები  
ტრიმეთოფანი (აროზონალი)  
პარენტერული: 50 მგ/მლ ხსნარი

**ქოლინესთერაზის რეპრეპრტორი**

- პრალიდოქსიმი (გენერიკი, პროგოპამი)  
პარენტერული: 1 გ ფლაკონი 20 მლ გამხსნელით, ინტრავენური: 600 მგ/2 მლ ავტოსინექტორით

\*პარკინსონიზმის სამკურნალო ანტიმუსკარინული 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 აღრენორეცეპტორებს. აგრეთვე, მრავალი ისეთი სტიმულის საპასუხოდ, როგორცაა სტრესი, თირკმელზედა ჯირკვლის გეინოვანი 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 ფართო სპექტრს. 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 აქტიურად მოქმედებს გზისა და მათ მიერ აქტივირებული რეცეპტორების სპექტრის მიხედვით. ზოგიერთი მათგანი (მაგ., ნორეპინეფრინი და ეპინეფრინი) მოქმედებენ *პირდაპირი* გზით, რაც ნიშნავს, რომ ისინი უშუალოდ ურთიერთქმედებენ აღრენორეცეპტორებთან და ააქტივებენ მათ. სხვებს გააჩნიათ *არაპირდაპირი* მოქმედება, რაც დამოკიდებულია ენდოგენური კატექოლამინების გამოყოფაზე. ასეთ არაპირდაპირ აგენტებს შესაძლოა ჰქონდეთ ორი სხვადასხვა მოქმედებიდან ერთ-ერთი: (1) შენახული კატექოლამინების გადაინაცვლება აღრენორეცეპტორული დაბოლოებებიდან (მაგ., ამფეტამინისა და თირამინის) ან (2) უკვე გამოყოფილი კატექოლამინების ხელახლა მოხარების ინიცირება (მაგ., კოკაინისა და ტროცკლურ ანტილეპრესანტებს). ზოგიერთი მედიკამენტს გააჩნია როგორც პირდაპირი, ისე არაპირდაპირი მოქმედება. სიმპათომიმეტიკების ორივე ტიპი, პირდაპირი და არაპირდაპირი, საბოლოოდ იწვევს აღრენორეცეპტორების აქტივირებას და ენდოგენური კატექოლამინებისა და დამახასიათებელი ეფექტების სრული ან ნაწილი რთვი სპექტრით გამოვლენას. სხვადასხვა სიმპათომიმეტიკების სელექტიურობა აღრენორეცეპტორთა განსხვავებული ტიპების მიმართ განხილულია ქვემოთ.

## სიმპათომიმეტიკური მედიკამენტების ბაზისური ფარმაკოლოგია

### აღრენორეცეპტორთა ილენტისფიკაცია

კატექოლამინების მოქმედების მოლეკულური მექანიზმების შესწავლის მცდელობებს გააჩნია გრძელი და მდიდარი ისტორია. დიდი შემეცნებითი წვლილი მიუძღვის ჯონ ლესგლისა და პოლ ერლსის 100 წლის წინ ჩატარებულ შრომას იმ ჰიპოთეზის განვითარების შესახებ, რომ მედიკამენტები თავიანთი ეფექტებს ახორციელებენ სპეციფიური „მიმღები“ ნივთიერებების საშუალებით. რეიმონდ ალქისგმა 1948 წელს დაკვირვებითა და ლიდი ნაწილი სრულყო თავისი ჰიპოთეზით, 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  $>>$  იმპროპრეტერენოლის მიმართ. ბეტა რეცეპტორებს გააჩნიათ შედარებითი პოტენცია იმპროპრეტერენოლის  $>$  ეპინეფრინის  $\geq$  ნორეპინეფრინის მიმართ. ალქისგის ჰიპოთეზა 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. ამიგომ, დღესდღეისობით მიზანშეწონილია აღრენორეცეპტორები სამ ჯგუფად დაყოფა, კერძოდ, ბეტა, ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებად. ამ ძირითადი ჯგუფებიდან თითოეულს გააჩნია სამი ქვეტიპი. დიდძალი ძალისხმევა დაიხარჯა ლიგანდის შეკავშირების თვისებების განმარტვრული სტრუქტურულ-ფუნქციური ურთიერთქმედებების და სხვადასხვა აღრენორეცეპტორების მოლეკულური სიგნალიზების თვისებების ასახსნელად.

### ბეტა აღრენორეცეპტორები

ცალკეული ალფა და ბეტა რეცეპტორების გამოვლენიდან მალევე აღმოჩნდა, რომ არსებობდა ბეტა რეცეპტორების მინიმუმ ორი ქვეტიპი, ბეტა<sub>1</sub> და ბეტა<sub>2</sub>. ეს ქვეტიპები განსაზღვრულ იქნა მათი აფინურობის მიხედვით ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის მიმართ.

ცხრილი 9-1. აღრენორეცეპტორთა გიპები და ქვეგეპები.

რეცეპტორი ალფა <sub>1</sub> გიპი	აგონისტი	ანტაგონისტი	ეფექტი	ქრომოსომული გენი
	ფენილეფრინი	პრაზოზინი		
ალფა <sub>1A</sub>			↑IP <sub>3</sub> , DAG საერთოა ყველახვივის	C5
ალფა <sub>1B</sub>				C8
ალფა <sub>1D</sub>				C20
ალფა <sub>2</sub> გიპი	კლონიდინი	იოპიმბინი	↓cAMP საერთოა ყველახვივის	
	ოქსიმეტაბოლინი			
ალფა <sub>2A</sub>		პრაზოზინი		C10
ალფა <sub>2B</sub>		პრაზოზინი		C2
ალფა <sub>2C</sub>		პრაზოზინი		C4
ბეტა <sub>1</sub> გიპი	იზოპროტერენოლი	პროპრანოლოლი	↑cAMP საერთოა ყველახვივის	
	დობუტამინი	ბეტაქსოლოლი		
ბეტა <sub>2</sub>	ალბუტეროლი	ბეტოქსამინი		C10
ბეტა <sub>3</sub>				C5
ბეტა <sub>3</sub>				C8
ლოპამინური გიპი	ლოპამინი			
D <sub>1</sub>	ფენოლდოპამი		↑cAMP	C5
D <sub>2</sub>	ბრომოკრიპტინი		↓cAMP	C11
D <sub>3</sub>			↓cAMP	C3
D <sub>4</sub>		კლოზამინი	↓cAMP	C11
D <sub>5</sub>			↑cAMP	C4

ფრინის მიმართ: ბეტა<sub>1</sub> რეცეპტორებს ერთი და იგივე აფინურობა აქვთ როგორც ეპინეფრინის, ასევე ნორეპინეფრინის მიმართ, ხოლო ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორების აფინურობა ეპინეფრინის მიმართ უფრო მაღალია, ვიდრე ნორეპინეფრინის მიმართ. ამის შემდეგ განსაზღვრულ იქნა ბეტა<sub>3</sub> რეცეპტორები, როგორც ბეტა-აღრენორეცეპტორების შესაბამე 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: ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub>. ამ რეცეპტორების თავდაპირველი აღმოჩენა დაკავშირებული იყო ანტაგონისტურ მედიკამენტებთან, რომლებმაც მოახდინეს გარჩევა ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებს შორის. მაგალითად, ალფა-აღრენორეცეპტორები აღმოჩენილ იქნა მრავალ ქსოვილში ამ რეცეპტორების მიმართ მაღალი აფინურობის მქონე რადიოაქტიური მონიშნული ანტაგონისტების, მაგ. დიჰიდროერგოკრიპტინის (ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub>), პრაზოზინის (ალფა<sub>1</sub>) და იოპიმბინის (ალფა<sub>2</sub>) შეკავშირების გამოებით. ეს რადიოლიგანდები გამოიყენებოდა ქსოვილებში რეცეპტორთა რაოდენობის და რეცეპტორთან ურთიერთობის დამაყარებელი სხვა მედიკამენტების აფინურობის განსაზღვრისათვის.

ალფა<sub>1</sub> ჯგუფში ქვეგეპების არსებობამ თავი იხსნა პარმაკოლოგიური ექსპერიმენტების შედეგად, რომლებიც უჩვენებდნენ აგონისტის ღოზა-რეაქციის მრუდის რთულ ფორმებს გლუვი კუნთის შეკუმშვისთვის, ასევე ანტაგონისტების აფინურობის განსხვავებებს, რომლებიც აინჰიბირებდნენ კუმშვადობის რეაქციას სხვადასხვა ქსოვილში. ამ ექსპერიმენტებმა უჩვენეს ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორის ორი ქვეგეპი, რომელთა გარჩევა შეი-

ძლებოდა შექვევადი აფინურობების მიხედვით მრავალი მედიკამენტისა და ექსპერიმენტული ნაერთის მიმართ. ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორის შესაბამე ქვეგეპი შემდგომში გამოვლინდა მოლეკულური კლონირების ტექნიკის მეშვეობით. ამ ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორებს ეწოდებოდა ალფა<sub>1A</sub>, ალფა<sub>1B</sub> და ალფა<sub>1D</sub> რეცეპტორები. არსებობს მტკიცებულება, რომ ალფა<sub>1A</sub> რეცეპტორს გააჩნია შერწყული ვარიანტები. ამჟამად, კვლევის ძირითადი საგანია თითოეული ამ სხვადასხვა ქვეგეპის მნიშვნელობის განსაზღვრა ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორ განპირობებულ რეაქციებში სხვადასხვა ორგანოებში.

პიპოთეზა, რომ არსებობს ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორთა ქვეგეპები გამოვლინდა უარმაკოლოგიური ექსპერიმენტებიდან და მოლეკულური კლონირებიდან. ამჟამად ცნობილია, რომ არსებობს ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორის სამი ქვეგეპი, ე.წ. ალფა<sub>2A</sub>, ალფა<sub>2B</sub> და ალფა<sub>2C</sub>, რომლებიც წარმოადგენენ განსხვავებული გენების პროდუქტებს.

**ლოპამინური რეცეპტორები**

ენდოგენური კატეკოლამინი ღოპამინი იწვევს მრავალ ბიოლოგიურ ეფექტს, რომლებიც ვითარდება სპეციფიურ ღოპამინურ რეცეპტორებთან მისი ურთიერთქმედების შედეგად (ცხრილი 9-1). ეს რეცეპტორები განსხვავდებიან ალფა და ბეტა რეცეპტორებისაგან და უფრო მნიშვნელოვანი არიან თავის ტვინისა (იხ. თავი 21 და 29) და შინაგანი ორგანოების თუ თირკმლის სისხლძარღვებში. ამჟამად არსებობს მნიშვნელოვანი მტკიცებულება, რომ განიხილვა ღოპამინური რეცეპტორების სხვა ქვეგეპი. უარმაკოლოგიურად განსხვავებული ღოპამინური რეცეპტორების ქვეგეპები, D<sub>1</sub> და D<sub>2</sub>, ცნობილი იყო გარკვეული დროის მანძილზე. მოლეკულურმა კლონირებამ აღმოაჩინა რამდენიმე განსხვავებული გენი, რომლებიც აკო-

ღირებენ თითოეულ ქვეჯგოს. უფრო მეტი ხირთულე გვებედა ინტრონების არსებობის გამო D<sub>2</sub>-მსგავსი რეცეპტორის გენის მკოდირებელი უბნის შიგნით, რომელიც იწვევს ექსონების შემდგომ შეერთებას ამ ძირითად ქვეჯგოდად. არსებობს ადამიანის D<sub>1</sub> რეცეპტორის გენის ძლიერ პოლიმორფული ვარიანტი. ქვეჯგოების დასახელებებია D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> და D<sub>5</sub>. ისინი შედგება ორი D<sub>1</sub>-მაგვარი (D<sub>1</sub> და D<sub>2</sub>) და სამი D<sub>2</sub>-მაგვარი (D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> და D<sub>5</sub>) რეცეპტორებისგან. ამ ქვეჯგოებს მნიშვნელობა აქვთ ახალი ანტიფსიქოტური მედიკამენტების ეფექტურობისა და უკუეფექტების გავებისას (იხ. თავი 29).

### რეცეპტორის სელექტიურობა

კლსნიკურად გამოსადეგარი სიმპათომეებური აგონისტების სიმუშემა, რომლებიც შედარებით სელექტიურები არიან ალფა<sub>1</sub>-, ალფა<sub>2</sub>- და ბეტა-ადრენორეცეპტორული ქვეჯგუების მიმართ შედარებულ იქნა ზოგიერთი არასელექტიურ აგონისტთან, რომლებიც ჩამოთვლილია ცხრილში 9-2. სელექტიურობა ნიშნავს იმას, რომ მედიკამენტი უპირატესად ებმის რეცეპტორის ერთ ქვეჯგუეს იმ კონცენტრაციით, რომელიც ძალიან დაბალია სხვა ქვეჯგუების შეკავშირებისთვის. მაგალითად, ნორეპინეფრინი უპირატესად ააქტივებს ბეტა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორებს, ბეტა<sub>2</sub> 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 ურთიბევი „ქვეკლასიფიკაცია“ კლსნიკურად მნიშვნელოვანი არის მხოლოდ იმ მედიკამენტებისათვის, რომლებსაც გააჩნიათ გამოხატული სელექტიურობა. პაციენტთამორიხი ვარიანტების გამო, მედიკამენტის სელექტიურობის ხარისხი მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული, თუკი ეს თვისება განისილება, როგორც კლსნიკურად მნიშვნელოვანი ინდივიდუალური პაციენტის მკურნალობაში.

ადამიანის ქსოვილებში ექსპრესირებულ ადრენორეცეპტორთა ქვეჯგოების ზუსტი რიცხვი გარკვეულია. თუმცა ქვეჯგოების ექსპრესია გამოვლენილ იქნა იმ ქსოვილებში, რომლებშიც ქვეჯგოების ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური მნიშვნელობა ჯერ არ არის ცნობილი. ეს შედეგები მიუთითებს ახალი მედიკამენტების შექმნის შესაძლებლობაზე, რომელიც გამოყენებულ იქნება კონკრეტული რეცეპტორის ქვეჯგოების ექსპრესიისათვის ერთ რომელიმე სამიზნე ორგანოში. მაგალითად, ამის განსაზღვრა, თუ რომელ სისხლძარღვში ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორთა რომელი ქვეჯგოების ექსპრესია ხდება, შესაძლებელს გახდის ისეთი მედიკამენტების შექმნას, რომლებსაც ექნებათ სელექტიურობა რომელიმე კონკრეტული სისხლძარღვოვანი კალაზის მიმართ, როგორცაა შინაგანი ორგანოების, ან კო-

რინარული სისხლძარღვები. ამის მსგავსად, მიმდინარეობს ადამიანის პროსტატის ჯირკვალში ფარმაკოლოგიური რეაქციების განმარტობებელი ალფა<sub>1</sub>-რეცეპტორთა ქვეჯგოების გაძლიერებული შესწავლა (იხ. რეცეპტორთა სელექტიურობა და ადრენორეცეპტორთა ქვეჯგოების ფიზიოლოგიური უწყვეტობა).

### სიმეათომეებური მოქმელები მოლეკულური მექანიზმები

კატეკოლამინთა ეფექტები განპირობებულია უჯრედის მედიკორის რეცეპტორებით. როგორც ეს განხილული იყო თავში 2, ეს GPCR-ები (G ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორები) წარმოადგენენ G ცილებს შეწყვილებულს სხვადასხვა ეფექტორულ ცილებთან, რომელია აქტივობა რეგულირდება ამ რეცეპტორების მიერ. თითოეული G ცილა წარმოადგენს პეტროტომერს, რომელიც შედგება ალფა, ბეტა და გამა სუბერთეულებისაგან. G ცილები კლასიფიცირდებიან მათი განსხვავებული ალფა სუბერთეულების მიხედვით. ადრენორეცეპტორთა ფუნქციონირებისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობის მქონე G ცილებს მიეკუთვნებიან G<sub>s</sub>, ადენილთ ციკლაზას სტიმულატორული G ცილა; G<sub>i</sub>, ადენილთ ციკლაზას ინჰიბიტორული G ცილა; და G<sub>q</sub> ალფა რეცეპტორისა და ფოსფოლიპაზა C-ს შემაწყვილებული ცილა. G-ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორების აქტივაცია კატეკოლამინების მიერ ხელს უწყობს GDP-ს დისოციაციას სითანად G ცილის ალფა სუბერთეულიდან. შემდეგ, GTP-ების ამ G ცილას და ალფა სუბერთეულები დისოცირდებიან ბეტა-გამა ერთეულიდან. აქტივირებული GTP-შეკავშირებული ალფა სუბერთეული არეგულირებს მისი ეფექტორის აქტივობას. ადრენორეცეპტორ-აქტივირებული ალფა-სუბერთეულების ეფექტორებს მიეკუთვნება ადენილთ ციკლაზა, cGMP ფოსფოლიესტერაზა, ფოსფოლიპაზა C და იონური არხები. ალფა სუბერთეული ინაქტივირდება შეკავშირებული GTP-ს ბმის პიდროლიზით 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 აღრენორმეპტორთა ქვეჯგოების ფიზიოლოგიური უნაქიბები: გააქმნევალი ნოკაპტირეპული თაგვის გაგალითვა**

რამდენადაც ადრენორეცეპტორთა ქვეჯგოების სპეციფიურობა უარმაკოლოგიური იარაღები გარკვეულწილად შეზღუდულია, გამოყვანილ იქნა ნოკაპტირეპული თაგვით გარკვეული რიცხვი, სადაც ფუნქცია დაკარგული ქონდა ერთი ან მეტი ადრენორეცეპტორული გენი, როგორც ეს აღწერილია თავში 1 (იხ. ფარმაკოლოგია და გენეტიკა). ამ მოდელებს გააჩნიათ თავიანთი ხირთულები და თავიდან ადამიანზე ექსტრაპოლაცია შესაძლოა არ იყოს ზუსტი. მიუხედავად ამისა, ამ ექ-

ლეების შედეგად გამოჩანილ იქნა ახალი დასკვნები. მაგალითად, ალფა-რეცეპტორთა ქვეჯგოები დიდ როლს ასრულებენ გულის რეაქციებში, ალფა<sub>2</sub>-ადრენორეცეპტორის ქვეჯგოები უმნიშვნელოვანებია ალფა<sub>1</sub> აგონისტების ეფექტების გაგარებისას სისხლის წნევის კონტროლისთვის, ხოლო ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორები წამყვანი როლს ასრულებენ თაგვის გულისცემის სისხლის უშუალო გაზრდაში.

ცხრილი 9-2. ადრენორეცეპტორული აგონისტების შედარებითი სელექტიურობა

	რეცეპტორის შედარებითი აფინურობა
ალფა აგონისტები	
ფენილეფრინი, მეთილქსანთინი	ალფა <sub>1</sub> > ალფა <sub>2</sub> >>>> ბეტა
კლონიდინი, მეთილნორეპინეფრინი	ალფა <sub>2</sub> > ალფა <sub>1</sub> >>>> ბეტა
შერეული ალფა და ბეტა აგონისტები	
ნორეპინეფრინი	ალფა <sub>1</sub> = ალფა <sub>2</sub> ; ბეტა <sub>1</sub> >> ბეტა <sub>2</sub>
ეპინეფრინი	ალფა <sub>1</sub> = ალფა <sub>2</sub> ; ბეტა <sub>1</sub> = ბეტა <sub>2</sub>
ბეტა აგონისტები	
დობუტამინი <sup>1</sup>	ბეტა <sub>1</sub> > ბეტა <sub>2</sub> >>>> ალფა
ინპროტერენოლი	ბეტა <sub>1</sub> = ბეტა <sub>2</sub> >>>> ალფა
გერბუტალინი, მეტაპროტერენოლი, ალბუტეროლი, რიტოდინი	ბეტა <sub>2</sub> >> ბეტა <sub>1</sub> >>>> ალფა
დოპამინური აგონისტები	
დოპამინი	D <sub>1</sub> = D <sub>2</sub> >> ბეტა >> ალფა
ფენილდოპამინი	D <sub>1</sub> >> D <sub>2</sub>

<sup>1</sup>ბიბლო გეჟიკა.

**რეცეპტორთა ტიპები**

**ალფა რეცეპტორები**

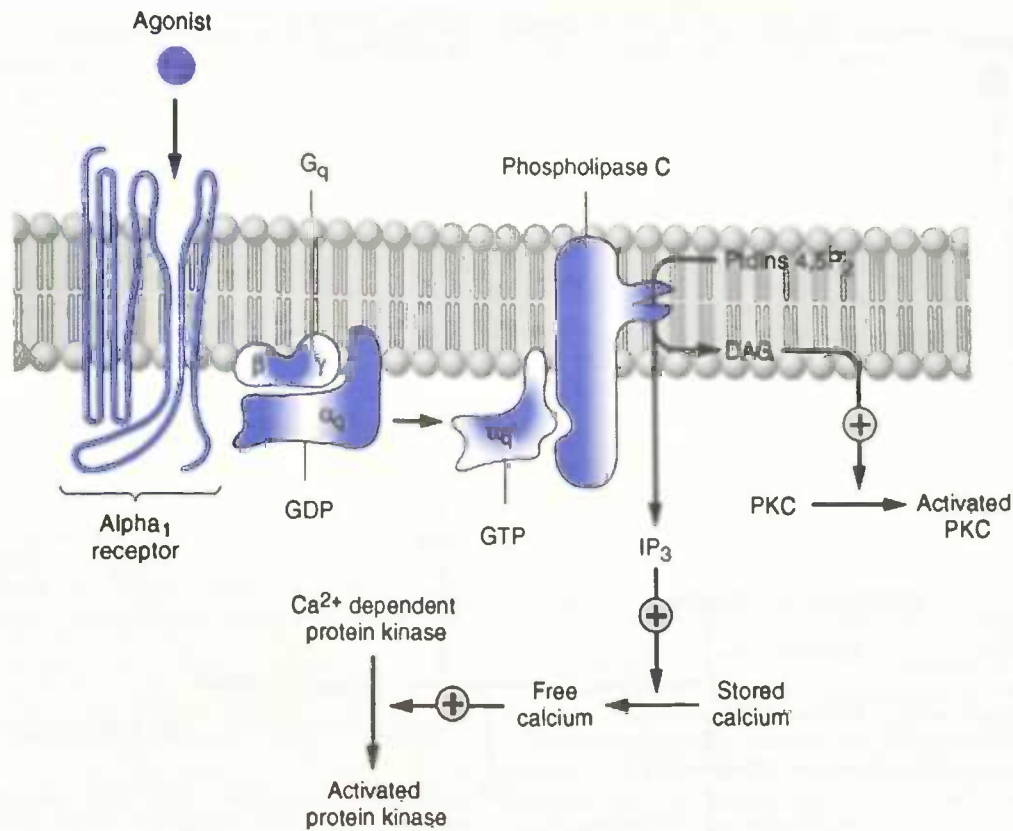
ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორები შეწყვილებული არიან პოლიფოსფოინოზიდატის ჰიდროლიზთან, რაც წარმოქმნის ინოზიტოლ 1,4,5-ტრიფოსფატს (IP<sub>3</sub>) და დიაციგლიცეროლს (DAG) (ცხრილი 9-1. სურათი 9-1). G<sub>q</sub> ოჯახის G ცილები წყვილდებიან ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორების ფოსფოლიპაზა C-სთან. IP<sub>3</sub> ხელს უწყობს უჯრედშია მარაგებიდან თავისუფალი Ca<sup>2+</sup>-ის გამოყოფას, რაც ზრდის თავისუფალი Ca<sup>2+</sup>-ის კონცენტრაციას ციტოპლაზმაში და იწვევს სხვადასხვა კალციუმ-დამოკიდებული პროტეინ კინაზების აქტივაციას. ამ რეცეპტორთა აქტივაციამ შესაძლოა ასევე გაზარდოს კალციუმის შეღებვა უჯრედის პლაზმური მემბრანის გავლით. IP<sub>3</sub> შემდგომ დეფოსფორილირდება, რაც საბოლოოდ გამოიწვევს თავისუფალი ინოზიტოლის წარმოქმნას. DAG ააქტივებს პროტეინ კინაზა C-ს, რომელიც მრავალი სასიგნალო გზის აქტივაციას მოდულატორია. გარდა ამისა, ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორები ააქტიურებენ სიგნალის გადაცემის გზებს, რომლებიც განხილული იყო პეპტიდური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების მაგალითზე. რომლებიც ააქტიურებენ თირომის კინაზებს, მაგალითად, ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორები ააქტიურებენ მიტოგენ-აქტივირებულ კინაზებს (MAP კინაზებს) და პოლიფოსფოინოზიდოლ-3-კინაზას (PI-3-კინაზა). ამ გზებს მნიშვნელობა აქვთ უჯრედის ზრდისა და პროლიფერაციის ალფა<sub>1</sub>-რეცეპტორით განპირობებული სტიმულირებისას გენების ექსპრესიების რეგულირების გზით. ძირითადი სასიგნალო მექანიზმების ამ ურთიერთგავლენის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ განსასაზღვრია.

ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორები აინჰიბირებენ ადენილილ ციკლაზის აქტივობას და იწვევენ ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატის (cAMP) უკუჩვენებას და ლინის დაქვეითებას. ამ კარგად დამტკიცებული ეფექტის გარდა, ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორები აფენებენ სხვა სასიგნალო გზებს, ისინი არხების მოქმედების რეგულირებას და სიგნალის გადაცემაში მონაწილე მნიშვნელოვანი ფერმენტ-

ების აქტივობების ჩათვლით. ადენილილ ციკლაზის ალფა<sub>2</sub>-რეცეპტორით განპირობებული გააქტიურება გადაეცემა ინჰიბიტორული ცილით, G<sub>i</sub>-ით (სურათი 9-2). უცნობია, თუ როგორ იწვევს G<sub>i</sub>-ს აქტივაცია ადენილილ ციკლაზის ინჰიბირებას, მაგრამ როგორც ჩანს, ამ რეაქციაში მონაწილეობენ G<sub>i</sub>-ს როგორც ალფა<sub>2</sub>, ისე ბეტა-გამა სუბერთიულები. გარდა ამისა, ალფა<sub>2</sub> ადრენორეცეპტორთა ზოგიერთი ეფექტი მათი მიერ ადენილილ ციკლაზის ინჰიბირების შესაძლებლობისაგან დამოკიდებულია; მაგალითად, ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორთა აგონისტები იწვევენ თრომბოციტების აგრეგაციასა და ამცირებენ თრომბოციტებში cAMP-ს დონეს, მაგრამ არ არის გარკვეული cAMP-ს ლინის დაქვეითებითაა გამოწვეული აგრეგაცია, თუ სხვა მექანიზმით, რომელიც მოითვს G<sub>i</sub> მიერ რეგულირებულ ეფექტორებს.

**ბეტა რეცეპტორები**

ბეტა აგონისტების მოქმედების მექანიზმი განსაკუთრებულად ლეგალურადაა შესწავლილი. რეცეპტორის სამეფო ქვეტიპის აქტივაცია (ბეტა<sub>1</sub>, ბეტა<sub>2</sub> და ბეტა<sub>3</sub>) იწვევს ადენილილ ციკლაზის აქტივაციას და ადენოზინ გრიფოსფატის (ATP) cAMP-დ გარდაქმნის მომატებას (ცხრილი 9-1, სურათი 9-2). ციკლაზური ფერმენტის აქტივაციას განპირობებს სტიმულატორული შემაწვევილებული ცილა G<sub>s</sub>. cAMP წარმოადგენს ბეტა-რეცეპტორის აქტივაციის ძირითად მეთოდს მესხჯერს. მაგალითად, მრავალი სახეობის ლეიქმიაში ბეტა-რეცეპტორის აქტივაცია ზრდის cAMP სინთეზს, რაც გამოიწვევს მოლეკულათა კისკის, რომელიც სრულდება ელიკოგენ ფოსფორილაზის აქტივაციით. გულში, ბეტა-რეცეპტორების აქტივაცია ზრდის კალციუმის შეღებვას უჯრედის მემბრანის გავლით და მის სეკვესტრაციას უჯრედის შიგნით. ბეტა-რეცეპტორების აქტივაცია ასევე ხელს უწყობს გლუვი კუნთების მოღებვას. მიუხედავად ამისა, რომ გლუვი კუნთზე გავლენის მექანიზმი გაურკვეველია, ის შეიძლება მოიცავდეს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზის ფოსფორილირებას არააქტიურ ფორმად (ის. სურათი 12-1). ბეტა-ადრენორეცეპტორებში შესაძლოა მოახდინონ პოტენციალ-მგრძობიარე კალციუმის არხების აქტივაცია გულში G<sub>s</sub> განპირობებული გაძლიერების გზით, cAMP-ს კონცენტრაციის ცელილებებისაგან დამოკიდებულად. გარკვეულ პირობებში ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორები წვეილებიან G<sub>s</sub> ცილებთან. ეს რეცეპტორები ააქტიურებენ სხვა კინაზებს, როგორცაა MAP კინაზები. ქსინიან რა მრავალ სუბერთიულიან კომპლექსს უჯრედების შიგნით, რომლებიც შეიცავენ მრავლობითი სასიგნალო მოლეკულებს. გარდა ამისა, უკანასკნელი მტკიცებულებები უჩვენებს, რომ სასიგნალო მექანიზმებში აშკარად ხდება თავად ბეტა-რეცეპტორების დამერების წარმოქმნა (ბეტა<sub>2</sub>-ისა და ბეტა<sub>2</sub>-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 როულ უჯრედშია ფუნქციებს. მსგავსად ამისა, სხვა ცილები უშუალოდ ურთიერთქმედებენ ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებთან და იწვევენ დამატებით ფიზიოლოგიურ რეაქციებს უჯრედულ დონეზე.



სურათი 9-1.

ალფა<sub>1</sub>-რეცეპტების ატივირება. ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორთა სტიმულირება კატექოლამინებით იწვევს  $G_q$  შემაწვეილებელი ცილის ატივირებას. ამ  $G$  ცილის ატივირებული ალფა სუბერთეული (ალფა<sub>1</sub><sup>\*</sup>) ატივირებს ეფექტორს, ფოსფოლიპაზა C-ს, რაც იწვევს  $IP_3$ -ის (ინოზიტოლ 1,4,5-ტრისფოსფატი) და DAG-ის (დიაცილგლაციტერილი) გამოყოფას ფოსფატიდილინოზიტოლ 4,5-ბისფოსფატიზაგან (*Phospholipase C*).  $IP_3$  ასტიმულირებს თავისუფალი კალციუმის მარაგის გამოყოფას. რაც ზრდის  $Ca^{2+}$ -ის კონცენტრაციას ციტოპლაზმაში.  $Ca^{2+}$  ატივირებს  $Ca^{2+}$ -დამოკიდებულ პროტეინ კინაზას, რომელიც თავის მხრივ ახდენს მისი სუბსტრატების ფოსფორილირებას. DAG ატივირებს პროტეინ კინაზა C-ს (PKC). ის, გვესტა ალფა<sub>1</sub>-რეცეპტორის ატივირების დაბატებითი ეფექტების შესახებ.

## ლოპამინური რეცეპტორები

ჩვეულებრივ,  $D_1$  რეცეპტორები ასტიმულირებენ ადენილ-ილ ციკლაზას (ცხრილი 9-1); მაგ,  $D_1$ -რეცეპტორით განპირობებული გლუვი კუნთის მოღუნება უპირატესად დაკავშირებულია cAMP-ს დაგროვებასთან იმ სისხლძარღვების გლუვი კუნთებში, რომლებსადაც ადენილ ციკლაზის ენზიმილირება გვეულისება.  $D_2$  რეცეპტორები აინჰიბირებენ ადენილ ციკლაზას ატივირებას, ხსნიან კალციუმის არხებს და ხელს უშლიან კალციუმის შესვლას უჯრედში.

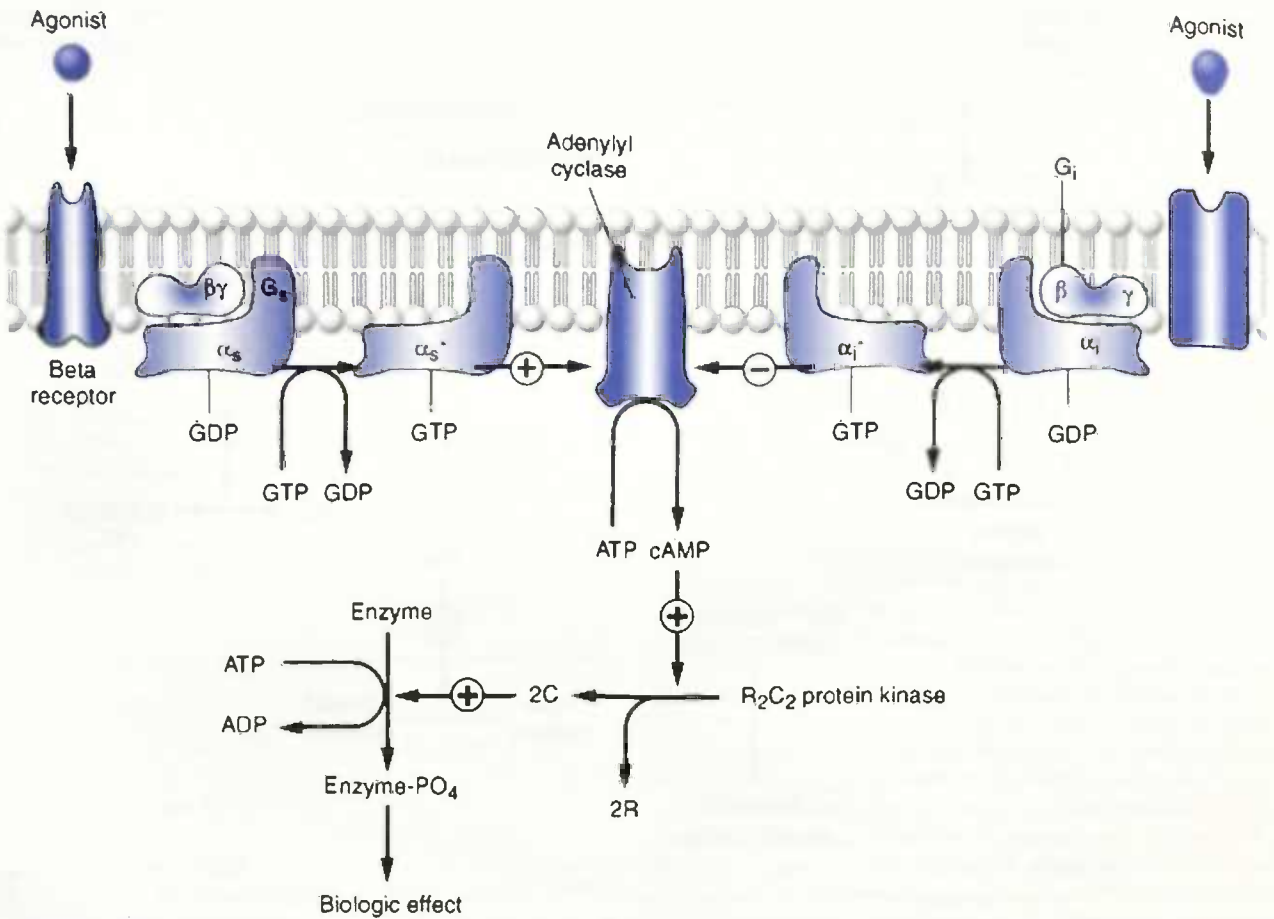
## რეცეპტორთა რეგულირება

აღრენორეცეპტორებით განპირობებული საპასუხო რეაქციები არ არიან ფიქსირებული და სტატური. უჯრედის ზედაპირზე აღრენორეცეპტორების რაოდენობისა და მათი ფუნქციის რეგულირება დამოკიდებულია კატექოლამინებზე, სხვა მორმონებსა 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 დესენსიტიზაცია, რომელიც კატექოლამინებისა და სხვა სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ზემოქმედების შედეგად შეიძლება განვითარდეს. ხშირად, უჯრედსა იუ ქსოვილზე გარკვეული დროის მანძილზე ავინსტის მუდმივი ზემოქმედება იწვევს ამ საშუალების მიმართ ქსოვილის რეაქციის უნარის დაქვეითებას. დესენსიტიზაციის გამოსახატავად სხვა ტერმინებიც გამოიყენება, მაგ, ტოლერანტობა, რეზისტენტობა და გაქოვილაცია. ამ პროცესს დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს, რადგან იგი იწვევს სიმპათომიმეტიკური საშუალებების თერაპიული ეფექტურობის დაქვეითებას.

დესენსიტიზაციის მრავალი მექანიზმი უღვევს საფუძვლად. ეს პროცესი გრანსკრიფციულ, გრანსლაციურ და ცილოვან დონეზე ხორციელდება. ზოგიერთი მექანიზმი შედარებით ხელა მიმდინარეობს – საათების ან დღეების მანძილზე, სხვები კი სწრაფად, რამდენიმე წუთში.

დესენსიტიზებულ უჯრედებში რეცეპტორების ფუნქციის სწრაფი მოღუნება შესაძლოა მოიცავდეს რეცეპტორის კო-



სურათი 9-2.

აღნიშნული ციკლბას აქტივირება და ინჰიბირება აგონისტების მიერ, რომლებიც ებმებიან კატექოლამინთა რეცეპტორებს. ბეგა აღრენორეცეპტორთან ბმა ასტიმულირებს აღნიშნულ ციკლბას, ააქტიურებს რა სტიმულატორულ G ცილას,  $G_s$ -ს, რაც იწვევს ალფა სუბერთეულის GTP-ით დამუხტულ დისოცირებას. ეს გააქტიურებული ალფა<sub>2</sub> სუბერთეული პირდაპირი გზით ააქტიურებს აღნიშნულ ციკლბას, რაც იწვევს cAMP-ის გაძლიერებულ სინთეზს. ალფა<sub>2</sub>-აღრენორეცეპტორის ლიგანდები აინჰიბირებენ აღნიშნულ ციკლბას, იწვევენ რა ინჰიბიტორული G ცილის,  $G_i$  დისოცირებას თავის სუბერთეულებად; ანუ, აქტივირებულ GTP-ით დამუხტულ ალფა<sub>2</sub> სუბერთეულად და ბეგა-გამა ერთეულად. გაურკვეველია ის მექანიზმები, რომლითაც ეს სუბერთეულები ახდენენ აღნიშნულ ციკლბას ინჰიბირებას. cAMP ებმის cAMP-დამოკიდებული პროტეინ 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 მოდიფიკატორი cAMP მორეაგირე ელემენტების შემაკავშირებელი ცილის (CREB) ფოსფორილირებას. ის გვესტე ბეგა და ალფა<sub>2</sub> აღრენორეცეპტორების სხვა მოქმედებების შესახებ.

აღნიშნულ კრიტიკულ მოდიფიცირებას, განსაკუთრებით იმ სპეციფიკური ამინომჟეურის ნაშთების ფოსფორილირებით, რომლებიც ამ რეცეპტორებს სხვა ცილებთან აკავშირებენ, ან მათი სუბუჯრედული 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 წვერისაგან შემდგარი ოჯახის რომელიმე წარ-

მომადგენლის მიერ რეცეპტორების ფოსფორილირება სწრაფი დესენსიტიზაციის ძირითადი მექანიზმია. სპეციფიკური აღრენორეცეპტორებისა 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, სავარაუდოდ 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 ენდოს-



იგოში. ამ რეაქციას ხელს უწყობს ბეგა-არესტინების სტრუქტურულ ცილა კლათრინინი შეკავშირების უნარი. იმ საპასუხო რეაქციების დაქვეითების გარდა, რომელთა განხორციელებაც აუცილებლად საჭიროებს რეცეპტორების არსებობას უჯრედის გელაპირზე. ეს მარეგულირებელი პროცესები გარკვეულ როლს ასრულებენ აგრეთვე რეცეპტორთა უჯრედშიდა გზების სიგნალიზაციის ახალ მექანიზმებში.

რეცეპტორის დენესიტიმაცია შეიძლება შეორაღი მესენჯერების უკუკავშირის პრინციპითაც განხორციელდეს. მაგ. ბეგა-ადრენორეცეპტორები ხელს უწყობენ cAMP ლაგროვებას. რაც იწვევს პროტეინ კინაზა A-ს გააქტიურებას; პროტეინ კინაზა A-ს შეუძლია ბეგა-რეცეპტორებზე ნაშთების ფოსფორილირება. ეს კი რეცეპტორის ფუნქციის ინჰიბირებას იწვევს. ბეგა-რეცეპტორის შემთხვევაში ადგილი აქვს სერინის ნაშთების ფოსფორილირებას, როგორც ციტოპლაზმურ მესამე მარჯვენა, ისე რეცეპტორის კარბოქსილურ გერმინალზე. ამის მხგადა, G-შეკავშირებული რეცეპტორის მიერ პროტეინ კინაზა C-ს გააქტივება ამ ჯგუფის G ცილასთან შეკავშირებული რეცეპტორის ფოსფორილირებას იწვევს. მეორეადი მესენჯერების მიერ უკუკავშირის პრინციპით რეგულირების ამ მექანიზმებს პეგეროლოგური დენესიტიმაცია ეწოდებათ, რადგან გააქტივებული პროტეინ კინაზა A, ან პროტეინ კინაზა C სტრუქტურულად მსგავსი ნებისმიერი რეცეპტორის ფოსფორილირებას განაპირობებს.

### ალკენორეცეპტორთა პოლიმორფიზმი

ადრენორეცეპტორების ალფა<sub>1</sub>, ალფა<sub>2</sub> და ბეგა ქვეტიპების გენთა თანმიმდევრობის გამოვლენის შემდეგ ნათელი გახდა, რომ ადამიანებში არსებობს ამ რეცეპტორთა ქვეტიპების მულტიალელური ვარიანტები. პოლიმორფიზმი. ზოგიერთი მათგანი ამინომეცხვერი თანმიმდევრობის ფარმაკოლოგიურად მნიშვნელოვან ცვლილებას იწვევს. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ზოგიერთი სახის პოლიმორფიზმი იწვევს ისეთი დაავადებების მიმართ მგრძობილობის შეცვლას, როგორცია გულის უკმარისობა, აგრეთვე ასთმის მკურნალობის პროცესში იწვევს რეცეპტორების დენესიტიმაციას და ცვლის სამკურნალო საშუალებებით განპირობებულ თერაპიულ რეაქციებს.

### სიმპტომოგენური საშუალებების ქიმი და ფარმაკოკინეტიკა

ფენილეთილამინი შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც სიმპტომოგენური საშუალებების სინთეზის საწყისი, ძირითადი ნივთიერება (სურათი 9-3). იგი შედგება ბენზოლის რგოლისაგან, რომელსაც გააჩნია ეთილამინის გვერდითი ჯაჭვი. ჩანაცვლებითი რეაქციები შეიძლება განხორციელდეს (1) გერმინალურ ამინო ჯგუფზე, (2) ბენზოლის რგოლსა და (3) ალფა ან ბეგა ნახშირბადადებზე. ბენზოლის რგოლის მე-3 და მე-4 პოზიციებზე OH-ჯგუფის ჩანაცვლებითი სიმპტომოგენური საშუალებები წარმოიქმნება, რომელთა საერთო სახელწოდებაა კატექოლამინები. ფენილეთილამინის მლაიფიცირების შედეგად იცვლება ალფა და ბეგა რეცეპტორების მიმართ წამლების აფინიტეტი და შინაგანი აქტივობა. გარდა ამისა, ქიმიური სტრუქტურა ამ მოლეკულების ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებსაც განაპირობებს. სიმპტომოგენური საშუალებები ასევე შედიან რეცეპტორულ ალფა, ისე ბეგა ადრენორეცეპტორებს; თუმცა, ალფა და ბეგა რეცეპტორების მიმართ ნივთიერებების აქტივობებს შორის არსებულ სხვაობა წარმოშობს სპექტრს – თითქმის ჯემმარიტ ალფა-

სელექციურობიდან (მეთილსამინი) თითქმის ჯემმარიტ ბეგა-სელექციურობამდე (იმოპროტერენოლი).

### ჩანაცვლება ამინო ჯგუფზე

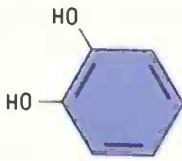
ამინო ჯგუფში ალკილური ჩანაცვლებების ზომამი მომაგება იწვევს ბეგა-რეცეპტორების მიმართ პრეპარატის სელექციურობას გაზრდას. მაგ. ნორეპინეფრინში მეთილის ჯგუფის ჩანაცვლებითი ეპინეფრინი წარმოიშობა, რომელსაც ბეგა<sub>2</sub> ადრენორეცეპტორების მიმართ უფრო მაღალი აქტივობა ახასიათებს. ბეგა<sub>2</sub> აქტივობა კიდევ უფრო ძლიერდება ამინო აზოტზე იმპროპილის ჩანაცვლებითი (იმოპროტერენოლი). ბეგა<sub>2</sub>-სელექციურობის გაზრდა უფრო მეტ ჩანაცვლებით რეაქციებს მოითხოვს. ამიგომ შესაგვესად ამინო ჯგუფების უფრო დიდი რაოდენობაა საჭირო. რაც უფრო მეტია ჩანაცვლებების ადგილები ამინო ჯგუფებში, მით უფრო დაბალია ალფა-რეცეპტორული აქტივობა; მაგ. იმპროტერენოლი ძალიან სუსტად მოქმედებს ალფა-რეცეპტორებზე.

### ჩანაცვლება ბენზოლის რგოლზე

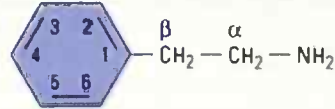
კატექოლამინებს (ნივთიერება, რომელსაც მე-3 და მე-4 პოზიციებში -OH ჯგუფი გააჩნიათ). მაქსიმალური ალფა და ბეგა აქტივობა ახასიათებთ. რგოლის სხვა ცვლილების გარეშე ამ ჯგუფებიდან ერთ-ერთის არარსებობა (განსაკუთრებით მიდროქსილისა C<sub>3</sub>-ზე), მკვეთრად ამცირებს წამლის ეფექტურობას. მაგ. ფენილეფრინი (სურათი 9-4) ვაცილებით ნაკლებ ეფექტურია, ვიდრე ეპინეფრინი; იგი ალფა-რეცეპტორის მიმართ დაახლოებით 100-ჯერ ნაკლები აფინიტეტი ხასიათდება. ბეგა-აქტივობა კი თითქმის არ აღენიშნება (გამონაკლისს შეადგენს მისი ძალიან მაღალი კონცენტრაცია). კატექოლამინები განიცდიან ინაქტივაციას კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზის მიერ (COMT), ფერმენტით, რომელიც ნაწლავებსა და ღვიძლში ვეხვდება (იხ. თავი 6). ფენილის რგოლში ერთი ან ორივე -OH ჯგუფის არარსებობა ზრდის პრეპარატის ორალურ ბიომეწვევადობას და ახანგრძლივებს მის მოქმედებას. რგოლში -OH ჯგუფების არარსებობა ზრდის ცენტრალურ ნერულ სისტემაში მოლეკულის შეღწევადას. მაგ. ეფედრინი და ამფეტამინი (სურათი 9-4) აქტიურნი არიან ორალურად, გააჩნიათ უფრო ხანგრძლივი მოქმედება და ზეგავლენას ახდენენ ცენტრალურ ნერულ სისტემაზე, რაც ჩვეულებრივ, სხვა კატექოლამინების გამოყენებისას არ აღინიშნება.

### ჩანაცვლება ალფა-პოგიმინის ნახშირბადის ატომთან

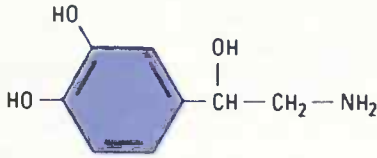
ალფა ნახშირბადის ატომთან ჩანაცვლება იწვევს მონიაბინოქსილაზით განპირობებული (MAO) ენჯიტივი რეაქციის ლორტეგუნას და ნივთიერებების, კერძოდ არაკატექოლამინების, მოქმედების გზანგრილივებას. ალფა-ჩანაცვლებული ნაერთობა მაგ. ეფედრინი და ამფეტამინი (სურათი 9-4). ალფა-მეთილის მქონე ნაერთებს ფენილიმპროპილამინებსაც უწოდებენ. ზოგიერთი ფენილიმპროპილამინის, მალ-ს (MAO) მიმართ რეგისტრაციის გარდა, ადრენერგული ნერული გერმინალისა და პოვილან კატექოლამინების გამოძივების უნარაც გააჩნია (იხ. თავი 6). ამიგომ მათი მოქმედება ნაწილობრივ ნორეპინეფრინის ორგანიზმში არსებულ სორმალურ მარაგზეც არის დამოკიდებული; მათ არაპირდაპირი სიმპტომოგენური მოქმედება ახასიათებთ.



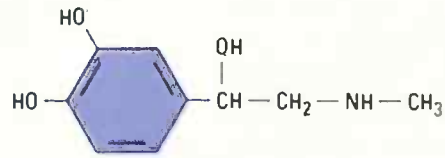
**Catechol**



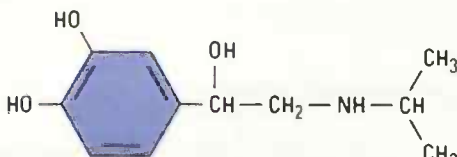
**Phenylethylamine**



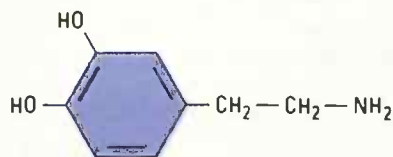
**Norepinephrine**



**Epinephrine**



**Isoproterenol**



**Dopamine**

*სურათი 9-3.*

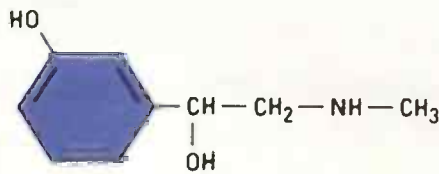
ფენილეთილამინი და ზოგიერთი მნიშვნელოვანი კატეკოლამინი. შედარებისათვის წარმოდგენილია კატეკოლი.

**ჩანაცვლება ბეტა-პოზიციის ნახშირბადის ატომთან**

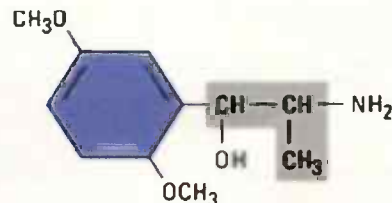
ჩვეულებრივ, პირდაპირი მოქმედების აგონისტებს, ლოპამინის გარდა, ბეტა-პოდროქსილის ჯგუფი გააჩნიათ. პოდროქსილის ამ ჯგუფს, ადრენორეცეპტორების გააქტივების გარდა, შესაძლოა დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს ნერვული ტერმინალის ვეზიკულაში სიმპათომიმეტიკური ამინების შენახვისთვის.

**სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ეფექტები ორგანოთა სისტემებზე**

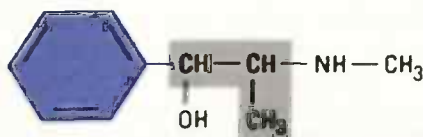
სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ძირითადი უჯრედული ეფექტები მოცემულია ცხრილებში 6-3 და 9-3. პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორგანიზმზე სიმპათომიმეტიკური საშუალებების საბოლოო ეფექტები დამოკიდებულია მათ აფინიტეტზე (ალფა ან ბეტა). შინაგან აქტივობასა და პირდაპირი მოქმედების შედეგად განვითარებულ კომპენსატორულ რეფლექსებზე.



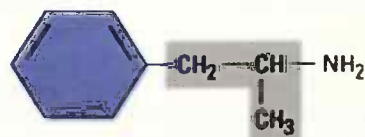
**Phenylephrine**



**Methoxamine**



**Ephedrine**



**Amphetamine**

*სურათი 9-4.*

არაკატეკოლამინური სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ზოგიერთი მაგალითი. ნაცრისფრად ნაჩვენებია იზოპროპილის ჯგუფი.

ცხრილი 9-3. აღრენორევეტორების ქვეკატეგორიების განაწილება ორგანიზმში

გაბი	ქსოვილი	უფექტი
ალფა <sub>1</sub>	გლუვი კუნთების უმრავლესობა (სინერჯირებული)	შეკუმშვა
	გუვის გამაფართოებელი კუნთი	შეკუმშვა (აფართოებს გუვას)
	პილომორტორული გლუვი კუნთი	თმის აღმართვა
	წინამდებარე ჯირკვალის (პროსტატა)	შეკუმშვა
	გული	შეკუმშვის ძალის გაზრდა
ალფა <sub>2</sub>	ცნს-ის პოსტსინაფსური აღრენორევეტორები	სეარაულოდ მრავლობითი
	ირთმობიციტები	აგრეგაცია
	ადრესერგული და ქოლინერგული სერველი გერმინალები	მელიაგორის გამყოფის ინჰიბირება
	ზოგიერთი სისხლძარღვის გლუვი კუნთი	შეკუმშვა
	ცხიმოვანი უჯრედები	ლიპოლიზის ინჰიბირება
ბეტა <sub>1</sub>	გული	შეკუმშვის ძალისა და სისძირის გაზრდა
ბეტა <sub>2</sub>	სახუიცი გბების, საშეილოსოს და სისხლძარღვითა გლუვი კუნთი	ხელს უწყობს გლუვი კუნთის მოღუნებას
	ჩონჩხის კუნთები	ხელს უწყობს კალიუსის შესვლას უჯრედში
	ადამიანის ლვილი	ააქტივებს გლიკოგენოლიზს
ბეტა <sub>3</sub>	ცხიმოვანი უჯრედები	ააქტივებს ლიპოლიზს
D <sub>1</sub>	გლუვი კუნთები	აფართოებს თირკმელების სისხლძარღვებს
D <sub>2</sub>	ნერველი დაბოლოებები	არეგულირებს მედიატორების გამოყოფას

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

სისხლძარღვები

სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის ტონუსის რეგულაცია აღრენორევეტორების მიერ ხორციელდება: შესაბამისად, კატექოლამინები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პერიფერული წინააღმდეგობისა და ვენური მოცულობის კონტროლში. ალფა რევეტორები ზრდიან არტერიულ წინააღმდეგობას, ხოლო ბეტა რევეტორები ხელს უწყობენ გლუვი კუნთების მოღუნებას. სისხლძარღვთა სხვადასხვა კალაპოტში რევეტორთა განსხვავებულ გაქვების ვხვდებით (ცხრილი 9-4; კანისა და შინაგანი ორგანოების სისხლძარღვების რეგულირებაში უპირატესად ალფა რევეტორებია ჩართული, ამიტომ მათი შეკუმშვა ძირითადად

ეპისეფრისა და ნორეპისეფრისგა დამოკიდებული; ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვები კი იმისდა მიხედვით იკუმშებიან ან ფართოვებიან, ალფა რევეტორი აქტიურდება თუ ბეტა. შესაბამისად, სისხლძარღვებზე სიმპათომიეტიკური სამუალებების საბოლოო ეფექტი დამოკიდებულია ალფა და ბეტა რევეტორების მიმართ მათი სელექციურობისა და ზემოქმედების ქვეშ მყოფი სისხლძარღვის ანატომიურ მდებარეობაზე. ვარდა ამისა, D<sub>1</sub> რევეტორები ხელს უწყობენ თირკმელების, შინაგანი ორგანოების, კორონარული, ცერებრული და სხვა რემისგენგული სისხლძარღვების დილატაციას. თირკმელების სისხლძარღვების D<sub>1</sub> რევეტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დიაბეზისის შეყვანით განპირობებულ ნაგრიურებში.

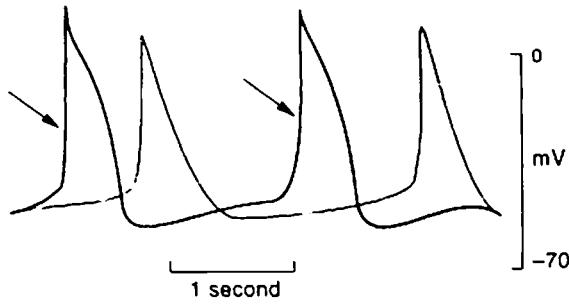
გული

გულზე კატექოლამინების პირდაპირი ზემოქმედება მეტწილად ბეტა<sub>1</sub> აღრენორევეტორებზე დამოკიდებული. მიუხედავად იმისა, რომ ამ პროცესში ბეტა<sub>2</sub> და ალფა რევეტორებიც იღებენ მონაწილეობას, განსაკუთრებით გულის უკმარისობის დროს. ბეტა-რევეტორების გააქტივება იწვევს გულის უჯრედებში კალციუმის ნაკადის გაზრდას, რაც აისახება გულის როგორც ელექტრულ (სურათი 9-5), ასევე მექანიკურ ფუნქციაზე:

ცხრილი 9-4. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის საპასუხო რეაქციები სიმპათომიეტიკურ ამინებზე<sup>1</sup>

	უნილვე რინი	ემინვე რინი	იმორო გურენო ლი
<b>სისხლძარღვთა რემისგენგობა (გონუსი)</b>			
კანის, ლორწოვანი გარსების (ალფა)	↑↑	↑↑	0
ჩონჩხის კუნთების (ბეტა <sub>1</sub> , ალფა)	↑	↓ ან ↑	↓↓
თირკმელების (ალფა, D <sub>1</sub> )	↑	↑	↓
შინაგანი ორგანოების (ალფა, ბეტა)	↑↑	↓ ან ↑	↓
საერთო პერიფერული წინააღმდეგობა	↑↑↑	↓ ან ↑	↓↓
ვენური ტონუსი (ალფა, ბეტა)	↑	↑	↓
<b>გული</b>			
კუმშვობა (ბეტა)	0 ან ↑	↑↑↑	↑↑↑
გულსისხლძარღვის სისძირე (უპირატე სად ბეტა)	↓	↓ ან ↑	↑↑↑
ღარგემითი მოცულობა	0, ↓, ↑	↑	↑
წუთმოცულობა	↓	↑	↑↑
<b>სისხლის წნევა</b>			
სამუალო	↑↑	↑	↓
დიასტოლური	↑↑	↓ ან ↑	↓↓
სისტოლური	↑↑	↑↑	0 ან ↓
პულსური წნევა	0	↑↑	↑↑

↑ - მოძიება; ↓ - დაკლება; 0 - არ არის ეფექტი; ზედა ლიწები აქტიურებს, ლიწები ზრდიან



სურათი 9-5.

ეპინეფრინის გავლენა ბაყაყის გულის პეისმეკერული უჯრულის გრანსემპტორულ პოტენციალზე. ისრებით აღნიშნულია ეპინეფრინის დამატების შემდეგი ჩანაწერი. აღსანიშნავია დიასტოლური დეპოლარიზაციის დახრილობის გაზრდა და მოქმედების პოტენციალზე სორის ინტერვალის შემცირება. ბეგა-მასტიმულირებული საშუალებების გიპიური ეფექტია პეისმეკერის დანქარება.

პეისმეკერული აქტივობა იზრდება, როგორც ნორმალურის (სინოატრიული კვანძის), ასევე ანთალურის (პურკინის ბოჭკოების), (დადებითი ქრონოტროპული ეფექტი), იმაგებს აგრიოვენტრიკულური კვანძის გამტარებლობის სიჩქარე, მცირდება რეფრაქტორული პერიოდი; კუმშვა იზრდება (დადებითი ინოტროპული ეფექტი), რელაქსაცია კი ჩქარდება, რის შედეგადაც იზრდება გულის კუნთის დაჭიმვის საპასუხო რეაქცია იცლება – დაჭიმულობა იზრდება, ხანგრძლივობა კი მცირდება. დაუზიანებელ გულში პარკუჭშია წნევა უფრო სწრაფად იზრდება და ქვეითდება, მოკლდება აგრეთვე სისხლის განდევნის დროც. ეს პირდაპირი ეფექტები ადვილად ულანდება სისხლის წნევის ცვლილებით განპირობებული რეფლექსების არარსებობისას, მაგ., მთკარდოუმის იზოლირებულ პრეპარატებში და განვლიების ბლოკადის მქონე პაციენტებში. ნორმალური რეფლექსური აქტივობის პირობებში კი გულზე კატეპოლამინების პირდაპირი ეფექტები შესაძლოა გადამაფაროს სისხლის წნევის ცვლილების საპასუხოდ განვითარებული რეფლექსური რეაქციებით. კატეპოლამინებით გულის ფიზიოლოგიური სტიმულირება ზრდის სისხლის კორონარულ ნაკადს.

**სისხლის წნევა**

სისხლის წნევაზე სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ზეგავლენა შესაძლებელია აიხსნას მათი მოქმედებით გულზე, პერიფერულ წინააღმდეგობასა 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 დიამ-დამოკიდებულ მაგებას (სურათი 9-6). გულ-სისხლძარღვთა ნორმალური რეფლექსების პირობებში, სისხლის წნევის გაზრდა იწვევს ვაგუსის ტონუსის ბარორეცეპტორებით განპირობებულ მომაგებას, რის შედეგადაც ადვილი აქვს გულისცემის სიხშირის მნიშვნელოვან შემცირება. თუმცა, შესაძლოა წუთმოცულობა არც კი შემცირდეს გულისცემის სიხშირის პროპორციულად, რადგან ვენური სისხლმიწოდების მომაგება იწვევს ღარგმისითი მოცულობის გაზრდას. უფრო მეტიც, ალფა-ადრენორეცეპტორების პირდაპირმა სტიმულირებამ შესაძლოა უმნიშვნელო დადებითი ინოტროპული ეფექტიც გამოიწვიოს. ასეთია სელექციური ალფა-აგონისტების მოხალადე-

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 მასწავლებელს, 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., იბოპროტერენოლი, პერიფერულ წინააღმდეგობასაც აქეითებენ, რადგან სისხლძარღვთა მოცუვითი კალაპოგში ბეგა-ადრენორეცეპტორები ვაბოლიდაციით 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**

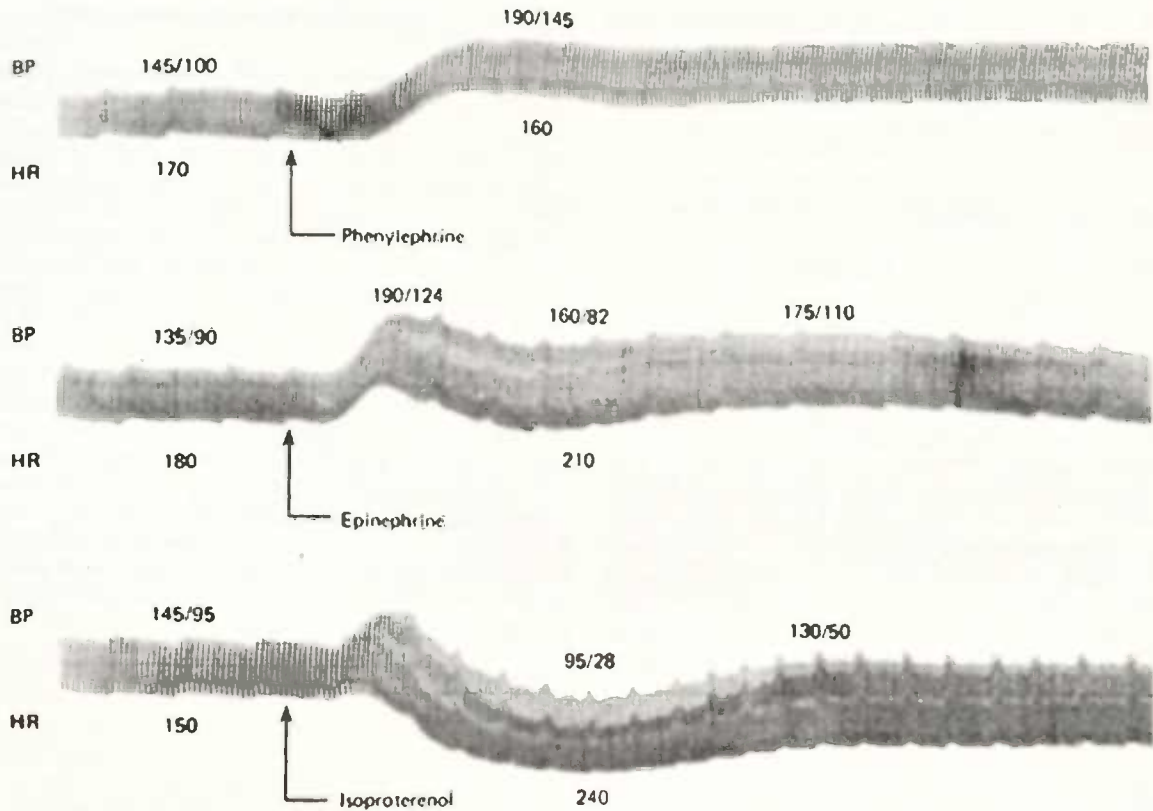
ალფა ადრენორეცეპტორები გუვის გაფართოებაში მონაწილე თვალის ფერადი გარსის რადიალურ კუნთებში არიან ლოკალიზებული; მათი აგზნება, მაგ., ფენილეფრინით, იწვევს მდრიაზს (იხ. სურათი 6-9). ალფა სტიმულატორები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ თვალშია წნევაზე. არსებული მტკიცებულებები იმაზე მეტყველებს, რომ ალფა აგონისტები ზრდიან თვალის ნამის უკუღუნას და ამცირებენ თვალშია წნევას. განსხვავებით, ბეგა აგონისტები უმნიშვნელო მოქმედებენ თვალშია წნევაზე, მაგრამ ბეგა-აგონისტები ამცირებენ თვალშია ნამის წარმოქმნას. ამ ეფექტებს დიდი მნიშვნელობა აქვთ გლაუკომის (დაავადება, რომელიც სიბრძაყის ყველაზე ხშირი მიზეზია) მკურნალობაში (იხ. თავი 10). ბეგა აგონისტები მცირედ აღუნებენ წამწამოვან კუნთებს და იწვევენ აკომოდაციის უმნიშვნელო დაქვეითებას. გარდა ამისა, ადრენერგულ საშუალებები ბაღურის ნეირონული უჯრედების უშუალო პროტექტორებადაც გვევლინებიან.

**სასუნთქი სისტემა**

ბრონქების გლუვ კუნთებში ლოკალიზებულია ბეგა<sub>2</sub> რეცეპტორები, რომლებიც რელაქსაციას იწვევენ. ამ რეცეპტორების გააქტივება ბრონქოდილატაციას განაპირობებს (იხ. თავი 20 და ცხრილი 9-3). ზემო სასუნთქი გზების ლორწოვანი გარსის სისხლძარღვები შეიცავენ ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებს; მათი აგზნებით განპირობებული ლორწოვანი გარსის შემუქების საწინააღმდეგო მოქმედება კლინიკურად გამოსაღვარია (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია).

**კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი**

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვი კუნთების მოღუნება შესაძლებელია როგორც ალფა-, ასევე ბეგა ადრენორეცეპტორების აგზნებით. ბეგა რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან უშუალოდ გლუვკუნთოვან უჯრედებზე და თავის ეფექტს ახორციელებენ ამ უჯრედების პიპეროლარიზაციისა და პიკური აქტივობის დაქვეითების გზით. ალფა ადრენორეცეპტორების მასტიმულირებული საშუალებები, განსაკუთრებით ალფა<sub>2</sub>-სელექციური აგონისტები, არაპირდაპირი გზით აქეითებენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვი კუნთის აქტივობას, ამცირებენ რა ინტესტიურ



სურათი 9-6.

სელექციური ალფა- (ფენილეფრინი), სელექციური ბეტა- (იზოპროტერენოლი) და არასელექციური (ეპინეფრინი) სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ეფექტები ძალში ინტრავენური ბოლუს-ინექციის შემდეგ (BP, სისხლის წნევა; HR, გულსისხლძარღვითი სისხლის-ჩაქცევის სიხშირე.) ანესთეზირებულ ცხოველებში რეფლექსები ქვეითდება, მაგრამ არ ქრება

ნერვულ სისტემაში აცეტილქოლინისა და საეარაულოდ სხვა სტიმულატორების პრესინაუსურ გამონთავისუფლებას (იხ. თავი 6). საეარაულოდ, კუჭ-ნაწლავის გრაქტის ალფა-ადრენორეცეპტორების აგზნებით განპირობებულ საპასუხო რეაქციის უფრო დიდი უარმაკოლოგიური მნიშვნელობა გააჩნია, ვიდრე ბეტა რეცეპტორების სტიმულაციის ეფექტებს. ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორები ამცირებენ აგრეთვე ნაწლავის სანათურში მარლისა და წყლის გამოყოფას.

### შარდ-სასქესო სისტემა

აღამიანის საშვილოსნო შეიცავს როგორც ალფა, ისე ბეტა<sub>2</sub> ადრენორეცეპტორებს. ბეტა-რეცეპტორებით განპირობებული საშვილოსნოს მოღუნება, კლინიკურად გამოხატავრია ორსულობისას (იხ. კლინიკური უარმაკოლოგია). ალფა რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან შარდის ბუშის უკუბო, შარდსადენის სფინქტერსა და პროსტატაზე. მათი აგზნება შეკუმშვას უწყობს ხელს და ამიგომ შარდის შეკუმშვას განაპირობებს. შარდის ბუშის უფისა და პროსტატის შეკუმშვაში მონაწილე ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორის სპეციფიკური ქვეტიპი ჯერ-ჯერობით არ არის დადგენილი, თუმცა საეარაულოდ ამ პროცესში დიდ როლს ასრულებენ ალფა<sub>1A</sub> რეცეპტორები. შარდის ბუშის კედლის ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორები გლუვი კუნთის მოღუნებაზე არიან პასუხისმგებ-

ბენი. ეაკულაცია დამოკიდებულია სათესლე ბაგირაკის, სათესლე ბუშეკებისა და პროსტატის ალფა-რეცეპტორების (საეარაულოდ, პერინერვული რეცეპტორებისაც) ნორმალურ აქტივობაზე. ერექციული ქსოვილის მოღუნებაც, რაც ჩვეულებრივ თან ახლავს ეაკულაციას, სიმპათიკური ნერვებიდან გამონთავისუფლებული ნორეპინეფრინის (და საეარაულოდ ნეიროპეპტიდი გამას) მეშვეობით ხორციელდება. ალფა რეცეპტორების აგზნება იწვევს მსგავს ეფექტებს მღერლი 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; საეარაულოდ, ეს ეფექტი ცენტრალური გენეზისაა. თუმცა არ არის გამოირიცხული პერიფერული ნერვული სისტემის მონაწილეობაც.

ხელის გულებისა და ზოგიერთი სხვა ადგილის ამოკრინული საოფლე ჯირკვლების ადრენორეცეპტორების აგზნება იწვევს ოფლის პროდუქციის გაზრდას. ჩვეულებრივ, ეს ამოკრინული არაიონორეგულატორული ჯირკვლები დაკავშირებული არ-

ან ფიზიოლოგიურ სტრუქტურას. (ლიფუბურად განაწილებული თერ-  
მორეგულატორული ეგზოკრინული ჯირკვლები რეგულირდებ-  
იან სიმპათიკური ქოლინერგიული პოსტგანგლიონური ნეირონებით,  
რომლებიც ააქტიურებენ მუსკარინის მიმართ მგრძობიარე ქოლი-  
ნორეცეპტორებს; იხ. თავი 6.)

### მეგაბოლური ეფექტები

სიმპათომიმეტიკური საშუალებები მნიშვნელოვნად მოქმედებ-  
ენ შუალედურ მეგაბოლიმბზე. ცხიმიანი უჯრედების ბეგა  
ადრენორეცეპტორების გააქტიურება იწვევს გაძლიერებულ ლი-  
პოლიზს, სისხლში თავისუფალი ცხიმიანი მჟაეებისა და გლიცერ-  
ოლის გაძლიერებული გამონთავისუფლებით. ბეგა, ადრენორე-  
ცეპტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ამ რეაქციების  
განხორციელებაში. ღლია ბეგა, სელექციური აგონისტების გან-  
ვითარების ინტერესი, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს შეას-  
რულებდნენ ზოგიერთი მეგაბოლური დაავადების მკურნალო-  
ბის საქმეში. ადამიანის ლიპოციტები შეიცავენ ალფა<sub>1</sub> რეცეპ-  
ტორებს, რომლებიც ამცირებენ რა უჯრედშია cAMP-ს რაოდე-  
ნობას. იწვევენ ლიპოლიზის ინჰიბირებას. სიმპათომიმეტიკური  
საშუალებები აძლიერებენ გლიკოგენოლიზს ღვიძლში, რაც ხელს  
უწყობს ცირკულაციაში გლუკოზის გამოყოფას. საფარადლოდ,  
კატექოლამინების ეფექტები ადამიანის ღვიძლზე უპირატესად  
ბეგა რეცეპტორებით არის განპირობებული, თუმცა გარკვეულ  
როლს ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორებიც ასრულებენ. კატექოლამინების  
მაღალი კონცენტრაცია იწვევს მეგაბოლურ აციდოზს. ენდოგე-  
ნური ეპინეფრინის, ან სიმპათომიმეტიკური საშუალებების მიერ  
ბეგა, ადრენორეცეპტორების აქტივაცია ზრდის უჯრედების მიერ  
კალიუმის ათვისებას და ამცირებს ამ იონის უჯრედგარეთა  
კონცენტრაციას, რაც სტრუქტურის დროს პლაზმაში კალიუმის კონ-  
ცენტრაციის დაქვეითების, ვარჯიშის დროს კი კალიუმის კონ-  
ცენტრაციის მაგებისაგან დაეცის შექანიშმად გვევლინება. ამ  
რეცეპტორების ბლოკირება ზრდის პლაზმაში კალიუმის დონეს,  
რასაც ადვილი აქვს ვარჯიშის დროს. პანკრეასის კუნძულების  
უჯრედების ბეგა ადრენორეცეპტორები ზრდიან, ალფა<sub>1</sub> ადრენორ-  
ეცეპტორები 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  
ალფა<sub>2</sub>-რეცეპტორებით. ამის შესახად, ბეგა, ადრენორეცეპტორე-  
ბი ასტიმულირებენ რენინის სეკრეციას, ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორები კი  
აინჰიბირებენ; პიპერჯინების დროს ბეგა-რეცეპტორების ანტაგ-  
ონისტები, ნაწილობრივ ამ შექანიშმის შეშუქებით, ამცირებენ  
პლაზმაში რენინის კონცენტრაციასა და შესაბამისად არტერი-  
ულ წნევას. ადრენორეცეპტორები მონაწილეობას იღებენ  
აგრეთვე პარათირიდიული ჰორმონის, კალციტონინის, თირო-  
ქსინისა და გასტრინის სეკრეციის რეგულაციაში, თუმცა, საფარ-  
ადლოდ, კონკრეტულად ამ შექანიშმის ფიზიოლოგიური მნიშ-  
ვნელობა შეზღუდულია. მაღალი კონცენტრაციის ეპინეფრინი  
და მსგავსი საშუალებები იწვევენ ლეიკოციტოზს, ხაერთო სისხ-  
ლის მთლიანად გარეთ სეკრეტირებული ლეიკოციტების დე-  
მარგინაციის გზით. (მარგინაცია – ანიებადი უბნის კიდებზე  
ლეიკოციტების დაგროვების ფენომენი)

### გავლენა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე სიმპათომიმეტიკური საშუ-  
ალებების ეფექტები მათ მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის  
გადაკვეთის უნარზეა დამოკიდებული. ამ ბარიერში კატექოლა-  
მინები საერთოდ ვერ გადიან. ამიტომ ცნს-ის მხრივ შესაძენე  
ეფექტი მხოლოდ ორგანიზმში მათი სწრაფი შეყვანის შემის-  
ვევაში ელახება. ეს ეფექტებია „ნერვოზულობიანი“. „გარდაუ-  
ვალი კატასტროფის შეგრძნებად“. ანუ მათი აღწერა შეიძლე-  
ბა, როგორც არასასურველი შეგრძნებები. ამასთანავე ბეგა-  
ადრენორეცეპტორების აგონისტების პერიფერული ეფექტები,  
როგორცაა გაქიკრდია და გრემორი, შოთოეის სომატური  
გამოვლინების მსგავსია. მისგან გასხვავებით, პირდაპირი მო-  
ქმედების არაკატექოლამინები, მაგ., ამფეტამინები, ცირკულაცი-  
იდან ადვილად გადადიან ცნს-ში და იწვევენ ხარისხობრივად  
ძალზე განსხვავებულ ეფექტებს, რომლებსაც საკმაოდ ფართო  
სპექტრი აქვთ – მსუბუქი მოსხვერთობა, შემაწხებელ მოკლე-  
ნებზე ყურადღების გამახვილებით; ვუნება-განწყობის ამაღლე-  
ბა, უძილობა, ეფორია, ანორექსია და ფსიქომური ქვევა. მხელა  
ამ ეფექტების კონკრეტულად ალფა ან ბეგა რეცეპტორებისად-  
მი მიუთუნება. შესაძლოა ისინი ღოპამინ-დამოკიდებული პრო-  
ცესების გაძლიერების შედეგია, ან ცნს-ზე ამ პრეპარატების სხვა  
ეფექტებითაც არის განპირობებული.

### სპინიფიკური სიმპათომიმეტიკური საშუალებები

#### კატექოლამინები

ეპინეფრინი (ადრენალინი) ძალიან ძლიერი ვაზოკონსტრიქ-  
ტორი და გულის სტიმულატორია. ენდოგენური ან ეგზოგენური  
ეპინეფრინით განპირობებული სისტოლური წნეეის მომაგება  
გულზე დადებითი ინოტროპული და ქრონოტროპული ეფექტებ-  
ის (უპირატესად ბეგა, რეცეპტორები), აგრეთვე ვაზოკონსტრიქცი-  
ის (ალფა რეცეპტორები) შედეგია. ზოგიერთი სისხლძარღვში (მაგ.,  
წინხის კუნთების სისხლძარღვში) ეპინეფრინი ააქტიურებს  
აგრეთვე ბეგა<sub>2</sub> რეცეპტორებს და იწვევს სისხლძარღვების  
დილატაციას, რის შედეგადაც შესაძლოა შემცირდეს საერთო  
პერიფერული წინააღმდეგობა. ამ ეფექტით აიხსნება ეპინეფრი-  
ნის ინექციით გამოწვეული დიასტოლური წნეეის იშვიათი  
დაქვეითება (სურათი 9-ნ; ცხრილი 9-4). ვარჯიშის დროს წინხ-  
ის კუნთების ბეგა<sub>2</sub> რეცეპტორების გააქტიურება კუნთების სისხ-  
ლის ნაკადის გაძლიერებას განაპირობებს. ფიზიოლოგიურ  
პირობებში ეპინეფრინის უპირატესად ჰორმონის ფუნქცია აქ-  
ისრია; თირკმელზედა ჯირკვლის გენოვანი შრიდან გამოწ-  
თავისუფლებისა და სისხლში გადასვლის შემდეგ იგი მოშორე-  
ბით მდებარე უჯრედებზე მოქმედებს.

ნორეპინეფრინსა (ლევიარტერენოლი, ნორადრენალინი) და  
ეპინეფრინს გულის ბეგა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორებზე მსგავსი ეფექ-  
ტი, ალფა რეცეპტორების მიმართ კი მოქმედების მსგავსი ძალა  
ახასიათებთ. ნორეპინეფრინი შედარებით ნაკლებად მოქმედებს  
ბეგა<sub>2</sub> რეცეპტორებზე, რის შედეგადაც იგი ზრდის პერიფერულ  
წინააღმდეგობასა და სისხლის, როგორც დიასტოლურ, ასევე  
სისტოლურ წნევას. კომპენსატორული ვაგალური რეფლექსიზ-  
ის შედეგად ხდება ნორეპინეფრინის პირდაპირი დადებითი  
ქრონოტროპული ეფექტის გადაფარვა, თუმცა, გულზე დადებითი  
ინოტროპული ეფექტის შენარჩუნებას აქვს ადვილი (ცხრილი 9-4).

იზოპროტერენოლი (იზოპრენალინი) ბეგა-რეცეპტორების  
ძალზე ძლიერი აგონისტია, ალფა ადრენორეცეპტორებზე კი მას  
სუსტი ეფექტი ახასიათებს. იგი იწვევს დადებით ქრონოტრო-  
პულ და ინოტროპულ ეფექტებს; იმის გამო, რომ იზოპროტერენო-



ნოლი უპირატესად ბეტა<sub>1</sub> რეცეპტორებს ასტიმულირებს, მას ვაზოდilatაცია უმნიშვნელოდ ახასიათებს. იზოპროტერენოლის ეფექტების შედეგად აღვიდა აქვს გულის წყიმიოცელობის მკვეთრ გაზრდას, რაც განპირობებულია დიასტოლური და ხაშუალო არტერიული წნევის დაქვეითებითა და სისტოლური წნევის უფრო ნაკლები შექცევითი, ან უმნიშვნელო მომატებით (ცხრილი 9-4; სურათი 9-6).

ნორეპინეფრინის უშუალო მეტაბოლური წინამორბედი დოფამინი იწვევს სისხლძარღვოვანი სხედასხვა კალაპოტის D<sub>1</sub> რეცეპტორების გააქტივებას და ვაზოდilatაციას. თირკმელების სისხლის მიმოქცევაზე მის ზეგავლენას დიდი კლინიკური მნიშვნელობა ენიჭება. პრეხსიაფური D<sub>1</sub> რეცეპტორების გააქტივება ნორეპინეფრინის გამოყოფის დათრგუნვას ემსახურება და მისი რაოდენობრივი მნიშვნელობა დოფამინის სისხლძარღვოვანი ეფექტების განსხორციელებაში უცნობია. ვარდა ამისა, დოფამინი გულის ბეტა<sub>1</sub> რეცეპტორებსაც ააქტივებს. დაბალი დოზებით გამოყენებისას, შესაძლებელია აღვიდა პქონდეს პერიფერული წინააღმდეგობის დაქვეითებას. ისეუბის უფრო მაღალი სისქარის შემთხვევაში დოფამინი ააქტივებს სისხლძარღვების ალფა-რეცეპტორებს, მათ შორის თირკმელებისაც, და იწვევს ვაზოკონსტრიქციას. შესაბამისად, დოფამინის ისეუბის მაღალი სისქარისას შესაძლოა განვითარდეს ეპინეფრინის მსგავსი ეფექტები.

D<sub>1</sub> რეცეპტორების აგონისტი ფენოლდოპამი სელექტიურად მოქმედებს პერიფერიულ სისხლძარღვებზე და იწვევს მათი დილაციას. ფენოლდოპამის გამოყენების უშუალო ჩვენებაა მწვეუ, მძიმე მიპერტენზიის ეპიზოდის ინტრავენური მკურნალობა (თავი 11). სისხლის არტერიულ წნევაზე წამლის უწყვეტ ისეუბისას სწრაფი ეფექტი გაჩნდა.

ცენტრალური მოქმედების დოფამინური აგონისტები პარკინსონის დაავადებისა და პროლაქტინემიის სამკურნალოდ გამოიყენებიან. ეს სამუალებები განხილულია თავებში 28 და 37.

შედარებით სელექტიური, სისეიზური ბეტა<sub>1</sub> ადრენომიმეტიკური სამუალები დობუტამინი კატექოლამინია. როგორც ქვემოთა განხილულია, დობუტამინი ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორებსაც ასტიმულირებს.

### სხვა სიმპათომიმეტიკური სამუალებები

ეს სამუალებები ინტერესის საგანს წარმოადგენენ თავიანთი ფარმაკოკინეტიკური თვისებებისა (ორალური აქტივობა, განაწილება ცნს-ში) და სპეციფიკური რეცეპტორების ქვეტიპების მართალი შედარებითი სელექტიურობის გამო.

ფენილეთერინი განხილულ იქნა უკვე, როგორც პირდაპირ აგონისტი, შედარებითი 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 მდრიბიული და დეკონგესტური სამუალებია. მისი გამოყენება შეიძლება აგრეთვე არტერიული წნევის გაზრდის მიზნითაც (სურათი 9-6).

მეთოქსამინის ფენილეთერინის მსგავსი ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებს, რადგან ისე პირდაპირი, უპირატესად ალფა<sub>1</sub>-რეცეპტორებზე მოქმედი აგონისტია. ვაზოკონსტრიქციის გამო, მას შეიძლება გამოიწვიოს არტერიული წნევის ხანგრძლივი მომატება; იგი იწვევს აგრეთვე ვაგუსით განპირობებულ ბრადიკარდიას. მეთოქსამინი იმეათად, ლიმბირებულად გამოიყენება კლინიკაში პარენტრულადმხოლოდ მიპერტენზიის მდგომარეობების დროს.

მიდორინი პროწამალია, რომელიც ორგანიზმში ფერმენტული პიდროლიზის შედეგად დეგლამიმიდორინად, ალფა<sub>1</sub>-რეცეპტორების სელექტიურ აგონისტად გარდაიქმნება. დეგლამიმიდორინის მიკური კონსტრუქცია პლაზმაში მიდორინის შექ-

ვანიდან დაახლოებით 1 საათში ვითარდება. მიდორინის პირველადი ჩვენებაა ატონომური ნერეული სისტემის უქციის დარღვევით განპირობებული მიპერტენზიის მიპერტენზია. მიუხედავად ამისა, რომ მიდორინისგალურიან ვერტიკალურ მდგომარეობაში ვადასვლისას არტერიული წნევის ვარდნას წამალი ეფექტურად უშლის ხელს, მან შეიძლება მიდორინისგალური (მწლოიარი) მდგომარეობაში გამოიწვიოს მიპერტენზია.

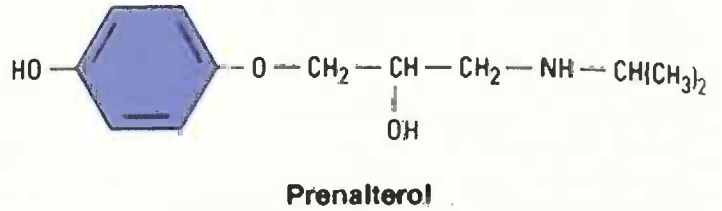
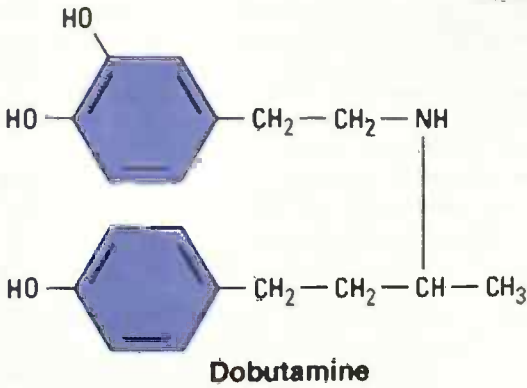
ეფედრინი მრავალ მექანიზმზე გველდება. ჩხეთში იგი 2000 წელზე მეტად რაც გამოიყენება, დასავლურ მედიცინაში კი იგი 1924 წელს დაინერგა, როგორც პირველი ორალურად აქტიური სიმპათომიმეტიკური სამუალები. იგი შედის პოპულარული მექანიკური პრეპარატის ma-huang-ის შემადგენლობაში (იხ. თავი 65), რომელიც ეფედრინის გარდა ეფედრინის მსგავს მრავალ ალკალიოიდსაც შეიცავს. ეფედრინი არა კატექოლური ფენილამინობოლიამინია (სურათი 9-4), ამიტომ მაღალი დოზებზე გამოყენებისას და შედარებით ხანგრძლივი მოქმედებით ხასიათდება. ისევე, როგორც მრავალი სხვა ფენილამინობოლიამინი, პრეპარატის მნიშვნელოვანი ფრაქცია უქველად გამოიყოფა შარდში. ეფედრინის სუსტი ფუქცია, ამიტომ მისი გამოყოფა სქარდურბა შარდის მექანიზმის მომატებით.

მიუხედავად გამოყენების ხანგრძლივი ისტორიისა, ადამიანებზე ეფედრინის მოქმედება ბოლომდე შესწავლილი არ არის. იგი ბეტა-ადრენორეცეპტორებსაც ააქტივებს და წარსულში ასეთის სამკურნალოდ მისი გამოყენებაც, საკარაულოდ, ამ ფაქტს ეყრდნობოდა. იგი აღვიდა ვადის პეპაო-ინეცეფალურ ბარისერს და ცნს-ის სტიმულატორია. ma-huang-ში შემავალი ეფედრინული ალკალიოიდების შემთხვევით მიღებამ შესაძლოა წარმოიქმნას უსაფრთხოების მნიშვნელოვანი პრობლემები. ეფედრინის ოთხი ენანტიომერიდან ერთ-ერთი – ფეხელოეფედრინი, აფთიაქიდან ურეცეპტოდ ვახეცემა ვაცეების საწინააღმდეგო მრავალი დეკონგესტანტიკური ნარევის შემადგენლობაში შედიოდა. ოქმცა, მეთამეფეამინის უკანონო წარმოებაში ფეხელოეფედრინის, როგორც წინამორბედის (პრეკურსორის), გამოყენებამ შეზღუდა მისი თავისუფლად ვაცილა.

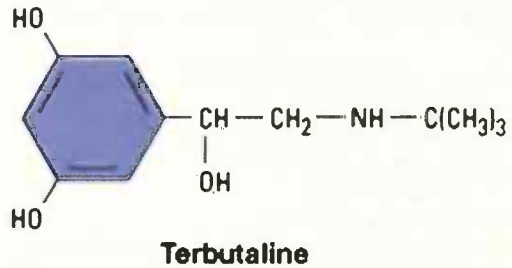
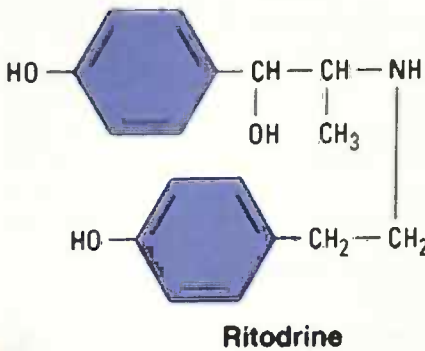
ქსილომეგაბოლინი და ოქსიმეგაბოლინი პირდაპირი მოქმედების ალფა აგონისტებია. ცხეთის ლორწოვანი გარსის შეშუპების შექცირების უნარის გამო, ისინი სურდის დროს გამოიყენებიან, აღვილობრივი დეკონგესტანტების ხასით. დიდი დოზით მიღების შემთხვევაში, ოქსიმეგაბოლინი იწვევს მიპერტენზიას, საკარაულოდ კლინიკის მსგავს ცენტრალური ეფექტის გამო (იხ. თავი 11). ოქსიმეგაბოლინის მნიშვნელოვანი აფინურობა გაჩნდა ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორების მიმართ.

ამეფეამინი ფენილამინობოლიამინია (სურათი 9-4). ეს ფაქტი საკმობლ მნიშვნელოვანია, რადგან მისი თერაპიული დანიმსუვლებაც და ბოროტად გამოყენებაც დაკვემრებულა პრეპარატის ცნს-ის მასტიმულირებულ უნარით (იხ. თავი 32). ამეფეამინის ფარმაკოკინეტიკა ეფედრინის მსგავსია, ოქმცა იგი უფრო აღვიდად აღწევს ცენტრალურ ნერეულ სისტემაში და მნიშვნელოვნად ასტიმულირებს გუნებ-განწყობას და თრგუნავს მადის, მისი პერიფერული ეფექტები უპირატესად კატექოლამინების გამოყოფით არის განპირობებული. მეთამეფეამინი (N-მეთილამეფეამინი) ამეფეამინის მსგავსია, მხოლოდ მას უფრო ძლიერად აქვს გამოხატული ცენტრალური და პერიფერული ეფექტები. ფენმეტგამინი ფენილამინობოლიამინის ჯგუფის წარმომადგენელია, ამეფეამინის მსგავსი ეფექტებით. იგი მადის დამთრგუნველი (ანთრექსანტი) სამუალებია, ოქმცა, სამკურნალოდ დამოკიდებულების მიტენციის გამო, მიპერტენზიის მისი არასამედიცინო მიზნით ბოროტად გამოიყენება. მეთილფენილატი და პემოლინი ამეფეამინის ვარიანტებია, რომელია ძირითადი ფარმაკოლოგიური ეფექტები და წამლისმიერი დამოკიდებულების მიტენცია ამეფეამინის მსგავსია. ისინი იმეათად იმეათება ბავშვებში ყურადღების დეფიციტის მიპერტენზიის ფორმის სამკურნალოდ (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია). სიციცხ-

**BETA<sub>1</sub>-SELECTIVE**



**BETA<sub>2</sub>-SELECTIVE**



სურათი 9-7.

ბეტა<sub>1</sub>- და ბეტა<sub>2</sub>-სელექციური აგონისტების მაგალითები.

ლისათვის საშიში ღვიძლის უკმარისობის მაღალი რისკის გამო, აშშ-ში პემოლინი აპოლეულ იქნა ხმარებიდან. მოლაფინილი ახალი პრეპარატია, რომელსაც ახასიათებს როგორც ამფეტამინის მსგავსი, ასევე მისგან განსხვავებული თვისებები. იგი მსიშენელოვნად მოქმედებს ალფა<sub>2</sub> ცენტრალურ რეცეპტორებზე. გარდა ამ უფექტისა, იგი ბაიმ-ერგულ, გლუტამატერგულ და სეროტონინერგულ სინაფსებზე ახდენს ზეგავლენას (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია).

**რეცეპტორ-სელექციური სიმპათომიმეტიკური საშუალებები**

ალფა<sub>2</sub>-სელექციურ აგონისტები, ცნს-ზე ზემოქმედების გზით, მნიშვნელოვნად აქვეითებენ არტერიულ წნეებას. მიუხედავად მათი პირდაპირი ვაზოკონსტრიქციული უფექტისა. ისინი (მაგ. კლონიდინი, მეტილდოპა, გუანაფაცინი, გუანაბენზი) არტერიული პიპერტენიის (და ზოგიერთი სხვა მღვთმარებობის) სამკურნალოდ გამოიყენება და დეკალურად განხილულია თავში II. დექსმედეგომილინი ცენტრალური მოქმედების ალფა<sub>2</sub>-სელექციური აგონისტია, რომელიც სკლადის მიზნით გამოიყენება ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, ინტუბირებული და მექანიკურ ვენტილაციაზე მყოფ პაციენტებში.

ბეტა-სელექციურ აგონისტებს მნიშვნელოვანი კლინიკური ღირებულება ენიჭებათ, რადგან შესაძლებელი გახდა ბეტა<sub>1</sub> და ბეტა<sub>2</sub> უფექტების განცალკევება (ცხრილი 9-2). მიუხედავად ამ

განცალკევების არასრულყოფილებისა, იგი მაინც საკმარისი გეგრდითი უფექტების შესამცირებლად გარკვეული კლინიკური სიტუაციის დროს.

სელექციური ბეტა<sub>1</sub> აღრენომიმეტიკური საშუალებებია ღობ-უტამინი და ნაწილობრივი აგონისტი, პრენალტერილი (სურათი 9-7). ისინი ნაკლებად მოქმედებენ ვაზოდილატაციაზე პასუხისმგებელ ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორებზე, ამიტომ მრდიან გულის წით-მოცულობას და არასელექციური ბეტა-აგონისტებისაგან (მაგ. იზოპროტერენოლი) განსხვავებით, ნაკლებად იწვევენ რეფლექსურ გაჭიკარდიას. ღობუტამინის რაცემული სარევი ორი იზომერისაგან შედგება, რომელთაგან (+) იზომერი ძლიერი ბეტა<sub>1</sub> აგონისტი და ალფა<sub>1</sub> ანტიგონისტია, ხოლო (-) იზომერი ძლიერი ალფა<sub>1</sub> აგონისტია და მისი ცალკე გამოყენება მნიშვნელოვან ვაზოკონსტრიქციას განაპირობებს. ამ მოქმედების გამო ვაზოდილატაციური უფექტი ქვეითდება და შესაძლოა აგრეთვე უპირატესად ბეტა-რეცეპტორებზე მოქმედი იზომერის დადებითი სინტროპული უფექტის გაძლიერებაც. პირდაპირი მოქმედების სხვა სიმპათომიმეტიკური საშუალებების მსგავსად, ხანგრძლივი გამოყენებისას მათ მიმართი ტოლერანტობის განვითარებისაკენ ტენდენციად და გულის უკმარისობის დროს გულის ქრონიკული სტიმულაციით განპირობებული შორეული გამოსავლის გაუარესების ალბათობა, ამ პრეპარატების გამოყენების ძირითადი შემზღუდავი ფაქტორებია.

ბეტა<sub>2</sub>-სელექციურმა აგონისტებმა მნიშვნელოვანი ადგილი დაიკავეს ასთმის მკურნალობაში და ისინი განხილულია თავში 20. ისინი გამოიყენებოან აგრეთვე საშვილოსნოს რელაქსაციის

საივის ნაადრევი მშობიარობისას (რიტორინი; ის. ქვემოთ). კლინიკაში ფართოდ გამოიყენებული ბეგა-სელექციური ზოგიერთი აგონისტი მოცემულია სურათებზე 9-7 და 20-4; სხვა მრავალი ახალი პრეპარატი კვლევის პროცესშია.

### სპეციალური სიმპათომიგეპური საშუალებები

აღვიღორევი საანესივიზი საშუალება კოკინს პერიფერიული სიმპათომიგეპური მოქმედება ახასიათებს. მისი მოქმედების მექანიზმი ნორადრენერგულ სინაფსებში მედიატორების უკუმიტაცების ინჰიბირებაში მღვომარეობს (ის. თავი 6). იგი ადვილად გადალახავს პემატონეფალურ ბარიერს და ცნს-ში იწვევს ამფეტამინის მსგავს, მაგრამ უფრო ხანმოკლე და ინტენსიური ეფექტებს. ცნს-ზე კოკინის ძირითადი ზეგავლენა თავის გეინის „სიამოვნების ცენტრების“ ნეირონებში ღოფამინის უკუმიტაცების ინჰიბირებით არის განპირობებული. ამ თვისებებისა და იმ ფაქტის გამო, რომ შესაძლებელია მისი მოწვევა, ცხვირით „შესუნთქვა“, ან ეფექტების სწრაფი განვითარების მიზნით ინექციის სახით მიღება, იგი არამედიკამენტური, ბოროტად გამოყენების საგანი ვახდა (ის. თავი 32). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ღოფამინის გრანსპორტერის გენის არმქონე ექსპერიმენტული იარაგებები კი განავრცობენ კოკინის თვითმოსხმარებას, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ შესაძლოა კოკინის სხვა, დამატებითი ფარმაკოლოგიურ სამიზნეებზე მოქმედებს.

თირამინი (ის. სურათი 6-5) თიროზინის მეტაბოლიზმის პროდუქტია. იგი ძალადი კონცენტრაციით გვხვდება ზოგიერთი ფერმენტირებულ საკვებ პროდუქტში, როგორცაა ყველი (ცხრილი 9-5). მისი მან-ს მიერი მეტაბოლიზმი ღვიღში მიმდინარეობს. ნეუელბრევი, ძალადი პრესისგემური მეტაბოლიზმისა და ღაბალი ბიომედიკალიზმის გამო, ორალურად მიღებული თირამინი არააქტიურია. პარენტერალურად მიღებულ თირამინს არაპირდაპირი სიმპათომიგეპური მოქმედება ახასიათებს, რაც კატექოლამინების მარაგის გამონთავისუფლებით არის განპირობებული. აქედან გამომდინარე, მისი მოქმედების სპექტრი ნორეპინეფრინის მსგავსია. მან-ს ინჰიბიტორებით, კერძოდ, მან-ს A იმთოფრინის ინჰიბიტორებით მკურნალობისას, თირამინის ბიომედიკალიზმისა და კატექოლამინების ნეირონული მარაგის გაზრდის გამო, ადვილი აქვს თირამინის ეფექტის პოტენცირებას, რაც არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი გაზრდით ვლინდება. მან-ს ინჰიბიტორებით მკურნალობისას დაუმუშავებელი თირამინის შემცველი საკვები პროდუქტების მიღება, მან-ს სხვადასხვა ინჰიბიტორი განსხვავებულად მოქმედებს თირამინის ბიომედიკალიზმზე – იმთოფრინ-სპეციფიკური ან მან-ს სპეციფიკური ინჰიბიტორების გამოყენება შეღარებით უსაფრთხოა (ის. თავი 28 და 30).

ცხრილი 9-5. თირამინისა და სხვა სიმპათომიგეპური ნიუთიერების შემცველი საკვები პროდუქტი.

საკვები პროდუქტი	თირამინის შემცველობა საშუალო ულუფაში
ლეღი	(მონაცემები არ მოგვეპოვება)
პარკოსინები (განსაკუთრებით შავი ლობიოს ნაირსახეობა)	უმნიშვნელო რაოდენობით (თუშე, შეიცავს ღოფამინს)
ყველი, ნატურალური, ან დამკვლაველი	0-დან 130 მგ-მდე (განსაკუთრებით ძალადი კონცენტრაციით წედერში, გრუერში და სტილგონში)
ქათმის ღვიღი	0-დან 9 მგ-მდე
შოკოლადი	უმნიშვნელო რაოდენობით (თუშე, შეიცავს ფენილეთილამინის)
ძეხვი, ფერმენტირებული (მაგ. ხალაში, პეპერონი, შებოღლი ძეხვი)	0-დან 74 მგ-მდე
შებოღლი თევზი ან მარინადი (მაგ. ქამაის მარინადი)	0-დან 198 მგ-მდე
ლოკოსინები	(მონაცემები არ მოგვეპოვება)
ღვინო (წითელი)	0-დან 3 მგ-მდე
საუყარი (მაგ. ლულის დანაბატი საუყარი)	2-დან 68 მგ-მდე

*შენიშვნა: მან-ს მეექვსედად ინჰიბიტორებით მკურნალობისას, საკვების ერთად მიღებული თირამინის 20-25 მგ-იკი კი მნიშვნელოვნად ზრდის არტერიულ წნევას (ის. ასევე თავი 30: ანტიდოპრინასტები). აღხანიშნავია, რომ საკვები პროდუქტებიდან, თირამინის შემცველობის მიხედვით ხანმოხლოდ მხოლოდ ყველი, ძეხვი, თევზის მარინადი და საუყარი, თუშე, ზოგიერთი საკვებ პროდუქტში თირამინის საშუალოზე ბევრად ძალადი რაოდენობის არსებობა არ არის გამოირეხული.*

პარენტერული გამოყენებისას საჭიროა განსაკუთრებული სიფრთხილე. უმრავლეს შემთხვევაში (განსაკუთრებით ინფუზიის დროს) პრეპარატის შესაგვეთხი ღაბის შესარჩეველ უმჯობესია საბახუბო რეაქციებზე ეურადღებით დაკვირვება, ვიდრე წაღლის ფიქსირებული ღაბით გამოყენება. ზოგადად, სასურველი ეფექტის მისაღებად რეკომენდებულია პრეპარატის მინიმალური ღაბით გამოყენება. სიმპათომიგეპური საშუალებების გვერდითი ეფექტები მათი ფიზიოლოგიური მოქმედებიდან გამომდინარეობს.

### გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

#### მღვომარეობები, რომელთა დროს საჭიროა სისხლშიმომქმავის ან წნევის გაზრდა

პი პოტენციური მღვომარეობა მრავალი მიზეზის, მაგ. სისხლის მოცულობის შემცირების, გულის ართომიის, ნეკროლოგიური დაავადებების ან უბედური შემთხვევის, ინფექციების ან პრეპარატების (მაგ. ანტიბიოტიკები) გვერდითი ეფექტების, მიღებად შესაძლოა განვითარდეს. ცერებრული, თირკმლისა და გულის შესარჩეველი ნორმალური პერფუზიის პირობებში, თვითონ პი პოტენციური ინტენსიური მკურნალობის არ საჭიროებს. ასეთ შემთხვევაში, პი პოტენციის გამოწვევი მიზეზს დაღვინამდე და შესაგვეთხი მკურნალობის დაწყებად, მართებელია პაციენტის მწლიარე მღვომარეობაში მოთავსება და ადექვატური რაოდენობით სითხის მიწოდება. გადაუღებული მკურნალობის საჭიროების გარეშე, არტერიული წნევის გაზრდის მიზნით სიმ-

## სიმპათომიგეპური საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

სიმპათომიგეპური საშუალებების რაციონალური გამოყენების საფუძველს ქსოვილებზე კატექოლამინების ფიზიოლოგიური ზეგავლენის ცოდნა წარმოადგენს. ფარმაკოლოგიური არსენალიდან ამა თუ იმ სიმპათომიგეპური საშუალების არჩევა დამოკიდებულია პრეპარატის რეცეპტორულ (ალფა, ბეტა, რ ბეტა) აქტივობასა და პრეპარატის ორგანიზმში შეყვანის გზაზე. არჩევის კრიტერიუმები აგრეთვე პრეპარატის მოქმედების ხანგრძლივობა, სიმპათომიგეპური საშუალებები საკმაოდ ძლიერი პრეპარატებია და სხვადასხვა ორგანოთა სისტემებზე (განსაკუთრებით გულსა და პერიფერულ ცირკულაციაზე) მნიშვნელოვანი ზეგავლენის უნარი ახასიათებთ, ამიტომ მათი

პათომიმეტური საშუალებების გამოყენებამ შესაძლოა პირიქით. ლამპიძის კიდევ პაციენტის მდგომარეობა (იხ. ქვემოთ, სიმპათომიმეტური საშუალებების გოქსიკურობა). სიმპათომიმეტური საშუალებების გამოყენება ნაჩვენებია გადაუღებელი პიპოტენზიური მდგომარეობებისას, ცერებრული და კორონარული სისხლძარღვების შენარჩუნების მიზნით. ასეთი გადაუღებელი მდგომარეობები ვითარდება ძლიერი სისხლძარღვის გვიგისების დაზიანებისას, აგრეთვე ანგიოპერტენზიული ან ცნს-ის დამორეგული საშუალებების ღრმის გადაჭარბებისას. მკურნალობა ჩვეულებრივ ხანმოკლეა და ადექვატური სითხისა თუ სისხლის ინტრავენური გადასხმის პარალელურად ხორციელდება. ვაზოკონსტრიქციის საჭიროებისას პირდაპირი მოქმედების ალფა ადონისგები (მაგ., ნორეპინეფრინი, ფენილეფრინი ან მეთოქსამინი) გამოიყენება. ქრონიკული ორთოსტატური პიპოტენზიის გრადიული მკურნალობა ეფედრინის ორალურად გამოყენებას გულისხმობს. თუ ორალურად აქტიური ალფა ადონისგები, მილორინის ხანგრძლივი გამოყენების უსაფრთხოება და ეფექტურობა კვლევებით დადასტურდა, მაშინ სიმპათომიმეტურ საშუალებებს შორის შესაძლოა იგი საუკეთესო აღმოჩნდეს ამ მდგომარეობის მკურნალობისათვის.

შოკი მწვავე, როული კარდიოგენული სინდრომი, რომელიც სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ქსოვილებში პერფუზიის კრიტიკული შემცირებითა და სისტემური ეფექტების ფართო სპექტრით ხასიათდება. ჩვეულებრივ, შოკის დროს აღინიშნება პიპოტენზია, გონების დაბნევა, ოლიგურია და მეტაბოლური აციდოზი. ადექვატური მკურნალობის გარეშე, შოკი რევერტიბლურად გარდაქმნულ მდგომარეობაზე პროგრესირებს და სიკვდილით მთავრდება. შოკის განვითარებაზე სამი ძირითადი მექანიზმი პასუხისმგებელი – ჰიპოვოლემია, გულის უკმარისობა და სისხლძარღვთა წინააღმდეგობის დარღვევა. ძირითადად, შოკის მკურნალობა მოიცავს სითხით დაგვირთვას (მოცარკულირე სისხლის მოცულობის აღდგენის მიზნით) და გამოიწვევი დააჯადების მკურნალობას. მიუხედავად იმისა, რომ სიმპათომიმეტური საშუალებები შოკის თითქმის ყველა ფორმის დროს გამოიყენებოდა, მათი ეფექტურობა ბოლომდე არ არის გარკვეული.

შოკის უმრავლესი ფორმის დროს ვითარდება სიმპათიკური ნერვული სისტემის ავზნებით განპირობებული ინტენსიური ეპინორეპტივი. ზოგჯერ, ცერებრული, კორონარული და თირკმელების პერფუზიის გასაუმჯობესებლად შესაძლოა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებისა, კენ (და არა გაზრდისა) მიმართული მცდელობა უფრო ნაყოფიერი აღმოჩნდეს. ამგვარ ეპინორეპტივებსა და ეპინორეპტივებს შორის არჩევანის გადაწყვეტაზე საკმაოდ მნიშვნელოვანია შოკის გამომწვევი მიზეზის დადგენა, რაც ინვაზიურ მონიტორინგის მოითხოვს.

მიოკარდიუმის მასიური ინფარქტით განპირობებული კარდიოგენული შოკი ჩვეულებრივ, არასასურველი პროგნოზით ხასიათდება. ზოგიერთ ვითარებაში მიმართავენ გულის მქეჩნიკურ პერფუზიასა და გადაუღებელი კარდიოქირურგიას. სითხის ოპტიმალურად აღდგენა ფილტვების კაპილარული წნევისა და გულის ფუნქციების სხვა პარამეტრების მუდმივ მეთვალყურეობას საჭიროებს. ამ სიტუაციაში შეიძლება გარკვეული რაოდენობის შეხარულ დაღებით ინოტროპული ეფექტის მქონე საშუალებებზე, როგორცაა დოფამინი ან დობუტამინი. ამ პრეპარატების დაბალი და საშუალო დოზები ზრდიან გულის წუთმოცულობას და, სინოკარდიოგენისაგან განსხვავებით, მხოლოდ უმნიშვნელო პერიფერულ ვაზოკონსტრიქციას განაპირობებენ. იმპრობოკურინალი 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, ადექვატური არტერიული წნევის შენარჩუნების მიზნით, დღია ვაზოკონსტრიქტორების გამოყენების ცდენება. ამ პრეპარატებმა კორონარული პერფუზია შესაძლოა გააუმჯობესოს კიდევ, მაგრამ ამ დაღებით ეფექტთან ერთად ისინი აწვევენ ენგაბაღზე მიოკარდიუმის მოთხოვნის გაზრდას. აგრეთვე შეუძლია დრუს მინაგანი ორგანოების სისხლძარღვების ძლიერ შევიწროებას. ამიტომ, შოკის დროს მკურნალობის მთავარი მიზანია ქსოვილითა პერფუზიის ოპტიმიზაცია და არა არტერიული წნევის გაზრდა.

## ვლგომარეობები, რომელთა დროს საჭიროა სისხლის ნაკადის შემცირება

აღვილობრივი ან რევიოსული სისხლის ნაკადის შემცირება სასურველია ქირურგიული ჩარევისას ჰემოსტაზის მისაღწევად. აღვილობრივი საანესთეზიო საშუალების შეყვანის ადგილიდან სისტემურ ცირკულაციაში გადასვლის თავიდან ასაცილებლად, აგრეთვე ლორწოვანი გარსების შემუქების შესაბამისად, ითხოვრება ალწერილ შემთხვევაში სასურველია ალფა-რევეპტივების 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 დრძილიდან (დრძილის ამოკვეთისას) სისხლდენის დროს ჩვეულებრივ ეპინეფრინი გამოიყენება აღვილობრივად, გასაღონების 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 ადონისგებისა და ზოგიერთი აღვილობრივი საანესთეზიო საშუალების კომბინირებული გამოყენება ზრდის ნერვის ინფილტრაციული ბლოკადის ხანგრძლივობას, რაც აღვილობრივი საანესთეზიო საშუალების საერთო დოზისა და შესაბამისად გოქსიკურობის შემცირების შესაძლებლობას იძლევა. ამ მიზნით ყველაზე მეტად მიღებულია ეპინეფრინის გამოყენება. განზავებით 1:200 000. თუმცა, დასაძევებია აგრეთვე ნორეპინეფრინის, ფენილეფრინისა და სხვა ალფა ადონისგების გამოყენება. გულსა და პერიფერულ სისხლძარღვებზე მათი სისტემური ეფექტების განვითარების ალბათობა აღვილობრივად გამოყენების დროსაც კი საკმაოდ მაღალია.

ალფა ადონისგები ამცირებენ ლორწოვანი გარსების შემუქებას და შესაგვეცხად ცხვირის ლორწოვანის მოცულობას, რის გამოც აქვეითებენ დისკომფორტის შეგრძობას, უფრო მეტად თივის ცხელების დროს და უფრო ნაკლებად გათივებისას. ჩვეულებრივ, ამ ეფექტებზე ალფა რევეპტივები არიან პასუხისმგებელი. სამწუხაროდ, მათ გამოიყენება შესაძლებელია თან ახლდეს «რიკოშეტის» პრინციპით განვითარებული პიპერეზია, პრეპარატების მაღალი კონცენტრაციით ხანგრძლივად მოხმარებას კი ლორწოვანი გარსის იშემიური ცელილებები, რაც საფარულად მკვებაზე არტერიების კონსტრიქციით უნდა იყოს განპირობებული. სისხლძარღვების კონსტრიქციაში შესაძლოა ალფა რევეპტივები იღებდნენ მონაწილეობას. მაგ., ფენილეფრინი ხშირად გამოიყენება აეროზოლის სახით, ცხვირით შესასუნთქად. ხანგრძლივი ეფექტისათვის ეფედრინის, ან მისი ერთერთი იზომერის ფსევდოეფედრინის, ორალურ გამოყენებას მიმართავენ. ამ გზით მათი მიღება გაცილებით დაბალია აღვილობრივი კონცენტრაციის განვითარების საშუალებას იძლევა.

მაგრამ გულსა და ცნს-ზე მასკიმულირებული ეფექტების განვითარების მაღალ რისკთან არის დაკავშირებული. ადგილობრივად ხანგრძლივად მოქმედ პრეპარატებს ეკუთვნის ქსილომეტაზოლინი და ოქსიმეტაზოლინი. ლოწროვან გარსებზე მოქმედი დეკონგესტანტების უმრავლესობა აუთოაქიდან რეცეპტის გარეშე გაიყება.

**გული**

კატექოლამინები, როგორცაა იზოპროტერენოლი და ეპინეფრინი, გულის სრული ბლოკადისა და გულის განხრების დროებითი მკურნალობისათვის გამოიყენებიან. ეპინეფრინი ეფექტურია გულის განხრების დროს, ნაწილობრივ იმიტომ, რომ გულფლავის რეინაბაციის დროს იგი იწვევს სისხლის ხელახლა გადანაწილებას კორონარებსა და თავის გეინში. თუმცა, გულის ბლოკადისას უფრო უსაფრთხო და ეფექტურია ელექტრონული პეისმეკერების გამოყენება. რომელია ჩაღმა რაც შეიძლება სწრაფად უნდა განხორციელდეს უწყვეტი მაღალი ხარისხის ბლოკადის განვითარების აღბათობის შემთხვევაში.

გულის უკმარისობის მიმდინარეობაზე დადებითი ზეგავლენას ახდენს დობუტამინის დადებითი ინოტროპული ეფექტი. პრეპარატის ამ მიზნით გამოყენება განხილულია თავში 13. გულის უკმარისობის სამკურნალო კატექოლამინების გამოყენების ძირითადი შემზღვეველი ფაქტორებია გოლერანგოზა და დესენსიტიზაცია.

**ვილტები**

სიმპათომიმეტიკური საშუალებების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი და მნიშვნელოვანი გამოყენების წევნებაა ბრონქული ასთმა. ამ მიზნით მათი გამოყენება განხილულია თავში 20. ბრონქული ასთმის სამკურნალო დახამება ყველა როგორც არასელექციური (ეპინეფრინი), ასევე ბეტა-სელექციურებისა (იზოპროტერენოლი) და ბეტა-სელექციური საშუალებების (მეტაპროტერენოლი, ტერბუტალინი, ალბუტეროლი) გამოყენება, თუმცა ამჟამად ყველაზე ხშირად ბეტა-სელექციური საშუალებების გამოყენებას მიმართავენ, რადგან მათ სხვა სიმპათომიმეტიკური საშუალებებთან შედარებით, გაცილებით ნაკლები გვერდითი ეფექტები ახასიათებთ.

**ანაფილაქსია**

ანაფილაქსიურ მოკხა და მის მსგავსს, 1:1000-განპირობებულ დაუყოვნებელი (1 გი.მის) გი.მის ალერგიულ რექციაში მონაწილეობას იღებს როგორც სასუნთქო, ისე გულ-სისხლძარღვთა სისტემა. სინდრომს ახასიათებს ბრონქოსპაზმი, ლორწოვანი გარსების შეშუპება, ასციოედემა 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 კონცენტრაცია შეყვანასთან შედარებით, უპირატესობას ინტრამუსკულური გზის ანტიფეხს, რადგან ჰიპოტენზიურ პაციენტებში დარღვეულია კანის სისხლით მომარაგება და შეუძლებელია კონცენტრაცია სისტემის შემდგომი აბსორბციის წინასწარ განსაზღვრა. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევის შემთხვევაში შესაძლოა საჭირო გახდეს ეპინეფრინის ინტრატრეკური გამოყენებაც. ხაკმაოლ ვრეკლი ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოცდილების საფუძველზე ანაფილაქსიის სამკურნალო არჩევის პრეპარატად ეპინეფრინია მისიხული, რადგან იგი ალფა, ბეტა, და ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორების ვაქცევიტით მოქმედებს ანაფილაქსიური რეაქციის უმნიშვნელოვანეს პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებზე და იწვევს ამ რეაქციების გაქრობას. მიუხედავად იმისა, რომ ანაფილაქსიის საწყისი მკურნალობისათვის ეპინეფრინი არჩევის პრეპარატია, რეაქციის შეორად მკურნალობაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ აგრეთვე ვლუკოკორტიკოიდებსა და ანტიჰისტამინური საშუალებებს (როგორც H<sub>1</sub>, ისე H<sub>2</sub>-რეცეპტორის ანტაგონისტები).

**გამოყენება ოფთალმოლოგიაში**

ფენილეფრინი ეფექტური მდრიამული საშუალებაა და იგი ხშირად გამოიყენება ბალურის გამოკვლევის დროს. იგი კონსტრიქციური გარსების უმნიშვნელო ალერგიული ჰიპერემიისა და ქაყილის დროსაც ინიშნება. ჰორნერის სინდრომის დროს, დაზიანების ლოკალიზაციის განსაზღვრისთვის, მიზანშეწონილია სიმპათომიმეტიკური საშუალებების გამოყენება თვალის წვეთების სახით (იხ. ბაზისური ფარმაკოლოგიის გამოყენება კლინიკური დარღვევების დროს). სიმპათომიმეტიკური და სიმპათოლი-

<b>ბაზისური ფარმაკოლოგიის გამოყენება კლინიკური დარღვევების დროს</b>	
<p>ჰორნერის სინდრომი მდგომარეობაა, რომელიც ხასის სიმპათიკური ინერვიაციის დაზიანების შედეგად ვითარდება და წვეულებრივ, უსილატერალურ ხასიათს ატარებს. ამ დროს ადგილი აქვს ვაზოდილატაციას, მიოზს, ფტოზსა და დაზიანებულ მხარეს ოფლის გამოყოფის შეწყვეტას. სინდრომი შეიძლება გამოწვეული იყოს როგორც პრეგანგლიური, ასევე პოსტგანგლიური დაზიანებით, მაგ, სიმსივნური პროცესით. ოპტიკალური მკურნალობის მერხევისათვის აუცილებელია დაზიანების ლოკალიზაციის დადგენა (პრეგანგლიურია, თუ პოსტგანგლიურია).</p> <p>დაზიანების ლოკალიზაციის ფარმაკოლოგიურ დიაგნოსტიკაში კლინიციკის ნეიროტრანსმიტერების შეგაბოლიმში დენერვაციის ზეგავლენის ცოდნა ეხმარება. უმრავლეს შემთხვევაში, ნერვში მიმდინარე პროცესი იწვევს დისტალური ბოჭკოების დეგენერაციასა და დეგენერაციული ნერვული დაბოლოების მდლიატორების გამოსიათისუფლების შემცირებას, თუმცა ამ ბოჭკოთი ინერვირებული ნეირონების დაზიანების გარეშე, ამიგომ, პრეგანგლიურად მიმდინარე პროცესი ხელახლებულს გოვებს პოსტგანგლიურად ადრენერგულ ნეირონს, პოსტგანგლიური პროცესი კი იწვევს ადრენერგული ნერვული დაბოლოების დეგენერაციასა და კატექოლამინების მარაგის შემცირებას. არაპირდაპირი სიმპათომიმეტიკური საშუალებები მხოლოდ კატექოლამინების სინთეზის მარაგის არსებობის პირობებში</p>	<p>მოქმედებენ, ამიგომ ისინი ადრენერგული ნერვული დაბოლოების ფუნქციის დადგენაში გვეხმარებიან. თვალის ფერადი გარსი დაზიანების ლოკალიზაციის დიაგნოსტიკისათვის ყველაზე მოხერხებულ ქსოვილს წარმოადგენს, რადგან იგი სიმპათომიმეტიკური საშუალებების მძარო ხაკმაოლ მგრძობიარება, გარდა ამისა ეფექტზე მთივალეურობაც ადვილად განსაზღვრულია.</p> <p>ჰორნერის სინდრომის დროს პროცესის პოსტგანგლიურ მიმდინარეობისას, არაპირდაპირი სიმპათომიმეტიკური საშუალებები (მაგ, კოკაინი, პიდროქსიმამეტამინი) ვერ გამოიწვევენ დაზიანებით განპირობებული შეყწროვებული გუგვის გაფართოებას. თვალის ფერადი გარსის ნერვული დაბოლოების კატექოლამინური მარაგის გამოყოფის გამო, ფენილეფრინის გეოქსილულების შედეგად კი გუგვი მისი გაფართოვდება, რადგან პრეპარატი პირდაპირ მოქმედებს თვალის ფერადი გარსის გლევი კუნთების ალფა რეცეპტორებზე. მეთრე მხრივ, პროცესის პრეგანგლიური ლოკალიზაციისას ორთვე ქვეჯგუფის (როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი) მოქმედების სიმპათომიმეტიკური საშუალებების) პრეპარატები იწვევენ შეყწროვებული გუგვის გაფართოებას, რადგან ახეთ შემთხვევაში პოსტგანგლიონური ბოჭკოები და მათი კატექოლამინური მარაგი ინტაქტური რჩება.</p>

ზური სხვადასხვა პრეპარატები გლავუკომის სამკურნალოდაც გამოიყენება (იხ. თავი 10: გლავუკომის მკურნალობა). ამჟამად შეზღუდულია ეპისერინისა და მისი პროწამალის, დიპიფერონის ღანიშენა, სამაგიეროდ ამ მიზნით ფართო გამოიყენება ჰპოვეს ბეგა-ბლოკატორებმა. ალფა-სელექციური აგონისტებიც – აპრაკლონიდინი და ბრიმონიდინი, იწვევენ თვალშია წნევის დაქვეითებას და მათი ეფექტურობა გლავუკომის დროს დადასტურებულია, თუმცა ამ დაავადების დროს მათი მოქმედების მექანიზმები ჯერ-ჯერობით ბოლომდე შესწავლილი არ არის; საეარაულოდ, მათი თვალშია წნევის დაქვეითების გარდა, პირდაპირი ნეიროპროტექტორული თვისებაც ახასიათებთ.

### შარდ-სასქესო სისტემა

ბეგა-სელექციური აგონისტები იწვევენ საშვილოსნოს მოდუნებას ორსულობის პერიოდში. რიგოდინი, გერბუგალინი და მსგავსი პრეპარატები, ორსულობის გახანგრძლივების მიზნით (ნაყოფის ადექვატურად 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 მეტა-ანალიზისა და რანდომიზებული შესწავლის მიხედვით დადგინდა იქნა, რომ ბეგა-აგონისტებით მკურნალობა მნიშვნელოვნად არ ამცირებს ახალშობილთა პერინატალურ სიკვდილიანობას. სამაგიეროდ შესაძლოა გაზარდოს მშობიარეთა ავადობა.

იმეათად, ორალური სიმპათომიმეტიკური საშუალებები (ეფედრინი ან ფსევდოეფედრინი) დაძაბებით (ხეელა, ცემინება და სხვ.) განპირობებული შარდის შეუკავებლობის დროს ინიშნება.

### ცენტრალურ ნერვულ სისტემა

ამფეტამინები იწვევენ გუნებ-განწყობის ამაღლებას (ეიფორიას); ამ ჯგუფის პრეპარატების არასაბედიცინო დანიშნულებით ბრონქალ გამოიყენების საუკეთესო სწორედ ეს ეფექტი წარმოადგენს (იხ. თავი 32). ამფეტამინები იწვევენ აგრეთვე სიფხობის სტიმულაციას და ამცირებენ ძილზე მოთხოვნილებას. რაც მონოგონური სამუშაოს ჩაგარების დროს ყურადღების გამახვილებით, აგრეთვე ელექტროენცეფალოგრამის გაღების დაჩქარებითა და ლესიქრონიზაციით ელსიდება. ამ ეფექტის გამო ისინი ნარკოლეფსიის სამკურნალოდ გამოიყენება. ამფეტამინის ახალი შემცვლელი მოლაფინილი ნარკოლეფსიის სამკურნალოდ შეიქმნა. ამფეტამინთან შედარებით, არასასურველი ეფექტები (გუნება-განწყობის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, უძილობა, ბრონქალ გამოიყენების პოტენციალი) მას ნაკლებად ახასიათებს. ექსპერიმენტულ ცხოველებში დადგენილია მოლაფინილის მადის დამთრგუნავე ეფექტიც. ადამიანებში, სიმსუქნის მკურნალობისას, თაუდაპირველად შეიმჩნევა კარგად გამოხატული, წამახალისებელი ეფექტი. მაგრამ მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ მხოლოდ ამფეტამინით შესაძლებელია სხეულის წონის ხანგრძლივი გაუმჯობესება, არ მოგვეპოვება. განსაკუთრებით ეს ეხება მკურნალობის ხანმოკლე კურსს. ყურადღების დიფიციტით შემდინარე ჰიპერაქტიური 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 ქვეით სინდრომს წარმოადგენს, რომლის სიმპტომებია უკურადლებობა. ჰიპერკინეტიკური ფიზიკური ქცევა და ათვისების პრობლემა. ასეთი სინდრომის მქონე ზოგიერთი პაციენტი კარგად რეაგირებს მეტილფენილატის და მსგავსი საშუალებების დაბალ დო-

ზებზე, ან კლონიდინზე. მეტილფენილატის გახანგრძლივებული ფორმები ამარტივებს დოზირების რეჟიმს და ზრდის მკურნალობის დადებითი შედეგის განვითარების ალბათობას. განსაკუთრებით სასკოლო ასაკის ბავშვებში. რამდენიმე კლინიკური კვლევით მიღებული მტკიცებულებების მიხედვით, მოლაფინილიც ეფექტურია ყურადღების დეფიციტით მიმდინარე ჰიპერაქტიური დაავადების სამკურნალოდ ბავშვებში.

### დამატებითი თერაპიული გამოყენება

ალფა აგონისტი კლონიდინი ძირითადად ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ გამოიყენება (იხ. თავი 11), თუმცა კვებეტანი ნეიროპათიით გართულებული დიაბეტის დროს ღირის სამკურნალოდაც ინიშნება. საეარაულოდ, იგი აძლიერებს მარლისა და წყლის რეაბსორბციას ნაწლავებში. გარდა ამისა, ოპიოიდური და ალკოჰოლური ანტიგენეტიკური სინდრომის დროს კლონიდინი ამცირებს წამლისადმი ლტოლვას. აგრეთვე ადვილებს თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტას. კლონიდინი მენოპაუზის პერიოდში წამოხურების შეგრძნების შესამცირებლადაც გამოიყენება. ექსპერიმენტულად, პრეპარატი ამცირებს ზოგადი ანესთეზიის თანმხლებ ჰემოდინამიკურ არასტაბილობას. ინტენსიური თერაპიის პირობებში სედაციის მიზნით დექსმედეტომილინია 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 გვერდით ეფექტებს მიეკუთვნება არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი გაზრდა, რაც იწვევს გულის გაძლიერებულ მუშაობას, ეს კი ხელს უწყობს იშემიისა და გულის უკმარისობის განვითარებას. ბეგა-რეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებები იწვევენ სისუსერ ტაქიკარდიას, ზოგჯერ კი პარკუტოვის არითმიასაც. სიმპათომიმეტიკურმა საშუალებებმა შესაძლოა გამოიწვიონ მიოკარდიუმის დამიანება, განსაკუთრებით ხანგრძლივი ინფუზიის შემდეგ. განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო ხანდაზმული პაციენტების მკურნალობის დროს, აგრეთვე ჰიპერტენზიის ან კორონარული დაავადების ფონზე გამოიყენებისას. სიმპათომიმეტიკური საშუალებების პარენტერულად მიღებისას, ჰარმა ფარმაკოლოგიური რეაქციების თავიდან აცხადებლად, აუცილებელია არტერიული წნევის მონიტორინგი.

სიმპათომიმეტიკური გვერდითი ეფექტების დაუყოვნებლივ გამოსწორების საჭიროებისას ადრენორეცეპტორების სპეციფიკური ანტაგონისტებია რეკომენდებული (იხ. თავი 10).

კატექოლამინების ან ფენილეთერების მსგავსი საშუალებების გოქსიკურობა ცნს-ზე იშვიათად ელსიდება. ამფეტამინების საშუალო დოზებით გამოიყენებას ხშირად თან ახლავს მოუხვენობა, გრემორი, უძილობა და შფოთვა; მაღალი დოზებით გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს პარანოსიდული მდგომარეობა. კოკაინმა შესაძლოა ხელი შეუწყოს კრუნჩხვას, ცერებრული სისხლჩაქცევის, არითმიების ან მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებას. მკურნალობა განხილულია 59-ე თავში.



ხელმისაწვდომი პრეპარატები<sup>1</sup>

ამფეტამინი, რაცემული ნარევი (ვენერიკი)  
 ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები  
 ორალური (აღერალი): ნარევი იანაფარლობით 1 : 1 :  
 1 : 1. რომელიც შედგება ამფეტამინის სულფატის, ამფეტამინის ასპარ-  
 ტატის, დექსტროამფეტამინის სულფატისა და დექსტროამფეტამინის  
 საქარაგისაგან, 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  
 ბრემონიდინი (ალფაგანი)  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.15, 0.2 % ხსნარი  
 დექსმედეტომიდინი (პრეველექსი)  
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 100 მკგ / მლ  
 დექსმეთილფენიდაგი (ფოკალანი)  
 ორალური: 2.5, 5, 10 მგ ტაბლეტები  
 დექსტროამფეტამინი (ვენერიკი, დექსედრინი)  
 ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები  
 ორალური დაყოფილი გამოსათვისი უფლებები: 5, 10, 15  
 მგ კაფსულები  
 ორალური ამფეტამინების ნარევი: იხ. ამფეტამინი (აღ-  
 ვერალი)  
 დიპიეფურინი (ვენერიკი, პროპინი)  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.1 % ხსნარი, თეა-  
 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  
 ღოპამინი (ვენეტიკი, ინტროპინი)  
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 40, 80, 160მგ /მლ,  
 საინექციო ხსნარი  
 ეფედრინი (ვენერიკი)  
 ორალური: 25 მგ კაფსულები  
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 50 მგ/მლ საინექ-  
 ციო ხსნარი  
 ეპინეფრინი (ვენერიკი, ადრენალინის ქლორიდი, სხევი)  
 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 % ცხვირის  
 წვეთები და სპრეი  
 აეროზოლი ბრონქოსპაზმისთვის (პრიმაგენის აერო-  
 ზოლი, ბრონკაიდის აეროზოლი): 0.22 მგ/სპრეი  
 ხსნარი აეროზოლისთვის: 1 : 100  
 ფენოლდოპამი (კორლოპამი)  
 პარენტერული: 10 მგ/მლ IV საინექციო ხსნარი  
 ჰიდროქსიამფეტამინი (პარედრინი)  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 1% ხსნარი, თეალის  
 წვეთები  
 იმპროპროტერენოლი (ვენერიკი, ისუპრელი)  
 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

მეგარამინოლი (არამინი)  
 პარენტერული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 მეთამფეტამინი (დემოქსინი)  
 ორალური: 5 მგ ტაბლეტები  
 მეთოქსამინი (ვაოქსილი)  
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 20 მგ/მლ საინექ-  
 ციო ხსნარი  
 მეთილფენიდაგი (ვენერიკი, რიგალინი, რიგალინი-SR)  
 ორალური: 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები  
 ორალური დაყოფილი გამოსათვისი უფლებები: 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 (ვენერიკი, ლევეფედი)  
 პარენტერული გამოყენებისათვის: 1 მგ/მლ საინექციო  
 ხსნარი  
 ოქსიმეტაგოლინი (ვენერიკი, აფრინი, ნეო-სინეფრინი 12  
 სი, ვიზინი LR)  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05% ცხვირის  
 სპრეი  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.025% ხსნარი, თეა-  
 ლის წვეთები  
 ფენილეფრინი (ვენერიკი, ნეო-სინეფრინი)  
 ორალური: 10 მგ სალექტი 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  
 ფხეფლოფედრინი (ვენერიკი, სულაფედი)  
 ორალური: 30, 60 მგ ტაბლეტები;  
 30, 60 მგ კაფსულები;  
 15, 30 მგ/5 მლ სიროფი;  
 7.5 მგ/ 0.8 მლ წვეთები  
 ორალური ვახანგრძლივებული გამოსათვისი უფლებები:  
 120, 240 მგ ტაბლეტები, კაფსულები  
 ტეტრაჰიდროზოლინი (ვენერიკი, გიზინი)  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05, 0.1 % ხსნარი,  
 ცხვირის წვეთები  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05% ხსნარი, თეა-  
 ლის წვეთები  
 ქსილომეტაგოლინი (ვენერიკი, ოგრინი)  
 ადგილობრივი გამოყენებისათვის: 0.05, 0.1% ხსნარი, ცხვი-  
 რის წვეთები

<sup>1</sup>ალფა-აგონისტები, რომლებიც გამოიყენება პიპრეტენზიისას, მოცემულია მე-11 თავში. ბეტა-აგონისტები, რომლებიც გამოიყენება ასო-  
 მის საშუალებად, 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 alpha<sub>1</sub>-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]

კატეგორიზაციები მრავალ ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ რეაქციებში იღებენ მონაწილეობას. ამიტომ აღრენორეცეპტორების მახასიათებელ საშუალებებს მნიშვნელოვანი ეფექტები ახასიათებთ, რომელთაგან ზოგიერთს უდიდესი კლინიკური ღირებულება გააჩნია. ეს ეფექტები პრეპარატების ალფა და ბეტა რეცეპტორების მიმართ სელექციური აქტივობის მიხედვით ვარაუდობს. აღრენორეცეპტორების ალფა, ალფა<sub>2</sub> და ბეტა ქვეკლასებზე კლასიფიკაცია და ამ რეცეპტორების გააქტივებით განპირობებული ეფექტები განხილულია თავებში 6 და 9. ამჟამად, პერიფერიული დოზის რეცეპტორების ბლოკადას კლინიკური მნიშვნელობა არ გააჩნია. ცენტრალური ნერვული სისტემის დოზის რეცეპტორების ბლოკადა კი ძალზე მნიშვნელოვანია: ამ რეცეპტორებზე მოქმედი პრეპარატები განხილულია თავებში 21 და 29. ამ თავში განხილულია ფარმაკოლოგიური ანტიდოქსინები, რომელთა ძირითადი ეფექტებია ცნს-ის გარეთ ლოკალიზებული ალფა<sub>1</sub>, ალფა<sub>2</sub> ან ბეტა რეცეპტორების ბლოკადა და კატეგორიზაციებისა თუ მათი მსგავსი აგონისტების მიერ რეცეპტორების გააქტივების თავიდან აცილება.

ექსპერიმენტულ ფარმაკოლოგიაში ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> აღრენორეცეპტორების ანტიდოქსინებში დიდი წვლილი შეიტანეს ავტონომური ნერვული სისტემის ფუნქციის კვლევაში. კლინიკურად, არასელექციური ალფა ანტიდოქსინები ფეოქრომოტომის (სიმსივნის, რომელიც კატეგორიზაციას ახდენს) სამკურნალოდ გამოიყენებიან. ალფა<sub>1</sub>-სელექციური ანტიდოქსინები კი ესენციური (პირველადი) ჰიპერტენზიისა და პროსტატის კეთილთვისებრივი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ ინიშნება. ბეტა-რეცეპტორების ანტიდოქსინებს უფრო ფართო კლინიკური გამოყენება აქვთ ისეთი მდგომარეობების დროს, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია, გულს იშემიური დაავადება, გულს არითმიები, ენდოკრინოლოგიური და ნევროლოგიური დაავადებები, გლავუკომა და სხვა მდგომარეობები.

მოქმედების დაბრუნება ვერ ხერხდება. ფენტილამინი და პრაიმოზინი შექცევადი ანტიდოქსინებია (იხ. სურათი 10-1). ანტი-ჰიპერტენზიული ეფექტის მქონე პრაიმოზინი (და მისი ანალოგები) და ლაბეტალილი, აგრეთვე ჰეპატის რქის რამოლენსი ნაწარმი (იხ. თავი 16) ალფა-აღრენორეცეპტორების შექცევადი ანტიდოქსინების ან ნაწილობრივი აგონისტების რიგს მიეკუთვნებიან. აზოტოვანი იპრიტის მსგავსი საშუალება ფენოქსიბენზამინი წარმოქმნის აქტიურ ეთილენდამინის შუალედურ ნაერთს (იხ. სურათი 10-1), რომელიც რეცეპტორთან კოვალენტურ კავშირს ამყარებს და მის შექცევად ბლოკადას განაპირობებს. სურათზე 10-2 მოცემულია ალფა აღრენორეცეპტორების შექცევადი და შეუქცევადი ანტიდოქსინების ეფექტების შედარებითი ახასიათება.

როგორც განხილულია იყო თავებში 1 და 2, შექცევადი ანტიდოქსინების მოქმედების ხანგრძლივობა მის ნახევარდაშლის პერიოდსა და რეცეპტორთან დისოციაციის სიჩქარეზე დამოკიდებულია: რაც უფრო ხანმოკლეა წამლის ნახევარდაშლის პერიოდი, მით უფრო ხანმოკლეა მისი ეფექტის ხანგრძლივობა. სამაგიეროდ, შეუქცევადი ანტიდოქსინების ეფექტი წამლის პლაზმადან ელიმინირების შემდეგაც გრძელდება. ფენოქსიბენზამინის შემთხვევაში, ალფა აღრენორეცეპტორების ინტენსიური ბლოკადას შემდეგ ქსოვილის რეაქციის უნარის აღდგენა ახალი რეცეპტორების სინთეზით დამოკიდებულია, ამ პროცესს კი შესაძლოა რამდენიმე დღე დასჭირდეს. ალფა<sub>1</sub> აღრენორეცეპტორების რეაქციის უნარის სწრაფ აღდგენას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება კარდიოვასკულური მწვავე პათოლოგიის ან გადაუღებელი ქირურგიული ჩარევის საჭიროების შემთხვევაში.

### ფარმაკოლოგიური ეფექტები

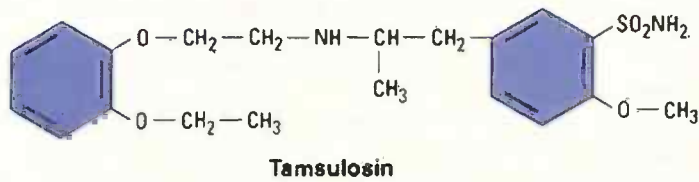
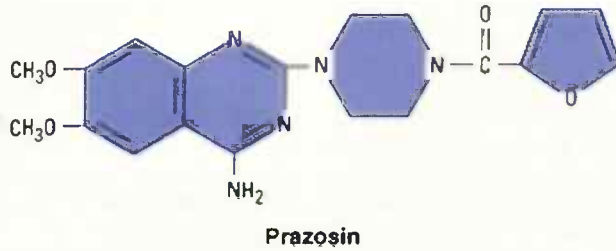
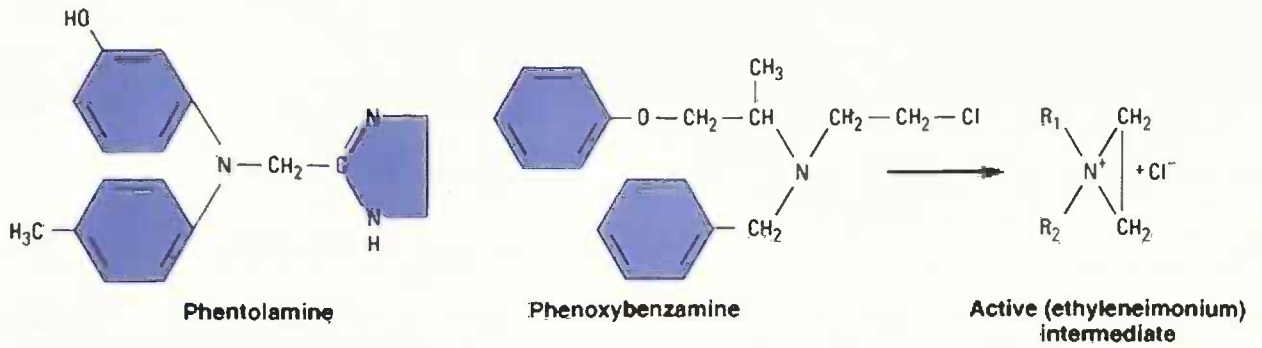
### ბულ-სისხლძარღვთა სისტემა

არტერიოლუმბისა და ვენების გონჯი უპირატესად სისხლძარღვების გლუვ კუნთებში არსებულ ალფა აღრენორეცეპტორებზე დამოკიდებულია. ამიტომ ამ რეცეპტორების ანტიდოქსინები იწვევენ პერიფერიული წინააღმდეგობისა და არტერიული წნევის დაქვეითებას (იხ. სურათი 10-3). ამ ჯგუფის პრეპარატები თრევენენ ალფა აღრენორეცეპტორების აგონისტების ჩვეულებრივი დოზებით განპირობებულ პრესორულ ეფექტებს; ალფა რეცეპტორების სელექციურ ანტიდოქსინთან ერთად ალფა და ბეტა<sub>2</sub> აგონისტის (მაგ. ეპინეფრინი) გამოყენებისას აღვილი აქვს ამ უკანასკნელის პრესორული ეფექტის გარდაქმნას ლეპრესორულ ეფექტად (იხ. სურათი 10-3). საპასუხო რეაქციის ამგვარ ცვლილებას ეპინეფრინის რევერსია (ეფექტის გაუკუღმართება) ეწოდება; ეს მსგავსი ნათილად გვსჩვენებს, რომ სისხლძარღვების ალფა და ბეტა აღრენორეცეპტორების გააქტივება საპირისპირო რეაქციებს განაპირობებს. ალფა რეცეპტორების ანტიდოქსინები ხშირად

## ალფა ანტიდოქსინების ანტიდოქსინების ბაზისური ფარმაკოლოგია

### მოქმედების მექანიზმი

ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის წარმომადგენლები ალფა აღრენორეცეპტორებთან შექცევადად, ან შეუქცევადად ურთიეროქმედებენ. შექცევადი ანტიდოქსინები რეცეპტორებიდან დისოციირდებიან, ამიტომ ბლოკადას გადალახვა აგონისტის მაღალი კონცენტრაციით არის შესაძლებელი; შეუქცევადი ანტიდოქსინები რეცეპტორებიდან არ დისოციირდებიან და მათი



სურათი 10-1. ალფა ადრენორეცეპტორის ზოგიერთი ბლოკატორი

იწვევენ პოსტურალურ ჰიპოტენზიასა და რეფლექსურ ტაქიკარდიას: არტერიული წნევის ნორმალურ მაჩვენებელზე მეტად დაქვეითების შემთხვევაში არასელექციური (ალფა<sub>1</sub>-ალფა<sub>2</sub>, იხ. ცხრილი 10-1) ბლოკატორები მნიშვნელოვან ტაქიკარდიას იწვევენ. პოსტურალური ჰიპოტენზიის მიზეზად ვენების გულე კუნთებში არსებული ალფა<sub>1</sub> 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 ეყენება შეკუმშვა წარმოადგენს, რადგან ამ დროს პერიფერიაზე ვენური კალაპოტი მცირდება. პოსტურალურ რეაქციაში გარკვეულ როლს ასრულებს ქვემო კიდურების არტერიოლების შეკუმშვა. გულის ალფა<sub>2</sub>-პრესინაუსური რეცეპტორების ბლოკატორებს მნიშვნელოვანი ტაქიკარდია ახასიათებთ, რადგან ამ ეფექტის საპასუხოდ ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ განთავისუფლებას აქვს ადგილი, რაც თავის მხრივ გულის ბეჭა ადრენორეცეპტორების მნიშვნელოვან სტიმულირებას განაპირობებს.

ვილებს შარდის დინებას. ცალკეულ პრეპარატს, ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონიზმთან ერთად შესაძლოა სხვა მნიშვნელოვანი ეფექტებიც ახასიათებდეს (იხ. ქვემოთ).

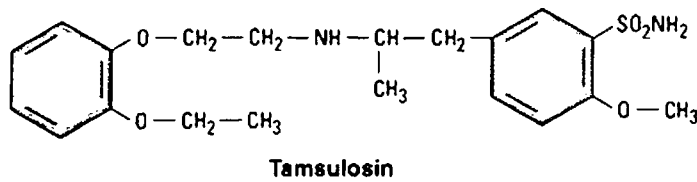
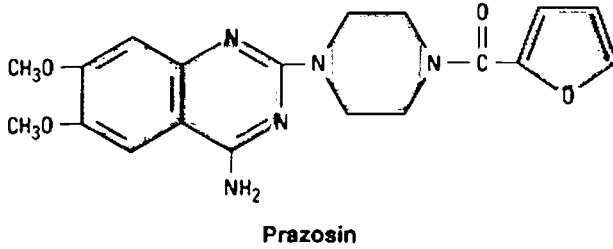
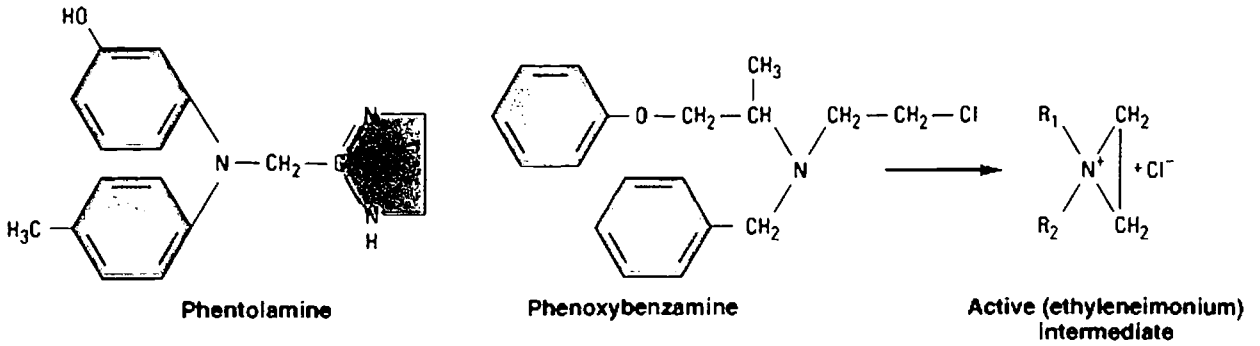
**სპეციფიკური საშუალებები**

ფენგოლამინი იმიდაზოლის ნაწარმია. იგი ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> ადრენორეცეპტორების ძლიერი კონკურენტული ანტაგონისტია (იხ. ცხრილი 10-1). სისხლძარღვების გულე კუნთების ალფა<sub>1</sub> და საეარაულოდ ალფა<sub>2</sub> ადრენორეცეპტორის ბლოკირების გზით, ფენგოლამინი იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებას. ბარორეფლექსური მექანიზმებით ფენგოლამინი იწვევს გულის სიმპათიკური ინერეციის სტიმულირებას. ფენგოლამინი ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებსაც აბლოკირებს, პრესინაუსური ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებზე მისი ეს გავლენა კი სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ გამოთავისუფლებას განაპირობებს. ალფა<sub>1</sub>- და ალფა<sub>2</sub>-რეცეპტორების ბლოკირების უნარის გარდა, ფენგოლამინის სეროტონინული რეცეპტორების უმნიშვნელო მაინიმიზირებელი, ხოლო მუსკარინული ქოლინო- და H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> ჰისტამინური რეცეპტორების მიმართ კი ამგზნები თვისებებიც ახასიათებს.

**სხვა ეფექტები**

სხვა ქსოვილების ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკადის ეფექტებია მთიბი და ცხვირის ლორწოვანის შეშუპება. შარდის ბუშტის ფუჭქსა და წინაშაბდარე ჯირკვალში (პროსტატაში) ლოკალიზებული ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების ბლოკადა ხელს უწყობს წინააღმდეგობის შემცირებას და ააღ-

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 გერდითი ეფექტები დაკავშირებულია გულის სტიმულირებასთან, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს ძლიერი ტაქიკარდია, არით-



სურათი 10-1. ალფა ადრენორეცეპტორის ზოგიერთი ბლოკატორი

იწვევენ პოსტურალურ ჰიპოტენზიასა და რეფლექსურ ტაქიკარდიას: არტერიული წნევის ნორმალურ მახვევებელზე მეტად დაქვეითების შემთხვევაში არასელექციური (ალფა<sub>1</sub>-ალფა<sub>2</sub>, იხ. ცხრილი 10-1) ბლოკატორები მნიშვნელოვან ტაქიკარდიას იწვევენ. პოსტურალური ჰიპოტენზიის მიზეზად ვენების გლუვი კუნთებში არსებული ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორებზე სიმპათიკური ნერვული სისტემის მასტიმულირებული გავლენის დათრგუნვა გვექმნება: სხეულის ვერტიკალურ პოზიციაში ყოფნისას (მაგ., ფეხზე დგომის დროს), არტერიული წნევის შესანარუნებლად 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 ალფა<sub>2</sub>-პრესინაუსური რეცეპტორების ბლოკატორებს მნიშვნელოვანი ტაქიკარდია ახასიათებთ, რადგან ამ ეფექტის საპასუხოდ ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ განთავისუფლებას აქვს ალგითი, რაც თავის მხრივ გულის ბეჭა ადრენორეცეპტორების მნიშვნელოვან სტიმულირებას განაპირობებს.

ვილებს შარდის დინებას. ცალკეულ პრეპარატს, ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონიზმთან ერთად შესაძლოა სხვა მნიშვნელოვანი ეფექტებიც ახასიათებდეს (იხ. ქვემოთ).

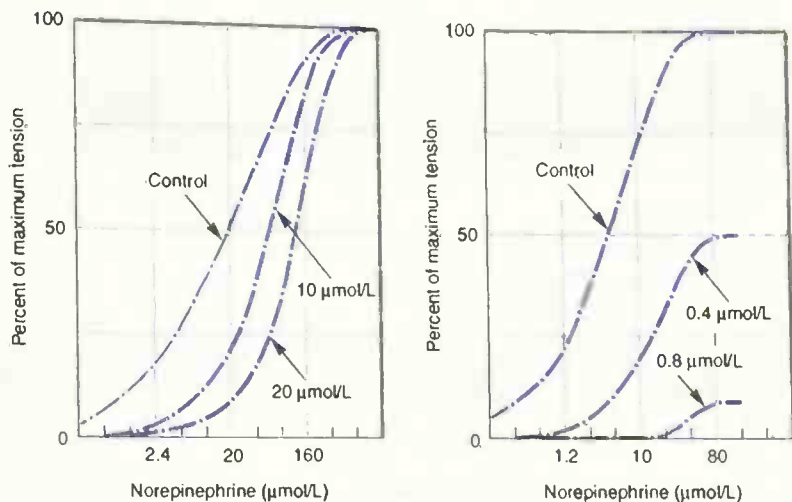
**საენციკლოპედიური საშუალებები**

ფენგოლამინი იმიდაზოლის ნაწარმია. იგი ალფა<sub>1</sub> და ალფა<sub>2</sub> ადრენორეცეპტორების ძლიერი კონკურენტული ანტაგონისტია (იხ. ცხრილი 10-1). სისხლძარღვების გლუვი კუნთების ალფა<sub>1</sub> და საფარაულოდ ალფა<sub>2</sub> ადრენორეცეპტორის ბლოკირების გზით, ფენგოლამინი იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებას. ბარორეფლექსური მექანიზმებით ფენგოლამინი იწვევს გულის სიმპათიკური ინერეციის სტიმულირებას. ფენგოლამინი ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებსაც აბლოკირებს, პრესინაუსური ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებზე მისი ეს გავლენა კი სიმპათიკური ნერვული დაბოლოებებიდან ნორეპინეფრინის გაძლიერებულ განთავისუფლებას განაპირობებს. ალფა<sub>1</sub>- და ალფა<sub>2</sub>-რეცეპტორების ბლოკირების უნარის გარდა, ფენგოლამინის სეროტონინული რეცეპტორების უმნიშვნელო მაინსტიბირებელი, ხოლო მუსკარინული ქოლინო- და H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> ჰისტამინური რეცეპტორების მიმართ კი ამგზნები თვისებებიც ახასიათებს.

**სხვა ეფექტები**

სხვა ქსოვილების ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკატორის ეფექტებია მისი და ცხვირის ლორწოვანის შეშუპება. შარდის ბუშტის ფუჭება და წინააღმდეგე ჯირკვალში (პროსტატაში) ლოკალიზებული ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების ბლოკატორი ხელს უწყობს წინააღმდეგობის შემცირებას და ააღ-

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 10-2.

ნორეპინეფრინის დოზა-ეფექტის მრუდები ორ სხვადასხვა ალფა-ადრენორეცეპტორის ანტიგონისტებისგან ერთად. ნორეპინეფრინის საფეხურებრივად გაზრდილ დოზებზე კატის ელენთის იზოლირებული ქსოვილის (ალფა ადრენორეცეპტორებით მდიდარი) დაჭიმულობის საპასუხო ცვლილებები. მარცხნივ: შექცევადი ბლოკატორი გოლაბოლინი, კონცენტრაციით 10 და 20 მკმოლ/ლ, იწვევს მრუდის მარჯვნივ გადახრას. მაქსიმალური პასუხის შემცირების გარეშე. მარჯვნივ: ფენოქსიბენზამინის ანალოგი დიბენამინი (შექცევადი მოქმედების) ამცირებს მაქსიმალურ საპასუხო რეაქციას ორივე საცდელი კონცენტრაციის მართებში.

მიები და მოკარდიუმის იშემია, განსაკუთრებით ინტრავენური შეყვანის შემდეგ. ორალურად მიღებული ფენგოლამინის გვერდითი ეფექტებია გაქიკარდია, ცხვირის ლორწოვანი გარსის შეშუპება და თავის ტკივილი.

ფენგოლამინი ფეოქრომოციტომის სამკურნალოდ გამოიყენება, განსაკუთრებით ინტრაოპერაციულად. იგი ინიშნება აგრეთვე მაშაკაცთა ერექციული დისფუნქციის დროს, ინტრაკაუტერული ინექციის სახით ან ორალურად (იხ. ცნობები ქვემოთ).

ფენოქსიბენზამინი უკავშირდება ალფა ადრენორეცეპტორებს კოვალენტური ბმებით და იწვევს მათ ხანგრძლივ, შექცევად ბლოკადას (14 - 48 საათი ან მეტი). იგი ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორების მიმართ გარკვეულ სელექციურობას ავლენს, თუმცა პრაზოზინთან შედარებით, ვაცილებით დაბალს (იხ. ცხრილი 10-1). ფენოქსიბენზამინი აინჰიბირებს აგრეთვე გამონთავისუფლებული ნორეპინეფრინის პრესინაფსური ადრენერგული ნერვული ტერმინალების მიერ უკუმიტაცების პროცესს. ალფა რეცეპტორების მსგავსად, ფენოქსიბენზამინი ჰისგამინურ (11), აცეტილქოლინურ და სეროტონინურ რეცეპტორებსაც აბლოკირებს (იხ. თავი 16).

ფენოქსიბენზამინის ფარმაკოლოგიური ეფექტები ძირითადად ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკადასთან არის დაკავშირებული. ექველაზე მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ფენოქსიბენზამინი ამცირებს კატექოლამინებით განპირობებულ ვაზოკონსტრიქციას. ვერტიკალურ მდგომარეობაში მყოფ ჯანმრთელ ადამიანში იგი იწვევს არტერიული წნევის მცირედ დაქვეითებას, მაღალი სიმპათიკური ტონუსის მართებში კი მნიშვნელოვან გაყვანას ახდენს არტერიულ წნევაზე. მაგ, პორთოზნგალურადან ვერტიკალურ მდგომარეობაში გადასვლის ან სისხლის მოცულობის დაქვეითების დროს. პრეპარატმა შესაძლოა გამოიწვიოს გულის წვიმოცულობის გაზრდა, ნაწილობრივ რეფლექსურად და ნაწილობრივ გულის მთხერე-

ბრებელ სიმპათიკურ ნერვებში პრესინაფსური ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორების ბლოკადის გამო.

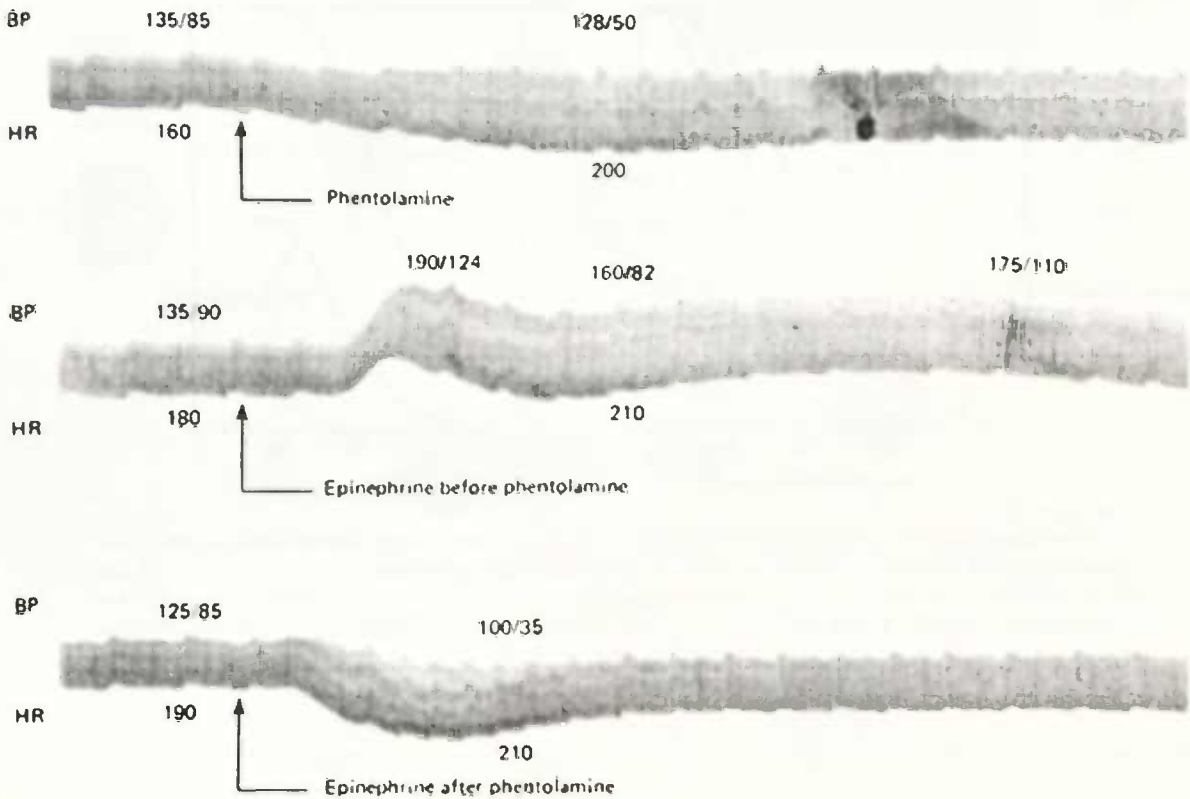
ორალურად მიღების შემდეგ ფენოქსიბენზამინი შეიწოვება. თუმცა ბიომეწველობა დაბალი აქვს და მისი კინეტიკური თვისებები არ არის კარგად შესწავლილი. ჩვეულებრივ, პრეპარატი ორალურად ინიშნება. საწყისი დაბალი დოზით - 10-20 მგ/დღეში, სახურველი ეფექტის მიღწევამდე მისი პროგრესული ზრდით. ჩვეულებრივ, ალფა ადრენორეცეპტორების ალექვატური ბლოკადის მისაღწევად საკმარისია 100 მგ-ზე ნაკლები საღებლამისი დოზა. ფენოქსიბენზამინის ძირითადი გამოყენების ჩვენებაა ფეოქრომოციტომა (იხ. ცნობები ქვემოთ).

ფენოქსიბენზამინის გვერდითი ეფექტების უმრავლესობა ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკადასთან არის დაკავშირებული; გვერდითი ეფექტებიდან ექველაზე მნიშვნელოვანია პოსტურალური ჰიპოტენზია და გაქიკარდია. ელენდება აგრეთვე ცხვირის ლორწოვანის შეშუპება და ეაკუადაის ინჰიბირება. ფენოქსიბენზამინი აღწევს ცნს-ში, ამიტომ მან შეიძლება გამოიწვიოს ნაკლებად სპეციფიკური ეფექტები, როგორცაა დალილიობა, სედაცია და ვულისრევა. ფენოქსიბენზამინის მაალკილირებელი ავცენტია. ამიტომ მას შეიძლება ჰქონდეს სხვა გვერდითი ეფექტებიც, რომლებიც ჯერ-ჯერობით არ არის აღწერილი. ფენოქსიბენზამინი ცხოველებში იწვევს ხიშხიანის განვითარებას, მაგრამ ამ დაკვირვების კლასიკური მნიშვნელობა ცნობილი არ არის.

გოლაბოლინი ფენგოლამინის მსგავსი ძველი პრეპარატია. ჰევის რქის ნაწარმები, მაგ, ერგოგამინი, დიპიდროერგოგამინი. იწვევენ ალფა-რეცეპტორების შექცევად ბლოკადას. საუარაულოდ ნაწილობრივ ავონისტური თვისების გამო (თავი 16).

პრაზოზინი პიპერაზინის ქეინაზოლინი, რომელსაც პიპერგენზინის მართვის ეფექტური საშუალებაა (იხ. თავი 11).





სურათი 10-3.

ზელა: ალფა ადრენორეცეპტორების ბლოკატორის ფენტოლამინის გაყვანა არტერიულ წნევაზე ანესთეზირებულ ძალღში. ეპინეფრინის ეფექტის გაუკუღმართება წარმოღვენილია ანაბეჭდებით, ფენტოლამინის მიღებაშდე(შუა) და ფენტოლამინის მიღების შემდეგ (ქველა); ყველა პრეპარატი ორგანიზმში ინგრავენურად არის შეყვანილი. (BP - არტერიული წნევა; HR - გულისცემის სიხშირე.)

ცხრილი 10-1. ადრენორეცეპტორების მიმართ ანტაგონისტების შეღარებითი სელექციურობა

	რეცეპტორის აფხერობა
ალფა ანტაგონისტები	
პრაზოზინი, გერაზოზინი, ღოქსაზოზინი	ალფა <sub>1</sub> >>>> ალფა <sub>2</sub>
ფენტოქსინიზამინი	ალფა <sub>1</sub> > ალფა <sub>2</sub>
ფენტოლამინი	ალფა <sub>1</sub> = ალფა <sub>2</sub>
რაუფოლსენი, იოქსიმინი, გოლაზოლენი	ალფა <sub>2</sub> >> ალფა <sub>1</sub>
შერეული ანტაგონისტები	
ღაბეკტალოლი, კარვედილოლი	ბეტა <sub>1</sub> = ბეტა <sub>2</sub> ≥ ალფა <sub>1</sub> > ალფა <sub>2</sub>
ბეტა ანტაგონისტები	
შეტოპროლოლი, აცებუტოლოლი, ალბრენოლოლი, ატენოლოლი, ბეტაქსოლოლი, ცელეპროლოლი, ესმოლოლი	ბეტა <sub>1</sub> >>> ბეტა <sub>2</sub>
პროპრანოლოლი, კარტეოლოლი, პენბუტოლოლი, პინდილოლი, თიმოლოლი	ბეტა <sub>1</sub> = ბეტა <sub>2</sub>
ბუტოქსამინი	ბეტა <sub>2</sub> >>> ბეტა <sub>1</sub>

ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების მიმართ იგი განსაკუთრებული სელექციურობით ხასიათდება და ჩვეულებრივ, ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებზე იგი 1000-ჯერ უფრო ნაკლები სიძლიერით მოქმედებს. ფენტოლამინისა და ფენტოქსინიზამინისაგან განსხვავებით, პრაზოზინი არ იწვევს ტაქიკარდიას, რაც ნაწილობრივ მისი სელექციურობით აიხსნება. პრაზოზინი აბლოკირებს რა ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორებს იწვევს როგორც არტერიული, ასევე ვენური, აგრეთვე პროსტაგას გლეუი კუნთების მოღუნებას. აღამიანებში პრაზოზინი ძლიერ შეტაბოლიზმს განიცდის ღვიძლში, ამიგომ ორალურად მიღებული წამლის მხოლოდ 50% გადაის სისტემურ ცირკულაციაში. ნახევარღამლის პერიოდი, ჩვეულებრივ, 3 სთ-ია.

გერაზოზინი კიდეც ერთი, ალფა-სელექციური ანტაგონისტია, რომელიც ეფექტურია ჰიპერტენზიის ღროს (თავე 11); იგი შამაკაცებში გამოიყენება აგრეთვე პროსტაგას კეიიღოვისებანი ჰიპერტენზიით განპირობებული შარღვის გაძნელების ღროს. გერაზოზინს შალაღი ბიოშეღწევაღობა ახასიათებს, შაგრამ ღვიძლში გაძლიერებული შეტაბოლიზმის გამო, უსეღული სახით მისი მხოლოდ შალღან მცირე ურავცია გამოიყოფა შარღთან ერთად. გერაზოზინის ნახევარღამლის პერიოდი 9-12 საათია.

ღოქსაზოზინი ჰიპერტენზიისა და პროსტაგას კეიიღოვისებანი ჰიპერტენზიის ღროს ინიშნება. პრაზოზინისა და გერაზოზინისაგან განსხვავებით, მისი ნახევარღამლის პერიოდი 9-12 საათია.

რიოდი უფრო ხანგრძლივია და დაახლოებით 22 საათია. მას სამუდამო ბიომულწვევადობა და გამდიდრებული მეტაბოლიზმი ახასიათებს. ამიტომ უეფექტური სხვათა შარდთან და განავალთან ერთად მისი ძალიან მცირე ურატქია გამოიყოფა. ლოქაბოზის აქტიური მეტაბოლიზმი განიხილა, თუმცა, საერთოალოდ მათი როლი პრეპარატის ეფექტურობაში მცირეა.

გამსულომბინი ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების კონკრეტული ანტაგონისტია, რომლის სტრუქტურა, უმრავლესი სხვა ალფა<sub>1</sub> ბლოკატორებისაგან, საკმაოდ განსხვავდება. მას ძალიან ბიომულწვევადობა და ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი (დაახლოებით 9-15 სთ) ახასიათებს. იგი ღვიძლში მეტაბოლიზდება. გამსულომბინის აუთინგეტი ადრენორეცეპტორების ალფა<sub>1A</sub> და ალფა<sub>1D</sub> ქვეტიპების მიმართ უფრო ძალიანა, ვიდრე ალფა<sub>1B</sub> ქვეტიპის მიმართ. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ სხვა ალფა<sub>1</sub>-სელექციურ ანტაგონისტებისაგან განსხვავებით, შეკუმშიაზე მაინჰიბირებული ზეგავლენის მხრივ, გამსულომბინის ეფექტურობა პროსტაგის გლეუ კუნთებზე გაცილებით აჭარბებს მის იგივე ეფექტს სისხლძარღვებზე. გამსულომბინი პროსტაგის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალო ეფექტური საშუალებაა. იმაზე მითითებს, რომ პროსტაგის გლეუ კუნთის შეკუმშიაზე მინაწილად ალფა<sub>1</sub> რეცეპტორებიდან ალფა<sub>1A</sub> ქვეტიპს შესაძლოა ეფექტაზე მნიშვნელოვანი როლი აქონდა. სხვა ალფა<sub>1</sub> ანტაგონისტებთან შედარებით, გამსულომბინი ეფექტაზე ნაკლებად მოქმედებს არტერიულ წნევაზე სხეულის ყრტიკალურ პოზიციოში ყოფნის დროს. სიმპათიკური სერვული სისტემის ფუნქციის დაქვეითების შემთხვევაში ნებისმიერი ალფა-ანტაგონისტის გამოყენება სიფრთხილეს საჭიროებს.

### ალფა-ადრენორეცეპტორის სხვა ანტაგონისტები

ალფომომბინი ალფა<sub>1</sub>-სელექციური თვისების მქონე ქვინაზოლის ნაწარმაა. დადგენილია მისი ეფექტურობა პროსტაგის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დროს. ალფომომბინის ბიომულწვევადობა დაახლოებით 60%-ია. იგი აქტიურად მეტაბოლიზდება და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 5 საათია. ინდორამბინი კიდევ ერთი ალფა<sub>1</sub>-სელექციური ანტაგონისტია, რომელიც ეფექტური ანტიჰიპერტენზიული საშუალებაა. ურამიდილი ალფა<sub>1</sub> ანტაგონისტია (მისი პირველი ეფექტი), თუმცა მას ალფა<sub>2</sub> ადრენო- და 5-HT<sub>1A</sub> რეცეპტორების მიმართ სუსტი აგონისტური, ბეგა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების მიმართ კი სუსტი ანტაგონისტური მოქმედება ახასიათებს. ევროპაში იგი ჰიპერტენზიისა და პროსტაგის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ გამოიყენება. ლაბეტგალოლს გაანინა როგორც ალფა<sub>1</sub>-სელექციური, ისე ბეგა<sub>1</sub>-ანტაგონისტური ეფექტი; ის განხილულია ქვემოთ, ნეიროლეფსიური საშუალებები, როგორცაა ქლორპრომასინი და ჰალოპერიდოლი, ლოპამისური რეცეპტორის ძლიერი ანტაგონისტებია, თუმცა ისინი ალფა ადრენორეცეპტორების მიმართ ანტაგონისტურ მოქმედებაზე აელენენ, რაც მათი ზოგერთი გვერდითი ეფექტის, კერძოდ ჰიპოტენზიის, საუბეველს წარმოადგენს. ამის მსგავსად, ანტილერეჰინი გრაზომლონი იწვევს ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების ბლოკადას.

ალფა<sub>2</sub>-სელექციური ანტაგონისტი იოქიმბინი ინდოლის ალკალიოიდა. მისი ქიმიკური როლი დადგენილი არ არის. თეორიულად, მისი გამოყენება შეიძლება აგონისმური სერვული სისტემის ფუნქციის უკმარისობის დროს. პრესინაფსური ალფა<sub>2</sub> რეცეპტორების ბლოკადით განპირობებული ნეიროტრანსმიტერების გამოყოფის გახადიერებლად ვარაულობენ, რომ მამაკაცებში იოქიმბინი სქესობრივ ფუნქციას აუმ-

ჯობსებს, თუმცა, ადამიანებში ამ ეფექტის შესახებ მტკიცებულება ლიმიტირებულია. იოქიმბინი მნიშვნელოვნად ამცირებს ალფა<sub>2</sub>-ადრენორეცეპტორების აგონისტების (მაგ. კლონიდინი) ანტიჰიპერტენზულ ეფექტს, რაც წამალიაშორისი ერთიერთი ეფექტის ერთ-ერთი პოტენციურად სერიოზული არასასურველი ეფექტის მაგალითია.

### ალფა-რეცეპტორების მაგლოპირებილი საშუალებების კლინიკური უარმაკოლოგია

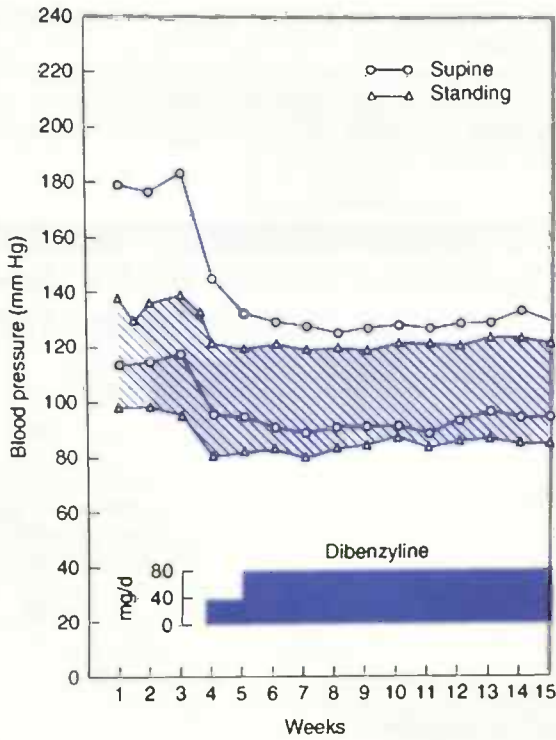
#### ეფექტრომოციტომა

ეფენოქსიბენზამინი და ფენტოლამინი ძირითადად ეფექტრომოციტომის დროს გამოიყენება. ჩვეულებრივ, სიმსივნე ითრეკულდება ჯირკვლის გენისოვან მრეში მღებარეობს; იგი გამოყოფს ენსიფერინისა და ნორეპინეფრინის ნარევეს. პაციენტები უნიან კატექოლამინების სიჭარბით განპირობებულ მრავალ სიმპტომს, როგორცაა გარდასავალი ან მუდმივი ჰიპერტენზია, თავის ტკივილი, არითმია და თოლიანობა.

ეფენოქსიბენზამინის დიაგნოზის დასაზუსტებლად აუცილებელია განისაზღვროს სისხლში მოცირდილე კატექოლამინების, მარდში კი მათი მეტაბოლიტების, განსაკუთრებით ჰიდროქსი-+მეთოქსინ-უმის მქავას, მეგანეფრინისა და ნორეპინეფრინის მანეუნებლები (იხ. თავი 6). ეფექტური დიაგნოსტიკური საშუალებაა აგრეოვე სისხლის შრატში მეგანეფრინების განსაზღვრა. ბიოქიმიურად დიაგნოსტირებული ეფენოქსიბენზამინის ლოკალიზაციის დასაზღვრად მრავალი სადიაგნოსტიკო მეთოდი დასწოდებულია. მათ შორის კომპიუტერული ტომოგრაფია და მაგნიტურ-რეზონანსული სკანირება, ასევე სხვადასხვა რადიოიზოტოპებით სკანირება.

ზოგჯერ ეფენოქსიბენზამინის ქირურგიული მანიპულაციის მსელებლობის პერიოდში ადვილი აქვს კატექოლამინების მარავის გარდაკვლად გამოწიანავისუფლებას, რის შედეგადაც ჰიპერტენზია ვითარდება, რომლის კონტროლი ფენტოლამინით ან ნიტროპრუსიდით არის შესაძლებელი. ნიტროპრუსიდს უპირატესობა ენიჭება, განსაკუთრებით იმიტომ, რომ მისი ეფექტები უფრო ადვილად განსაზღვრადია, მოქმედება კი უფრო ხანმოკლე.

ალფა-რეცეპტორების ანტაგონისტები განსაკუთრებით ეფექტურია ეფენოქსიბენზამინის პრეოპერაციული მღომარეობის დროს (სურათი 10-4). პრეოპერაციულ პერიოდში ეფენოქსიბენზამინის გამოყენება ადვილებს ჰიპერტენზიის კონტროლსა და ამცირებს კატექოლამინების ჭარბი სეკრეციით განპირობებულ ქრონიკულ ცვლილებებს (როგორცაა პლაზმის მოცულობის შემცირება, თუკი ასეთი რამ აღინიშნება). ისინი ქირურგიული მანიპულაციის მსელებლობის მიმდინარეობასაც ამარტივებენ. სასურველი ეფექტის მიღებამდე (არტერიული წნევის ნორმალიზება) დასაშუებია ორალური სადლეკამისო დომის (დაიპაზონში 10-20 მგ/დ) გაზრდა რამოლენიმე დღიანი ინტერვალებით. ზოგერთი ექიმი ეფენოქსიბენზამინის ქირურგიულ ნარევეამდე 1-3 დღით ადრე ნიშნავს, ზოგ კი ეფენოქსიბენზამინით მკურნალობის გარეშე ამჯობინებს პაციენტის ოპერირებას და ქირურგიული ოპერაციის მიმდინარეობისას არტერიული წნევისა და გლეისეუმის სისხნის კონტროლისათვის თანამედროვე საანესთეზიო აღჭურვილობას იყენებს. ეფენოქსიბენზამინი შეიძლება ეფექტური იყოს ინოპერადებული ან მეტაგამური ეფენოქსიბენზამინის ქრონიკული მკურნალობისთვის. მართალია, სხვა



სურათი 10-4.

ფეოქრომოციტომის (დობენზილის) ეფექტები სისხლის წნევაზე ფეოქრომოციტომის მქონე პაციენტში. პრეპარატის საწყისი დოზა მიღებულია მესამე კვირაზე, რაც აღნიშნულია მუქი ზოლით. მწოლიარე მდგომარეობაში სისტოლური და დიასტოლური წნევა ნახევრებითაა წრეებით. სილო ვერტიკალურ მდგომარეობაში კი - სამკუთხედებით და დაშვებული ფართობით. აღსანიშნავია, რომ ალფა-ბლოკატორი საგრძობლად ამცირებს არტერიულ წნევას. მკურნალობამდე ძლიერ გამოხატული ორთოსტატური ჰიპოტენზიის შემცირება სავარაუდოდ, სისხლის მოცულობის ნორმალიზებით 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 ახევე კარგად ექვემდებარება. ალფა-რეცეპტორების ბლოკადის გამო კატეპოლამინები გადაჭარბებულ, არასასურველ მასგამულირებელ ეფექტებს ავლენენ გულზე, რომელთა დასათრგუნად 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. სვი თიროზინის ალფა-მეთილური ანალოგია. პრეპარატი თიროზინის ჰიდროლაზის 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.

### გალაულებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობები

გალაულებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობების სამკურნალოდ ალფა-აღრუნორეცეპტორების ანტაგონისტების დანიშვნა გარკვეულწილად შეზღუდულია. თუმცა ლაბეტალის (იხ. თავი 11) გამოყენება რეკომენდებულია. თეორიულად, ალფა-ბლოკატორების გამოყენება უპრიანია, 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 ენიჭებათ. რადგან ამ მდგომარეობაში ფენგოლამინის უსაფრთხო გამოყენების აუცილებელი გამოცდილება მხოლოდ ექსიმია მცირე ჯგუფს გააჩნია.

### ქრონიკული ჰიპერტენზია

პრაბოზინის ჯგუფის წარმომდგენლები, 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 დღეების მიღების შემდეგ შეიძლება იყოს მნიშვნელოვნად გამოხატული, თუმცა მისი გამოვლენის სისშირე დაბალია. ესენციური სისტოლური ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ არასელექციური ალფა ბლოკატორები არ გამოიყენება. პრაბოზინი და მსგავსი პრეპარატები იწვევენ აგრეთვე თავბრუსხვევის შეგრძნებას. ეს სიმპტომი შეიძლება არტერიული წნევის დაქვეითებასთან არ იყოს დაკავშირებული, მაგრამ აუცილებელია ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის პერიოდში ნებისმიერ პაციენტს ჩაუკარდეს არტერიული წნევის პოსტურალური ცვლილებების რუგინული, რეგულარული, კონტროლი.

საინტერესოა ის ფაქტი, რომ პრაბოზინის მსგავსი ალფა-აღრუნორეცეპტორის 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-აღრუნორეცეპტორების ბლოკატორები პერიფერული სისხლძარღვების ოკლუზიური დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება, თუმცა სისხლძარღვის სანათურში მორფოლოგიური ცვლილებებით განპირობებული სისხლძარღვო-ქიქვის დინების შეზღუდვისას მათი ეფექტის მნიშვნელობის შესახებ მტკიცებულება არ მოიპოვება. ერთი შეხედვით, თუმცა, რეინის სინდრომისა და პერიფერული სისხლძარღვების ძლიერი ვაზოსპაზმით მიმდინარე სხვა მდგომარეობების დროს, ფენგოლამინით, პრაბოზინით, ან ფეოქსიბენზამინით

მკურნალობის შემდეგ პაციენტის მდგომარეობა უმჯობესდება, თუმცა, ამ დაავადებების სამკურნალო უპირატესობა მაინც კალციუმის არსებობის ბლოკატორებს ენიჭება.

### ჭარბი ადგილობრივი ვაზოკონსტრიქცია

ალფა აგონისტების (მაგ., ნორეპინეფრინის) ინტრავენურად გამოყენებისას, კანქვეშა ქსოვილის ამ ნივთიერებით მიემთხვევითი ინფლტრაცია იწვევს ადგილობრივ ინტენსიურ ვაზოკონსტრიქციას, რომლის მოსახსნელად იმპროვიზირებული ადგილობრივი ინფლტრაციის ვებით, ალფა ანტიაგონისტის (მაგ., ფენტოლამინი) შეყვანა რეკომენდებულია.

### საშარდე ვეების ობსტრუქცია

წინამდებარე ჯირკვლის (პროსტატა) კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია ხანდაზმულ მამაკაცებს შორის ერთ-ერთი უარყოფითად გავრცელებული დაავადებაა. ამ დაავადებით განპირობებული შარდვის გაძნელების მოსახსნელად ქირურგიული მკურნალობის მრავალი მეთოდი არსებობს, თუმცა, პაციენტთა უმრავლესობაში ასევე ეფექტურია მედიკამენტური მკურნალობა. შარდის ნაკადის გამაუქმებელი მექანიზმის მოიხილავს გადიდებული წინამდებარე ჯირკვლის (პროსტატის) და შარდის ბუშტის უფროსი კუნთების შეკუმშვის ნაწილობრივ დაქვეითებას. საეზარაულოდ, ზოგიერთ ალფა-ბლოკატორს შეიძლება გააჩნია დამატებითი ეფექტი პროსტატის უჯრედებზე, რაც იწვევს სიმპტომების გაუმჯობესებას.

რამოდენიმე კონტრადიქტული კვლევით დადგინდა იქნა ზოგიერთი ალფა-ბლოკატორის რეპროდუქციული ეფექტურობა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში. ეფექტური სამუალებები პრაბოზინი, დოქსაზოზინი და ტერაბოზინი განსაკუთრებით იმ პაციენტებში გამოიყენება, რომლებსაც ჰიპერტენზიაც აღენიშნება. განსაკუთრებული ინტერესის საგანს წარმოადგენს თუ ალფა-რეცეპტორის რომელი ქვეკლასი ასრულებს ეფექტურ მნიშვნელოვან როლს პროსტატის გლუვი კუნთის შეკუმშვაში: ალფა<sub>1A</sub>-ქვეკლასის მიმართ სელექციურად ბლოკატორებსა შესაძლოა გააუმჯობესონ მკურნალობის ეფექტურობა და უსაფრთხოება. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის სამკურნალოდ ასევე ეფექტურია გამსულომინიცი. მისი დაბალი დოზებით გამოყენება ან არ ცვლის არტერიულ წნევას, ან ძალზე უმნიშვნელოდ ცვლის მას. უპრიაანია მისი გამოყენება იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც ალფა-რეცეპტორების სხვა ანტიაგონისტებით მკურნალობისას პოსტურალური ჰიპოტენზია აღენიშნება.

### ერექციული დისფუნქცია

მამაკაცებში სქესობრივი დისფუნქციის დროს, ფენტოლამინისა და გლუვი კუნთის არასპეციფიკური რელაქსანტის – პაპავერინის ერთად, ინექციის სახით შეყვანა უშუალოდ სასქესო აბსორბირებას, სელექციური ერექციის, ამგვარი მკურნალობის დროს შესაძლოა განვითარდეს უბინძური რეაქცია, განსაკუთრებით პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენებისას. სისტემურად აბსორბირებამ შეიძლება გამოიწვიოს ორთოსტატური ჰიპოტენზია: პრიაპიზმის შემთხვევაში აუცილებელია დაუყოვნებელი მკურნალობა ალფა-ადრენორეცეპტორის აგონისტით, მაგ., ფენილფერინით. ერექციული დისფუნქციის აღკვეთისთვის მკურნალობა მოიცავს პროსტაგლანდინების (თხ. თაიე 18), სილდენაფილის ან tGMP ფოსფოდიესტერაზას სხვა

ინჰიბიტორების (თხ. თაიე 12), აგრეთვე აბსორბირების გამოყენებას.

### ალფა ანტიაგონისტების კლინიკური გამოყენება

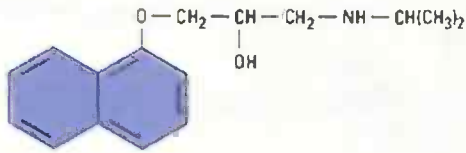
ალფა ბლოკატორები კლინიკურად შედარებით იშვიათად გამოიყენებიან. მათ მიმართ არსებული ინტერესი ექსპერიმენტული მალალი სელექციურობის მქონე ანტიაგონისტების შექმნის თვალსაზრისით არის განპირობებული. რეინოს ფენომენის (გლუვი კუნთების შეკუმშვის ინჰიბირება), გიპი 2 შაქრის დიაბეტის (ალფა რეცეპტორები ინჰიბირებენ ინსულინის სეკრეციას) და ლეპრეციის მკურნალობის თვალსაზრისით, ჯერ-ჯერობით ბოლომდე ცნობილი არ არის, თუ ალფა რეცეპტორების რა ქვეკლასები არსებობს და რომელი ქვეკლასის მიმართ სელექციური ახალი პრეპარატების შექმნა იქნება კლინიკურად გამართლებული.

## ბეტა-რეცეპტორის ანტიბიოტიკების (ბეტა-ბლოკატორების) ბაზი-სური ფარმაკოლოგია

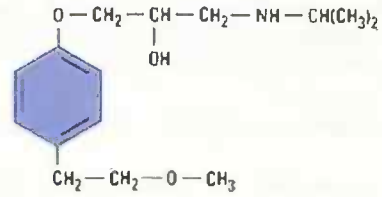
ბეტა ადრენორეცეპტორების დონეზე კატექოლამინების მოქმედების ინჰიბირება ეწვეა ბეტა-ბლოკატორის საერთო თვისებაა. ბეტა ბლოკატორები იკავებენ რა ბეტა ადრენორეცეპტორებს, კონკურენციას უწევენ კატექოლამინებსა და სხვა ბეტა აგონისტებს (ამ ჯგუფის რამოდენიმე წარმომადგენელი შეუძლებლად უკავშირდება ბეტა რეცეპტორებს, ამიტომ მხოლოდ ექსპერიმენტული მიზნით გამოიყენებიან.) მათთან ურთიერთობაში, კლასიკურად უარყოფითად გამოიყენებულ ბეტა-ბლოკატორებს უმრავლესობა სუფა ანტიაგონისტია, რაც იმას ნიშნავს, რომ ბეტა რეცეპტორის დაკავების შემდეგ ისინი არ იწვევენ რეცეპტორების გააქტივებას. თუმცა, ზოგიერთი წარმომადგენელი ნაწილობრივ აგონისტია, რაც იმის მაუწყებელია, რომ რეცეპტორის დაკავების შემდეგ ისინი ნაწილობრივ აქტივებენ რეცეპტორს. მაგრამ, სრულ აგონისტებთან (მაგ., როგორცაა ეპინეფრინი და იზოპროტერინოლი) შედარებით, გაილეებით უფრო ნაკლებად, როგორც განხილული იყო თავში 2, ნაწილობრივი აგონისტები ინჰიბირებენ ბეტა რეცეპტორების აქტივობას მხოლოდ კატექოლამინების მალალი კონცენტრაციის პირობებში, ენდოგენური აგონისტების გარეშე ეს რეცეპტორის საშუალო დონით გააქტივების განაპირობებენ. და ბოლოს, არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ზოგიერთი ბეტა-ბლოკატორი (მაგ., ბეტაქსოლოლი, მეტოპროლოლი) *სიერსიული აგონისტია*, ანუ ისინი ზოგიერთ ქსოვილში ამცირებენ ბეტა რეცეპტორების კონსტიტუიურ აქტივობას. ამ თვისებებს კლინიკური მნიშვნელობა უნდა.

ბეტა-ბლოკატორებს შორის კიდევ ერთი განსხვავება არსებობს – მათი შედარებით აფინიტეტი ბეტა<sub>1</sub> და ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორების მიმართ (თხ. ცხრილი 10-1). ზოგიერთი ბლოკატორი უფრო მალალი აფინიტეტით გამოირჩევა ბეტა<sub>1</sub> რეცეპტორის მიმართ. ეს სელექციურობა ძალზე უმნიშვნელოა კლასიკური თვალსაზრისით. კლინიკურად გამოიყენებულ ბეტა-ბლოკატორებს შორის არც ერთი მათგანი არ არის ბეტა-რეცეპტორების აბსოლუტურად სპეციფიკური ანტიაგონისტია, ამიტომ სელექციურობა პირობითი მოვლენად განიხილება და პრეპარატის დოზაზე დამოკიდებული – პრეპარატების მი-

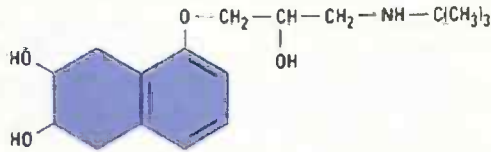




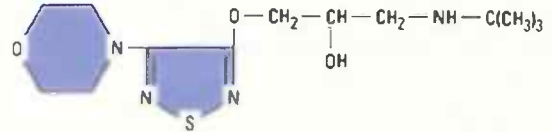
Propranolol



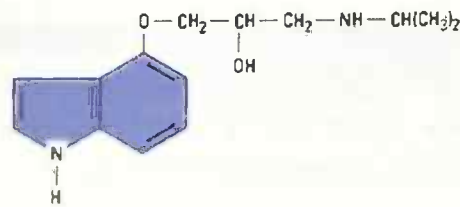
Metoprolol



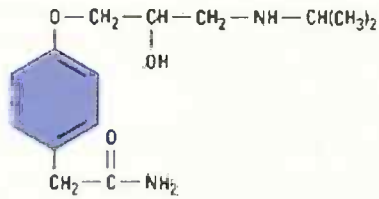
Nadolol



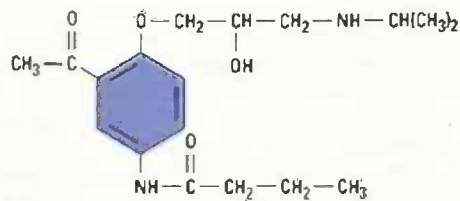
Timolol



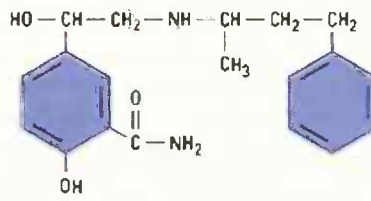
Pindolol



Atenolol



Acebutolol



Labetalol

სურათი 10-5.

ზოგიერთი ბეტა-ანგაგონისტის სტრუქტურა.

ღალი დოზებით გამოყენებისას სელექციურობა მცირდება. ბეტა-ბლოკატორების სხვა განმასხვავებელი თვისებებიდან აღსანიშნავია აგრეთვე მათი ფარმაკოკინეტიკური თავისებურებანი და ალგოლობრივი საანესთეზიო, მემბრანო-მასგაბილიტებელი უნარი. ქიმიურად ბეტა ბლოკატორები (იხ. სურათი 10-5) ბეტა-რეცეპტორების ძლიერი აგონისტის, იმოპროკერენოლის (იხ. სურათი 9-3) მსგავსნი 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 დეიონებულ-გამოყოფის პრეპარატები.

**ბიოშელწვალობა**

პროპრანოლოლი ღვიძლში მნიშვნელოვნად მეტაბოლიზდება (პირველადი გაელის ეფექტი), ამიტომ მისი ბიოშელწვალობა შედარებით დაბალია (იხ. ცხრილი 10-2). პრეპარატის ის ნაწილი, რომელიც ღვიძლში პირველადი გაელის შემდეგ სისტემურ ცირკულაციაში ხვდება, დოზის მაგნიტუდის ერთად იზრდება, რაც იმას ნიშნავს, რომ შესაძლოა მოხდეს ღვიძლისმიერი ბიოტრანსფორმაციის მექანიზმების გაჯერება. პროპრანოლოლის დაბალი ბიოშელწვალობის ძირითადი შედეგი იმაში მდგომარეობს, რომ წაშლის ერთი და იგივე დოზის ორალურად და ინტრავენურად მიღება პლაზმაში სხვადასხვა კონცენტრაციას იძლევა, კერძოდ, ორალურად მიღებისას გაცილებით დაბალი კონცენტრაცია ვითარდება. ღვიძლში პირველადი გაელის ეფექტი ყველა ადამიანში ინდივიდუალურია, ამიტომ პროპრანოლოლის ორალურად მიღებისას ხშირია პლაზმური კონცენტრაციის ინდივიდუალური განსხვავებები. ბეტა ბლოკატორების უმრავლესობის ბიოშელწვალობა ამავე მიზეზის გამო სხვადასხვა ხარისხით შეზღუდულია. გამოიწვევს წარმოადგენენ ბეტაქსილოლი, პენბუტოლოლი, პინდოლოლი და სოტალოლი.

ცხრილი 10-2. ზოგიერთი ბეგა ბლოკატორის თვისებები.

	სელექციურობა	ნაწილობრივი აგონისტური აქტივობა	ადგილობრივი საანესთეზიო მოქმედება	ცხიმში ხსნადობა	ნახევარ-დაშლის პერიოდი	მიახლოებ. ბიომულტიპლიკატორი
აგენოლოლი	ბეგა	კი	კი	ღაბალი	3 – 4 სთ	50
ბეგაქსოლოლი	ბეგა	არა	არა	ღაბალი	6 – 9 სთ	40
ბისოპროლოლი	ბეგა	არა	არა	ღაბალი	14 – 22 სთ	90
ბისოპროლოლი	ბეგა	არა	არა	ღაბალი	9 – 12 სთ	80
კარტეოლოლი	არცერთი	კი	არა	ღაბალი	6 სთ	85
კარვედილოლი <sup>1</sup>	არცერთი	არა	არა	მაღალი	7 – 10 სთ	25-35
ცილიპროლოლი	ბეგა	კი	არა	ღაბალი	4 -5 სთ	70
ესმოლოლი	ბეგა	არა	არა	ღაბალი	10 წუთი	0
ლაბეტალილი <sup>1</sup>	არცერთი	კი	კი	საშუალო	5 სთ	30
მეტოპროლოლი	ბეგა	არა	კი	საშუალო	3 – 4 სთ	50
ნადოლოლი	არცერთი	არა	არა	ღაბალი	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 <sup>2</sup>
სოტალოლი	არცერთი	არა	არა	ღაბალი	12 სთ	90
ტიმოლოლი	არცერთი	არა	არა	საშუალო	4 – 5 სთ	50

<sup>1</sup>კარვედილოლი და ლაბეტალილი იწვევენ აგრეთვე ალუა, ადრინორეცეპტორების ბლოკადასაც.

<sup>2</sup>ბიომულტიპლიკატორი ღირს-დაბალია.

**ბანაწილება და კლირენსი**

ბეგა ბლოკატორები ორგანიზმში სწრაფად ნაწილდება და განაწილების დიდი მოცულობა ახასიათებთ. პროპრანოლოლი და პენბუტოლოლი საკმაოდ ლიპოფილური არიან. ამიტომ ადვილად გადაიან კემპატენცეფალურ ბარიერში (იხ. ცხრილი 10-2). უმრავლესი ბეგა-ბლოკატორის ნახევარდაშლის პერიოდი 3-10 სთ-ს აღემატება. ძირითად გამონაქალის 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 გარდამქმნელებს“ (პირებს, რომლებსაც მეტაბოლიზმის ნაკლები უნარი აქვთ). „ძლიერ გარდამქმნელებთან“ შედარებით, პლაზმაში 3-10-ჯერ უფრო მაღალ კონცენტრაცია უკეთარდებათ. აგენოლოლი,ცილიპროლოლი 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 სახსლის მიმოქცევის დაქვეითების ან ღვიძლის ფერმენტების ინჰიბირების შემთხვევაში პროპრანოლოლის ელიმინაცია ხანგრძლივდება.

აღსანიშნავია, რომ ამ პრეპარატების ფარმაკოლოგიური ნამოკური ეფექტები ხშირად იმდენად პროლონგირებულია, რომ სცილდება მათი ნახევარდაშლის პერიოდის საზღვრებს.

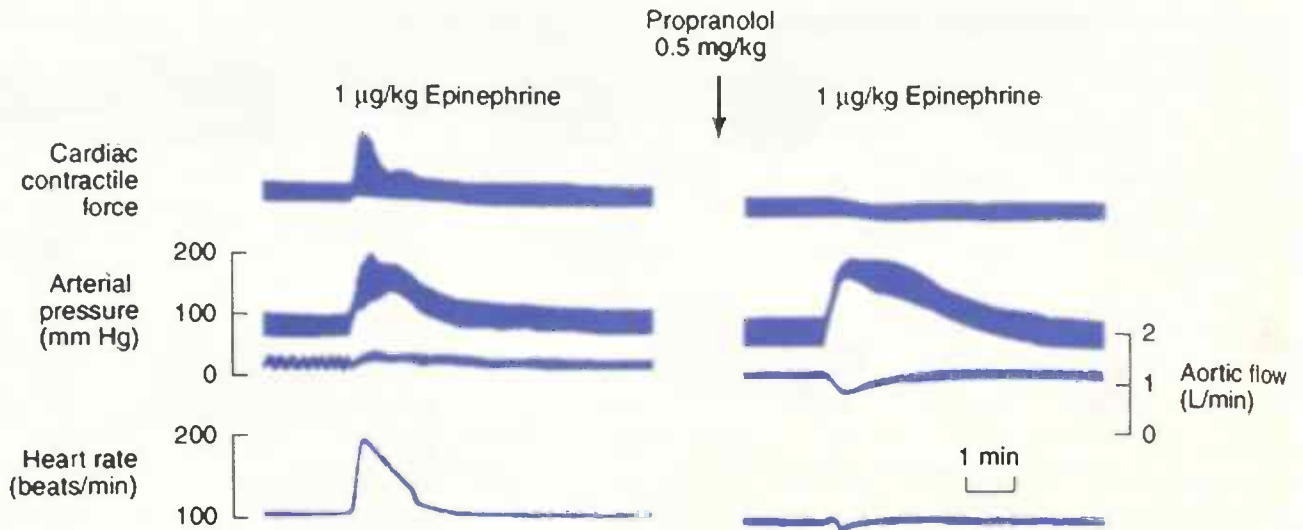
**ბეგა-ბლოკატორების ფარმაკოდინამიკა**

ბეგა ბლოკატორების ფარმაკოლოგიური 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).

**ეფექტები 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 ჩვეულებრივი დოზები ჰიპოტენზიას არ იწვევენ. ბეგადლოკატორები 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 მიღების შემდეგ ანესთეზირებულ ძაღლში. ბეტა-ბლოკატორის ფონზე ეპინეფრინი ვეღარ აძლიერებს გულის კუნთის შეკუმშვის ძალას (იზომეტა პარკუტის კედელზე მიმაგრებული გაჭიმული საზომი) 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 ბეტა ბლოკატორებს ჰქონდეთ უარყოფითი ინოტროპული და ქრონოტროპული ეფექტები. აგრიოვენტრიკულური კვანძის აღრენორეცეპტორების ბლოკადა იწვევს ამ კვანძში გამტარბლობის შეფერხებას და PR ინტერვალის გახანგრძლივებას. სისხლძარღვების ბეტა-რეცეპტორების ბლოკადა ამცირებს ბეტა<sub>2</sub>-ით განპირობებულ ეაზოლიდაგაციას, რაც შესაძლოა სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის გაზრდის მიზეზად მოგვევლინოს. ამ ეფექტს ხელს უწყობს აგრეთვე წუთმოცულობის შემცირებით განპირობებული არტერიული წნევის დაქვეითების საპასუხო, კომპენსატორული რეაქცია, რაც სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივებასა და ალფა-აღრენორეცეპტორების აგზნებაში მდგომარეობს. არა-სელექციური და ბეტა<sub>1</sub> სელექციური ბლოკატორები ამცირებენ, სიმპათიკური ნერვული სისტემით განპირობებულ, რენინის გამონთავისუფლებას.

ამრიგად, ბეტა-ბლოკატორების მწვავე ეფექტი შეიძლება იყოს პერიფერული წინააღმდეგობის გაზრდა. მაგრამ არტერიული ჰიპერტენზის პირობებში მათი ქრონიკული გამოყენებისას ადგილი აქვს პერიფერული წინააღმდეგობის დაქვეითებას. ამ ქრონიკული გამოყენების „შეკუებითი“ რეაქციის ზუსტი მექანიზმი უცნობია.

**ეფექტები სასუნთქ სისტემაზე**

ბრონქების ვლუვ კუნთში ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორების ბლოკადა იწვევს სასუნთქი გზების წინააღმდეგობის გაზრდას, განსაკუთრებით ასთმის დროს. ამ შემთხვევაში, როდესაც საჭიროება მოითხოვს გულის ბეტა-რეცეპტორების ბლოკადას, მაგრამ ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორების ინჰიბირება სასურველი არ არის, რეკომენდებულია ბეტა<sub>1</sub> სელექციური ანუ კარდისოცელექციური ბეტა ბლოკატორების (მაგ. მეტოპროლოლი და ატენოლოლი) გამოყენება, თუმცა, გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ამჟამად

არსებული ბეტა-სელექციური ბლოკატორებიდან არცერთი არ არის იმდენად სპეციფიკური, რომ ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორების გარკვეული ხარისხის ბლოკადა არ გამოიწვიოს. ზოგადად, ასთმის პაციენტებში ბეტა-ბლოკატორების გამოყენება რეკომენდებული არ არის. მეორე მხრივ, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) მქონე მრავალი პაციენტი საკმაოდ კარგად ეგუება ბეტა-ბლოკატორებს და ზოგჯერ, COPD-ის თანმხლები გულის იშემიური დაავადების სამკურნალოდ ბეტა ბლოკატორების დაღებით შედეგი გაცილებით აჭარბებს მკურნალობის რისკს.

**ეფექტები თვალზე**

რამოლენიმე ბეტა-ბლოკატორი ამცირებს თვალშია წნევას, განსაკუთრებით გლაუკომის შემთხვევაში. ამ ეფექტს მექანიზმი თვალის ნაშის პროლაქტის შემცირებით აიხსნება (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია და გლაუკომის მკურნალობა.)

**მეტაბოლური და ენდოკრინული ეფექტები**

პროპრანოლოლის მსგავსი ბეტა-ბლოკატორები აინჰიბირებენ სიმპათიკური ნერვული სისტემის სტიმულაციით განპირობებულ ლიპოლიზს. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმზე მათი გავლენა ნაკლებად გასაგებია, თუმცა, ბეტა<sub>2</sub>-რეცეპტორების ბლოკადას გამო აღაშინის ლვიდში ცილიკოგენოლიზი ნაწილობრივ მაინც ინჰიბირდება. გლუკოკონი ჰიპოგლიკემიასთან ბრძოლის ძირითად ჰორმონს წარმოადგენს. არ არის ნათელი, თუ ბეტა ანტაგონისტები რა ხარისხით უშლიან ხელს ჰიპოგლიკემიიდან გამოსვლის აღდგენას, ამიტომ ინსულინი დამოკიდებული დიაბეტის დროს ისინი დიდი სიფრთხილით გამოიყენებან. ამის გათვალისწინება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ დიაბეტის პაციენტებისათვის, რომლებსაც გლუკოკონის არაადეკვატური მარაგი და პანკრეოაქტუა



ცხრილი 10-3. ლიაკუთხოვანი ვლავუკომის დროს გამოყენებული საშუალებები

ფარმაკოლოგიური ჯგუფი და პრეპარატები	მოქმედების მექანიზმი	ორგანიზმში შეყვანის მეთოდი
ქოლინომიმეტიკური საშუალებები პილოკარპისი, კარბაქოლი, ფიზოსტიგმინი, ექოთიოფატი, ლემპეკარიუმი	წამწამოვანი კუნთის შეკუმშვა, გრძელკუნთური ბალის გახსნა; გამოდენის გაზრდა	აღვილობრივი წვეთები ან გული; პლასტიკური ნელა- გამომყოფი ფირფიტა
ალფა აგონისტები არასელექციური ეპინეფრინი, დიპიფეფრინი	გამოდენის გაზრდა	აღვილობრივი წვეთები
ალფა-სელექციური ამრაკლინიდინი	ნამის სეკრეციის შემცირება	აღვილობრივი წვეთები, მხოლოდ ლაბერული თერაპიის შემდეგ აღვილობრივი
ბრინჯისძისი ბეგა-ბლოკატორები თიმოლოლი, ბეგაქსოლოლი, კარტეოლოლი, ლეკობუნოლოლი, მეტიპრანოლოლი	ნამის სეკრეციის შემცირება წამწამოვანი ეპითელიუმიდან	აღვილობრივი წვეთები
შარღმდენები ლორმოლამიდი, ბრინჯოლამიდი	ნამის სეკრეციის შემცირება HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -ის ნაკლებობის გამო.	აღვილობრივი
აქციტამოლამიდი, დიქლორფენამიდი, მეთაზოლამიდი		ორალური
პროსტაგლანდინები ლაგანოპროსტი, ბიმაგოპროსტი, გრაეოპროსტი, უნოპროსტონი	გამოდენის გაზრდა	აღვილობრივი

სპეციფიკური პრეპარატები

პროპრანოლოლი არის ბეგა-ბლოკატორების პროტოტიპური წარმომადგენელი (იხ. ცხრილი 10-2). მას დაბალი და ღრმა-დამოკიდებული ბიოშედველობა ახასიათებს. არსებობს პროპრანოლოლის პროლანგირებული ფორმებიც; ვახანგრძლივებული შეწოვა 24 სთ-ის განმავლობაში შეიძლება გავრძელდეს. პრეპარატი პრაქტიკულად არ მოქმედებს ალფა ადრენო- და მუსკარინულ ქოლინორეცეპტორებზე; მან შესაძლოა დააინჰიბიროს თავის გენის ზოგიერთი სეროტონინული რეცეპტორი. თუმცა ამ ეფექტის კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ-ჯერობით არ არის დადგენილი. პროპრანოლოლს არ ახასიათებს ბეგა რეცეპტორებზე ნაწილობრივი აგონისტური მოქმედება.

მეტოპროლოლი, ატენოლოლი და სხვა რამოდენიმე პრეპარატი (იხ. ცხრილი 10-2) ბეგა-სელექციური ჯგუფის წარმომადგენლებია. ისინი შედარებით უსაფრთხოა იმ პაციენტებისათვის, რომლებსაც პროპრანოლოლის მიღებისას ბრონქოკონსტრიქცია უვითარდებათ. ვახათვალისწინებელია, რომ მათი ბეგა-სელექციურობა უმნიშვნელოა, ამიტომ ასეთის დროს დიდი სიფრთხილია საჭირო, თუმცა, ფილგუების ქრონიკულ ობსტრუქციულ დაავადების ზოგიერთ შემთხვევაში, მაგ., მიაკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტში, სარგებელი აჭარბებს რისკს. ლიბეგის ან პერფორულ სისხლძარღვთა დაავადების მქონე პაციენტებში უპირატესობა ბეგა-სელექციურ ბლოკატორებს ენიჭებათ, რადგან ასეთი პაციენტებისათვის მნიშვნელოვანია ბეგა რეცეპტორების ფუნქციონირება ლეიძლსა (ჰიპოვლიემიის პრევენცია) და სისხლძარღვებში (ვაზოდილატაცია).

ბეგა ბლოკატორებს შორის ნაღობლს ეკვლაზე ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს; მისი მოქმედების სპექტრი თიმოლოლის მსგავსია. თიმოლოლი არასელექციური ბეგა ბლოკატორია, რომელსაც აღვილობრივი საბანსოზიო მოქმედება არ გააჩნია. აღვილობრივად, თვალში შეყვანისას, იგი საუკეთესო ოკულარულ ჰიპოტენზიურ ეფექტს ავლენს. ოფთალმოლოგიაში, ვლავუკომის დროს აღვილობრივად გამოიყენებიან აგრეთვე ლეკობუნოლოლი (არასელექციური) და ბეგაქსოლოლი (ბეგა-სელექციური). ეს უკანასკნელი, არასელექციურ ბეგა ბლოკატორებთან შედარებით, უფრო ნაკლებად იწვევს ბრონქოკონსტრიქციას. კარტეოლოლი არასელექციური ბეგა-ბლოკატორია.

მათი ნაწილობრივი ბეგა-აგონისტური მოქმედების გამო დიდ ინტერესს იწვევენ პინდოლოლი, აცებუტოლოლი, კარტეოლოლი, ბოპინდოლოლი,\* ოქსპრენოლოლი,\* ცე-ლიპროლოლი\* და პენბუტოლოლი.

სხვა ბეგა-ბლოკატორების მსგავსად ისინიც ეფექტურნი არიან გულ-სისხლძარღვთა (არტერიული ჰიპერტენზია და სტენოკარდია) სისხემის პათოლოგიების დროს. საფარაუდოდ, ნაწილობრივი აგონისტები უფრო ნაკლებად იწვევენ ბრადიკარდიასა და ლიპიდური სპექტრის ცვლილებებს. თუმცა მათი მინაგანი სიმპათომიმეტიკური აქტიუობის კლინიკური მნიშვნელობა მასინც გავრკვეველი რჩება. საფარაუდოდ, პინდოლოლს, სეროტონინულ გადაცემაზე მოქმედების გამო, ანტიუბრესანტული ეფექტის ახასიათებს. ბეგა-სელექციური ბლოკატორიკული პროლოლი უმნიშვნელოდ ააქტივებს ბეგა ადრენორეცეპტორებს.

ძალზე ღმინიტირებულია მკაცრებულიებები იმის შესახებ, რომ ცელიპროლოლი ნაკლებად იწვევს ბრონქოკონსტრიქციას.

ცისა და რომ ასიამის დროს შესაძლოა ბრონქოდილატაციასაც კი უწეობდეს ხელს. აცეტაბოლოლიც ხელეწიურია ბეგა-ბლოკატორია.

ლაბეტგალოლი აღრეწობეპეტორების შექმევიადი ანგაგონისგია. იგი ორი წევილი ქირალური იზომერისაგან შედგარი რეკეპული ნარევი (მოლეკულას ასიმეტრიის ორი ცენტრი აქვს). (S,S) და (R,S) იზომერები თითქმის არააქტიურნი არიან. (S,R) იზომერი ძლიერი აღუა-ბლოკატორია. (R,R) იზომერი კი ძლიერი ბეგა-ბლოკატორი. ფენტოლამინთან შედარებით, ლაბეტგალოლის აღრეწობა აღუა აღრეწობეპეტორების მიმართ გაცილებით დაბალია. თუმეა ლაბეტგალოლი აღუა-სელექციური ბლოკატორია. პროპრანოლოლისა შედარებით, მისი ბეგა-ბლოკატორული პოტენცია გარკვეულწილად უფრო დაბალია. ფენტოლამინთან და სხეა მსგეუს აღუა-ბლოკატორებთან შედარებით, ლაბეტგალოლით გამოწეულ პიპოტენზიას თან ახლავს უფრო სუსტად გამოხატული გაციკარ-ლია.

კარევილოლი, მედროქსალოლი,\* და ბუცინდოლოლი\* არასელექციური ბეგა-ბლოკატორებია. აღუა-აღრეწობეპეტორების ბლოკირების გარკვეული უნარი.

აღუა-რეკეპტორებთან შედარებით, კარევილოლი უფრო მეტად მოქმედებს ბეგა-აღრეწობეპეტორებზე. მისი ნახეარ-დამლის პერიოდი 6-8 საათია. კარევილოლი ლეიდში აქტიურად მეტაბოლიზდება. ორი იზომერის სტერეოსელექციურ მეტაბოლიზმით. (R)-კარევილოლის მეტაბოლიზმზე გაულენას ახლენს ციგოქრომ P450 2D6-ის პოლიმორფიზმი და P450 ფერმენტების ინჰიბიტორები (მაგ. ქინიდინი და ფლუოქსეტინი). ამიგომ მას წამალიაშორისი უროთეროქმედება ახასიათებს. გარდა აღრეწობეპეტორების ბლოკადისა, კარევილოლი ამცირებს აგრეთეე თაეისუფალი რადიკალებით განპირობებულ ლიპიდურ პეროქსიდაციას. აგრეთეე აინჰიბირებს მიგო-ჯენემს სისხლძარღეითა გლეუ კუხიებში. სწორედ ეს ეფექტი ბი განაპირობებენ მის კლსნიკურ ღირებულებას გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს (თხ. თაეე 13).

ესმოლოლი ძალიან ხანმოკლე მოქმედების ბეგა-სელექციური ბლოკატორია. ესმოლოლის სტრუქტურაში ესთერული ბმებს ეხელებით: ერთიოციგებში არსებული ესთერაბები ესმოლოლის სწრაფ მეტაბოლიზმს განაპირობებენ. მეტაბოლიზმებს კი ბეგა-რეკეპტორების მიმართ დაბალი აღრეწობა ახასიათებთ. შესაბამისად, ესმოლოლის ნახეარდამლის პერიოდი ხანმოკლეა (დაახლოებით 10 წუთი). ამიგომ, ესმოლოლის ინფემის დროს სტაციონარული კონცენტრაცია სწრაფად ვითარდება და პრეპარატის თერაპიული მოქმედება ინფემის შეწევისთანავე ქრება. ხანგრძლივი მოქმედების ბლოკატორებთან შედარებით, უსაფრთხოა ესმოლოლის გამოყენება იმ მძიმე პაციენტებში, რომლებიც ბეგა-ბლოკატორით მკურნალობას საჭიროებენ. ესმოლოლი გამოიყენება სუპრავენტრიკულური და თირეოგოქსიკომთან ასოცირებული არითმიების, ოპერაციის პერიოდში პიპერტენზიის ეპიზოდისა და მიოკარდიუმის იმემიის მწევეე ფორმების სამკურნალოდ.

ბეტოქსამინი ბეგა-რეკეპტორების ექსეპერმენგული, სელექციური ბლოკატორია. ბეგა-სელექციური ანგაგონისგების კლსნიკური საჭიროება არ არის, ამიგომ მათი შექმნაე აქტიურად არ მიმდინარეობს; ამეკამდ, კლსნიკური გამოყენებისათვის არც ერთი ბეგა-სელექციური ბლოკატორი არ არსებობს.

# ბეგა-ბლოკატორების კლინიკური ფარმაკოლოგია

## არტერიული პიპერტენზია

ბეგა-ბლოკატორები ეფექტური ანგაგონები არიან სუალეებია და კარგი ამგანობით ხასიათდებიან. მიუხედავად იმისა, რომ პიპერტენზიის დროს ბეგა-ბლოკატორებით მონოთერაპია ეფექტურია, მათ ხშირად იყენებენ მარდმდენთან ან ვაბოდილატატორთან ერთად. მრავალი ბეგა-ბლოკატორის ხანმოკლე ნახეარდამლის პერიოდის მიუხედავად, მათი დღეში ერთხელ ან ორჯერ მიდებაე კი უმრუნეველიყოფს თერაპიული ეფექტის მენარუნებას. აღუა და ბეგა აღრეწობეპეტორების კონკურენტული ანგაგონისგია ლაბეტგალოლი ეფექტურია პიპერტენზიის დროს, თუმეა მისი საბოლოო როლი ჯერ კიდეე არ არის დადგენილი. ბეგა ბლოკატორების გამოყენება დეგადურადაა განსილეული თაეში 11. არსებობს გარკვეული მტკიცებულება ბეგა-ბლოკატორების ეფექტობის შესახებ შაკეანთან პოპულაციასა და ხანდაბმულებში. თუმეა, ეს განსხეეებები შედარებით უმნიშუნელოა და ინდივიდუალურ პაციენტებს არ მიესადაგება. არტერიულ წნევაზე პრეპარატების ეფექტურობის შეფასება აღეილია, ამიგომ ნებისმიერ პაციენტში თერაპიული გამოსიეალის დადგენა სიძნელეს არ წარმოადგენს.

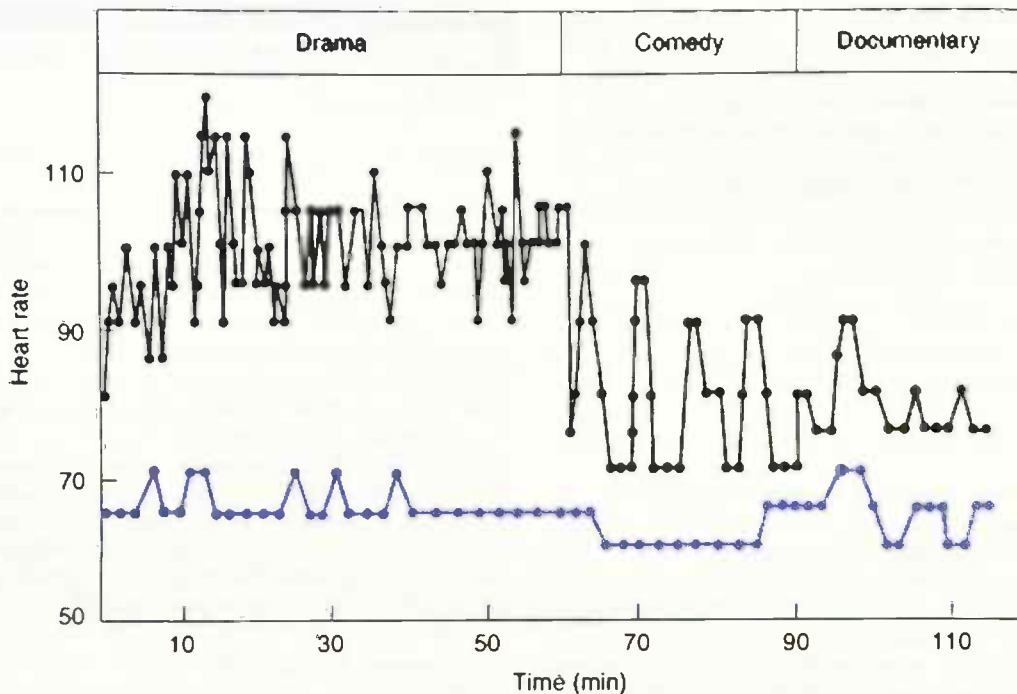
## გულის იმემიური დაავადება

ბეგა-აღრეწობეპეტორების ბლოკატორები ამცირებენ სტენოკარდიული ეპიზოდების სისხირესა და აუქობესებენ ფიბრიკური დაგვირთვის მიმართ გოლერანგობას (თხ. თაეე 12). ეს ეფექტები გულის ბეგა აღრეწობეპეტორების ბლოკადით არის განპირობებული, რაც იწეებს გულის მუშაობის შემცირებას და ეანგბაღზე მოთხოენილების დაქეეითებას. გულისცემის სისხირის გაიმეათება და დარეგულირება კლსნიკურად დადებითი ეფექტებია (თხ. სურათი 10-7). მრავლობითი ფართო მასშტაბიანიპროსექტული კვლეეების შედეგად დადგენილი იქნა, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ პერიოდში თიმოლოლის, პროპრანოლოლის ან მეტოპროლოლის ხანგრძლივი გამოყენება მრდის სიციოქლის ხანგრძლივობას (თხ. სურათი 10-8). ამეკამდ არსებული მონაცემების მიხედავით, აღნიშნული ჩეენებისათვის ამ სამი პრეპარატის გარდა სხეა ბეგა-ბლოკატორების გამოყენება სასურველი არ არის. მნიშუნელოვანია, რომ მრავალ პოპულაციამო ჩაგარებული კვლეეების მიხედავით აღმოჩენილი იქნა, რომ ამ კეისიი ბეგა-ბლოკატორებს საკმარისად არ იყენებენ, რაც არასასურველი გართულებებისა და სიკვდილიანობის მიზეზია. გარდა ამისა, ბეგა-ბლოკატორების გამოყენება შეკრალაა ნახეენუბი მიოკარდიუმის ინფარქტის მწევეე ფაზის დროს. ამ შემთხვევაში მათი გამოყენების შედარებითი უკუნეენებია ბრადიკარდია, პიპოტენზია, მარცხენა პარეუქსის საშეალო ან მძიმე ხარისხის უკმარისობა, შოკი, გულის ბლოკადა და სუსხირეე გემების აქტიური დაავადებები. საეარაულოდ, ბეგა-აღრეწობეპეტორების გენების გარკვეული პოლიმორფიზმი გავლენას ახლენს იმ პაციენტთა ვადარუნებაზე, რომლებიც მწევეე კორონარული სინდრომების შემდგე ბეგა ბლოკატორებით მკურნალობენ.

## გულის არითმიები

ბეგა-ბლოკატორები ხშირად ეფექტურია რეგორე სუპრავენტრიკულური, ასეეე პარეუქსიანი არითმიების დროს (თხ.

\* ამშ-ში ხელმისაწელოში არ არის.



სურათი 10-7.

გულის იშემიური დაავადების დროს გულექმერულად (დისგანციურად) გამოილი გულისცემის სის- შირე გულექმერის ყურების დროს. გამოიქვადი დაიწყო პლატეზოს (მელა ხაზი, შაეი) ან ნაწილობრივი ატონის- გური მოქმედების არასელექციური ბეგა-ბლოკატორის - ოქსპრენოლოლის 40 მგ-ს მიღებიდან ერთი საა- თის შემდეგ (ფერადი). ამ ექსპერიმენტის დროს პრეპარატი არა მხოლოდ ამცირებდა გულისცემის სისშირეს, არამედ სტიმულის საპასუხოდ ნაკლები მერყეობაც აღინიშნება.

თაეი 14). ფიქრობდნენ, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტის შემ- დეგ პერიოდში ბეგა-ბლოკატორების დაღებიანი ეფექტი სიე- ოცხლის ხანგრძლივობაზე (სურათი 10-8) არითმიების დათრ- გუნეით არის განპირობებული, მაგრამ ეს მოსაზრება არ იქნა დადასტურებული. ბეგა-ბლოკატორები ზრდიან ატრიოვენ- ტრიკულური ევანძის რეფრაქტერულ პერიოდს, რითაც ხელს უწყობენ პარკუჭთა რეაქციის სისქარის შენელებას წინაგულია თრთოლების და ციმციმის დროს. ისინი ამცირებენ აგრეთვე პარკუჭოვან ექტოპურ იმპულსებს, კერძოდ მაშინ, როდესაც ექტოპიური აქტივობა კატექოლამინებით არის განპირობე- ბული. სოგალოლს, ბეგა მარბლოკატორები მოქმედების გარდა დამატებითი ანტიარითმიული ეფექტაც ახასიათებს, რაც იონ- ური არხების ბლოკადაში მდგომარეობს (იხ. თაეი 14).

**გულის უკმარისობა**

კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მინიმუმ სამი ბეგა- ბლოკატორი - მეტოპროლოლი, ბისოპროლოლი და კარვედილოლი - ეფექტურია სეულექციურ პაციენტებში გუ- ლის ქრონიკული უკმარისობის დროს. ბეგა-ბლოკატორების გამოყენებამ შესაძლოა გააუარესოს გულის შეგუბებითი მწვავე უკმარისობა, მაგრამ მიუხედავად ამისა, იმ პაციენტებში, რომლებიც პრეპარატის კარგი ამტანობით ხასიათდებიან, ბეგა- ბლოკატორების ფრთხილი ხანგრძლივი გამოყენება, დომის ნელ-ნელა გაზრდით, სიცოცხლეს ახანგრძლივებს. ამ მოქმედე- ბის მექანიზმები დადგენილი არ არის, თუმცა არსებობს მო- ნაცემები დაღებითი ეფექტების შესახებ მიოკარდიუმის რე- მოდელირებაზე და უკუარი სიკვდილის რისკის შემცირებაზე (იხ. თაეი 13).

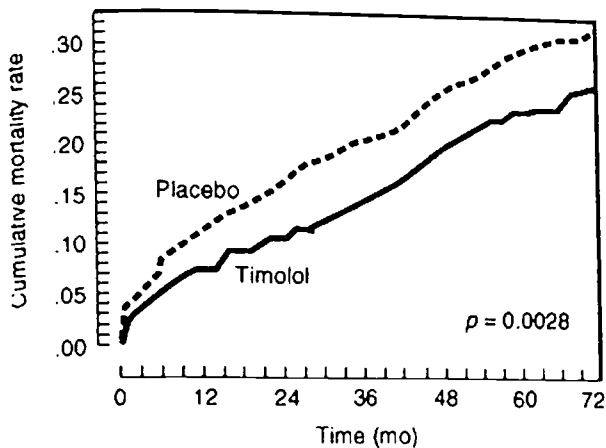
**გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვა დაავადე- ბები**

ზოგიერთ პაციენტში ობსტრუქციული კარდიომიოპათი- ის შემთხვევაში ბეგა-ბლოკატორები ზრდიან სისტოლურ მოე- ულობას. ამ სახარგებლო ეფექტის მიზეზია პარკუჭთა განდუ- ნის ფრაქციისა და აორტის წინააღმდეგობის შემცირება. სის- ტოლური წნევის განვითარების სისქარის შემცირების მიზნით, ბეგა ბლოკატორები აორტის დისექციური ანეურისმის დროს გამოიყენება. არაკარდიული ქირურგიული ჩარევის შემდეგ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გვერდითი ეფექტების განვითარების რისკის ქვეშ მყოფ პაციენტებში პროფილაქ- ტიკის მიზნით ბეგა ბლოკატორები ინიშნება.

**გლაუკომა**

აღმოჩნდა, რომ გლაუკომის მქონე პაციენტებში, სხვა მიზეზის გამო დანიშნულმა და სისტემურად მიღებულმა ბეგა- ბლოკატორებმა გამოიწვიეს თვალშიდა წნევის შემცირება (იხ. გლაუკომის მკურნალობა). შესაბამისად, მათი ადგილობრივი გამოყენებაც ამცირებს თვალშიდა წნევას. ამ ეფექტის მექანიზმში მოიცავს წამწამოვანი სხეულის მიერ თვალის ნა- მის პროდუქციის შემცირებას, რაც ფიზიოლოგიურად cAMP-ს მიერ ხორციელდება. დასაშვებია თიმოლოლისა და მსგავსი ბეგა-ბლოკატორების ადგილობრივად გამოყენება თვალში რადგან მათ ადგილობრივი საანქსთემო თვისებები არ ახა- სიათებთ. ლაკუთხიანი გლაუკომის დროს ბეგა-ბლოკატორ- ების ეფექტურობა ეპინეფრინის, ან პილოკარპინის მსგავსი





სურათი 10-8.

1884 პაციენტში მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევაში ბეტა-ბლოკატორის გავლენა წლის მანძილზე სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეულ სისხლდენებზე. პაციენტებს რანდომიზებულად დაენიშნათ მკურნალობა პლაცებოთი (წყვეტილი ხაზი) და თიმოლოლით (ყურადღ).

და პაციენტთა უმრავლესობა მათ უკეთ იგანს. მიუხედავად იმისა, რომ ადგილობრივად თიმოლოლი უფრო დაბალი დოზით (1 მგ) გამოიყენება (ჰიპერტენზიის ან სტენოკარდიის დროს სისხტემური დოზა 10-60 მგ-ია), თვალისა და გულ-სისხლძარღვოვანი სისტემის შესაძლო გულსა და სასუნთქ გზებზე სისხტემური ეფექტები გამოიწვიოს. ადგილობრივად მიღებული თიმოლოლი ურთიერთქმედებს ორალურად მიღებულ ვერაპამილთან და მრდის გულის ბლოკადის რისკს.

ბეტა-ბლოკატორი, კარგეოლოლი, ლევაბუტოლოლი და მეტიპროპანოლოლი ულტრასაბკორტული ბეტა-ბლოკატორებია. ბეტა-ბლოკატორი უპირატესად ბეტა<sub>1</sub> რეცეპტორებზე მოქმედებს; თუ რამდენად აქტიურობს ეს უპირატესობა სისხტემური გვერდითი ეფექტების ალბათობას, ჯერჯერობით არ არის დადგენილი. ზოგიერთ პაციენტში პრეპარატი საგრძნობლად აუარესებს ფილტვისმიერ სიმპტომებს.

**ჰიპერტენზიის მკურნალობა**

კატეგორიული მკურნალობის გადაჭარბებული მოქმედება ჰიპერტენზიის მკურნალობის მნიშვნელოვანი ასპექტია. განსაკუთრებით გულთან მიმართებაში (იხ. თავი 38). ბეტა-ბლოკატორები ამ მდგომარეობის დროს სასურველ ეფექტებს ავლენენ. მათი ეფექტურობა დაკავშირებულია ადრენორეცეპტორების ბლოკირებასთან. აგრეთვე საეარაულოდ ის ნაწილობრივ თიროქსინის გრიოლოთირონინად პერიფერული გარდაქმნის ინჰიბირებით არის განპირობებული. ეს უკანასკნელი მოქმედება სხვადასხვა ბეტა-ბლოკატორის განსხვავებული ხარისხითა აქვს გამოხატული. თირიოიდული კრიზისის (მწვავე, მძიმე ჰიპერტირიოიდიზმი) დროს პროპრანოლოლი ინიშნება; იგი სიფრთხილით უნდა აქნას გამოყენებული ჰიპერტირიოიდიზმის დროს სუპრარეცეპტორული ტაქსოლინიტის საკონტროლოდ, რადგან ამ შემთხვევაში მაღალია გულის უკმარისობის განვითარების რისკი.

**ნევროლოგიური დაავადებები**

რამდენიმე კლინიკური კვლევით დადგენილი იქნა პროპრანოლოლის დაავადებითი როლი შაკის მკურნალობაში, რაც

ტაკიკადიის სიხშირისა და ინტენსივობის შემცირებით გამოიხატება. შაკის პრევენციული ეფექტი სხვა ბეტა-ბლოკატორებსაც ახასიათებთ, მაგ., მეტოპროლოლს და საეარაულოდ ატენოლოლს, თიმოლოლსა და ნალოლოლს. ამ ეფექტების ბუნება შექანაობები ცნობილი არ არის. ზოგადად, სიმპათიკური აქტივობა წონის კუნთების გრემორს აძლიერებს. ამიტომ არ არის ვახაკვირი, რომ ბეტა-ბლოკატორები ამცირებენ ზოგიერთი სახის გრემორის ინტენსივობას (იხ. თავი 28). პრევენციის მიზნით პროპრანოლოლის დაბალი დოზებით გამოყენებისას შესაძლებელია შეიქმნას შოთის სომატური გამოვლინება, მაგ., მუსიკოსებში სენსიტივობის წინა მელეკარების მოსახსნელად („სენსის შიში“). ზოგჯერ პროპრანოლოლს იყენებენ ალკოჰოლიზმის მკურნალობისას, ალკოჰოლის მიღების უეცარ შეწყვეტასთან დაკავშირებული სიმპტომების მოსახსნელად.

**სხვადასხვა**

ცნობის დროს ბეტა-ბლოკატორები ამცირებენ პორტული წნევას. არსებობს მტკიცებულება, რომ პროპრანოლოლი და ნალოლოლი ამცირებენ საყლაპავის ვენების ვარიკოზებიდან სისხლდენის პირველი ეპიზოდის ალბათობას. აგრეთვე სისხლდენით განპირობებული ლეგალობის სიხშირეს. განმეორებითი სისხლდენის ეპიზოდების პრევენციის მიზნით, ვენების მასკულარიზირებულ თერაპიასთან შედარებით უფრო ეფექტურია ნალოლოლისა და იმოსორბიდ მონონიტრატის კომბინირებული გამოყენება. ვარიკოზული სისხლდენების ლივირება 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 გამოყენებაა ნებადართული. მაგ., გულის სტაბილური უკმარისობისას ან მიოკარდიუმის ინფარქტის პრევენციის მიზნით მხოლოდ ისეთი ბეტა-ბლოკატორი ინიშნება, რომლის ეფექტურობა ამ დაავადების დროს მრავალი წლების მანძილზე დადასტურებული. შესაძლებელია, რომ იგივე დაავადებების დროს ჯგუფის სხვა წარმომადგენლის გამოყენება მიზანშეწონილი არ იყოს. კლინიკურ პირობებში არ არის ბოლომდე გარკვეული იმ ბეტა-ბლოკატორების უპირატესობები და უარყოფითი მხარეები, რომლებიც უაქტუარად ნაწილობრივ ავონისგები არიან. თუმცა თანამედროვე მტკიცებულებების მიხედვით, ისინი, ჰეპმარიტი ანტიგონისტების შედარებით, ნაკლებად ეფექტურნი არიან მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტებში.



## ბეჭა-ბლოკატორების კლინიკური ტოქსიკორობა

პროპრანოლოლის გამოყენებისას აღვილი აქვს მცირედ გამობაგულ, მრავალ გოქსიკურ ეფექტს. იშვიათად ელინდება გამონაყარი, ცხელება და სხვა სახით მანიფესტირებული ალერგიული რეაქციები. ცნს-ის მხრივ ეფექტებს მიეკუთვნება სედაცია, ძილის სხვადასხვა სახის დარღვევა და დეპრესია. იშვიათად, ფსიქომურ რეაქციებსაც შესაძლოა ჰქონდეს აღვილი. დეპრესიის გამოვლენის ნებისმიერ შემთხვევაში დგება 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, პილროფული საშუალებები, ნაოლოლი 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 სვეულბერივ 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 წუთმოცულობა 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 განახლებას უწყობს ხელს. ბეჭა-ბლოკატორების სიცოცხლისათვის საშიში გულის მხრივი გვერდითი ეფექტების სიფრთხილება შესაძლებელია იმპროპრატენით 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 არსების ბლოკატორთან, ვერაპამილთან ბეჭა-ბლოკატორებს მნიშვნელოვანი წამალთშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებთ, ძლიერი ჰიპოტონიის, ბრადიკარდიის, გულის უკმარისობისა და გულის გამტარებლობის დარღვევის განვითარებით. აღვილი შესაძლებელია წამალთშორისი ურთიერთქმედების გამოვლენას აღვილი ჰქონდეს ადგილობრივი ბეჭა-ბლოკატორის (თვალის წვეთების ან გულის სახით) და ორალური ვერაპამილის ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში.

ქრონიკული გამოყენების შემდეგ ბეჭა-ბლოკატორების მიღების უეტარი შეწყვეტა გარკვეული ზიანის მომტანია. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ბეჭა რეცეპტორების ხანგრძლივი ბლოკადის უეტრად შეწყვეტა განსაკუთრებული რისკის ქვეშ აყენებს გულის იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებს. ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია, მაგრამ საყარაულოდ ბეჭა-რეცეპტორების *up-regulation*-ში მდგომარეობს. უფრო დაზუსტებული მტკიცებულებების გამომჩინამდე, რეკომენდებულია, რომ წამლის მიღების შეწყვეტა თანდათანობით განხორციელდეს, ღობის საფეხურებრივი კლებით. განსაკუთრებით იმ პრეპარატების შემთხვევაში, რომლებსაც ნახევრადამლის ხანმოკლე პერიოდი აქვთ, მაგ., პროპრანოლოლი და მეტოპროლოლი.

უცნობია თუ დიაბეტიან პაციენტებში რა სახისრიო იმრდება ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდების სისშირე 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 დონის ნორმალისება 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	
<p><b>ალფა-ბლოკატორები</b></p> <p><b>ალფუზოზინი</b> (უროქსაგრალი) ორალური: 10 მგ ტაბლეტები (ვაზინგრძლივებელი გამაყოფის)</p> <p><b>ლოქსაზოზინი</b> (ვენერიკი, კარდურა) ორალური: 1, 2, 4, 8 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>უენოქსიბენზამინი</b> (დიბენზილინი) ორალური: 10 მგ კაფსულები</p> <p><b>უენტოლამინი</b> (ვენერიკი, რეჯიგინი) პარენტერული: 5 მგ/ულაკონი საინექციო</p> <p><b>პრაზოზინი</b> (ვენერიკი, მინიპრესი) ორალური: 1, 2, 5 მგ კაფსულები</p> <p><b>გამსულოზინი</b> (ფლომაქსი) ორალური: 0.4 მგ კაფსულები</p> <p><b>ტერაზოზინი</b> (ვენერიკი, ჰიგინი) ორალური: 1, 2, 5, 10 მგ ტაბლეტები, კაფსულები</p> <p><b>ტოლაზოლინი</b> (პრისკოლინი) პარენტერული: 25 მგ/მლ საინექციო ხსნარი</p> <p><b>ბეტა-ბლოკატორები</b></p> <p><b>აცებუტოლოლი</b> (ვენერიკი, სეკტრალი) ორალური: 200, 400 მგ კაფსულები</p> <p><b>აგენოლოლი</b> (ვენერიკი, გენორმინი) ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები პარენტერული: 0.5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი ინტრავენური</p> <p><b>ბეტაქსოლოლი</b> ორალური (კერლონი): 10, 20 მგ ტაბლეტები ოფთალმოლოგიური: (ვენერიკი, ბეტაპოკი): 0.25%, 0.5% ხსნარი, თვალის წვეთები</p> <p><b>ბისოპროლოლი</b> (მეზეტა) ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>კარტეოლოლი</b> ორალური (კარტოლი): 2.5, 5 მგ ტაბლეტები ოფთალმოლოგიური: (ვენერიკი, ოკეპრესი): 1% ხსნარი, თვალის წვეთები</p> <p><b>კარვედილოლი</b> (კორევი) ორალური: 3.125, 6.25, 12.5, 25 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>ესმოლოლი</b> (ბრევიბლოკი)</p>	<p>პარენტერული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი, ინტრავენური: 250 მგ/მლ ხსნარი, საინფუზიო</p> <p><b>ლბეგალოლი</b> (ვენერიკი, ნორსოლინი, გრანდაგი) ორალური: 100, 200, 300 მგ ტაბლეტები</p> <p>პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო, საინექციო ლევობუნოლოლი (ბეგაგანის თხიერი ფირფიტა, სხეუბი)</p> <p>ოფთალმოლოგიური: 0.25, 0.5% ხსნარი, თვალის წვეთები</p> <p><b>მეტიპროპოლოლი</b> (ოპტიპროპოლოლი) ოფთალმოლოგიური: 0.3% ხსნარი, თვალის წვეთები</p> <p><b>მეტოპროლოლი</b> (ვენერიკი, ლოპრესორი, გოპროლი) ორალური: 50, 100 მგ ტაბლეტები ორალური: 25, 50, 100, 200 მგ ტაბლეტები, დაყოფილი გამაყოფის</p> <p>პარენტერული: 1 მგ/მლ ხსნარი, საინექციო ნაღოლოლი (ვენერიკი, კორგარდი) ორალური: 20, 40, 80, 120, 160 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>პენბუტოლოლი</b> (ლევაკოლი) ორალური: 20 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>პინდოლოლი</b> (ვენერიკი, ვისკენი) ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>პროპრანოლოლი</b> (ვენერიკი, ინდერალი) ორალური: 10, 20, 40, 60, 80, 90 მგ ტაბლეტები; 4, 8, 80 მგ/მლ ხსნარები ორალური: 60, 80, 120, 160 მგ კაფსულები, დაყოფილი გამაყოფის</p> <p>პარენტერული: 1 მგ/მლ ხსნარი, საინექციო</p> <p><b>სოტალოლი</b> (ვენერიკი, ბეგაპასი) ორალური: 80, 120, 160, 240 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>თიმოლოლი</b> ორალური (ვენერიკი, ბლოკარდენი): 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები ოფთალმოლოგიური: (ვენერიკი, გიმოპოკი): 0.25, 0.5% ხსნარი, თვალის წვეთები; გელი</p> <p style="text-align: center;"><b>სინთიმის მინიბლოკები</b> მეთიროზინი (დესპერა)</p>

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  $\alpha_1$ -adrenoceptors in humans. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996;354:557. [PMID: 8938652]
- Kaplan SA et al: Combination therapy using oral  $\alpha$ -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:  $\beta_2$ -Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving  $\alpha$ -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-beta-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]

# საქსია III

## გულსისხლძარღვთა სისტემაზე და თირკმელებზე მოქმედი საზოგადოებრივი

### ანტიჰიპერტენზული საზოგადოებრივი

ჰიპერტენზია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ყველაზე ხშირი დაავადებაა. 2000 წელს ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ ჰიპერტენზიით დაავადებულია ამერიკელი მრავალრიცხოვანი მოსახლეობის 28%. შუა ხნისა და ხანდაზმულ ასაკში არტერიული წნევის მომატების გენეტიკური ფაქტორების მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით, სიცოცხლის მანძილზე ამერიკელი თეთრი კანიანი მოსახლეობის 90%-ს არტერიული ჰიპერტენზია უნეითარდება, რომლის გავრცელების სიხშირე ასაკის, რასის, განათლებისა და მრავალი სხვა ფაქტორის მიხედვით მერყეობს. ქრონიკული არტერიული ჰიპერტენზია აზიანებს თირკმელებს, გულსა და თავის გეინის სისხლძარღვებს და ზრდის თირკმელების უკმარისობის, კორონარული დაავადების, გულს უკმარისობისა და ინსულტის განვითარების სიხშირეს. არტერიული წნევის ეფექტური ფარმაკოლოგიური კონტროლი ხელს უშლის სისხლძარღვების დაზიანებას და მნიშვნელოვნად ამცირებს ავადობას და სიკვდილიანობას. სამწუხაროდ, რამდენიმე კვლევამ გამოავლინა, რომ ჰიპერტენზიის მქონე ამერიკელი მხოლოდ ერთი მესამედი ექვემდებარება არტერიული წნევის ადექვატურ კონტროლს. ამჟამად მრავალი ეფექტური ანტიჰიპერტენზული საშუალებაა ხელმისაწვდომი, ხოლო მათი მოქმედების ანტიჰიპერტენზიული მექანიზმებისა და ლოკალიზაციის ცოდნა ეფექტურობისა და ტოქსიკურობის შესაბამისად განსაზღვრის საშუალებას იძლევა. მათი ცალ-ცალკე ან კომბინაციის სახით რაციონალური გამოყენება პაციენტთა უმრავლესობაში იწვევს არტერიული წნევის შემცირებას. სერიოზული ტოქსიკური ეფექტების მინიმუმამდე შემცირებით.

### ჰიპერტენზია და არტერიული წნევის რეგულირება

#### დიაგნოსტიკა

ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკა ემყარება დინამიკურად არტერიული წნევის პრაქტიკულ განმეორებით კონტროლს და აღნიშნული დიაგნოზი მოსალოდნელი გართულებების წინასწარ განსაზღვრას ემსახურება: იგი იშვიათად მოიცავს მტკიცებას ჰიპერტენზიის მიზეზის შესახებ.

ეპიდემიოლოგიური კვლევებით დადგინდა იქნა, რომ თირკმელების, გულსა და თავის გეინის დაზიანების რისკი პირდაპირ კავშირშია არტერიული წნევის მომატების ხარისხთან. მსუბუქი ჰიპერტენზიაც კი (არტერიული წნევა 140/90 mm Hg) ზრდის ორგანოთა მოზავალი დაზიანების რისკს. გულ-სისხლძარღვთა დაავადების რისკი ორმაგდება 115/75 mmHg-ზე ზევით არტერიული წნევის ყოველი 20/10 mmHg-ით გაზრდისას. რისკი, და შესაბამისი მკურნალობის სასწრაფოდ დაწყების აუცილებლობა, არტერიული წნევის გაზრდის ხარისხის პროპორციულად იზრდება. ნებისმიერი ასაკისა და არტერიული წნევის პირობებში, ორგანოთა დაზიანების საშიშროება უფრო მაღალია აფრო-ამერიკულ პოპულაციაში და შედარებით დაბალია პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში. სხვა ხელშეწყობი რისკ-ფაქტორებია თამბაქოს მოხმარება, ჰიპერლიპიდემია, დიაბეტი. გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ოჯახური ანამნეზი და არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოზის დასმის დროს ორგანოთა უკვე არსებული დაზიანება.

აღსანიშნავია, რომ ჰიპერტენზიის დიაგნოზი დამოკიდებულია არტერიული წნევის მომატების დინამიკაზე და არა პაციენტში გამოვლენილ სიმპტომებზე. რეალურად, ორგანოთა დაზიანების განვითარებამდე, ჰიპერტენზია ჩვეულებრივ უსიმპტომოდ მიმდინარეობს.

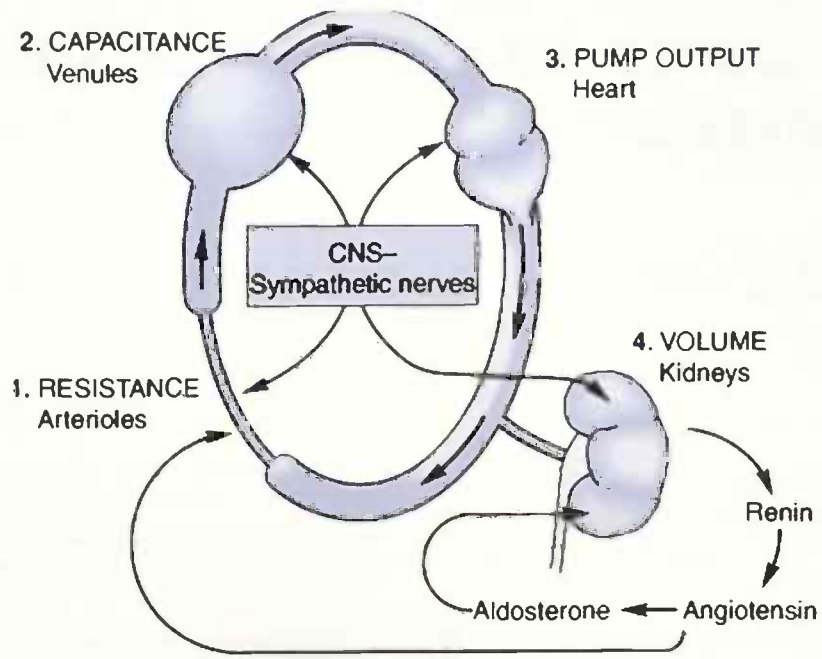
#### არტერიული ჰიპერტენზიის ეტიოლოგია

არტერიული ჰიპერტენზიის სპეციფიკური მიზეზის დადგენა პაციენტთა მხოლოდ 10-15%-ში არის შესაძლებელი. თუმცა, ყოველ ცალკეულ შემთხვევაში სასურველია და აუცილებელიც სპეციფიკური მიზეზის აღმოჩენა, რადგან მოვლენითი მართვა განსაკუთრებულ მკურნალობას საჭიროებს. მაგ., თირკმლის არტერიის სტენოზი, აორტის კოარქტაცია, ფეოქრომოციტომა, კუმისინის დაავადება და პირველადი ალდოსტერონიზმი.

იმ შემთხვევაში, თუ ვერ დგინდება ჰიპერტენზიის გამომწვევი სპეციფიკური მიზეზი, საუბრობენ ესენციური ჰიპერტენზიის შესახებ.\*

გულს წუთმოცულობის ნორმალური მანქანების პირობებში, არტერიული წნევის მომატების შემთხვევაშია უპ-

\*ეს სახელწოდება თავდაპირველად ვანკოვინილით იყო აღიარებული, როგორც ანტიჰიპერტენზული საშუალება, რომლის მსხვერპლიც დაავადებული პაციენტების აღიქვამდა ჰერეზიისთვის აუცილებელია (ეზენციურია) არტერიული წნევის მომატება.



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 გამოაქვინა.

ჩვეულებრივ, არტერიული წნევის გაზრდა რამოლენიმე დარღვევის (მულტიფაქტორული) კომბინაციით არის განპირობებული. ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით ჰიპერტენზიის განვითარების საერთო სელემქციობი ფაქტორებია: გენეტიკური. ფსიქოლოგიური სტრესი, გარემო და დიეტურ ფაქტორები (სუფრის მარილის მოხმარების გაზრდა, კალიუმისა და კალციუმის მოხმარების შემცირება). იმ პოპულაციებში, რომლებშიც ნატრიუმის დიეტური მოხმარება დაბალია, ასაკთან ერთად არტერიული წნევის მომატება არ ფიქსირდება. სუფრის მარილის ჭარბად მიღების შემდეგ ლაბორტორი ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, ჯანმრთელ ადამიანებთან შედარებით, უფრო ხშირია არტერიული წნევის მომატება.

მემკვიდრეობით ესენციურ ჰიპერტენზიას შემთხვევათა დაახლოებით 30%-ში ეხვედებით. რამოლენიმე გენის მუტაცია ჰიპერტენზიის სხვადასხვა იშვიათ მიზეზთან არის დაკავშირებული. ესენციური ჰიპერტენზიის ბიოგენური შემთხვევებში ალგორითმი აქვს ანგიოტენზინოზენსის, ანგიოტენზინის გარდაამქმნელი ფერმენტის (აგფ), ბეგა ადრენორეცეპტორისა და ალფა ადუცინის (ციტოსკელეგური ცილის) გენების ფუნქციურ ვარიაციებს.

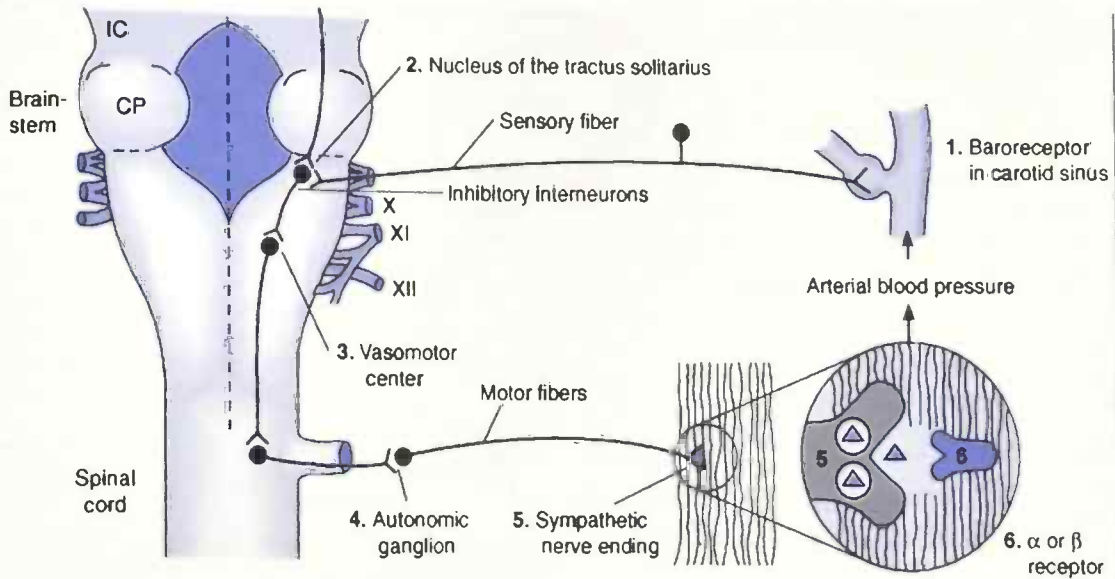
**არტერიული წნევის ნორმალური რეგულირება**

ჰიდრავლიკური განტოლების მიხედვით, არტერიული წნევა (BP) გულის წუთმოცულობის – CO და სისხლის დინების მიმართ პრეკაპილარული არტერიოლების მიერ ვაჭეული წინააღმდეგობის (სისხლძარღვების პერიფერული წინააღმდეგობა – PVR) წარმოებულის 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 ვენულებსა (მოცულობითი სისხლძარღვები) და გულში. არტერიული წნევის შემანარჩუნებელი კონტროლის მეოთხე ანაგომიური ალგორითმი თირკმლები, რომლებიც სისხლის საერთო მოცულობას არეგულირებენ. არტერიული წნევის ნორმალური მარეგულირებლის შენარჩუნებას ერთად უზრუნველყოფენ ავტონომური სერიონებში მართვადი ბარორეცეპტორები და ჰუმორული მექანიზმები (მათ შორის რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა); რომლებიც აკონტროლებენ ამ ოთხი ანაგომიური ალგორითმის ფუნქციურ კოორდინირებას. და, ბოლოს, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის მიერ ვაზოაქტიური ნივთიერებების ალგორითმი გამოთავისუფლება მონაწილეობს აგრეთვე სისხლძარღვთა წინააღმდეგობის რეგულირებაში. მაგ, ენდოთელინი-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 მაკონტროლირებელი სისტემები "გადართულია" არტერიული წნევის უფრო მაღალ დონეზე. ყველა ანგიოჰიპერტენზიული საშუალება მოქმედებს არტერიული წნევის რეგულირების ნორმალურ მექანიზმებში ჩარევის გზით, რაც ქვემოთ არის განხილული.



სურათი 11-2. ბარორეცეპტორული რეფლექსური რეაქცია.

**აოსტერული ბარორეფლექსი**

ჰორიზონტალური მდგომარეობიდან ვერტიკალურში გადასვლის დროს ბარორეფლექსები უბრუნველყოფენ არგერიული წნევის სწრაფ ნორმალიზებას (იხ. სურათი 11-2). მოგვიანო გენის ვაზომოტორული უბნიდან მომდინარე ცენტრალური სიმპათიკური ნეირონები გონურად აქტიურნი არიან. სისხლძარღვში განვითარებული წნევა (არტერიული სისხლის წნევა) სისხლძარღვის კედლის დაჭიმვას იწვევს, რაც ეაროტიული ბარორეცეპტორების აგზნებას განაპირობებს. ბარორეცეპტორთა აქტივაცია იწვევს ცენტრალური სიმპათიკური იმპულსების ინჰიბირებას. და პირიქით, სისხლძარღვის დაჭიმვის შეცირება იწვევს ბარორეცეპტორების აქტივობის დაქვეითებას. ამრიგად, ვერტიკალურ მდგომარობაში გადასვლისას (ფეხზე აღვარდის დროს), ვენებში, გულის დინის ქვემოთ, სისხლის შეკუმშვებით განპირობებულ არტერიული წნევის დაქვეითებას ბარორეცეპტორები კედლის დაჭიმვის შეცირებით გრძნობენ, რის გამოც აღარ ხდება სიმპათიკური იმპულსების ინჰიბირება. სიმპათიკური იმპულსების რეფლექსური გაზრდა მოქმედებს ნერვული დაბოლოებების მეშვეობით და ზრდის როგორც სისხლძარღვთა პერიფერულ წინააღმდეგობას (არტერიოლების კონსტრიქცია), ასევე გულის წუთმოცულობას (გულის პირდაპირი სტიმულირება და მოცულობითი სისხლძარღვების კონსტრიქცია, რაც ზრდის ვენურ სისხლმიწოდებას გულისკენ). ყოველივე ეს ადაღვებს სისხლის ნორმალურ წნევას. არტერიული წნევის ნებისმიერი მიზებით დაქვეითების საპასუხოდ იგივე ბარორეფლექსი მოქმედებს, მათ შორის სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის პირველადი დაქვეითებისა (მაგ., ეაზოლიაგაციური საშუალებები) და ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობის შეცირების 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

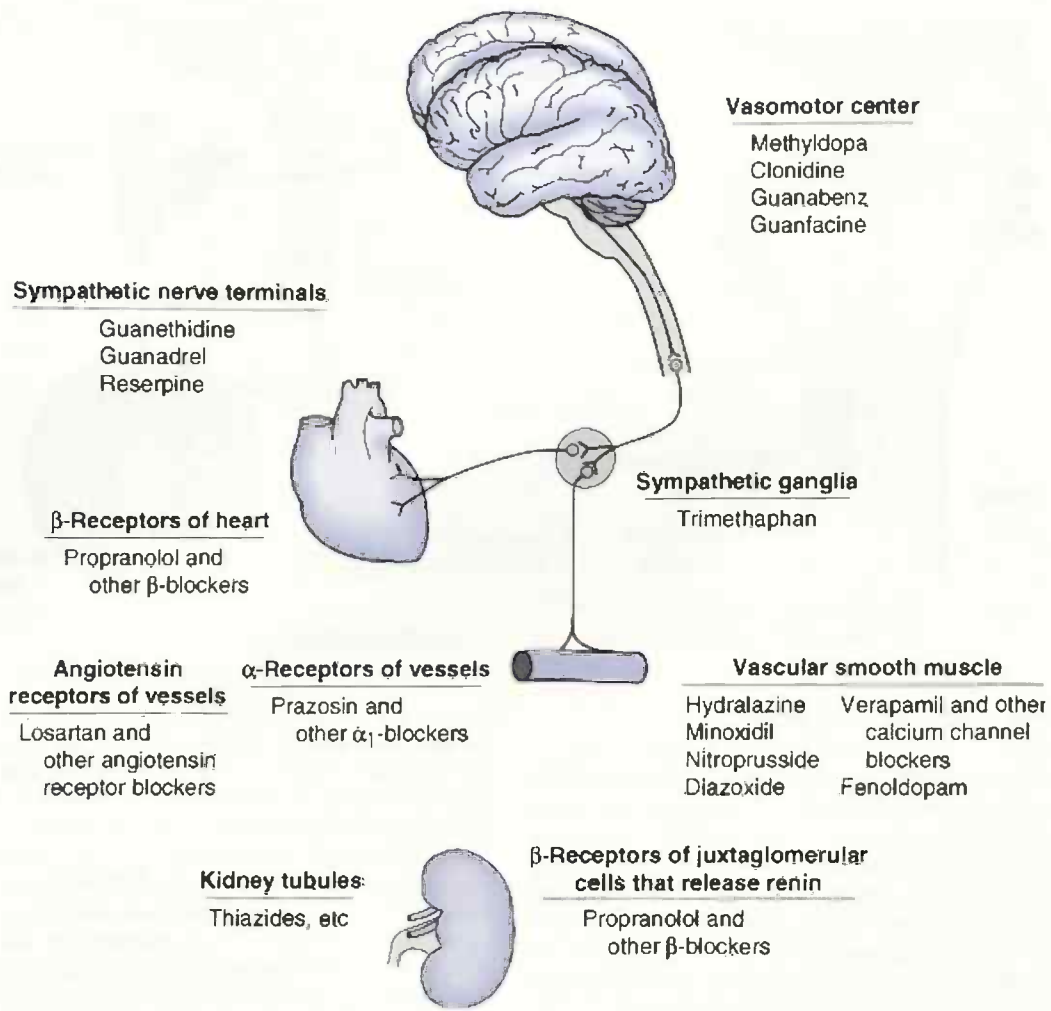
მოცულობის კონტროლის ვებით ახორციელებენ. თირკმლების პერფორული წნევის დაქვეითება იწვევს სისხლის ნაკადის ინტარენულ რედისტრიბუციას, აგრეთვე წყლისა და მარილის რეაბსორბციის გაზრდას. ვარდა ამისა, თირკმლების არტერიოლებში წნევის დაქვეითება და სიმპათიკური აქტივობის გაზრდა (ბეგა აღრენორეცეპტორების მეშვეობით) ასტიმულირებს 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 მოციტრულირე სისხლის მოცულობის გაზრდას. თირკმლებში წყლის რეაბსორბციას ჰიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონი ეაზოპრესინი არეგულირებს. ამიტომ იგი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს არტერიული წნევის კონტროლში (იხ. თავი 15 და 17).

**ანტიპერტენზული საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია**

ყველა ანტიპერტენზული საშუალება მოქმედებს არტერიული წნევის კონტროლში მონაწილე ერთ ან რამდენიმე ანაგომურ სტრუქტურაზე (იხ. სურათი 11-1), ახორციელებენ რა თავიანთი ეფექტებს არტერიული წნევის ფიზიოლოგიური რეგულირების მექანიზმებში ჩარევით. სამუშაო კლასიფიკაციის მიხედვით ანტიპერტენზული საშუალებები იყოფიან არტერიული წნევის კონტროლში ჩარევის ადგილის ან მექანიზმის მიხედვით (იხ. სურათი 11-3). ფარმაკოლოგიური ჯგუფის მოქმედების საერთო მექანიზმების გამო, ჯგუფის წევრებს გოქსიკურობის მსგავსი სექტრა ახასიათებთ. ანტიპერტენზული საშუალებები შემდეგ კატეგორიებად იყოფა:

- (1) შარდმდენები, რომლებიც აქტივობენ არტერიულ წნევას ორგანიზმიდან ნატრიუმის გამოძევებისა და ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობის შემ-





სურათი 11-3. ანგიოპერტენული საშუალებების ძირითადი ჯგუფების მოქმედების ადგილები.

ცირების ვით. მათ სხვა მოქმედების მექანიზმებიც გააჩნიათ.

(2) სიმპათოპლეგური საშუალებები, რომლებიც აქვეითებენ არტერიულ წნევას სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირების, გულის ფუნქციის დათრგუნვის და მოცულობით სისხლძარღვებში ვენური შეგუბების გაზრდის ვით. (ბოლო ორი ეფექტი ამცირებს გულის წუთმოცულობას.)

სიმპათიკურ რეფლექსურ რეაქციაში მათი მოქმედების საფარავლო ადგილის მიხედვით, სიმპათოპლეგური საშუალებები ქვეჯგუფებად იყოფიან (იხ. ქვემოთ).

(3) პირდაპირი ვაზოდილატატორები, რომლებიც აქვეითებენ არტერიულ წნევას სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის მოღუნების ვით, რაც იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირებას და სხვადასხვა ხარისხით მოცულობითი სისხლძარღვების გვერდობის 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. ჰიპერტენზიის მკურნალობაში მონოთერაპიის უპირატესობა პოლიფარმაკიასთან.)

## ნატრიუმისა და წყლის ბალანსზე მოქმედი საშუალებები

მრავალი წლის მანძილზე ცნობილია, რომ ჰიპერტენზიის დროს საკვებ რაციონში ნატრიუმის შემცველი აქვეითებს არტერიულ წნევას. ფიქრობდნენ, რომ შარდმდენების გამოყენების ფონზე ნატრიუმის შემცველი საკვებები მნიშვნელოვანია. თუმცა, ამჟამად არსებობს მოსაზრება, რომ არტერიული წნევის ღირებულება კონტროლი მკურნალობის შედეგით არაგოქსიკური გზა და შესაძლოა პრევენციის მხრივ მნიშვნელოვანიც იყოს. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ საკვებ რაციონში ნატრიუმის მცირე შემცველი კი მრავალ ჰიპერტენზიით დაავადებულ პაციენტში იწვევს არტერიული წნევის სხვადასხვა ხარისხის დაქვეითებას.

## შარდმდენების მოქმედების მექანიზმები და ჰემოდინამიკური ეფექტები

შარდმდენები არტერიულ წნევას უპირატესად ორგანიზმის ნატრიუმის მარაგის გამოყოფის გზით აქვეითებენ. მკურნალობის დასაწყისში ისინი, სისხლის მოცულობისა და გულის წუთმოცულობას დაქვეითების გზით, იწვევენ არტერიული წნევის შემცირებას; მათი მოქმედებით თავდაპირველად სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობა შესაძლოა გაიზარდოს კიდევ. მკურნალობის დაწყებიდან 6-8 კვირის შემდეგ გულის წუთმოცულობა ნორმას უბრუნდება, ხოლო სისხლძარღვთა პერიფერული წინააღმდეგობა კი მცირდება. ნატრიუმში გარკვეულ რაოდენობის ასრულებს სისხლძარღვთა პერიფერულ წინააღმდეგობაში. იგი ზრდის სისხლძარღვთა სიმკვრივესა და ნერვულ აქტივობას, რაც სავარაუდოდ ნატრიუმ-კალციუმის გაცვლის გაზრდასთან არის დაკავშირებული. რის შედეგადაც იზრდება უკრულშია კალციუმის კონცენტრაცია. შარდმდენების მიღება ან ნატრიუმის მოხმარების შემცველი ამ ეფექტების ნიველირებას განაპირობებს.

დაურეგულირებელი ეფექტის გარდა, ზოგიერთ შარდმდენს პირდაპირი ეფექტი აქვს. ამისათვის ახასიათებს არააბსორბირებულ სულფონამიდურ შარდმდენს, ინდაპამიდს გაანია როგორც დაურეგულირებელი, ასევე ეთოზოლიდაციური მოქმედება. ეთოზოლიდაციური გამო, გულის წუთმოცულობა უცვლელი რჩება ან მცირედ იზრდება. ამილორიდი იწვევს გლუვი კუნთის კონსტრიქციული სტიმულის საპასუხო რეაქციების ინჰიბირებას, სავარაუდოდ გრანსემპრანული და უკრულშია კალციუმის გრანსემპრანული გეგავლენით. ამილორიდის ეს ეფექტი და ნატრიუმის ექსკრეციის მისი შედეგად ერიმანეთისაგან დამოუკიდებელი მექანიზმებით ხორციელდება.

უმრავლეს პაციენტში შარდმდენები ეფექტურად აქვეითებენ არტერიულ წნევას 10-15 mmHg-ით, ამიგომ ხშირად, მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობა მხოლოდ შარდმდენებით შემოიფარგლება. ჰიპერტენზიის უფრო მძიმე ფორმის შემთხვევაში შარდმდენები სიმპათოლიზურ და ეთოზოლიდაციურ საშუალებებთან ერთად გამოიყენება, ნატრიუმის რეაბსორბციის გაზრდილი გენდენციის ნიველირების მიზნით. სიმპათოლიზური და ეთოზოლიდაციური საშუალებების შეგავლენით ქვიცილია სისხლძარღვთა რეაქციის უნარი (როგორც შეკუმშვის, ისე გაფართოების უნარი) და ისინი მოქმედებენ მიღებს ემსგავსებთან, რის შედეგადაც არტერიული წნევა ძალიან ხდება დამოკიდებული ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობაზე. ამრიგად, ჰიპერტენზიის მძიმე ფორმის საკონტროლოდ რამდენიმე პრეპარატის გამოყენებისას, არტერიული წნევის აღქმადი კონტროლი მხოლოდ იმ შემთხვევაშია შესაძლებელი, როდესაც სისხლის ხაერთი მოცულობა ნორმალური მოცულობის 95%-ს შეად-

გენს. სისხლის ნორმალური მოცულობის 105%-მდე გაზრდის შემთხვევაში არტერიული წნევის მნიშვნელოვანი მაგებას აქვს ადგილი.

## შარდმდენების გამოყენება

თირკმლების მილაკოვანი აპარატზე სხვადასხვა შარდმდენის მოქმედების ადგილი და მათი ფარმაცოკინეტიკა ღრუბურად მე-15 თავშია განხილული. მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის დროს, თირკმლებისა და გულის ნორმალური ფუნქციის პირობებში, თანამდებური შარდმდენების გამოყენება რეკომენდებული. უფრო ძლიერი და ეფექტური შარდმდენები (მაგ. ჰენლეს მარეკეზე 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 ღვიძლის ციროზის დროს, როდესაც ორგანიზმში ნატრიუმის ძლიერ შეკავებას აქვს ადგილი.

ორგანიზმში კალიუმის მარაგის ძლიერი გამოყოფის თავიდან ასაცილებლად კალიუმის-შემნახველი შარდმდენები გამოიყენება, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ დიგოკალისს, ან სხვა შარდმდენებს (სხვა შარდმდენების ეფექტურობის გასაძლიერებლად და გვირდითი მოვლენის შესამცირებლად). გულის უკმარისობის დროს ალდოსტერონული რეცეპტორების ანტაგონისტი, მაგ. სპირონოლაქტონი, დადებითად მოქმედებს გულის ფუნქციაზე.

ჰიდროქლოროთიაზიდის ზოგიერთი ფარმაცოლოგიური თვისება, საწყისი და შემანარჩუნებელი ღებები მოცულობა ცხრილში 11-1. მიუხედავად იმისა, რომ თანამდებური შარდმდენების ნატრიურებული ეფექტი ძლიერდება მათი მაღალი ღებებით (ჰიდროქლოროთიაზიდის 100-200 მგ) გამოყენებისას, ჰიპერტენზიის მონოთერაპიისას მათი დაბალი (25-50 მგ) და მაღალი ღებები ერთნაირი ეფექტურობით (ანტიჰიპერტენზიულ ეფექტის თვალსაზრისით) ხასიათდება. თანამდებურად განსხვავებით, მარეკეულის შარდმდენების ანტიჰიპერტენზული ეფექტი თერაპიულ ღებზე გაცილებით მაღალი ღების პირობებშიც ძლიერდება.

## შარდმდენების გოქსიკურობა

ჰიპერტენზიის მკურნალობისას შარდმდენების (გარდა კალიუმის შემნახველი შარდმდენებისა) ყველაზე ხშირი გვირდითი ეფექტია ჰიპოკალიემია. მსუბუქი ხარისხის ჰიპოკალიემია კარგი ამგანობით ხასიათდება მრავალ პაციენტში, გამონაკლისს წარმოადგენენ პაციენტები, რომლებიც იღებენ დიგოკალისს, აგრეთვე რომლებსაც აქვთ ქრონიკული არითმია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი ან მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია. ამ კატეგორიის პაციენტთა სიცოცხლისათვის ჰიპოკალიემია შეიძლება საშიშიც კი იყოს. კალიუმის ბინების გამოძევა ნატრიუმის რეაბსორბციასთან არის შეწყვეტილი, ამიგომ კვების რაციონში ნატრიუმის შემცველი ამცირებს კალიუმის კარგავს. შარდმდენებმა შეიძლება გამოიწვიოს აგრეთვე ჰიპომაგნიემია, გლუკონის მიმართ გლომერულის დარღვევა და შრატში დიდი ღებების კონცენტრაციის გაზრდა. შარდმდენები ზრდიან პლაზმაში შარდმდენის კონცენტრაციას და შესაძლოა ხელი შეუწყოს ნიკრისის ქარის (პოდაგროს) გამწვავებას. მათი დაბალი ღებებით გამოყენება ამცირებს ამ შეგებოლურ გვირდითი მოვლენებს, ანტიჰიპერტენზული ეფექტის შენარჩუნებით. შემთხვევების ანალიზზე დაფუძნებული რამდენიმე კვლევის მიხედვით, შარდმდენების გამოყენებისას არსებობს თირკმლების უკრულების კარცინომის

ცხრილი 11-1.

ზოგიერთი ორალური ანტიბიოტიკული საშუალებების ფარმაკოკინეტიკური თვისებები და დოზები.

პრეპარატი	ნახევარდაშლის პერიოდი (სთ)	ბიომედიკალური ალბა (%)	სასურველი საწყისი დოზა	ჩვეულებრივი შემანარჩუნებელი დოზა	თირკმლის საშუალო სიმძიმის უკმარისობის დროს დოზის შემცირების აუცილებლობა <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup>	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
დილითაჰემი	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
ლიზინპრილი	12	25	10 მგ/დღ	10 – 80 მგ/დღ	კი
ლოზარტანი	1 – 2 <sup>3</sup>	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

<sup>1</sup> კრეატინინის კლირენსი  $\geq 30$  მლ/წუთში. კრეატინინის კლირენსი 30 მლ/წუთზე მეტად შემცირების შემთხვევაში ამ პრეპარატების უმრავლესობა საჭიროებს დოზის კორექციას.

<sup>2</sup> ბენაზეპრილის აქტიური მეტაბოლიტის ნახევარდაშლის პერიოდი 10 სთ.

<sup>3</sup> ლოზარტანის აქტიური მეტაბოლიტის ნახევარდაშლის პერიოდი 3 – 4 სთ.

განვითარების მცირე, მაგრამ მნიშვნელოვანი რისკი. კალციუმის შემნახველმა მარდმდენებმა შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერკალემია. განსაკუთრებით თირკმლების ქრონიკული უკმარისობისა და ანუ ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების ფონზე. სტერილული შენების მქონე სპირონოლაქონი იწვევს ვანიკოლმასიას.

**საშუალებები, რომლებიც ცვლიან სიმპათიკური ნერვული სისტემის უნქციონირებას**

საშუალო და მძიმე ხარისხის ჰიპერტენზიის დროს მკურნალის ვეულაზე ეფექტური რეჟიმი მოიცავს სიმპათიკური ნერვული სისტემის უნქციის მაინჰიბიტორული საშუალებებ-

ის გამოყენებას. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის კლასიფიცირება ხდება სიმპათიკურ რეფლექსურ რეაქტზე მათი მოქმედების ადგილის მიხედვით (იხ. სურათი 11-2). ეს ნეიროანაგონური კლასიფიკაცია გამოხატავს გულსისხლძარღვთა სისტემაზე პრეპარატების განსხვავებულ ეფექტებს და კლინიციისგან მათი ერთმანეთთან, თუ სხვა წამლებთან ურთიერთქმედების წინასწარ განსაზღვრაში ეხმარება.

მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ქვეჯგუფებს განსხვავებული გოქსიკურობა ახასიათებთ. ცნს-ზე მოქმედი პრეპარატები იწვევენ სელაქიასა და დეპრესიას, შესაძლოა აგრეთვე გამოიწვიონ ძილის დარღვევები, მათ შორის კომპარული სიმძრე ბიც. განვლილბლოკატორები სიმპათიკურიდან ერთად პარასიმპათიკურ კონტროლსაც აინჰიბიტორებენ, რაც მათი გოქსიკურობის მთავარ მიზეზად გვევლინება. საშუალებები, რომლებიც ძირითადად ნერვული დაბოლოებებიდან ნორეპინეფრინის გამონთავისუფლებას ამცირებენ, ქირურგიული სიმპათექტომი-

ის მსგავს ეფექტებს იწვევენ, როგორცია ეკულებს დარღვევა და ჰიპოტენზია, რომელიც ფეხზე ღვთის და ვარჯიშის დროს უფრო მეტად არის გამოხატული. პოსტინაფსური აღრენორეცეპტორების ბლოკატორები ვეგრდითი მოვლენების უფრო სელექციურ საექტრს იწვევენ, რაც რეცეპტორთა მამართი მათი განსხვავებული აფინურობით არის განპირობებული.

და ბოლოს, აღნიშნულ უნდა იქნას, რომ სიმპათიკურ უფსქეიბზე მოქმედი ეფელა ჰიპოტენზიური საშუალება იწვევს კომპენსატორულ რეაქციებს, რომელთა მექანიზმები არ არის დამოკიდებული აღრენორეცეპტორების ნეირონებზე. ამ ნეირონებზე მონოთერაპიის დროს, თირკმლების მიერ ნატრიუმის შეკავებისა და სისხლის მოცულობის გაზრდის გამო ჰიპოტენზიური ეფექტის დაქვეითებას აქვს ადგილი. ამიტომ შარდმდენებთან ერთად გამოყენებისას სიმპათოლუგური ანტიპიპერტენზული საშუალებების ეფექტურობა იზრდება.

### ცენტრალური მოქმედების სიმპათოკლებიური საშუალებები

#### მოქმედების მექანიზმები და ადგილი

ცენტრალური მოქმედების სიმპათოლუგური საშუალებები ამცირებენ გვინის ღეროს ვაზოპრესორული ცენტრების გავლენას, თუშეა ინარჩუნებენ (ან ზრდიან) ამ ცენტრების მგრძობელობას ბარორეცეპტორული კონტროლის მამართ. შესაბამისად, ამ საშუალებების ანტიპიპერტენზული და გვერდითი ეფექტები, პერიფერულ სიმპათიკურ ნეირონებზე მოქმედ საშუალებებთან შედარებით, ნაკლებადია დამოკიდებული სხეულის პოზიციებზე.

მეთილდოპა (L-ალფა-მეთილ-3,4-დიჰიდროქსიფენილამინის) L-დოპას ანალიგია. იგი ალფა-მეთილდოპამინისა და ალფა-მეთილნორეპინეფრინისა გარდაიქმნება: ეს გზა დოპასგან ნორეპინეფრინის სინთეზის პარალელურად მიმდინარეობს, რაც ნაწვენივია სურათზე 6-5. ალფა-მეთილნორეპინეფრინი აღრენორეცეპტორული ნერეული დაბოლოებების ეფექტულებში დეპონირდება, სადაც ის სტერეოქიმიურად გამოიყენებს ნორეპინეფრინის, დაიკავებს მის ადგილს, ნერეული სტიმულის საპასუხოდ გამოითავისუფლება და დაკავშირდება პოსტინაფსურ აღრენორეცეპტორებს. პერიფერულ ნეირონებში „ერეგრანსმიტერი“ ნორეპინეფრინის ჩანაცვლება მეთილდოპას ანტიპიპერტენზულ ეფექტს არ განაპირობებს, რადგან „ერეგრანსმიტერი“ – ალფა-მეთილნორეპინეფრინი, ალფა აღრენორეცეპტორების ეფექტურ აგონისტს წარმოადგენს და პერიფერული არგერიოლებისა და ვენულების კონსტრიქციას განაპირობებს. სიმპათიკური ნერეების პირდაპირი ელექტრული სტიმულირება როგორც მეთილდოპათი ნაშკურნალზე, ასევე ინტექტურ ცხოველებში ერთიანრ სიმპათიკურ რეაქციებს იწვევს.

მეთილდოპას ანტიპიპერტენზული ეფექტი განპირობებულია ალფა-მეთილნორეპინეფრინის ან ალფა-მეთილდოპამინის მიერ ცენტრალური ალფა-აღრენორეცეპტორების აგზნებით, რაც ემყარება შემდეგ მტკიცებულებებს: (1) ცხოველებში, ანტიპიპერტენზული ეფექტის მისაღწევად, მეთილდოპას გაცილებით ნაკლები დოზაა საჭირო იუ იგი ცენტრალურად შეყვით გვინის პარაკუბტში (ინტრავენურთან შედარებით). (2) ალფა აღრენორეცეპტორების ანტაგონისტები, განსაკუთრებით ალფა-2-ელექციური ანტაგონისტები, აქეითებენ მეთილდოპას ანტიპიპერტენზულ ეფექტს, იმისდა მიუხედავად ცენტრალურად იგი შეყვანილი, თუ ინტრავენურად. (3) ცენტრალურად შეყვანილი დოპა-დეკარბოქსილაზას აქტიური ინჰიბიტორები აბლოკირებენ მეთილდოპას ანტიპიპერტენზულ ეფექტს, რაც

იმაზე მიუთითებს, რომ პრეპარატის ეფექტის მისაღებად „დღეა წაბალი“ ცნ-ში აუცილებლად უნდა დაექვემდებაროს მეტაბოლიზმს.

2-მიდაზოლინის ნაწარმის კლონიდინის ანტიპიპერტენზული ეფექტი აღმოხენილ იქნა მისი, როგორც ცხვირის ღორწოვინი ვარსის შემუქების საწინააღმდეგურ ადგილობრივი საშუალებების გამოცდის დროს.

ინტრავენური ინექციის სახით გამოყენების შემდეგ კლონიდინი იწვევს არგერიული წნევის ხანმოკლე მომატებას, რასაც მოსდევს უფრო ხანგრძლივი ჰიპოტენზია. პრესორული ეფექტი დაკავშირებულია არგერიოლების ალფა აღრენორეცეპტორების პირდაპირ სტიმულირებასთან. კლონიდინი კლასიფიცირდება, როგორც ალფა აღრენორეცეპტორების ნაწილობრივი აგონისტები, რადგან იგი სხვა ალფა-აგონისტების პრესორულ ეფექტებსაც აინჰიბირებს.

კლონიდინის ჰიპოტენზიური ეფექტის რეალიზებაში მთავრო გვინის ალფა-აღრენორეცეპტორების მონაწილეობის შესახებ საკმაოდ დამაჯერებელი მტკიცებულება არსებობს. ცენტრალურად შეყვანილი ალფა აღრენორეცეპტორების ანტაგონისტები ცხოველებში იწვევენ კლონიდინის ჰიპოტენზიური ეფექტის ნიველირებას. კლონიდინი ამცირებს სიმპათიკურ, და ზრდის პარასიმპათიკურ ტონუსს, რაც არგერიული წნევის დაქვეითებასა და ბრადიკარდიას განაპირობებს. წნევის დაქვეითებას თან ახლავს მოცირკულარე კატექილამინების კონცენტრაციის შემცირება. ეს დაკავრებები იმაზე მიუთითებენ, რომ კლონიდინი ხელს უწყობს თავის გვინის ღეროს პრესორული ცენტრების მგძნობელობის მომატებას ბარორეცეპტორული შეკავების მამართ.

ამრიგად, კლონიდინისა და მეთილდოპას მექანიზმების შემსწავლელი კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ არგერიული წნევის ნორმალური რეგულირება ცენტრალური აღრენორეცეპტორების ნეირონების მეშვეობით ხორციელდება, რომლებიც ბარორეცეპტორული რეგულირების მოვლენების განაპირობებენ. კლონიდინი და ალფა-მეთილნორეპინეფრინი უფრო მჭიდროდ უკავშირდებიან ალფა, აღრენორეცეპტორს (ალფა-1-თან შედარებით). როგორც მე-რ თავში იქნა აღნიშნული, ალფა, აღრენორეცეპტორები პირითადად ლოკალიზებული არიან პრესინაფსურ აღრენორეცეპტორული ნეირონებზე და მთავრით პოსტინაფსურ უბანზე. ალგერნატიულად, შესაძლოა ეს პრეპარატები მოქმედებენ პოსტინაფსურ ალფა, აღრენორეცეპტორებზეც და იწვევენ შესაბამისი ნეირონების აქტივობის დაორგუნივას. და ბოლოს, კლონიდინი უკავშირდება აგრეთვე არააღრენორეცეპტორულ უბანს. იმიდაზოლინის რეცეპტორს, რაც შესაძლოა ხელს უწყობდეს მას ანტიპიპერტენზული ეფექტის განხორციელებაში.

მეთილდოპასა და კლონიდინს მცირედ განსხვავებული ჰემოდინამიკური ეფექტები ახასიათებთ: კლონიდინი, მეთილდოპასთან შედარებით, უფრო მეტად ამიოთავებს გულისცემის სისმირეს და ამცირებს გულის წუთომოცულობას. ეს განსხვავება იმაზე მიუთითებს, რომ მათი მოქმედების ადგილები იდენტური არ არის. შესაძლებელია ისინი მოქმედებდნენ გვინის ღეროს ვაზომოტორული ცენტრების ნეირონთა განსხვავებულ პოპულაციებზე.

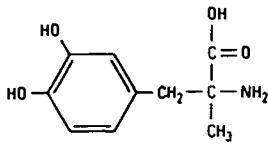
გუანაბენში და გუანფაცინი ცენტრალური მოქმედების ანტიპიპერტენზული საშუალებებია. მათი კლონიდინის მსგავსი ცენტრალური ალფა-აღრენორეცეპტორის მასტიმულირებული მოქმედება ახასიათებთ. კლონიდინთან შედარებით, ისინი არაერთიანრ უმირაგისობებით არ გამოირჩევიან.

### მეთილდოპა

მეთილდოპა მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ ინიშნება. იგი არგერიულ წნევას პირ-

ოადად სისხლძარღვითა პერიფერული რემისგენგობის შემცირების ხარჯზე აქვეითებს და იწვევს გულსისხლძარღვის სისხლისა და გულის წუთმოცულობის ვარიაბლურ დაქვეითებას.

მეთილდოპას მიღების შემდეგ გულ-სისხლძარღვითა რეფლექსების უმრავლესობა უცვლელი რჩება. არტერიული წნევის დაქვეითება არ არის მკვეთრად დამოკიდებული სხეულის პოზიციაზე. იშვიათად, განსაკუთრებით სისხლის ლეუციტის პირობებში, მეთილდოპა იწვევს პოსტურულ (ორიოსტატურ) ჰიპოტენზიას. მეთილდოპას პოტენციური უპირატესობა ითრქლებების სისხლძარღვების რემისგენგობის დაქვეითებაში მდგომარეობს.



ალფა-მეთილდოპა  
(ალფა-მეთილის ჯგუფი ფერით არის აღნიშნული)

**ფარმაკოკინეტიკა და ღოზირება**

მეთილდოპას ფარმაკოკინეტიკური თვისებები მოცემულია ცხრილში 11-1. თავის გვიწში მეთილდოპა არიომაგული ამინომეკევის გრანსპორტერის მეშვეობით ხელდება. მეთილდოპას ჩვეული ორალური ღოზის მიღების შემდეგ მისი მაქსიმალური ანგიპიპერტენზული ეფექტი 4 - 6 საათში ვითარდება. ეფექტის ხანგრძლივობა 24 საათია. ჰიპოტენზური ეფექტი ნერვული დაბოლოებების ვეზიკულებში მეგაბოლიგის (ალფა-მეთილნორეპინეფრინის) დაგროვებასა და ღეპონირებაზე დამოკიდებული. ამიგომ პრეპარაგის მოქმედება „ღედა წაშლის“ ცირკულაციიდან გაქრობის შემდეგაც ვრძელდება.

**გოქსიკურობა**

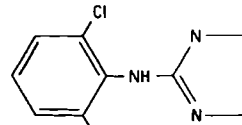
მეთილდოპას ყველაზე ხშირი არასასურველი ეფექტია გამოხატული სედაცია, განსაკუთრებით მკურნალობის დასაწყისში. ხანგრძლივი მკურნალობისას პაციენტები უჩივიან მუდმივ გონებრივ დაღლილობასა და გონებრივი კონცენტრირების უნარის დარღვევას. იშვიათად ვლისდება ღამის კოშმარები, გონების დაბინდვა, თავბრუსხვევა და ექსტრაპირამიდული დარღვევები. პროლაქტინის სეკრეციის გაზრდით განპირობებულ ღაქტაციას აღვილი აქვს მეთილდოპათი ნამკურნალებ როგორც მამაკაცებში, ასევე ქალებში. სავარაუდოდ, ეს გოქსიკურობა ჰიპოთალამუსში ღოპამინერგული მექანიზმების ინჰიბირებასთან არის დაკავშირებული.

მეთილდოპას სხვა მნიშვნელოვანი არასასურველი ეფექტია კუმბის დაღებით გესგის გამოყენება (პაციენტთა 10-20%-ში, რომლებიც იღებენ მეთილდოპას 12 თვეზე ღიღხანს), რაც ართულებს გრანსფუზისათვის სისხლის შერწყვას, იშვიათად კი დაკავშირებულია ჰემოლიზურ ანემიასთან, ჰეპატიტთან და წაშლისმეორ ცხელებასთან. ეს დარღვევები პრეპარაგის მიღების შეწყვეტისთანავე ქრება.

**კლონიდინი**

ჰემოდინამიკური კვლევით დაღვენილ იქნა, რომ კლონიდინის ჰიპოტენზური ეფექტი გულის წუთმოცულობის შემცირებით არის განპირობებული; წუთმოცულობის შემცირების მიზგზად კი გულისცემის სიხშირის გაიშვიათება, მოცულობითი სისხლძარღვების გაფართოება და სისხლძარღვითა პერიფერული რემისგენგობის დაქვეითება გვევლინება, განსაკუთრებით ცხრილში (როდესაც ჩველებრივ, გაზრდილია სიმპათიკური ტონუსი).

არტერიული წნევის კლონიდინით განპირობებულ დაქვეითებას თან ახლავს ითრქლებების სისხლძარღვითა რემისგენგობის შემცირება და ითრქლებების პერფუზიის შენარჩუნება. მეთილდოპას მგავსად, ჰორიზონტალურ მდგომარეობაში კლონიდინი აქვეითებს არტერიულ წნევას და იშვიათად იწვევს პოსტურულ ჰიპოტენზიას. თერაპიული ღოზით მიღებისას კლონიდინის პრესორული ეფექტი არ ვლისდება, თუმცა ღოზის გადაჭარბება შესაძლოა ვართულებს მძიმე ჰიპერტენზიით.



კლონიდინი

**ფარმაკოკინეტიკა და ღოზირება**

გიპიური ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები მოცემულია ცხრილში 11-1.

ცხიმში ხსნადობის გამო კლონიდინი ცირკულაციიდან სწრაფად გადაღის თავის გვიწში.

პრეპარაგს შედარებით ხანმოკლე ნახევარღამის პერიოდი ახასიათებს; კლონიდინის ანგიპიპერტენზული ეფექტი დამოკიდებულია მის კონცენტრაციაზე სისხლში. ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, არტერიული წნევის „ხავერდოვანი“ (რბილი) კონტროლისათვის კლონიდინი ღეღში ორჯერ ინიშება ორალურად (ან კანზე საღბუნის სახით.ს.ს. ქვემოთ). მეთილდოპასაგან განსხვავებით, რაც უფრო მაღალია კლონიდინის ღოზა, მით მაღალია ეფექტი, თუმცა უფრო გოქსიკურიც. ყოველივე ეს დასტურდება კლონიდინის ღოზა-ეფექტის მრულით.

არსებობს კლონიდინის გრანსდერმული პრეპარაგი, რომლის ერთი აპლიკაცია არტერიულ წნევას 7 ღღის მანძილზე აკონტროლებს. კლონიდინის გრანსდერმული ფორმა, გაბლევებთან 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 მიღრეკილ პაციენტებში კლონიდინის დანიშვნა რეკომენდებული არ არის. მკურნალობის პერიოდში ღეპრესიის გამოვლენისთანავე პრეპარაგის მიღება უნდა შეწყვედეს. გრიციკლური ანტიდეპრესანტებით თანმხვედრი მკურნალობა იწვევს კლონიდინის ანგიპიპერტენზული ეფექტის ნიველირებას. სავარაუდოდ, ეს წაშლისმორისი ურთიერთქმედება გრიციკლური ანტიდეპრესანტების ალფა ადრენორეცეპტორების მადლოკრებელი მოქმედებით არის განპირობებული.

ხანგრძლივი გამოყენების (განსაკუთრებით მაღალი ღოზებით - 1 მგ/ღღ და მეტი) შემდეგ კლონიდინის მიღების სწრაფი შეწყვეტა სიცოცხლისათვის საშიში ჰიპერტენზული კრიზის განვითარების რისკთან არის დაკავშირებული, რაც სიმპა-

ოიკური სერველი აქტივობის გაზრდით ახსნება. პრეპარატის ერთი ან ორი დოზის გამოტოვების შემდეგ პაციენტებს უნეთიარდებიათ სერველი აგზნებალობა, ტაქსიკარდია, თავის ტკივილი და ოფლიანიობა. კლონიდინის მიღების შეწყვეთით განპირობებული ჰიპერტონული კრიზისის გამოვლენის შესაძლებლობა უნდა იქნას საკმარისად მაღალი იმისათვის, რომ ყველა პაციენტი, ვისც იღებს კლონიდინს, გაფრთხილებულ იქნას შესაძლო გართულების შესახებ. პრეპარატის მიღების შეწყვეტის აუცილებლობის შემთხვევაში, კლონიდინის მოხსნა ეგამობრივად, სხვა ანტიჰიპერტენზული საშუალებების პარალელური ჩანაცვლების გზით უნდა განხორციელდეს. ჰიპერტონული კრიზისის მკურნალობა გულისხმობს კლონიდინის მიღების განახლებას, ან ალფა და ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენებას.

### განვლილობა კატორები

ისტორიულად, ჰიპერტენზიის სამკურნალო ერთ-ერთ პირველ საშუალებებს ეკუთვნის ნიეთიერებები, რომლებიც აბლოკირებენ იცეტილქოლის მასტიმულირებელ შეგავლენას ავტონომურ მოსტანგლიურ ნეირონებზე. მათი უმრავლესობა კლინიკურად აღარ გამოიყენება, რაც მათი პირველადი მოქმედებით განპირობებულ ძლიერ გოქსიკურობასთან არის დაკავშირებული (იხ. ქვემოთ).

განვლილობა კატორები იწვევენ სიმპათიკურ და პარასიმპათიკურ განვლიებში მოსტანგლიური ნეირონების ნიკოტინური ქოლისორეცეპტორების კონკურენტულ ბლოკადას. გარდა ამისა, ამ საშუალებებს, პირდაპირი მოქმედების მითორაქსანტების მსგავსად, ნიკოტინური იცეტილქოლისური არსების პირდაპირი ბლოკირების უნარიც ახასიათებთ (იხ. სურათი 27-6).

განვლილობა კატორების გვერდითი ეფექტები მათი ფარმაკოლოგიური ეფექტების პირდაპირ გავრცელებას წარმოადგენს. ესენია, როგორც სიმპათოპლეგია (ძლიერი ორთოსტატური ჰიპოტონია და სქესობრივი დისფუნქცია), ისე პარასიმპათოპლეგია (ყაბზობა, შარდის შეკავება, გლაუკომის მიმდინარეობის დამძიმება, მხედეულობის დაბინდვა, პირის სიმშრალე, ა.შ.). განვლილობა კატორების ძლიერი გოქსიკურობა ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ მათი გამოყენების შემდგომის მიზეზია.

### ალრენერგული ნეირონების ბლოკატორები

ადრენერგული ნეირონების ბლოკატორები იწვევენ არტერიული წნევის შემცირებას მოსტანგლიური სიმპათიკური ნეირონებიდან ნორეპინეფრინის ფიზიოლოგიური გამოყოფის შეფერხების გზით.

### გუანეთილინი

გუანეთილინის მაღალი დოზა ღრმა სიმპათოპლეგია იწვევს. მრავალი წლის მანძილზე იგი მძიმე ჰიპერტენზიის ამბულატორიული მკურნალობისთვის ძირითად საშუალებად ითვლებოდა. ამჟამ მიზეზით, გუანეთილინს შეუძლია გამოიწვიოს ყველა გოქსიკური ეფექტი, რაც მოხალდნელია "ფარმაკოლოგიური სიმპათოქოლმისიგან", გამოხატული მოსტანგლიური ჰიპოტონიის, ფადარაისხა და ეაკულაციის დარღვევის ჩათვლით. ამ არასახურველი ეფექტების გამო, ამჟამად გუანეთილინი იშვიათად გამოიყენება.

გუანეთილინი ძლიერ პოლარულია, ამიტომ ცნს-ში ვერ აღწევს, რის გამოც ცენტრალური ეფექტები მას არ ახასიათებს. ამ-ში რეგისტრირებულია გუანეთილინის მსგავსი პრეპარატი გუანადრელი. გუანეთილინის მსგავსი ანტიჰიპერტენ-

ზული საშუალებები ბეთანიდინი და დებრიტოქეინი აშშ-ში ხელმისაწვდომი არ არიან.

### მოქმედების მექანიზმი და ადგილი

გუანეთილინის ანტიჰიპერტენზული ნორეპინეფრინის გამოწვევის შედეგად სიმპათიკური სერველი აბლოკატორებიდან (იხ. სურათი 6-4) და იწვევს სიმპათოპლეგიას. ნორეპინეფრინისა და გუანეთილინის ტრანსპორტი სიმპათიკური სერვის მემბრანაში ერთი და იგივე მექანიზმებით ხორციელდება (NET, უკუმიტაცება 1). სერველი აბლოკატორის მიერ მისი უკუმიტაცება აუცილებელია პრეპარატის ეფექტის გამოსაყვანად. სერველ აბლოკატორებში ხდება ნორეპინეფრინის გუანეთილინით ჩანაცვლება, ამიტომ პრეპარატი იწვევს ნორეპინეფრინის მარაგის თანდათანობით გამოყოფას.

საკურატოდ, ნორეპინეფრინის გამოწვევის შედეგად ინჰიბირება სიმპათიკურ სერველ ტერმინალზე გუანეთილინის ადვლობრივი საანესთეზიო შეგავლენით არის განპირობებული. სერველი აბლოკატორებში ხდება პრეპარატის აქტიური უკუმიტაცება და დავროვება, ამიტომ, მიუხედავად მისა, რომ გუანეთილინი არ არღვევს აქსონია გამტარობას სიმპათიკურ ბოჭკოებში, მაინც შესაძლებელია სერველ აბლოკატორებში განვითარდეს მემბრანის ელექტრული აქტივობის ადვლობრივი ბლოკადა.

გუანეთილინის ჰიპოტენზური ეფექტის განხორციელება სათვის აუცილებელია მისი ნეირონული უკუმიტაცება, ამიტომ წამლები, რომელიც აბლოკირებენ კატექოლამინების უკუმიტაცების პროცესს, ან იწვევენ სერველ ტერმინალიდან ამინების გამოძევებას (იხ. თავი 6), შეგავლენას ახდენენ გუანეთილინის ეფექტურობაზე. ასეთი შედეგების რიცხვს ეკუთვნის კოკაინი, ამფეტამინი, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, ფენოთიაზინები და ფენოქსიმეზამინი.

გუანეთილინი შრდის მგრძობელობას ეგზოგენურად შეყვანილი სიმპათომიმეტიკური ამინების ჰიპერტენზული ეფექტის მიმართ. ამის მიზეზია ამინების ნეირონული უკუმიტაცების ინჰიბირება. აგრეთვე გუანეთილინით ხანგრძლივი მკურნალობის შედეგად განვითარებული ქირურგული სიმპათოქოლმის მსგავსი პრეოქსი – ეფექტორული გლუკოკინოზის უკრელების სუპერმგრძობელობა (იხ. თავი 6). მკურნალობის დარღვეულ სტადიაზე გუანეთილინის ჰიპოტენზური ეფექტი გულის წუთმოცულობის შემცირებით არის განპირობებული და დაკავშირებულია ბრადიკარდიათა და მოცულობითი სისხლძარღვების გაფართოებასთან. ხანგრძლივი მკურნალობისას მცირდება სისხლძარღვთა პერიფერული რემისტენცობა. გუანეთილინით მკურნალობისას ადვილი აქვს ორგანიზმში წყლისა და ნატრიუმის კომპენსატორულ შეკავებას, რაც ზოგჯერ შესაძლოა მნიშვნელოვნად იყოს გამოხატული.

### ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

გუანეთილინის ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს (5 დღე). ამიტომ პრეპარატით განპირობებული სიმპათოპლეგია თანდათან ვითარდება (მაქსიმალური ეფექტი 1-2 კვირაში) და მკურნალობის შეწყვეტის შემდგომ გრძელდება. დოზის გაზრდა საფუერებრივად მომდინარეობს, 2 კვირიანი ინტერვალებით.

### გოქსიკურობა

გუანეთილინის თერაპიული გამოყენება ხშირად უკავშირდება სიმპოტურ ორთოსტატურ (პოსტურულ) და ვარჯიშით განპირობებულ ჰიპოტენზიას. განსაკუთრებით პრეპარატის მაღალი დოზით გამოყენებისას, ორკვირიანი ინტერვალებზე ნაკლებ პერიოდში დოზის გაზრდის შემთხვევაში, ან პრეპარატის მაღალი დოზით გამოყენებისას, შესაძლებელია მნიშ-



ენელოგია და დიდი გულსა და თავის გინის პერფორაცია, ზოგჯერ შოკის განვითარებითაც კი. გუანეთიდინით განპირობებული სიმპტომოლოგია მამაკაცებში იწვევს დაყოვნებულ ან რეტროგრადულ (მარდის ბუშტში) ეაკულაციას. კუჭ-ნაწლავის პერიტონალური გამდიდრების გამო გუანეთიდინის ხშირი გვერდითი ეფექტია ფადარათი, რისი მიზეზიცაა ნაწლავთა გლუვი კუნთების კონტრაქციის პარასიმპათიკური ინერვაციის სიჭარბე.

წამალიმორისი ურთიერთქმედება არიულებს გუანეთიდინის გამოყენებას. ვაციების საწინააღმდეგო, აუთიოქიდას ურეცეპტორულ გაცხელებში, კომბინირებული საშუალებების ერთერთ კომპონენტს სიმპათომიმეტიკური საშუალებაა. გუანეთიდინით მკურნალობის პერიოდში მათი მიღება იწვევს არტერიულ ჰიპერტენზიას. ამის შესავსად ფეოქრომოლიტის დროს გუანეთიდინის მიღება იწვევს კატექოლამინების ჰარბ გამოყოფას და ჰიპერტონულ კრიზს. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ გუანეთიდინს, გრიტიკული ანტიდოპამინური გამომყოფების 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 ვეზიკულების მიერ ბიოგენური ამინების უკუმიტაცებისა და შენახვის უნარს, რაც სავარაუდოდ, ვეზიკულების მემბრანებთან ასოცირებულ გრანსპორტერთან (VMAT, იხ. სურათი 6-4) უნდა იყოს დაკავშირებული. მისი ეს მოქმედება მთელ ორგანიზმში ვლინდება, რის გამოც ნორეპინეფრინის, დოპამინისა და სეროტონინის მარაგის გამოფიგვას აქვს ადგილი როგორც ცენტრალურ, ისე პერიფერულ ნეირონებში. თირკმელზედა ჯირკვლის გინსოვანი შრის ქრომაფინული გრანულებიც იფიგება კატექოლამინების მარაგისგან. თუმცა, ნეირონულ ბუშტუკებთან შედარებით უფრო ნაკლებად, ადრენერგულ ვეზიკულებზე რებერპინის ეფექტი შეუქცევადია; პრეპარატის მცირე რაოდენობა მრავალი დღის მანძილზე რჩება შეკავშირებული ბუშტუკების მემბრანებთან. ცხოველებში, რებერპინის ძალიან მაღალი დოზები იწვევენ კატექოლამინების მარაგის მთლიან გამოფიგვას, ხოლო ნაკლები დოზები კი მხოლოდ ნეირონული გადაცემის, ამინებისაგან გამოფიგვის პროპორციულ, ინჰიბირებას.

რებერპინის სასურველი ანტიჰიპერტენზიული ეფექტის სავარაუდო მიზეზს პერიფერული ამინების მარაგის გამოფიგვება წარმოადგენს, თუმცა არ შეიძლება ცენტრალური კომპონენტის გამორიცხვაც. რებერპინის დაბალი, მაგრამ კლინიკურად ეფექტური დოზის შეგავსებულ ცენტრალურად მოქმედი ნივთიერებების ეფექტების (მაგ., მეთილდოპა) მსგავსია – სიმპათიკური რეულაციები მეტწილად ხელუხლებელი რჩება, არტერიული წნევა მცირდება როგორც პორსიმონგალურ, ასევე ვერტიკალურ მდგომარეობაში, ორთოსტატური ჰიპოტენზია კი მსუბუქად არ გამოხატავს. რებერპინი ავლენს გაბადას თავის გენში, ამინების ცერებრული გამოფიგვა კი იწვევს ხელდაცხად, გონების დაბინდვასა და პარკინსონიზმის სიმპტომებს.

მსუბუქი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ რებერპინის უფრო დაბალი დოზა გამოიყენება, რომელიც ამცირებს როგორც გულის წუთმოცულობას, ასევე სისხლძარღვთა პერიფერული რებისკენგზობას, შედეგადაც 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 გინსა და კუჭ-ნაწლავის გრაქტზე მის ზემოქმედებასთან.

რებერპინის მაღალი დოზებისათვის დამახასიათებელია სედაცია, დაღლილობის შეგრძნება, „ღამის კომბარები“ და ძლიერი ვონებრივი ლერესია; 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. სავარაუდოდ, ზოლიან სხეულში დოპამინის მარაგის გამოფიგვის გამო, მიუხედავად იმისა, რომ ამ ცენტრალური ეფექტის გამოვლენის სისშირე დაბალია, იგი შეიძლება განვითარდეს ნებისმიერ დროს. მკურნალობიდან რამდენიმე თვის შემდეგაც კი დაუშვებელია რებერპინის გამოყენება ლერესიის სიმპტომების მქონე პაციენტებში. რებერპინით მკურნალობის პერიოდში ლერესიის სიმპტომების გამოვლენისთანავე წამლის მიღება უნდა შეწყდეს.

რებერპინი ხშირად იწვევს მსუბუქ ფადარათის და კუჭ-ნაწლავის გრაქტის გლუვი კუნთების სპაზმს. იგი ზრდის კუჭის წვევის სეკრეციას. პეპტიური წყულის შემთხვევაში რებერპინის დანიშნვა სასურველი არ არის.

### ალერგორესპორტია ანტიპრონისტები

მე-10 თავში განხილულია ალერგორესპორტორების ბლოკატორების ფარმაკოლოგია. ამ თავში კი ძირითადად ყურადღება გამახვილებულია ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფების ორ პროტოტიკურ პრეპარატზე, პროპრანოლოლსა და პრაზომინზე, როგორც ანტიჰიპერტენზულ საშუალებებზე. ალერგორესპორტორთა სხვა ანტიგონისტების კი მხოლოდ მოკლე მიმოსილებაა 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 რეულესური ტაქიკარდიის მოხსნაში მდგომარეობს, რაც ხშირად ვითარდება პირდაპირი მოქმედების ვაზოლილატატორების გამოყენების შედეგად. გულის უკმარისობის შემთხვევაში ბეგა-ბლოკატორები ამცირებენ ლევალობის სისშირეს, ამიტომ ამ პოპულაციაში ჰიპერტენზიის მკურნალობისას მათ ენიჭება უპირატესობა (იხ. თავი 13).

### მოქმედების მექანიზმი და ალბილი

ჰიპერტენზიის მკურნალობისას პროპრანოლოლის, როგორც ეფექტურობა, ასევე ტოქსიკურობა მის მიერ ბეგა-ადრენორეცეპტორების არასელექციური ბლოკირების უნარით არის განპირობებული. ძირითადად პროპრანოლოლი არტერიულ წნევას აქვეითებს გულის წუთმოცულობის შეზღუდვის ხარჯზე. სხვა ბეგა-ბლოკატორები გულის წუთმოცულობასა და სისხლძარღვთა პერიფერულ რემისგენგობას სხვადასხვა ხარისხით ამცირებენ, კარდიოსელექტურობისა და ნაწილობრივი ავონისტური მოქმედების უნარის მიხედვით.

მინსკულია, რომ თავის გენის, თირკმლებსა და პერიფერული ადრენერგული ნერიონების ბეგა-ადრენორეცეპტორების ბლოკადა გარკვეულ როლს ასრულებს ბეგა-ბლოკატორების ანტიჰიპერტენზული ეფექტურობაში. მიუხედავად საკამათო მტკიცებულებებისა, თავის გენის არ წარმოადგენს ჰიპოტენზული მოქმედების პირველად აღფას, რადგან ჰემატოენციფალური ბარიერის ძნელად გადამკვეთი ზოგიერთი ბეგა-ბლოკატორი (მაგ. ნადოლოლი, აღწერილია ქვემოთ), ეფექტური ანტიჰიპერტენზული საშუალებაა.

პროპრანოლოლი აინჰიბირებს რენინის, კატექოლამინების სტიმულირების (ბეგა-რეცეპტორების აგზნებთ) განპირობებული, წარმოქმნას, ამიტომ პროპრანოლოლის ანტიჰიპერტენზული ეფექტი ნაწილობრივ რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის დაირეგულირებად არის დამოკიდებული. პროპრანოლოლი განსაკუთრებით ეფექტურია პლამბური რენინის მაღალი აქტივობით მიმდინარე ჰიპერტენზიის დროს, თუმცა რენინის ნორმალური ან დაბალი აქტივობის პირობებში იგი ასევე ამცირებს არტერიულ წნევას. საერთაშორ. ბეგა-ბლოკატორები მოქმედებენ აგრეთვე პერიფერულ პრესინაფსურ ბეგა-ადრენორეცეპტორებზე და ამცირებენ ეაზოკონსტრიქტული სიმპათიკური სერვის აქტივობას.

მსებუქი და საშუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის დროს პროპრანოლოლი მნიშვნელოვნად აქვეითებს არტერიულ წნევას, გამოსაგული პოსტურული ჰიპოტენზიის გარეშე.

### ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

იხ. ცხრილი 11-1. პროპრანოლოლის ბეგა-ბლოკატორული ეფექტების მანევრებლობა მოსვენების მდგომარეობაში ბრადიკარდია და ვარჯიშის დროს გულისცემის გაიშვითობა. პროპრანოლოლის დოზის შერჩევის პროცესი ამ რეაქციების შეფასების მიხედვით ხორციელდება. პროპრანოლოლი შეიძლება მიღებულ იქნას დღეში ერთხელ ან ორჯერ, ხელმისაწვდომია აგრეთვე მისი ნელად გამონთავისუფლებადი პრეპარატებიც.

### ტოქსიკურობა

პროპრანოლოლის პერიფერული ტოქსიკურობა გულის, სისხლძარღვების ან ბრონქების ბეგა-რეცეპტორების ბლოკადით არის განპირობებული, რაც ლეგალურად მე-10 თავშია აღწერილი. ეს ბეგა-ბლოკატორული მოქმედებით განპირობებული გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირად ელანდება ბრადიკარდიის ან გულის გამჭარებლობის დარღვევის, ასომის, სისხლძარღვთა პერიფერული უკმარისობისა და დიაბეტის დროს.

ხანგრძლივი, რეგულარული გამოყენების შემდეგ პროპრანოლოლის მიღების უეცარი შეწყვეტისას მაღალია მოხსნის სინდრომის განვითარების რისკი, რომლის სიმპტომებია სერული ავზნებალობა, გაჭიკარდია, სტენოკარდიის ინტენსივობის გაზრდა, ან არტერიული წნევის მომატება. რამდენიმე პაციენტში აღწერილია მთკარდიუმის ინფარქტიც. მიუხედავად იმისა, რომ ამ გართულების სისხირე დაბალია, დაუშვებელია პროპრანოლოლის მიღების უეცარი შეწყვეტა. მოხსნის სინდრომი შესაძლოა განპირობებული იყოს ბეგა-ადრენო-

რეცეპტორების ან რაოდენობის (up-regulation) ან მგრანობელობის (სუპერსენსიტივობა) გაზრდით.

### ბეგა-ადრენორეცეპტორების სხვა მავლობრივი საშუალებები

მრავალი ბეგა-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 ითიქმის ერთნაირი სიძლიერით აინჰიბირებენ გულის ბეგა-ადრენორეცეპტორებს, ბეგა-რეცეპტორებზე ზემოქმედების მიხედვით კი განსხვავდებიან. კერძოდ მეტოპროლოლი პროპრანოლოლზე 50-100-ჯერ უფრო სუსტია. პრეპარატის შედარებითი კარდიოსელექტურობის გამო, ჰიპერტენზიის მკურნალობისას ასომის, დიაბეტის, ან პერიფერულ სისხლძარღვთა დაავადებების მქონე პაციენტების შემთხვევაში, მეტოპროლოლს უნებუნებურად ირჩევიან. ასომით დაავადებულ პაციენტთა მცირე ჯგუფში მეტოპროლოლის კვლევის დადგენილ იქნა, რომ იგი, პროპრანოლოლთან შედარებით ნაკლებად იწვევს ბრონქოკონსტრიქციას (კვლევის დროს ორივე პრეპარატის ბეგა-ადრენორეცეპტორების მაინჰიბირებელი ექვეთავლებური დოზები გამოყენებულა). თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ კარდიოსელექტურობა არ არის აბსოლუტური ფუნქციონი, ამიტომ მეტოპროლოლით მკურნალობის ფონზე ასომის სიმპტომების გამწვავება არ არის გამოირიცხული. იხ. ცხრილი 11-1.

### ნადოლოლი, კარტეოლოლი, აგენოლოლი, ბეგაქსოლოლი და ბისოპროლოლი

ბეგა-ადრენორეცეპტორების არასელექციური ანტიგონისტები ნადოლოლი და კარტეოლოლი, აგრეთვე ბეგა-სელექციური ბლოკატორი აგენოლოლი არ ექვეითებებიან მნიშვნელოვან შეტაბოლიზმს, ამიტომ მეტწილად შარდთან ერთად უცვლელი სახით გამოიყოფიან. ბეგა-სელექციური ბლოკატორები – ბეგაქსოლოლი 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, ბეგაქსოლოლის – 10 მგ/დ და ბისოპროლოლის – 5 მგ/დ. სასურველ თერაპიულ ეფექტამდე დოზის თანდათანობით, საფეხურებრივი გაზრდა 4-5 დღიანი ინტერვალებით ხორციელდება, თირკმლებს ფუნქციის დაქვეითებისას აღექვბურად მცირდება ნადოლოლის, კარტეოლოლისა და აგენოლოლის დოზებიც. დადგენილია, რომ ცხიმში უფრო მეტად ხსნად სხვა ბეგა-ბლოკატორებთან შედარებით, აგენოლოლი ყველაზე ნაკლებად იწვევს ცენტრალური სერული სისტემის მხრივ ეფექტებს.

### პინდოლოლი, აცებუტოლოლი და პენბუტოლოლი

ბეგა რეცეპტორების ნაწილობრივ ავონისტებს პინდოლოლს, აცებუტოლოლს და პენბუტოლოლს გარკვეული შინაგანი სიმპათიმიკური აქტივობა ახასიათებთ. ისინი აქვეითებენ არტერიულ წნევას სისხლძარღვთა რემისგენგობის შესწორებით და სხვა ბეგა-ბლოკატორებთან შედარებით უფრო

ნაკლებად ამცირებენ გულის წუთმოცულობას ან გულისცემის სიხშირეს, რაც საეარაულოდ ბეგა-ადრენორეცეპტორებზე უფრო მეტად ავინისტურს. ვიდრე ანტაგონისტური მეტაგლუტინით არის განპირობებული. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ბრადიარითმიის ან პერიფერული სისხლძარღვების დაავადების მქონე პაციენტებისთვის. პინდოლოლის საწყისი დღიური დოზაა 10 მგ, აცეპტოლოლისა 400 მგ, ხოლო პენბეტოლოლის კი 20 მგ.

**ლაბეგალოლი და კარვედილოლი**

ლაბეგალოლი თიხა იზომერის რაცეპული 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-ავინისტური 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 შერყობს. ჰიპერტენზული გადაუდებელი მდგომარეობების სამკურნალოდ ლაბეგალოლის ინტრავენური ბოლუს-ინექცია ინიშნება, დოზით 20-80 მგ.

კარვედილოლი, ლაბეგალოლის მსგავსად, რაცეპული 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 დამკვირვებელი დოზით (0.5 - 1 მგ/კგ) იწყება, რასაც მოსდევს 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.

**პრაგოზინი და სხვა ალფა-ადრენორეცეპტორები**

**მოქმედების მექანიზმი და ადგილი**

პრაგოზინის, გერაზოზინისა და დოქსაზოზინის ანტიჰიპერტენზული 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 (პრეინაფურსური ალფა-რეცეპტორებით განპირობებული) არ ირღვევა (იხ. თავი 6); მისგან განსხვავებით, ფენტოლამინი აბლოკირებს შესაბამისად არტერიული წნევის დაქვეითებას. როგორც მოსალოდნელია, სისხლის წნევა უფრო მეტად მცირდება ფეხზე დგომისას, ვიდრე მწოლიარე მდგომარეობაში. ამ მედიკამენტების შარდმდენების გარეშე გამოიყენებისას ადვილი აქვს მარილისა და წყლის შეკავება. ეს პრეპარატები უფრო ეფექტურია სხვა სამუალებთან, მაგ., ბეტა-ბლოკატორებთან და შარდმდენებთან, კომბინაციაში.

ალფა-ბლოკატორები იწვევენ როგორც რეზისტენტული, ასევე მოცულობითი სისხლძარღვების გაფართოებას და შესაბამისად არტერიული წნევის დაქვეითებას. როგორც მოსალოდნელია, სისხლის წნევა უფრო მეტად მცირდება ფეხზე დგომისას, ვიდრე მწოლიარე მდგომარეობაში. ამ მედიკამენტების შარდმდენების გარეშე გამოიყენებისას ადვილი აქვს მარილისა და წყლის შეკავება. ეს პრეპარატები უფრო ეფექტურია სხვა სამუალებთან, მაგ., ბეტა-ბლოკატორებთან და შარდმდენებთან, კომბინაციაში.

**ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება**

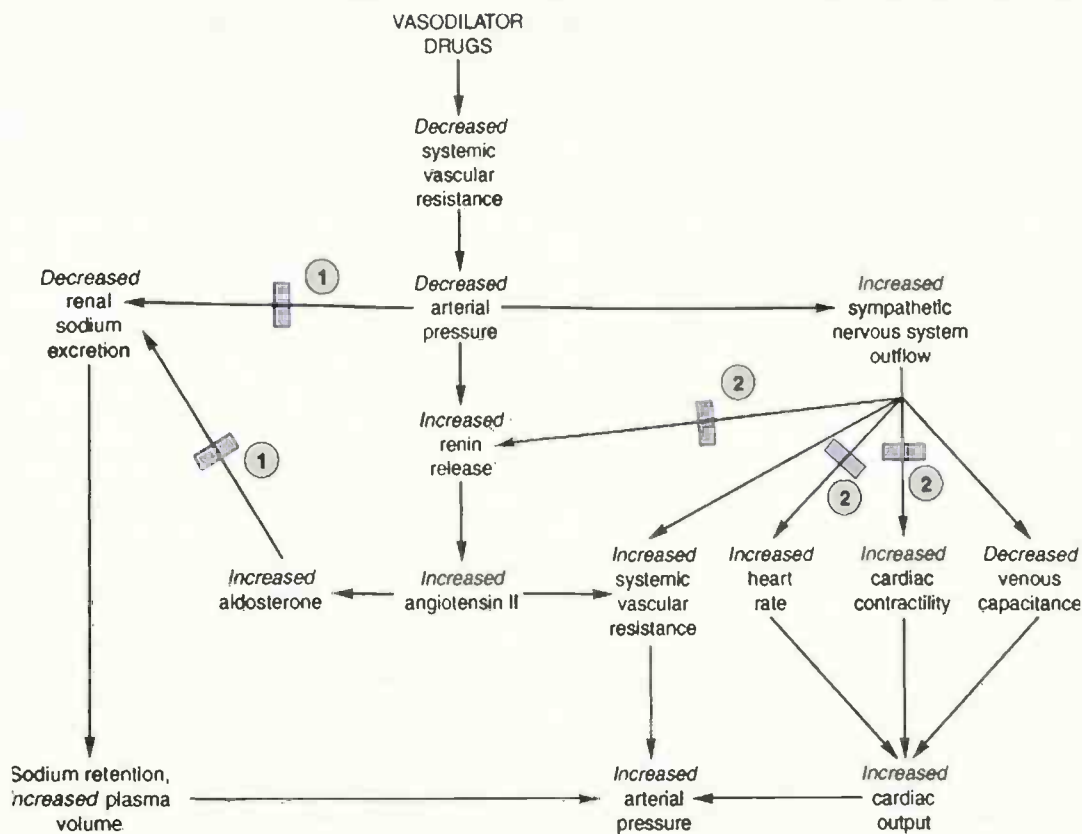
პრაგოზინის ფარმაკოკინეტიკური თვისებები მოცემულია ცხრილში 11-1. გერაზოზინი ასევე გაძლიერებულად მეტაბოლიზდება. მაგრამ მცირედ ექვემდებარება პირველი გაყლის მეტაბოლიზმს და გააჩნია 12 სთ-იანი ნახევარდაშლის პერიოდი. დოქსაზოზინის საშუალო ბიომეფექტობა ახასიათებს და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 22 სთ-ია.

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 ადისიმბია უმნიშვნელო პოსტურული ჰიპოტენზია, თუმცა პირველი დოზების მიღების შემდეგ ზოგიერთი პაციენტი მალევე უნთიარღობა ფეხზე დგომის დროს წნევის უეცარი დაქვეითება. ამ მიზეზის გამო პირველი დოზა უნდა იყოს დაბალი და მიღებულ 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 მთოქნითილობა. ზოგიერთი პაციენტი აღინიშნება დადებითი გესტის მრავალი ანტი-სეკლარული ფაქტორზე პრაგოზინით მკურნალობის პერიოდში, მაგრამ ეს არ არის დაკავშირებული რეკომენდებული პლაზმის ლიპიდურ სექტორზე პერიქით, ამ მხრივ ზოგჯერ სასარგებლო ეფექტიც კი ახასიათებთ, თუმცა მათი ეს მოქმედება არ აუმატებს კლინიკურ გამოსავალს.

**ალფა-ადრენორეცეპტორის მაბლოკირებელი სხვა საშუალებები**

არასელექციური პრეპარატები, ფენტოლამინი და ფენქსიბენზამინი, გამოიყენება ფეოქრომოციტომისა და კატეკოლამინების ჭარბ გამოყოფასთან დაკავშირებული სხვა კლინიკური სიტუაციების დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში (მაგ. ფენტოლამინის კომბინაცია პროპრანოლოლთან კლინიკოსის მოხსნისას სინდრომის სამკურნალოდ, ალწერილია ბემილი). 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

მელიკამენტია ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ორალური ვაზოდilatატორები – ჰიდრალაზინი და მინოქსილილი, რომლებიც ამბულატორიულ პირობებში ჰიპერტენზიის ხანგრძლივ მკურნალობისთვის გამოიყენებიან; ჰიპერტენზული გადაულელები მდგომარეობების სამკურნალოდ მოწოდებული პერიფერიული ვაზოდilatატორები – ნიტროპრუსიდი, დიბოქსიდი და ფენოლდოპამი; აგრეთვე, ორივე სიტუაციისთვის ხელსაყრელი (მწევე და ქრონიკული ჰიპერტენზული მდგომარეობების) კალციუმის არხების ბლოკატორები.

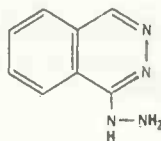
ვაზოდilatატორები ზოგადად მე-12 თავშია განხილული. ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ გამოყენებული ყველა ვაზოდilatატორი აღწერს არტერიოლების გლუკ კუნთებს, რის შედეგადაც აქეიითებს სისხლძარღვთა სისტემურ წინააღმდეგობას. ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი ეფენებსაც აუარათოვებს. არტერიული რეზისტენციის შემცირებისა და საშუალო არტერიული 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 ორთოსტატურ ჰიპოტენზიას ან სქესობრივ დისფუნქციას.

გულ-სისხლძარღვთა მხრივ კომპენსატორული რეაქციების დამორგუწეულ, სხვა ანგიოპერტენზულ მელიკამენტებთან ერთად გამოყენებისას იმრდება ვაზოდilatატორების ეფექტურობა (იხ. ჰიპერტენზიის მკურნალობაში მონოთერაპია პოლიფარმაციის წინააღმდეგ).

### ჰიდრალაზინი

ჰიდრალაზინის ნაწარმი ჰიდრალაზინი მხოლოდ არტერიოლებს აფართოებს. მრავალი წელია, რაც იგი ხელმისაწვდომია, თუმცა თავდაპირველად ვარაუდობდნენ, რომ მისი ეფექტურობა დაბალია, რადგან ჰიდრალაზინის ანგიოპერტენზული ეფექტის მიმართ სწრაფად ვითარდება ტაქიფილაქსია. ამჟამად, დადგენილია ჰიდრალაზინით კომბინირებული მკურნალობის უპირატესობა და შესაძლებელია მისი უფრო ეფექტურად გამოყენება, განსაკუთრებით მძიმე ჰიპერტენზიის დროს.



ჰიდრალაზინი

**ჰიპერტენზიის მკურნალობაში მონოთერაპია, პოლიფარმაკიის წინააღმდეგ**

ჰიპერტენზიის მკურნალობისას მონოთერაპიის (მკურნალობა მხოლოდ ერთი პრეპარატით) უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ საეარაულო პაციენტის მხრივ დადებითი შედეგი იქნება უფრო უკეთესი, ხარჯი-ეფექტური და ზოგ შემთხვევაში ნაკლები გვერდითი ეფექტებით. თუმცა, ჰიპერტენზიულ პაციენტთა უმრავლესობას ესაჭიროება ორი ან მეტი საშუალება, რომელიც განითავს მთლიანად მოქმედებს განსხვავებული მექანიზმით (პოლითერაპია). პოლითერაპიის გამოყენების ძირითადი მიზეზად გვევლინება ის გარემოება, რომ სისხლის წნევის ნორმალისებობისათვის თითოეული პრეპარატი მოქმედებს განსხვავებულ კომპენსატორულ რეგულატორულ მექანიზმებზე (იხ. სურათი 6-7 და 11-1).

მაგ., ჰიდრალაზინის აღქევაგური ღოზა იწვევს სისხლძარღვების პერიფერული წინააღმდეგობის მნიშვნელოვან შემცირებას. დასაწყისში ადგილი აქვს საშუალო არტერიული წნევის დაქვეითებას, რის შედეგადაც ირთება კომპენსატორული რეაქცია, რაც იწვევს ტაქიკარდიას, 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 ტაქიკარდიის განვითარებას; შარდმდენის დამატება კი (მაგ., ჰიდროქლოთიაზიდის) ხელს უშლის მარლისა და წყლის შეკავებას. საბოლოოდ, სამივე პრეპარატი შრდის გულსისხლძარღვთა სისტემის მგრძობელობას მათი მოქმედების მიმართ. ამრიგად, ერთი მარეგულირებელი მექანიზმის ნაწი-

ლობრივი დარღვევა (გულზე სიმპათიკური ნერვის გაფლენა) იწვევს სხვა მექანიზმების დარღვევით (პერიფერულ სისხლძარღვთა წინააღმდეგობა) განპირობებული ანგიოპერტენზული ეფექტის გაზრდას. საბოლოოდ, ზოგიერთი გარემოების დროს, ნორმალური კომპენსატორული რეაქციები ანგიოპერტენზული საშუალებების ტოქსიკურობას განაპირობებენ, ამიტომ გოქსიკური ეფექტების თავიდან აცილების მიზნით მეორე ჯგუფის პრეპარატის გამოყენებას მიმართავენ. ჰიდრალაზინის შემთხვევაში, კომპენსატორულმა ტაქიკარდიამ და გულის წუთმოცულობის გაზრდამ, კორონარული ათეროსკლეროზის მქონე პაციენტებში, შესაძლოა გამოიწვიოს სტენოკარდია. მრავალ პაციენტში, ბეგა-ბლოკატორისა და შარდმდენის დამატება ხელს შეუშლის ამ ეფექტის განვითარებას.

არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის დროს ერთი პრეპარატის ეფექტობის შემთხვევაში მკურნალობის რეჟიმს სხვა ჯგუფის პრეპარატი ემატება, რომელსაც მოქმედების და ტოქსიკურობის სხვა მექანიზმები გაანსია. არაადექვატური საპასუხო რეაქციის შემთხვევაში მკურნალობის რეჟიმში შესაძლოა პრეპარატი ერთიება (მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ ცნობილია, რომ წნევის ნორმალისება შესაძლებელია). ვაზოდილატატორები ჰიდრალაზინი და მინოქსიდილი მონოთერაპიის დროს ყველაზე ნაკლები ეფექტურობითი სასიათლებიან. სხვა ვაზოდილატატორები, მაგ., კალციუმის არხების ბლოკატორები, არტერიულ წნევას იგივე მექანიზმით აქეითებენ. თუმცა ნაკლებად იწვევენ გამოხატულ კომპენსატორულ რეაქციებს, რისი მიზეზიც ბოლომდე არ არის შესწავლილი.

**ფარმაკოკინეტიკა და ღოზირება**

ჰიდრალაზინი კარგად შეიწოვება, თუმცა ღვიძლში პირველი გავლის გამო სწრაფად მეტაბოლიზდება, რის გამოც მისი ბიომეწვევა დაბალია (დაახლოებით 25%) და ვარიაბელურიც. იგი ნაწილობრივ ექვემდებარება აცეტილირებას, რომლის სინქარეუ პოპულაციაში ბიომეწვევა განსაწილებული (იხ. თავი 4), ამიტომ პრეპარატის ერთიანი გეგმა მთლიანად სწრაფ აცეტილატორებს, ნელ აცეტილატორებთან შედარებით, პრესისტემური მეტაბოლიზმის უფრო მაღალი უნარი, დაბალი ბიომეწვევა და ნაკლები ანგიოპერტენზული ეფექტი ახასიათებთ. ჰიდრალაზინის ნახევარდაშლის პერიოდი 15-დან 3 სთ-მდე მერყეობს, თუმცა მისი სისხლძარღვოვანი ეფექტები გაცილებით ხანგრძლივია და სისხლში მისი 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 ვაზოდილატაციას განაპირობებს, რაც შესაძლოა არც კი იყოს საჭირო. სადღეღამისო ღოზის ორ ან სამ მთლიანად ვაყოფა არტერიული წნევის „ხავერდოვანი“ კონტროლის საშუალებას იძლევა.

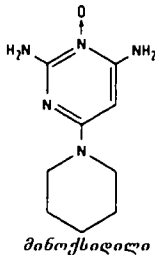
**ტოქსიკურობა**

ჰიდრალაზინის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტები თავის ტკივილი, გულისრევა, უმადობა, გულის ურიალი, ოფლინობა და წამოხურების შეგრძობა. გულის იშემიური დაავადების დროს პრეპარატი განპირობებული რეულექსური ტაქიკარდია და სიმპათიკური სტიმულაცია სტენოკარდიის შეგევის ან იშემიური არითმიის მაპროვოცირებელი ფაქტორებია. 400 მგ, ან მეტი, სადღეღამისო ღოზით გამოყენებისას 10-20%-ით იზრდება წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომის განვითარების ალბათობის სისშირე, განსაკუთრებით ნელ აცეტილატორებში. სინდრომს ახასიათებს ართროალგია, მთავრად გამოხატავი კანზე და ცხელება. სინდრომი არ არის დაკავშირებული თირკმელების დაზიანებასთან და ჰიდრალაზინის მიღების შეწყვეტის შემდეგ შექცევადა ხასიათს აგარებს. სხვა სერიოზულ, მაგრამ იშვიათ გვერდით ეფექტებს ეკუთვნის პერიფერული ნეიროპათია და წამლისმიერი ცხელება.

**მინოქსიდილი**

მინოქსიდილი ძალიან ეფექტური, ორალურად აქტიური ვაზოდილატატორია. მინოქსიდილის აქტიური მეტაბოლიტი მინოქსიდილის სულფატი, შრდის კალციუმის შემზარანულ განვლადობას გლეე კუნთში. მისი ეს მოქმედება შემზარანისა და მისი მოსვენების პოტენციალის სტაბილიზაციას განაპირობებს, რითაც ხელს უშლის გლევი კუნთის შეკუმშვას.

ჰიდრალაზის მსგავსად, მინოქსიდილიც მხოლოდ არტერიოლებს აფართოვებს. ჰიდრალაზის მაქსიმალური ღირებულება მკურნალობის უეფექტობის შემთხვევაში შესაძლებელია ჰიდრალაზის ჩანაცვლება მინოქსიდილით, ამ უკანასკნელის მნიშვნელოვნად გამოხატული ანგიოპერტენზული ეფექტის გამო. რეკომენდებულია მინოქსიდილის დანიშვნა თირკმელების უკმარისობისა და ჰიდრალაზის მკურნალობის მიმართ ტოლერანტული მძიმე ჰიპერტენზიის შემთხვევებში.



**ფარმაკოკინეტიკა და ღებრება**

მინოქსიდილის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები მოცემულია ცხრილში 11-1. მინოქსიდილის ჰიდრალაზისმე შეგადახსიათებს სიმპათიკური სერველი სისტემის რეფლექსური სტიმულირება, აგრეთვე ნაგრუშისა და წყლის შეკავება. ამგომ რეკომენდებულია მინოქსიდილის გამოყენება ბეგადრენობლოკატორთან ან მარეყუოვან შარდმდენთან კომბინაციაში.

**გოქსიკურობა**

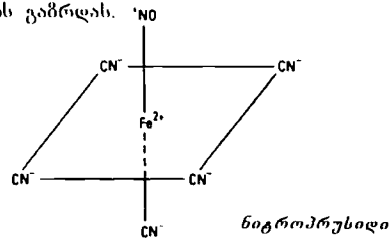
ბეგაბლოკატორისა და შარდმდენის არააღქვატური ღებრის შერწყმისას ადვილი აქვს ტაქიკარდიას, გულის ფრიალის, სტენოკარდიას და შეშუპებას. შედარებით ხშირია თავის ტაქილი. ოფლიანობა და ჰირსუტიზმი. რაც განსაკუთრებით პრობლემატურია ქალებში. მინოქსიდილის მაგალითზე შეიძლება ვისჯულოთ, ოე ერთ შემთხვევაში გოქსიურად აღიარებული ეფექტი როგორ შეიძლება მორე შემთხვევისათვის იყოს სამკურნალო: მინოქსიდილი გამოიყენება მელიოგ აღამიანებში თმის ცვენის საწინააღმდეგო ადვილობრივი პრეპარატის სახით (სახელწოდებით როგაინი) თმის ზრდის სტიმულირების მიზნით.

**ნაბრიუმის ნიტროპრუსიდი**

ნაბრიუმის ნიტროპრუსიდი ძალიან ძლიერი პარენტული ეამოლილაგატორია. იგი ჰიპერტენზული გალაულებელი მდგომარეობებისა და გულის მძიმე უკმარისობის სამკურნალოდ გამოიყენება. ნიტროპრუსიდი აფართოვებს როგორც არტერიულ, ისე ვენურ სისხლძარღვებს და იწვევს სისხლძარღვთა პერიფერული რემისტენციისა და გულისაკენ ვენური დაბრუნების შემცირებას. მისი მოქმედების მექანიზმი უკავშირდება ფერმენტ გუანილილ ციკლაზას ან უშუალო, ან კი აზოტის მონოქსიდის გამოსავისუფლების შემდეგმ გააქტივებას. ფერმენტ გუანილილ ციკლაზას აქტივობის მომატების შედეგად იზრდება უკრემშიაა cGMP რაოლენობა, რაც სისხლძარღვთა ვლუვი კუნთის მოდუნებას განაპირობებს (ის. სურათი 12-2).

გულის უკმარისობის გარეშე ნაბრიუმის ნიტროპრუსიდი იწვევს სისხლძარღვთა რემისტენციის შემცირებას და შედეგად, არტერიული წნევის დაქვეითებას, ხოლო გულის წუთმო-

ცულობაზე ან არ მოქმედებს ან უმნიშვნელოდ ამცირებს. გულის უკმარისობისა და დაბალი წუთმოცულობის პირობებში, პოსტაგენირთვის შემცირების გამო, ადვილი აქვს გულის წუთმოცულობის გაზრდას.



**ფარმაკოკინეტიკა და ღებრება**

ნიტროპრუსიდი ციანიდური ჯგუფთან და ნიტრობი ნაშითან რკისის კომპლექსურ ნაერთის წარმოადგენს. ის ერთროციტებით უკუმიტაცება, სადაც სწრაფად შეგაბოლიმდება და ციანიდს ანთავისუფლებს. ვოგირდის ღონორის არსებობის პირობებში, ციანიდი შეგაბოლიმდება მიგოქსიდრული ფერმენტის -როდანაზას მიერ და ნაკლებად გოქსიკურ შეგაბოლიტს, თიოციანატს წარმოქმნის. თიოციანატი უკრედგარეთა სითხეში ნაწილდება და თირკმელების შემეცობით ნელა ელიმინირდება.

ნიტროპრუსიდი სწრაფად აქვეითებს არტერიულ წნევას. ორგანიზმში იგი ინტრავენური ინფუზიის სახით შეიყენება. მისი ეფექტი ქრება ინფუზიის შეწყვეტიდან 1-10 წუთში. ნიტროპრუსიდის წყალხსნარი მტრძნობიარეა სინათლის მიმართ, ამგომ აუცილებელია ხსნარის დამზადება უშუალოდ მოხმარების წინ. ჭურჭლის გაუმჟვინრეალე აღუნების ოხელი ფირფიტის (ფოლგის) დაფარვით. საინფუზიო ხსნარის რამოლენიმე საათში ერთხელ უნდა შეიყვალოს. ღებრება იწვევა 0.5 მკგ/კგწით-ით და საჭიროების მიხედვით, დასამეგბია მისი გაზრდა 10 მკგ/კგწით-მდე. 1 საათზე მეტი ხანგრძლივობის შემთხვევაში ინფუზიის უკრო მაღალი სინქარე ზრდის გოქსიკურობის რისკს. მისი მაღალი ეფექტურობისა და მოქმედების სწრაფი დახაწვისის გამო, პრეპარატის ორგანიზმში შეყვანა საინფუზიო ტუმბოთი სორციელდება. არტერიული წნევის მუდმივი მონიტორინგით, რეგისტრაციის ინტერარტერიული აღრისხვის მეთოდით.

**გოქსიკურობა**

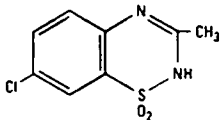
არტერიული წნევის ძლიერი დაქვეითების გარდა, ყველაზე სერიოზული გოქსიკურობა ციანიდის დაგროვებასთანააგ არის დაკავშირებული: ციანიდის დაგროვების შედეგად ვითარდება ვითარდება შეგაბოლური აციდოზი. არითმია, მძიმე ჰიპოტენზია და სიკედილი. რამოლენიმე შემთხვევაში დაფიქსირებულია ნიტროპრუსიდის დაბალი ღებრე განპირობებული გოქსიკურობა, რაც ციანიდის შეგაბოლიმების ღეფექტზე მიუთითებს. ვოგირდის ღონორი, ნაბრიუმის თიოსულფატი ხელს უწყობს ციანიდის შეგაბოლიმში, ჰიდროქსიკობალამინი კი უკავშირდება ციანიდს და წარმოქმნის არაგოქსიკურ ციანოკობალამინს, ამგომ ორეუ პრეპარატი რეკომენდებულია ციანიდით მოწამელის პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის. ხანგრძლივი გამოყენებისას (ხეუელებრივ, რამოლენიმე ღლეში) შესაძლებელია ორგანიზმში თიოციანატის დაგროვება, განსაკუთრებით თირკმელების უკმარისობისშემთხვევაში, რადგან ირღვევა თიოციანატის ექსკრეციის სორმალური სინქარე. თიოციანატის გოქსიკურობა ელისდება სისხტკით, ღებორინტაციით, ფსიქოზით, კუნთების სპაზმითა და კრუნხებით. დაავნობი დასტურდება შრატში თიოციანატის



10 მგ/ლ-ზე უფრო მაღალი კონცენტრაციით აღმოჩენის შემთხვევაში. იშვიათად, ადგილი აქვს დაყოვნებულ ჰიპოთირეოზს, რის მიზეზადაც ფარისებრი ჯირკვლის მიერ იოდის მოხმარებაზე თიოციანატის მაინჰიბირებელი მოქმედება გვექმნება. ნიგროპრუსიდის ინფუზიის დროს შეიძლება გლობინემიის შემთხვევებიც არის აღწერილი.

**ლიაზოქსიდი**

ლიაზოქსიდი ეფექტური და შედარებით ხანგრძლივი პარენტული არტერიული ეაზოლიდაგატორია, რომელიც იშვიათად, ჰიპერტონული გადაუღებელი მდგომარეობების სამკურნალოდ გამოიყენება. ლიაზოქსიდის ინექცია სისხლძარღვთა საერთო პერიფერული რემისტენციისა და საშუალო არტერიული წნევის სწრაფ დაქვეითებას განაპირობებს, რაც მნიშვნელოვან ტაქიკარდიასა და გულის წუთმოცულობის გაზრდასთან არის დაკავშირებული. მისი გლუვი კუნთების მომადუნებელი მოქმედების მექანიზმი კალიუმის არხების გახსნასა და მოსვენების შემზრანული პოტენციალის სტაბილიზაციაში მდგომარეობს.



ლიაზოქსიდი

**ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება**

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 ემბუი 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.

ფარმაკოკინეტიკულ ბაზარზე ლიაზოქსიდის პირველი 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 გამოყენებულ იქნას ინტრავენური ინფუზიის სახით, სიჩქარით 15-30 მგ/წთ. თირკმელების ქრონიკული უკმარისობა დროს, ცილებთან შეკავშირების პროცესის დაქვეითების გამო, პრეპარატის დაბალ დოზაზეც მნიშვნელოვანი ჰიპოტენზია ვითარდება, ამიტომ ამ კატეგორიის პაციენტების სამკურნალოდ დაბალი დოზების გამოყენებაა რეკომენდებული. ჰიპოტენზიული ეფექტი მაღალად აგრესიული ამ პაციენტებში, რომლებიც რეფლექსური ტაქიკარდიისა და მასთან დაკავშირებული გულის წუთმოცულობის 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 სიმპათიკურმა რეაქციამ შესაძლოა გამოიწვიოს სტენოკარდია, ელექტროკარდიოგრაფიულად იშემიის არხეობის დადასტურებით, აგრეთვე გულის უკმარისობაც. იშემიური დაავადების დროს ლიაზოქსიდის გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

ლიაზოქსიდი აისპიბირებს ინსულინის განთავისუფლებას პანკრეასიდან (საყარაულოდ, ბეტა-უჯრედების შემზრანების კალიუმის არხების გახსნით), ამიტომ ინსულინომით განპირობებული 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 პერიფერული დილატატორი ფენოლდოპამი ჰიპერტენზიული გადაუღებელი მდგომარეობებისა და პოსტოპერაციული ჰიპერტენზიის სამართაოდ გამოიყენება. იგი დოპამინური D<sub>1</sub> რეცეპტორების აგონისტია და პერიფერული არტერიების დილატაციასა და ნაგრიუმის განაპირობებს. კომერციული პროდუქტი რაცემული 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 მკ/კგ/წთ). მისი შემდგომი ზრდით ყოველ 15-20 წუთში ერთხელ, სასურველი ეფექტის მიღწევამდე. მაქსიმალური დოზაა 1.6 მკ/კგ/წთ.

სხვა ეაზოლიდაგატორების მსგავსად, ფენოლდოპამის გოქსიკურობაც ძირითადად ელინდება ტაქიკარდიით, თავის ტკივილითა და სიმხურვალის შეგრძნებით. ფენოლდოპამი ზრდის თვალშიდა წნევას, ამიტომ უკუნაჩვენებია მისი გამოყენება გლაუკომის დროს.

**კალციუმის არხების ბლოკატორები**

ანგიანგინალურ (იხ. თავი 12) და ანგიარითიმულ (იხ. თავი 14) ეფექტებთან ერთად, კალციუმის არხების ბლოკატორები აქტიურობენ სისხლძარღვთა პერიფერულ რემისტენციას და არტერიულ წნევას.

ჰიპოტენზიული ეფექტის (ნაწილობრივ, ანგიანგინალურ-საც) მოქმედების მექანიზმი არტერიების გლუვი კუნთოვან უჯრედებში კალციუმის შესვლის ინჰიბირებაში მდგომარეობს.

ვერაპამილი, დილტიაზემი და დიჰიდროპირიდინების ოჯახი (ამლოდიპინი, ფელოდიპინი, ისრადიპინი, ნიკარდიპინი, ნიფედიპინი და ნიზოლდიპინი) თანაბრად

ეფექტურად იწვევენ არგერიული წნევის დაქვეითებას. ამში ამჟამად, მათი მრავალი სამკურნალო ფორმაა დამტკიცებული. კალციუმის არხების ბლოკატორებს შორის არსებული პემოდინამიკური თავისებურებანი გაელენას ახდენს მკურნალობისათვის კონკრეტული პრეპარატის შერჩევაზე. ნიფედინი და სხვა დიჰიდროპირიდინები უფრო სელექტიური ვაზოდilatატორები არიან და, ვერაპამილიდან და დილგიაზემთან შედარებით, ნაკლებად იწვევენ გულის უჩქარებელ დაირეგულებას. უმრავლეს შემთხვევაში, მსუბუქი გაქიკარდით გამოვლენილი დიჰიდროპირიდინებით განპირობებული სიმპატიკური ინერვიაციის რეფლექსური გააქტივება იწვევს გულის წუთმოცულობის შენარჩუნებას ან გაზრდას. ვერაპამილი ძლიერ ირეგულავს გულის უჩქარებელ და შესაძლოა გააიძულოს გულის უჩქარებელ სისხრივ და სეპარირის გულის წუთმოცულობა. დილგიაზემის მოქმედება შეაღებურია. ამ პრეპარატების ფარმაკოლოგია და გოქსიკურობა დეტალურად მე-12 თავშია განხილული. კალციუმის არხების ბლოკატორების პიპერტენზიის სამკურნალო ღირებულება სტენოკარდიის დროს რეკომენდებული ღირებულების მსგავსია. ზოგიერთი ეპიდემიოლოგიური კვლევის მიხედვით, პიპერტენზიის სამკურნალო ხანმოკლე მოქმედების ნიფედინის გამოყენებისას იბრუნება მოკარდუების ინფარქტისა და ლეგალობის რისკი. ამიტომ, პიპერტენზიის სამკურნალო ხანმოკლე მოქმედების დიჰიდროპირიდინების გამოყენება რეკომენდებული არ არის. დაყოფილი გამოყოფის ან ხანგრძლივი ნახევარდაღმის პერიოდის მქონე კალციუმის ბლოკატორები არგერიული წნევის უფრო „ხავერდოვანი“ კონტროლს უზრუნველყოფენ. ამიტომ ქრონიკული პიპერტენზიის სამკურნალო გამოყენებისას, არსებობს ნიკარდინის ინტრავენური ფორმა, რომელიც წამლის ორალურად მიღების შეუძლებლობის შემთხვევაში ინიშნება. თუმცა, იმავე მთხით შეიძლება პარენტერული ვერაპამილისა და დილგიაზემის გამოყენებაც. ჩვეულებრივ, ნიკარდინის ინფუზიის სიჩქარეა 2-15 მკ/სთ. ხანმოკლე მოქმედების ორალური ნიფედინი ძლიერი პიპერტენზიის ვადაუღებელი მდგომარეობის სამართავად გამოიყენება.

## ანგიოტენზინის ინჰიბიტორები

რენინი, ანგიოტენზინი და ალდოსტერონი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, განსაკუთრებით ესენციური პიპერტენზიის მქონე ზოგიერთი ინდივიდში. ესენციური პიპერტენზიის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 20%-ს პლაზმური რენინის შეუსაბამოდ დაბალი აქტივობა აღენიშნებათ, დაახლოებით 20%-ს კი შეუსაბამოდ მაღალი. რენინის მაღალი აქტივობისას არგერიული პიპერტენზია ადვილად ექვემდებარება კორექციას ბეგა აღრენორეცეპტორების ბლოკატორებითა (რომლებიც აქტივებენ პლაზმური რენინის აქტივობას) და ანგიოტენზინის ინჰიბიტორებით, რაც აღასტურებს რენინისა და ანგიოტენზინის სიჭარბის როლს ამ პათოლოგიაში.

### მოქმედების მექანიზმი და ადვილი

თირკმელების არგერიული წნევის დაქვეითება, სიმპატიკური სერეული სისტემის აგზნება და თირკმელების დისტალურ მილაკებში ნატრიუმის მისვლების შემცირება ან ნატრიუმის კონტენტრაციის გაზრდა ასტიმულირებს თირკმელების ქერქოვანი შრიდან რენინის გამოსეციის უფლებას (იხ. თავი 17). რენინი მოქმედებს ანგიოტენზინოგენზე, რის შედეგადაც არააქტიური დეკაპეპტიდი, პრეკურსორი ანგიოტენზინი I წარმოიქმნება. შემდგომში, ანგიოტენზინი I, ენდოთელური აგუს (ანგიოტენზინგარდაამქმნელი ფერმენტის) მეშვეობით არ-

გერიების ვაზოკონტრიქტორულ ოქტაპეპტიდად – ანგიოტენზინი II-ად ვარდაამქმნება (იხ. სურათი 11-5), რომელიც, თავის მხრივ, თირკმელზედა ჯირკვალში ანგიოტენზინი III-ს წარმოშობს. ანგიოტენზინი II იწვევს სისხლძარღვების შევიწროებას და ნატრიუმის შეკავებას ორგანიზმში. ორივე კი, ანგიოტენზინი II და III, ასტიმულირებენ ალდოსტერონის გამოთავისუფლებას. ანგიოტენზინი ხელს უწყობს სისხლძარღვთა მაღალი რეზისტენტობის შენარჩუნებას ისეთი პიპეტენზული მდგომარეობების დროს, რომლებიც დაკავშირებულია პლაზმაში რენინის აქტივობის მომაკვამთან, მაგ., თირკმელების არგერიების უნი- ან ბილაგერალური სტენოზი, თირკმელების ზოგიერთი დაავადება და ავიოსებთან პიპერტენზია. აგრეთვე ნატრიუმის მოხმარების შეზღუდვით, შარდმდენებით ან ვაზოდilatატორებით ნამკურნალები ესენციური პიპერტენზია, თუმცა, რენინის დაბალი აქტივობით მიმდინარე პიპერტენზული მდგომარეობების დროსაც კი ეს შედეგები (შარდმდენებით და ვაზოდilatატორებით) აქტივობებენ არგერიულ წნევას (იხ. ქვემოთ).

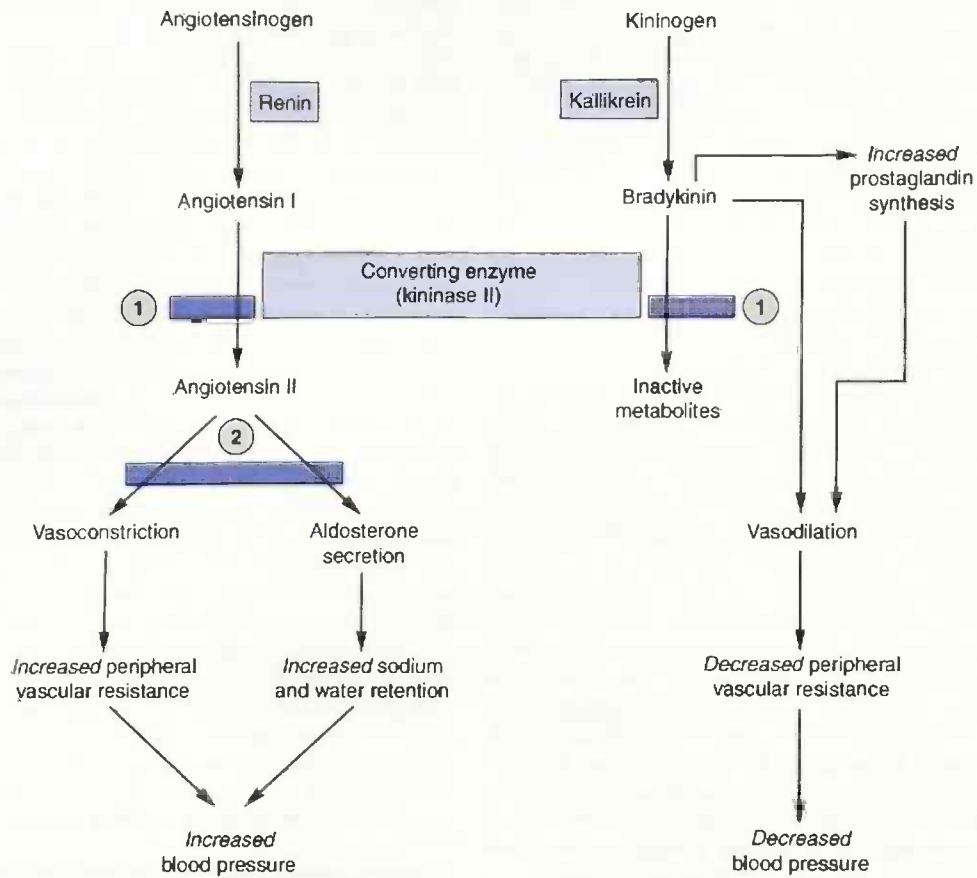
ზოგიერთ სხვა ქსოვილში (მაგ., გულში) არსებობს ანგიოტენზინის წარმოქმნის პარალელური სისტემა, რომელიც გროვულ ცვლილებებზე პასუხისმგებელი, მაგ., გულის პიპერტროფია, აგუს ინჰიბიტორები ირგუნავენ ქსოვილოვანი ანგიოტენზინი II-ის სინთეზის მონაწილე გარდაამქმნელი ფერმენტსაც.

მედიაკამენტთა ორი ჯგუფი სპეციფიკურად მოქმედებს რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე: აგუს ინჰიბიტორები და ანგიოტენზინური რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტები (ლოზარტანისა და სხვა არაპეპტიდური ანტაგონისტები, აგრეთვე პეპტიდი სარალაზინი, რომელიც კლასიკურად აღარ გამოიყენება). ორალურად აქტიური რენინის ანტაგონისტი (ალისკირენი, იხ. თავი 17) ამჟამად კვლევის ფაზაშია.

## ანგიოტენზინის ბარლაქმენული ფერმენტის (აგუს) ინჰიბიტორები

კაპტოპრილი (იხ. სურათი 17-2) და ამ ჯგუფის სხვა წარმომადგენლები აინჰიბიტორებენ ანგიოტენზინის გარდაამქმნელ ფერმენტს, პეპტიდილ დიპეპტიდაზას. ანგიოტენზინის გარდაამქმნელი ფერმენტი მონაწილეობს ანგიოტენზინი I-ის პიპერტენზიის, რის შედეგადაც ანგიოტენზინი II წარმოიქმნება. იგივე ფერმენტი (პლაზმის კინინაზას სახელწოდებით) მეშვეობით ხდება ძლიერი ვაზოდilatატორის, ბრადიკინინის, მეტაბოლიზმზე. ბრადიკინინი ნაწილობრივ მათსე მოქმედებს სისხლძარღვებზე, ასტიმულირებს რა აზოტის მონოქსიდისა და პროსტაგლიკინის გამოსეციის უფლებას. კაპტოპრილის პიპერტენზიის მოქმედება დაკავშირებულია, როგორც რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ინჰიბიტორებასთან, ასევე კალიკრინ-კინინის სისტემის სტიმულირებასთან (იხ. სურათი 11-5). ეს უკანასკნელი მექანიზმში დადგენილ იქნა ბრადიკინინური რეცეპტორების ბლოკატორის, იცატიბანგის (იხ. თავი 17) უარყოფითი ზეგავლენით კაპტოპრილის პიპერტენზიის ეფექტზე.

ენალაპრილი (იხ. სურათი 17-3) ორალურად აქტიური პროწამალია, რომელიც პიპერტენზიის დაქვეითებას აქტიურად მეტაბოლიზმის, ენალაპრილის წარმოქმნით. ენალაპრილი კაპტოპრილის მსგავსი ანგიოტენზინგარდაამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორია. თავად ენალაპრილი, პრეპარატის სახით, ხელმისაწვდომია მხოლოდ ინტრავენური გამოყენებისთვის და ძირითადად პიპერტენზული ვადაუღებელი მდგომარეობების სამკურნალოდ გამოიყენება. ლიმინოპრილი ენალაპრილის ლიმინური ნაწარმაა. ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ხანგრძლივი მოქმედების წარმომადგენლებია ბენზემპრილი, ფოზინოპრილი, მოქესპრილი, პერინდოპრილი, ქუნაპრილი, რამპრილი და გრანდოლოპრილი. ყველა მათგანი პროწამალია და ენალაპრილის მსგავსად აქტიურ



სურათი 11-5.

აგუ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინის II რეცეპტორების ბლოკატორების მოქმედების ადგილები. 1 ანგიოტენზინის გარდაამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების ლოკალიზაცია. 2 რეცეპტორების ბლოკადის ლოკალიზაცია.

მეგაბოლიგად ჰიდროლიზის კბით გარდაამქმნება (ძირითადად ლეიძლში).

ანგიოტენზინი II-ის ინჰიბიტორები არტერიულ წნეებას ძირითადად, სისხლძარღვთა პერიფერული რეზისტენციის დაქვეითების გზით ამცირებენ. მათი ზეგავლენით გულის წუთ-მოცულობა და გულისცემის სისწორე მნიშვნელოვნად არ იცვლება. სხვა პირდაპირი ვაზოდილატატორებისაგან 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 გაჭიკარდას შესაძლოა განპირობებული იყოს ან ბარორეცეპტორთა კლებადი ხელახალი რეგულირებით ან პარასიმპათიკური აქტივობის გაზრდით.

ანგიოტენზინგარდაამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ყველაზე მეტად ეფექტურნი არიან პლაზმური რენინის მაღალი აქტივობით მიმდინარე ჰიპერტენზული მდგომარეობების დროს, თუმცა პლაზმური რენინის აქტივობასა და მათ ანგიოტენზინულ ეფექტს შორის ბუხტი კორელაცია არ არსებობს, ამიტომ მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად რენინის განსაზღვრა საჭირო არ არის.

ანგიოტენზინგარდაამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ამცირებენ პროტეინურიას და ასტაბილიზებენ თირკმელების

ფუნქციას (სისხლის წნევის დაქვეითების გარეშე კი), ამიტომ აგუ ინჰიბიტორები თირკმელების ქრონიკული დაავადებით მიმდინარე არტერიული ჰიპერტენზიის დროს გამოიყენება. საეარაულოდ, მათი ეს სასარგებლო ეფექტი განპირობებულია თირკმელშიდა ჰემოდინამიკის გაუმჯობესებით – გლომერულური ეფერენტული არტერიოლების რეზისტენციის შემცირებითა და ინტრაგლომულური 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 დიაბეტის განვითარების სისშირეს (იხ. თავი 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 ეფთარდება. ენალაპრილატის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 11 სთ-ია. ენალაპრილის წვეული დოზაა 10-20 მგ ერთხელ ან ორჯერ დღეში. ლიზინოპრილის ნახევარდაშლის

პერიოდი 12 სთ-ია. უმრავლეს შემთხვევაში მისი ეფექტური ღირებულება 10-80 მგ დღეში ერთხელ. ფოზინოპრილისა და მოქსიპრილისა გარდა, ყველა აგუ ინჰიბიტორი ძირითადად თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება; თირკმლის უკმარისობის დროს ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების ღირებულება უნდა შემცირდეს.

### გოქსიკურობა

შარდმდენებით, სუურის მარილის მძლავრ შემზღვევით ან კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან სითხის დაკარგვით განპირობებული ჰიპოვოლემიის დროს აგუ ინჰიბიტორების პირველი ღირებულების 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 მსტუესაფი ხისინით) და ანგიოედემა. თირკმელების უკმარისობის ან ღიაბეგის დროს მაღალია ჰიპერკალემიის განვითარების რისკი. აგუ ინჰიბიტორებით განპირობებულ ხეულასა და ანგიოედემაზე ბრადიკინინი და სუბსტანცია P არიან პასუხისმგებელი.

ნაყოფის ჰიპოტენზიის, ანუ რისისა და თირკმელების უკმარისობის განვითარების მაღალი რისკის გამო (რაც ზოგჯერ დაკავშირებულია ნაყოფის მალფორმაციასთან 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 ნეიტროპენია ან პროტეინურია. განსაკუთრებით თირკმლის უკმარისობის დროს მაღალი ღირებულებით გამოყენებისას. უმნიშვნელო, გოქსიური გოქსიური ეფექტებია გემოვნების შეგრძნების დარღვევა, კანზე ალერგიული გამონაყოფი და მედიკამენტური ცხელება, რომელიც შემთხვევითაა 10%-ში ვითარდება.

კალიუმის კვებით დანამატებთან ან კალიუმის შემნახველ შარდმდენებთან მათ წამალთშორის ურთიერთქმედება ახასიათებთ, რაც ჰიპერკალემიაში მდგომარეობს. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები აქვეითებენ აგუ ინჰიბიტორების ჰიპოტენზურ ეფექტს. აბლოკირებენ რა ბრადიკინინურ ვაზოდილატაციას, რომელიც ნაწილობრივ პროსტაგლანდინებით არის განპირობებული.

### ანგიოტენზინის მიმართ მგრძობიარე რენინპროტინების ბლოკატორები

ანგიოტენზინის II-ის I-ლი გიპის (AT<sub>1</sub>) რეცეპტორების ბლოკატორების პირველი წარმომადგენლებია ლობარტანი და ვალბარტანი. უფრო მოგვიანებით შეიქმნენ კანდებარტანი, ეპროზარტანი, ირბეზარტანი და ტელმისარტანი. ისინი არ მოქმედებენ ბრადიკინინის მეტაბოლიზმზე, ამიგომ, აგუ ინჰიბიტორებთან შედარებით, ანგიოტენზინის მიმართ უფრო მაღალი სელექტიურობით გამოირჩევიან. ანგიოტენზინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების ბლოკატორები, აგუ ინჰიბიტორებთან შედარებით, უფრო სრულად აინჰიბირებენ ანგიოტენზინის მოქმედებას, რადგან ანგიოტენზინის II-ის წარმოქმნა, აგუ-ს გარდა ფერმენტებსაც შეუძლიათ. გულის უკმარისობისა და თირკმელების ქრონიკული დაავადების დროს ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორების სახარვეზლო ეფექტი აგუ ინჰიბიტორების მსგავსია. ლობარტანის ფარ-

მაკოინფიტიკური პარამეტრები მოცემულია ცხრილში 11-1. მათი გვერდითი ეფექტებიც აგუ ინჰიბიტორების მსგავსია, გერატოგენობისა და ემბრიოტოქსიკურობის ჩათვლით. ანგიოტენზინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენების დროსაც ადგილი ჰქონდა ხეულასა და ანგიოედემას, მაგრამ ვაცილებით ნაკლებ ხახშირით, ვიდრე ამას ვხვდებით აგუ ინჰიბიტორების შემთხვევაში.

### ანტივიპერტინენული 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 მძირი და ხშირი გვერდითი ეფექტების მქონე წამლების ყოველდღიური გამოყენება. ამრიგად, ექიმის ეალია ჰიპერტენზიის პერსისტიულობისა და მკურნალობის საჭიროების დაბეჯითებით დაადგენა. გარდა ამისა მან უნდა გამოიყენოს ჰიპერტენზიის მთავარი მიზეზები, რომელიც მკურნალობაც ქირურგიული გამო არის შესაძლებელი. ჰიპერტენზიის პერსისტიულობის დადგენა (განსაკუთრებით მსუბუქი არტერიული ჰიპერტენზიის დროს) არტერიული წნევის გამრძლი მასვენების სამ სხვადასხვა ვიზიტზე დაუიქსირებას ითვალისწინებს. არტერიული წნევის ამშულატორული მონიტორინგი მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის არტერიული ჰიპერტენზიის მოსალოდნელი რისკისა და მკურნალობის საჭიროების პროგნოზისათვის ყველაზე კარგი საშუალებაა. იმლოირებული სისტოლური ჰიპერტენზია და ხანდაშულ ასაკში არტერიული ჰიპერტენზია ექვემდებარება მკურნალობას.

ჰიპერტენზიის დადგენის შემდეგ, დგება საკითხი იმის შესახებ, საჭიროებს თუ არა კონკრეტული შემთხვევა მკურნალობას და რომელი მედიკამენტი (თუ მედიკამენტი) უნდა იქნას ამისათვის გამოყენებული. ამ პრობლემის გადასაწყვეტად მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული არტერიული წნევის დონე, პაციენტის ასაკი და სქესი, ორგანოთა, არტერიული წნევის გამრძლი განპირობებული, დაზიანების ხარისხი და გულ-სისხლძარღვითა მხრივ რისკ ფაქტორების არსებობა. ამ სტადიაზე პაციენტს უნდა მიეწოდოს ინფორმაცია ჰიპერტენზიის ბუნებისა და მკურნალობის მნიშვნელობის შესახებ, რათა მან მკურნალობასთან დაკავშირებული გადაწყვეტილება გააზრებულად მიიღოს.

მკურნალობის დაწყების შესახებ გადაწყვეტილების მიღების შემდეგ შემუშავებულ უნდა იქნას მკურნალობის რეჟიმი. მედიკამენტის შერჩევა დამოკიდებულია არტერიული წნევის მომატების ხარისხზე, სამომხე ორგანოების დაზიანების არსებობასა თუ ხარისხზე, აგრეთვე თანამხლებ დაავადებებზე. ძალიან მაღალი არტერიული წნევა სიცოცხლისათვის საშიში ვართულებებით საჭიროებს ეფექტური პრეპარატებით სწრაფ მკურნალობას. ესენცური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტთა უმრავლესობას არტერიული წნევის მასვენებლები თვეების ან წლების განმავლობაში აღენიშნებათ, ამიგომ მათი მკურნალობის დაწყება უძაბოვსა თანდათანობით.

მნიშვნელოვანია პაციენტის ინფორმირება ჰიპერტენზიის ბუნებრივი მიმდინარეობის, ასევე მკურნალობაზე დამყოლობის მნიშვნელობისა და მედიკამენტთა პოტენციური გვერდითი მოვლენების შესახებ. მომდევნო ვიზიტები უნდა იყოს საკმარისად ხშირი პაციენტის დარწმუნებლად იმაში, რომ ექიმს

მის დაავადებას მიიწვევს სერიოზულად. თითოეული სამედიცინო-  
ლექსიკონი ვიზიტი უნდა გამოყარდეს მკურნალობის მნიშ-  
ვნელობა და მედიკამენტოზი ღებრებისა და გვერდითი მოე-  
ლენების შესახებ გაჩენილ შეკითხვებს უნდა გავცეს პასუხე-  
ბი. სხვა უაქტორები, რომლებიც ვაჟეუჯობესებენ მკურნალო-  
ბაზე დამყოლობას არის ღებრების რეკიშის გამარტივება  
და პაციენტის მიერ სისხლის წნევის მონიგორირება სახლში.

### არტერიული ჰიპერტენზიის ამბულატორიული მკურნალობა

არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის საწყის საფეხ-  
ურზე ხშირად არაფარმაკოლოგიური (არამედიკამენტურ) მკურნალობას მიმართავენ. როგორც აღრე იქნა აღნიშნული,  
მსუბუქი ჰიპერტენზიის დროს ნაგრიუმის (სუფრის მარილის  
სახით) მიღების შემდეგ ბევრ შემთხვევაში საკმარის ეფექ-  
ტურია. ამერიკული სამუალო ღლიური რაციონი ნაგრიუმის-  
ათვის დაახლოებით 200 მგ/დია. ჰიპერტენზიის მკურნალობი-  
სას, ღიეტის მიზანია ნაგრიუმის ღღაური მოხმარების 70-100  
მგ/დია შემცირება, რაც შესაძლებელია მიღწეულ იქნას საკე-  
ბის მომზადებისას, ან მომზადების შემდეგ, მარილის დამატების  
შეწყვეტით და ნაგრიუმის ღიდი რაოლენობით შემცველი საკე-  
ბის მიღების აკრძალვით. არტერიული წნევის დაქვეითებას  
ხელს უწყობს აგრეთვე ხილითა და ბოსტნეულით, აგრეთვე  
ცხიმის დაბალი შემცველობის (რომლებშიც შემცირებულია  
ნაჯერი და ცხიმების საერო რაოლენობა) ღიეტური პროდუ-  
ქტებით მდიდარ კვების რეჟიმზე გადასვლა. ისევე როგორც  
ალკოჰოლის მიღების შემდეგ (არა უმეტეს ორი ულუფისა  
ღღემი).

მსუბუქი ან სამუალო სიმძიმის ჰიპერტენზიის მქონე ჰარ-  
ბი წონის პაციენტთა 75%-ში სხეულის წონის კორექცია, ნაგრი-  
უმის შემდეგვის ვარემუც კი იწვევს არტერიული წნევის სირ-  
მაღლებას. ზოგიერთი, მაგრამ არა ყველა, კვლევის მხედვით,  
რეგულარული ფიზიკური ღაგვირთვა ხელს უწყობს არტერი-  
ული წნევის შემცირებას ჰიპერტენზულ პაციენტებში.

მსუბუქი ჰიპერტენზიის ფარმაკოლოგიური მართვა ითვა-  
ლისწინებს არტერიული წნევის ნორმალიზებას მხოლოდ ერთი  
პრეპარატის (მონოთერაპია) გამოყენებით გამოყენებით. თუმ-  
ცა, ხშირ შემთხვევაში, ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტთა უმ-  
რავლესობა საჭიროებს ორი ან მეტი ანგიოპერტენზული სა-  
მუალების ერთდროულად ღანიშენას. თიაზიდური შარდმღენე-  
ბი, ბეტა ადრენობლოკატორები, აგუ ინჰიბიტორები, ანგიოტენ-  
ზინური რეცეპტორებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორ-  
ები ამცირებენ ჰიპერტენზიით განპირობებული გართულებე-  
ბის ალბათობას და მათი გამოყენება შესაძლებელია მედიკა-  
მენტური მკურნალობის საწყის საფეხურზე. არსებობდა მო-  
საზრებები, თითქოსდა შარდმღენები, შრატის ღიდიურ პრო-  
ფილზე არასასურველი გეგაგენისა და გლეკობის მიმართ  
გოლერანგობის ღარღვევის გამო, ზრდიან კორონარული  
დაავადებას რისკს, რითაც ანეიგრალებენ არტერიული წნე-  
ვის დაქვეითებით მიღებულ სარგებელს. თუმცა, საწყისი მკურ-  
ნალობისათვის განკუთვნილი ანგიოპერტენზული სამუალებე-  
ბების სხვადასხვა ჯგუფების უკანასკნელი პერიოდის ფარ-  
თომასშტაბიანი შეღარებითი კლინიკური კვლევების მიხედ-  
ვით აღმოჩენილ იქნა, რომ გულის იმეპური დაავადებით გან-  
პირობებული სიკვდილიანობისა და არაფატალური მიოკარ-  
დიუმის ინფარქტის სისხრის შემცირებაში ქლოთალიდოლის  
(თიაზიდური შარდმღენი) სხვა სამუალებების მსგავსი ეფექ-  
ტურობით ხასიათდება. უფრო მეტიც გულის უკმარისობის  
პრევენციაში მან ამლოდიპინზე მაღალი მანქენიებული ანე-  
ნა, ხოლო ინსულტის პრევენციაში კი ღებინსორილზე.

ანგიოპერტენზული სამუალების შერჩევაზე გავლენას  
ახლენ თანმხლები დაავადების არსებობა, რაღვან შესაძლე-  
ბელია ორი დაავადების ერთი პრეპარატით მკურნალობა.  
მაგ., აგუ ინჰიბიტორები განსაკუთრებით ეფექტურია თირკ-  
მელების ქრონიკული დაავადების დროს (მაგრამ არა ვასკუ-  
ლარული). ბეტა ადრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკა-  
ტორები ეფექტურნი არიან თანმხველრი სგენოკარდიის შემს-  
ვევაში; შარდმღენები, აგუ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინური  
რეცეპტორების ბლოკატორები, ან ბეტა ადრენობლოკატორე-  
ბი - გულის უკმარისობის თანხველრისას, ალფა ადრენო-  
ბლოკატორები კი მამაკაცებში, პროსტატის კუთილოფიზიო-  
ნი ჰიპერპლაზიის დროს. პრეპარატის შერჩევაზე გავლენას  
ახლენ რასაც: აფრო-ამერიკელები, ბეტა ადრენობლოკატორ-  
ებთან და აგუ ინჰიბიტორებთან შეღარებით, უკეთ რეაგირებენ  
შარდმღენებსა და კალციუმის არხების ბლოკატორებზე; ჩინე-  
ლები მგრძნობიარენი არიან ბეტა ადრენობლოკატორების  
მიმართ, ამგომ უფრო დაბალ ღებებს საჭიროებენ.

თუ არტერიული წნევის აღქვევტურ კონტროლს მხოლოდ  
ერთი წამლის მიღება ვერ განაპირობებს, დასაშევბა მოქმედ-  
ბის განსხვავებული დოკალიზაციის მქონე წამლების კომ-  
ბინირებული გამოყენება, რაც არტერიული წნევის ეფექტურად  
დაქვეითებასა და გოქსიკურობის მინიმუმამდე შემცირებას  
(“საფეხურებრივი მკურნალობა”) ემსახურება. თუ მკურნალო-  
ბის რეჟიმში შარდმღენს არ მოიგავდა, მაშინ მეორე მედიკა-  
მენტად სწორედ ის ინიშნება. სამი მედიკამენტის გამოყენების  
აუცილებლობის შემთხვევაში, ხშირად ეფექტურია შარდმღე-  
ნის, სიმპათოპლეგური სამუალების (ან აგუ ინჰიბიტორის) ან  
პირდაპირი ვაბოლიდატატორის (მაგ., პილრადიფინის ან  
კალციუმის არხების ბლოკატორის) კომბინაცია. აშშ-ში არსე-  
ობს მედიკამენტოზი ფიქსირებული ღებების კომბინირებული  
ფორმები: ბეტა-ბლოკატორის, აგუ ინჰიბიტორის (ან ანგიო-  
ტენზინური რეცეპტორის ბლოკატორის) და თიაზიდის შემ-  
ცველი, ან კალციუმის არხების ბლოკატორისა და აგუ ინჰიბი-  
ტორის კომბინირებული პრეპარატები. ფიქსირებული ღებე-  
ბის კომბინირებული პრეპარატების უარყოფითი მხარე ის არის,  
რომ შეუძლებელია ცალკეული მედიკამენტის ღების რეგუ-  
ლირება, უპირატეობა კი იმაში მღვომარეობს, რომ პაციენტს  
ნაკლები რაოლენობის გაბღეგების მიღება უხდება, რაც პო-  
ტენციურად აუმჯობესებს პაციენტის მიერ მკურნალობის რე-  
ჟიმის ზუსტ ღაღვას.

არტერიული წნევის შეფასება ექიმთან ვიზიტისას უნდა  
მოიგავდეს არტერიული წნევის ვაზომეკას პორიშონგალურ,  
მჯღომარე და ვერტიკალურ პოზიციებში. მეძლებისღაგებრ-  
ად უნდა სერსდებოდეს წნევის ნორმალიზება პაციენტისათვის  
ხვეული პოზიციის თუ ფიზიკური აქტივობის დონის მიხედვით.  
ჰიპერტენზიის ოპტიმალური მკურნალობის უახლესი, ფართო-  
ნასმგაბიანი კვლევის მიხედვით, არტერიული წნევის ოპტი-  
მალური საბოლოო წერტილია 138/83 mmHg. ამ ღონებზე ღბლა  
არტერიული წნევის დაქვეითება აღარ აუმჯობესებს პაციენ-  
ტის მღვომარეობას. თუმცა, ღიბებეთა პაციენტებში, დაავადებით  
განპირობებული არასასურველ მოვლენათა გრძელი ჯაჭვის  
შემცირება გრძელდება არტერიული წნევის კიღე უფრო  
დაქვეითებისას. 50 წელზე მეტი ასაკის აღამიანებში სხ-  
გოლური ჰიპერტენზია (> 140 mmHg) ნორმალური დიასტოლური  
წნევის არსებობისას) გულ-სისხლმარღვითა გართულებების  
მაღალ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს, რის გამოც ასეთი შემს-  
ვევები საჭიროებენ მკურნალობას. მედიკამენტური მკურნა-  
ლობის ეფექტობის ყველაზე ხშირი მამებია პაციენტის მიერ  
მკურნალობის რეჟიმის ღარღვევა, ვარდა ამისა ნაგრიუმის  
ჰარბი მოხმარება და შარდმღენებით არააღქვევტური მკურნა-  
ლობა სითხის მოცელობის სიჭარბის დროს (რის გამოშევე  
შესაძლებელია პირდაპირ). წარუმატებელი მკურნალობის ხში-  
რი მამებია აგრეთვე ზოგიერთი ანგიოპერტენზული წამლის

მოქმედების ხელის შეშლელი, ან არგერიული წნევის უშუალოდ გამომდელი სხვა წამლების თანხვედრი გამოყენება. მაგ. გრიციკური ანტიბიოტიკები, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, აუთიოქსიდან ურეცეპტოლ გასაცემი სიმპათომიმეტიკური საშუალებები (ცადიების საწინააღმდეგო კომბინირებული პრეპარატების ერთ-ერთი კომპონენტი). ცნს-ის სტიმულანტების არასამედიცინო გამოყენება (კოფეინის, ამფეტამინისა ან კოკაინის) და ორალური კონტრაცეპტივების გადაჭარბებული ღირებულება.

## გადაუღებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობების მართვა

მიუხედავად იმისა, რომ ქრონიკული ჰიპერტენზიის ვაერცელების სისშირე 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 ანტიჰიპერტენზული საშუალებების შიდა უეცრად შეწყვეტის შემთხვევაში.

## კლინიკური გამოვლინება და პათოფიზიოლოგია

ჰიპერტენზულ გადაუღებელ მდგომარეობებს ეკუთვნის სისხლძარღვთა დაზიანებათა (ე.წ. აუთისებიანი ჰიპერტენზია) და ჰემოდინამიკურ დარღვევებთან (როგორცაა გულის უკმარისობა, ინსულტი ან განმარტებული ანეკრიზი) ასოცირებული ჰიპერტენზია. აუთისებიანი ჰიპერტენზიას ხაუქიკულად უღვევს პათოლოგიური პროცესი – პროგრესირებადი არგერიოპათია, არგერიოლების ანთებითა და ნეკროზით. თირკმელების სისხლძარღვების დაზიანების გამო აღვილი 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 სურათისათვის დამახასიათებელია თავის ძლიერი გვიფლი, ვონებ-

ის დაბინდვა და შიშის შეგრძნებას. ხშირია მხედველობის დაბინდვა, გულისრეკა და ღებინება და ფოკალური ნეკროლოგიური დეფიციტი. მკურნალობის გარეშე სისხლში 12-48 საათის განმავლობაში პროგრესირებს, რის შედეგადაც ვითარდება კრუნჩხვა, ხგუპორი, კომა და სიკვდილიც კი.

## გადაუღებელი ჰიპერტონული მდგომარეობების მკურნალობა

გადაუღებელი ჰიპერტენზიული მდგომარეობების ზოგადი მართვა საჭიროებს პაციენტის მონიტორინგს ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, არგერიული სისხლის წნევის ძელ-სივი აღრიცხვითა და კონტროლით. მკურნალობის მიუღლი კურსის მანძილზე ყურადღებით უნდა მოხლეს სითხის მიღებისა და გამოყოფის მონიტორინგში. აუცილებელია სხეულის წონის, როგორც ორგანიზმის სითხის საერთო მოცულობის მანევენების, ყოველდღიური კონტროლი. არგერიული წნევის სწრაფად (რამოლენიშე საათში) დაქვეითების მიზნით პარენტერული ანტიჰიპერტენზული საშუალებების ინთინება. არგერიული წნევის სასურველ ღონემღე დაქვეითებისათინავე მკურნალობა ორალური საშუალებებით გრძელდება, რაც არგერიული წნევის ხანგრძლივი, „ხაეერდოვინი“ მართვის საშუალებას იძლევა. ქრონიკული ჰიპერტენზია დაკავშირებულია თავის გენის სისხლის შიმიქციის ავტორეგულაციულ ცვლილებებთან, ამიტომ პირველი რამოლენიშე საათის, ზოგჯერ კი დღის, განმავლობაში მკურნალობის მიზანს არგერიული წნევის სრული ნორმალისშე არ წარმოადგენს. არგერიული წნევის სწრაფმა ნორმალისშეამ შეიძლება გამოიწვიოს თავის გენის ჰიპოპერტენზია და დაზიანება. ამრიგად, ამის მავთერად, სისხლის წნევა უნდა დაქვეითდეს დაახლოებით 25%-ით, დიასტოლური წნევის შენარჩუნებით არანაკლებ 100-110 mmHg-ზე. ამის შემღეც, სისხლის წნევა შეიძლება შეპცირდეს ნორმალურ ღონემღე პერორალური მღეიკამენტების გამოყენებით რამოლენიშე კვირის განმავლობაში. ჰიპერტონული გადაუღებელი მდგომარეობებისას ყველაზე ხშირად გამოყენებული მღეიკამენტებია ნიტროგლიცერინი, ლაბეტალოლი, კალციუმის არხის ბლოკატორები, დიაზოქსიდი და ჰიდრალაზინი. ესმოლოლი გამოიყენება ინტრაოპერაციული და პოსტოპერაციული ჰიპერტენზიისას. შარდმღენები, როგორცაა ფუროსემიდი, შეიყვანება მოცულობითი გადატვირთვის თავიდან ასაცილებლად, რაც ჰეველებრძე თან ახლავს ძლიერი ეაზოლიაგატორების შეყვანას.



ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ბება აღრინორამის 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  
 ბეგაქსოლოლი (კეროლი)  
 ორალური: 10, 20 მგ ტაბლეტები  
 ბისოპროლოლი (ზებეგა)  
 ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები  
 კარგეოლოლი (კარგოლი)  
 ორალური: 2.5, 5 მგ ტაბლეტები  
 კარვედილოლი (კორევა)  
 ორალური: 3.125, 6.25, 12.5, 25 მგ ტაბლეტები  
 ესმოლოლი (ბრევიბლოკი)  
 პარენტერული: 10, 250 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 ლაბეტალოლი (გენერიკი, ნორმოდინი, გრანდატი)  
 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 (ლევაგოლი)  
 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; ინგენსოლი, 80 მგ/მლ  
 ხსნარი  
 ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (გენერი-  
 კი, ინდერალი LA): 60, 80, 120, 160 მგ კაფსულები  
 პარენტერული: 1 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 გიმოლოლი (გენერიკი, ბლოკადრენი)  
 ორალური: 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები

სენტირალური მოქმედების სიმპათოკლავიური  
 მედიკამენტები

კლონიდინი (გენერიკი, კატაპრესი)  
 ორალური: 0.1, 0.2, 0.3 მგ ტაბლეტები  
 ტრანსდერმული (კატაპრესი-TTS): აპლიკაცია,  
 რომელიც გამოყოფს 0.1, 0.2, 0.3 მგ/24სთ  
 გუანაბენზი (გენერიკი, ვიგენსინი)  
 ორალური: 4, 8 მგ ტაბლეტები  
 გუანფაცინი (გენექსი)  
 ორალური: 1, 2 მგ ტაბლეტები  
 მეთილდოპა (გენერიკი)  
 ორალური: 250, 500 მგ ტაბლეტები  
 პარენტერული (მეთილდოპაგი HCl): 50 მგ/მლ  
 საინექციო ხსნარი

ჟოსტანბლიონური სიმპათოკლავიური ნერვული  
 ტარმინალუბის 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 აღრინორამის  
 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 ვაზოდილატა-  
 ტორები

დიაზოქსიდი (ჰიპერსტატი IV)  
 პარენტერული: 15 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 ორალური (პროგლიკემი): 50 მგ კაფსულა; 50  
 მგ/მლ პერორალური სუსპენზია (ინსულინომისთვის)  
 ფენოლდოპამი (კორლოპამი)  
 პარენტერული: 10 მგ/მლ საინფუზიო ხსნარი  
 პიდრაღამინი (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/ულაკონი

კალსიუმის არხის ბლოკატორები

ამლოდიპინი (ამფამი, ნორვასკი)  
 ორალური: 2.5, 5, 10 მგ ტაბლეტები  
 დილთიაზემი (გენერიკი, კარდიზემი)  
 ორალური: 30, 60, 90, 120 მგ ტაბლეტები (აუღნიშნავე  
 ჰიპერტენზიის დროს)  
 ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (კარდ-  
 იმეში CD, კარდიზემი SR, დილაკორიXL): 60, 90, 120,  
 180, 240, 300, 360, 420 მგ კაფსულები  
 პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

<p>ფელოდიპინი (პლენდელი) ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის: 2.5, 5, 10 მგ ტაბლეტები</p> <p>ისრადიპინი (დინაციტი) ორალური: 2.5, 5 მგ კაფსულები; 5, 10 მგ კონტროლირებული გამოყოფის ტაბლეტები</p> <p>ნიკარდიპინი (გენერიკი, კარდენი) ორალური: 20, 30 მგ კაფსულები</p> <p>ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (კარდენი SR): 30, 45, 60 მგ კაფსულები</p> <p>პარენტერული (კარდენი I.V.): 2.5 მგ/მლ ხაინექციო ხსნარი</p> <p>ნიზოლდიპინი (სელარია) ორალური დაყოვნებული გამოყოფის: 10, 20, 30, 40 მგ ტაბლეტები</p> <p>ნიფედინი (გენერიკი, ადალატი, პროკარდია) ორალური: 10, 20 მგ კაფსულები (აულნიშნაჟი პიპერგენზის დროს)</p> <p>ორალური გახანგრძლივებული გამოყოფის (ადალატი CC, პროკარდია-XL): 30, 60, 90 მგ ტაბლეტები</p> <p>ვერაპამილი (გენერიკი, კალანი, იზოპტინი) ორალური: 40, 80, 120 მგ ტაბლეტები</p> <p>ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (გენერიკი, კალანი SR, ვერელანი): 120, 180, 240 მგ ტაბლეტები; 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 მგ კაფსულები</p> <p>პარენტერული: 2.5 მგ/მლ ხაინექციო ხსნარი</p> <p><b>ანგიოტენზინის ბარაპქინელი შერევის ინჰიბიტორები</b></p> <p>ბენაზეპრილი (გენერიკი, ლოგენზინი) ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები</p> <p>კაპტოპრილი (გენერიკი, კამოგენი) ორალური: 12.5, 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები</p>	<p>ენალაპრილი (გენერიკი, ჯამოგეკი) ორალური: 2.5, 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები</p> <p>პარენტერული (ენალაპრილატი): 1.25 მგ/მლ ხაინექციო ხსნარი</p> <p>ფომინოპრილი (გენერიკი, მონოპრილი) ორალური: 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები</p> <p>ლიზინოპრილი (გენერიკი, პრინივილი, მესტრილი) ორალური: 2.5, 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები</p> <p>მოექსიპრილი (გენერიკი, უნიფასი) ორალური: 7.5, 15 მგ ტაბლეტები</p> <p>პერინდოპრილი (აქეონი) ორალური: 2, 4, 8 მგ ტაბლეტები</p> <p>ქენაპრილი (აკუპრილი) ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები</p> <p>რაშიპრილი (ალგატი) ორალური: 12.5, 25, 5, 10 მგ კაფსულები</p> <p>გრანდოლოპრილი (მაიკიკა) ორალური: 1, 2, 4 მგ ტაბლეტები</p> <p><b>ანგიოტენზინის რემპროტრის ბლოკატორები</b></p> <p>კანდეზარტანი (ატაკანდი) ორალური: 4, 8, 16, 32 მგ ტაბლეტები</p> <p>ეპროზარტანი (ტევეკენი) ორალური: 400, 600, 800 მგ ტაბლეტები</p> <p>ირბეზარტანი (აეპროლი) ორალური: 75, 150, 300 მგ ტაბლეტები</p> <p>ლოზარტანი (კოზარაი) ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები</p> <p>ოლმეზარტანი (ბენიკარი) ორალური: 5, 20, 40 მგ ტაბლეტები</p> <p>ტელმისარტანი (მიკარდისი) ორალური: 20, 40, 80 მგ ტაბლეტები</p> <p>ვალზარტანი (დიოვანი) ორალური: 40, 80, 160, 320 მგ ტაბლეტები</p>
--	---

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]

# ვაზოდირატაბორები და სტანოკარდიის მკურნალობა

სტენოკარდია არის მღვობარეობა, რომელიც ქსოვილოვანი იშემიით მიმდინარე დაავადებებს შორის ყველაზე ხშირად გვხვდება და რომლის დროსაც მიზანშეწონილია ვაზოდირატორების გამოყენება. გულმკერდის არეში ძლიერი ტკივილის გამო ამ მღვობარეობას გულს ანგინასაც უწოდებენ. ტკივილის მიზეზად მიოკარდიუმის იშემიის შედეგად დაგროვილი მეტაბოლიტების შემოქმედება გვევლინება. სტენოკარდიის შეტევების მოხსნის ძირითად სამკურნალო საშუალებას ორგანიული ნივთიერებები, მაგ., ნიტროგლიცერინი წარმოადგენს. სტენოკარდიის მკურნალობისათვის ასევე მნიშვნელოვანია ვაზოდირატორთა კიდევ ერთი ჯგუფი – კალციუმის არხების მახლოკრებელი საშუალებები, განსაკუთრებით კი სტენოკარდიული შეტევების პროფილაქტიკისათვის. ამავე მიზნით გამოიყენება ბეტა-ადრენობლოკატორები, რომლებიც ვაზოდირატორთა რიგს *არ მკუთრებენ*. კვლევის პროცესშია მედიკამენტოზა ახალი ჯგუფები, როგორცაა ცხიმოვანი მკერდის დაჩვენების ინჰიბიტორები და გულსცემის სისხლის სულციკური ინჰიბიტორები.

განვითარებული ქვეყნებისათვის გულს იშემიური დაავადება ჯანმრთელობის ყველაზე ხშირი და სერიოზული პრობლემაა. სტენოკარდიის ყველაზე ხშირი მიზეზია მსხვილი კორონარული სისხლძარღვების ათეროსკლეროზული ობსტრუქცია (ათეროსკლეროზული სტენოკარდია, კლასიკური სტენოკარდია). თუმცა, კორონარული სისხლძარღვების გარდასრულებული სპაზმიც იწვევს მიოკარდიუმის მნიშვნელოვან იშემიას და ტკივილს, რაც ჩვეულებრივ ამ სისხლძარღვებში ათეროსკლეროზის არსებობისთან არის დაკავშირებული (ვაზოსპაზმური, ანუ ვარიანტული სტენოკარდია).

სტენოკარდიის უშუალო მიზეზად მიოკარდიუმის ქანგბაღზე მოთხოვნილებასა და კორონარული სისხლძარღვებით ქანგბადის მიწოდებას შორის შეუსაბამობა გვევლინება. კლასიკური სტენოკარდიის შემთხვევაში, დიბოლანსი შარსს ვლსინება, რომლის იზრდება მიოკარდიუმის მოთხოვნილება ქანგბაღზე (მაგ., ვარჯიშის დროს), რასაც კორონარული სისხლძარღვების ქანგბადის მოთხოვნილების პროპორციულად ვერ აკმაყოფილებს. დიბოლანსის შედეგად განვითარებული იშემია ჩვეულებრივ იწვევს ტკივილს. ამის გამო კლასიკური სტენოკარდიას „დამბების სტენოკარდიისა“ უწოდებენ (ზოგიერთი აღმნიშვნის იშემიის ყოველივე არ ახლავს ტკივილი, ამიტომ ამ მღვობარეობას უწოდებენ „ჩუმი“ ანუ „ამბულატორული“ იშემიი.) ვარიანტული სტენოკარდიის დროს კორონარული, შექცეული ვაზოსპაზმის გამო, ადვილი აქვს ქანგბადის მიწოდების დაქვეითებას. ვარიანტულ სტენოკარდიას უწოდებენ აგრეთვე პრინცმეტალის სტენოკარდიას.

თეორიულად, ქანგბაღზე მიოკარდიუმის მოთხოვნილებასა და მიწოდებას შორის ბალანსის დარღვევის გამოსწორება ქანგბაღზე მოთხოვნილების დაქვეითებით ან ქანგბადის მიწოდების გაზრდით (კორონარული სისხლძარღვების ვაზოდირატორები) არის შესაძლებელი. დამბების სტენოკარდიის დროს ქანგბაღზე მოთხოვნილების შემცირება შეიძლება გულს მუშაობის შემცირებით ან, უკანასკნელი კვლევების მიხედვით, მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმის იმ სუბსტრატების კენ ვადანობით, რომლებიც აგუ-ის თითოეულ წარმოქმნილ ერთეულზე გაცილებით ნაკლებ ქანგ-

ბადს საჭიროებენ. მეორე მხრივ, ვარიანტული სტენოკარდიის დროს, კორონარული სისხლძარღვების სპაზმის მოხსნა შეიძლება ნიტრატებით ან კალციუმის არხის ბლოკატორებით. სისხლში ლიპიდების დონის დამატებით გულს საშუალებებს, განსაკუთრებით „სტატინებს“, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ათეროსკლეროზის ვრცელვადიანი მკურნალობისათვის (იხ. თავი 35).

არასტაბილური სტენოკარდიის, მწვავე კორონარული სისხლძარღვის დროს სტენოკარდიის ეპიზოდებს ადვილი აქვს მოსვენებულ მღვობარეობაში, ამ დროს იცვლება გულმკერდის ტკივილის ხასიათი, სისშირე და ხანგრძლივობა. იცვლება აგრეთვე სტაბილური სტენოკარდიის თანმხლები ფაქტორებიც. არასტაბილური სტენოკარდიის მიზეზები უმეტესად კორონარული არტერიების ტონუსის მომატების ეპიზოდები ან ათეროსკლეროზული ფოლაქების მახლობლად განვითარებული მცირე ზომის ორომბოციტური კოლაგები. უმეტეს შემთხვევაში, კორონარული სისხლის ნაკადის შემცირების მიზეზად დაწველებული ან დაღარული ფოლაქის ადგილზე ლაბილური არიოკლემური თრომბოს წარმოქმნა გვევლინება. არასტაბილური სტენოკარდიის მიმდინარეობა და პროგნოზი სხვადასხვაგვარია, თუმცა მწვავე კორონარული სისხლძარღვის მიოკარდიუმის ინფარქტის მაღალ რისკთან და სიცოცხლისთვის მალევე სისხლისგან განდევნების რისკთან.

## სტენოკარდიის კათოვიფიკაცია

### ქანგბაღზე მიოკარდიუმის მოთხოვნილების განმსაზღვრელი ფაქტორები

ქანგბაღზე მიოკარდიუმის მოთხოვნილების განმსაზღვრელი ფაქტორები ცხრილშია 12-1 მოცემული. უწყვეტი მუშაობის გამო, გულს მოთხოვნილება ქანგბაღზე შედარებით მაღალია და სტრესის არარსებობის პირობებშიც კი, მიწოდებული ქანგბადის მოხმარება დაახლოებით 75%-ის გოლია. გულსცემის სისხლის, კუმშვალის, არტერიული წნევის ან პარაკლემთა მოცულობის გამრავლისთან ერთად იზრდება მიოკარდიუმის მიერ ქანგბადის მოხმარება. ეს ჰემოდინამიკური ცვლილებები ხშირად დაკავშირებულია ფიზიკურ დატვირთვისთან და სიმპათიკური ნერვული სისტემის გამრავლისთან. რაც კორონარული არტერიების ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში ხელს უწყობს სტენოკარდიის შეტევების განვითარებას.

ენერჯის წარმოქმნისათვის საჭირო სუბსტრატების სახით გული მოხმარებს ცხიმოვან მკერდს. თუმცა, ცხიმოვანი მკერდის დაჯანგვა, ნახშირწყლებთან შედარებით, გაცილებით მეტ ქანგბადს საჭიროებს აგუ-ის ყოველ წარმოქმნილ ერთეულზე. ამიტომ, წამლები, რომლებიც ცვლიან მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმს, ვლკომის უფრო მეტი მოხმარებისაკენ (ცხიმოვანი მკერდის დაქანგვის ინჰიბიტორები), იწვევენ ქანგბაღზე მოთხოვნილების შემცირებას, ჰემოდინამიკის ცვლილების გარეშე.

ცხრილი 12-1. მიოკარდიუმის მიერ ქანგბადის მოხმარების განმსაზღვრელი ფაქტორები.

კელის დაჭიმულობა
პარკუჭშია წნევა
პარკუჭის რადიუსი (მოცულობა)
კელის სისქე
გულისცემის სიხშირე
კუშმეალობა

**კორონარული სისხლისმიმოქცევისა და მიოკარდიუმთან ქანგბადის მიწოდების განმსაზღვრელი ფაქტორები**

ჯანმრთელ გულში ქანგბადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნაზე გავლენას თან სდევს კორონარული სისხლმიმოქცევის გაძლიერება. კორონარული სისხლმიმოქცევა პირდაპირ კავშირშია პერფუზულ წნევისთან (აორტის დიასტოლურ წნევა) და დიასტოლის ხანგრძლივობასთან. სისტოლის დროს კორონარული ნაკადი ძალიან მცირდება, ამიტომ გაქიკარდით განპირობებული დიასტოლის შექცობა მიოკარდიუმის პერფუზიის შემზღვეველ ფაქტორად გვევლინება. კორონარული სისხლმიმოქცევა უკუპროპორციულ დამოკიდებულებაშია კორონარული სისხლძარღვების კალაპოტის რეზისტენციასთან. სისხლძარღვთა რეზისტენცია ძირითადად დამოკიდებულია შინაგან ფაქტორებზე – მეგაბოლიმის პროლუქტებსა და ავტონომური აქტივობაზე, აგრეთვე სხვადასხვა ფარმაკოლოგიურ აგენტებზე. კორონარული სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დაზიანება იწვევს მათი ვაფართოების უნარის დაქვეითებას და შრდის კორონარული სისხლძარღვების რეზისტენციას.

**სისხლძარღვთა ტონუსის განმსაზღვრელი ფაქტორები**

მიოკარდიუმის კელის დაჭიმულობაზე მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენს არტერიოლებისა და ვენების ტონუსი (გლუვი კუნთების დაჭიმულობა) (ცხრილი 12-1). არტერიოლების ტონუსზე დამოკიდებული პერიფერულ 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 კელის *სისტოლურ დაჭიმულობას*. ვენური სისხლმიმოქცევის მოცულობას ვენურ ტონუსზე დამოკიდებული, რომელიც ვენურ სისტემაში დარჩენილი და გულსაკენ დაბრუნებული სისხლის მოცულობების მაკონტროლებელი ფაქტორია, ამიტომ *დიასტოლური დაჭიმულობა* ვენურ ტონუსზე დამოკიდებულია.

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 მექანიზმის მეშვეობით ახორციელებენ:

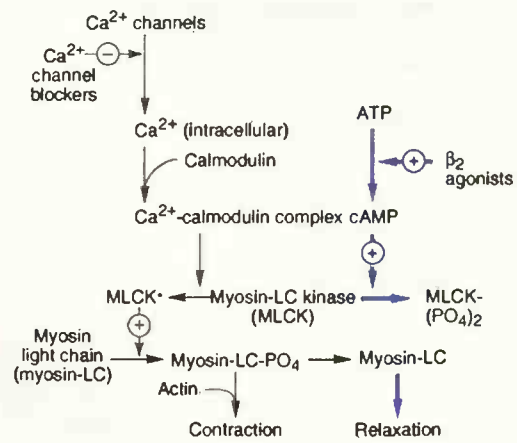
(1) **cGMP-ს** გაზრდა: როგორც ნაჩვენებია სურათზე 12-2, cGMP ხელს უწყობს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორირებას და ხელს უშლის მიოზინისა და აქტინის ურთიერთქმედებას. აზოტის ოქსიდი ხსნადი გუანილილ ციკლაზის ეფექტური აქტივატორია და იგი ძირითადად ამ მექანიზმით

მოქმედებს. აზოტის ოქსიდის მნიშვნელოვანი მოლეკულური დონორებია ნიტროპრუსიდი (იხ. თავი 11) და სტენოკარდიის სამკურნალო ორგანული ნიტრატები.

(2) **უჯრედშია Ca<sup>2+</sup>-ის შემცირება**: კალციუმის არხების ბლოკატორები იწვევენ ვაზოდილატაციას, რადგან ისინი აძვირებენ მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზას აქტივობის ძირითადი მოდულატორის, უჯრედშია Ca<sup>2+</sup>-ის რაოდენობას (ბეგა-აღრენორეცეპტორებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორებში აქტივობაზე Ca<sup>2+</sup>-ის შესვლას გულის კუნთში, რის გამოც იწვევენ გულისცემის სიხშირის, კუშმეალობისა და ქანგბადის მოხმარების შემცირებას კომპენსატორული მექანიზმების ჩართვამდე).

(3) **სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის უჯრედების მემბრანების სტაბილიზაცია** ან **დემოლარიზაციის** პრევენცია: აგზნებადი უჯრედების მემბრანების განვლადობის გაზრდა კალციუმის იონებისათვის იწვევს მემბრანული პოტენციალის სტაბილიზაციას (დაახლოებით მოსვენების პოტენციალის დონეზე), კალციუმის არხების გახსნას ხელს უწყობენ ისეთი საშუალებები, როგორცაა მისოქსილილის სულფატი (იხ. თავი 11), რომელიც შრდის K<sup>+</sup>-ის არხების (საეარაულო ATP-დამოკიდებული K<sup>+</sup>-ის არხების) განვლადობას. ამჟამად კვლევის უაზაში მყოფი სტენოკარდიის სამკურნალო მოგიერთი ახალი საშუალებაც (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 მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზას (ფერმენტის, რომელიც ხელს უწყობს აქტინისა და მიოზინის ურთიერთქმედებას) ინაქტივაციის სიქარის გაზრდას. შესაძლოა ბეგა-აგონისტების (რომლებიც სტენოკარდიის სამკურნალოდ არ გამოიყენებან) ვაზოდილატაციური ეფექტი ამ მექანიზმით იყოს განპირობებული.

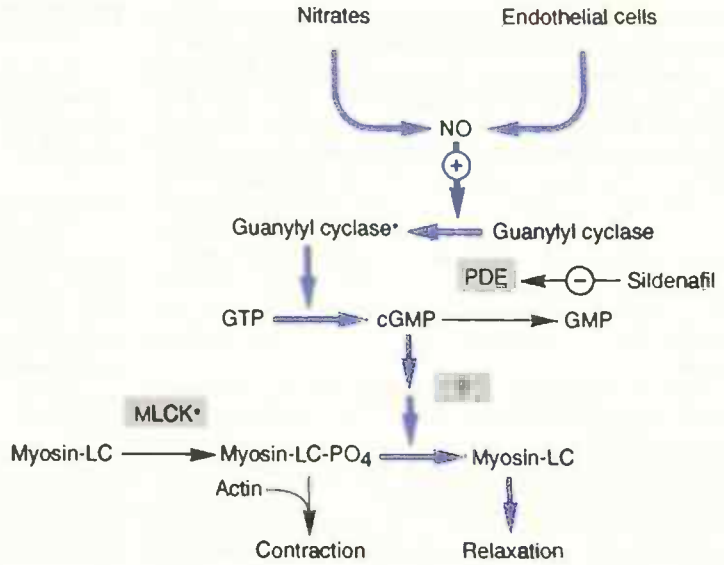


სურათი 12-1.

გლუვი კუნთების შეკუმშვის რეგულირება და კალციუმის არხების ბლოკატორების მოქმედების ლოკალიზაცია. კალციუმის გრანს-მემბრანული არხების გავლით კალციუმის შესვლა უჯრედში იწვევს შეკუმშვას (რისი ბლოკირებაც კალციუმის არხების ბლოკატორებით არის შესაძლებელი). კალციუმი უკავშირდება კალმოდულინს, წარმოქმნილი კომპლექსი იწვევს ფერმენტის, მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზას გააქტიურებას (MLCK\*), ეს უკანასკნელი კი ახდენს მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების ფოსფორირებას, რითაც ხელს უწყობს მიოზინისა და აქტინის ურთიერთქმედებას. ბეგა-აგონისტები (და სხვა ნეიროტრეპები, რომლებიც შრდას cAMP-ის დონეს) იწვევენ გლუვი კუნთების მოდუნებას MLCK-ის ინაქტივაციის დაჩქარებით (შუქი ისრები) და ხელს უწყობენ კალციუმის "გამოსორლას" უჯრედებიდან (არ არის ნაჩვენები)

სურათი 12-2.

ნიტრატების, ნიტრიტებისა და ვლუვი კუნთის უჯრედებში აზოტის ოქსიდის (NO) კონსერვაციის გამწვანებელი სხვა ნივთიერებების მოქმედების მექანიზმი. (MLCK\* – მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვების კინაზის აქტიური ფორმა [იხ. სურათი 12-1]; გუანილილ ციკლაზა\* – გუანილილ ციკლაზის აქტიური ფორმა; ? – უცნობი შუალედური საფეხურები. ვლუვი კუნთის მოლეკულების საფეხურები ნაჩვენებია მკვი ისრებით.)



## 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 მთხოვნილები განმსაზღვრელ ფაქტორებზე (გულისცემის სისწორე, პარკუჭთა მოცულობა, სისხლის წნევა და კუმშვა) ზემოქმედების შედეგად იწვევენ *მოთხოვნის მთხოვნილების* შემცირებას *ეანგზაღმე*. ზოგიერთი პაციენტში იმედიური ქსოვილის ეანგზაღმე მომარაგება შესაძლოა ვაუმჯობესებულ იქნას კორონარული სისხლის ნაკადის გადანაწილების გზით. ნიტრატებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორების ეამოდილაგაციური ეფექტი ეარიანგული სტენოკარდიის შემთხვევაში *მოთხოვნის ეანგზაღმე მომარაგების გამრღის* საშუალებას იძლევა. მეოთხე ჯგუფი, რომლის წარმოდგენილც რანოლაზინია, მომდევნო თავებშია განხილული.

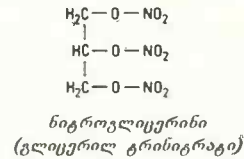
### ნიტრატები და ნიტრიტები

#### ქიმიური თვისებები

ნიტრატები და ნიტრიტები პოლიალკოჰოლების ამოტყავასა და ამოტოვანს მკავას მარტივ ეთერებს წარმოადგენენ. ნიტროგლიცერინი შესაძლებელია განხილულ იქნას, როგორც ამ ჯგუფის პროტოტიპი. მართალია იგი დინამიკის წარმოებაში გამოიყენება, მაგრამ მქდიინაში გამოყენებული ნიტროგლიცერინი ფეტიქებადი არ არის. ნიტროგლიცერინის ენის ქვეშ მისაღებმა ტაბლეტებმა, არასწორი შენახვისას, აქროლალობისა და პლასტიკურ ზედაპირებზე აბსორბციის გამო, შეიძლება დაკარგოს ძალი. ამგომ, ის შენახულ უნდა იქნას მინის, მჭირდო

თაეღახურულ ჭურჭელში. ნიტროგლიცერინი სინათლის სხივების მიმართ მგრძობიარე არ არის.

ნიტრატების ჯგუფის თერაპიულად აქტიურ ეველა წარმომადგენელს მსგავსი მოქმედების მექანიზმი და ტოქსიკური თვისებები ახასიათებთ, ამგომ პაციენტისათვის მკურნალობის გიპისა და კონკრეტული პრეპარატის შერჩევისას ვადამწვევი მნიშვნელობა ფარმაკოკინეტიკურ ფაქტორებს ენიჭება.



### ფარმაკოკინეტიკა

ორგანული ნიტრატების საწყისი მოლეკულიდან ნიტრატული ჯგუფების საფეხურებრივი მოცილება და წამლის საბოლოო ინაქტივიაცია ფერმენტ რელუქტაზას მეშვეობით მიმდინარეობს. ფერმენტის შექცევალობა ლეიძლში ძალზედ მაღალია, ამგომ ტრადიციული ორგანული ნიტრატების (მაგ., ნიტროგლიცერინი და იმოსორბიდ დინიტრატი) ორალური ბიოშელწვევალობა ძალზე დაბალია (ხეულებრივ < 10-20%). ლეიძლში პირველი გავლის ეფექტის თავიდან აცილებისა და სისხლში თერაპიული კონცენტრაციის სწრაფად მიღწევის მამნიო, უპირატესობა ეძლევა წამლის ენის ქვეშ მიღებას. ამ ვზით მიღებული ნიტროგლიცერინი და იმოსორბიდ დინიტრატი ეფექტურად შეიწოვებიან და სისხლში თერაპიულ დონეს რამოდენიმე წუთში აღწევენ. თუმცა, ვაღაჭარბებული ეფექტის პრევენციისათვის, სუბლინგვური გზით მიღებული წამლის მთლიანი დოზა მუზღულელი უნდა იყოს. ეფექტის საერთო ხანგრძლივობა ხანმოკლეა (15-30 წუთი). უფრო ხანგრძლივი ეფექტის ჰაჭირობისას ორალური პრეპარატები გამოიყენებიან, რომლებიც წამლის საკმარის რაოდენობას შეიტყვენ იმისათვის, რომ სისხლში ხანგრძლივად იქნას შენარჩუნებული თეთითონ მედიკამენტისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტების დონე. ნიტროგლიცერინის ორგანიზმში შეყვანის სხვა ვზებიც არსებობს, როგორცია ტრანსდერმული და ტრანსბუკალური.



პრეპარატის ამ ფარმაცევტული ფორმებიდან ნივთიერების გამოსთავისუფლება ნელა ხდება; ისინი განხილულია ქვემოთ.

ამილნიტრიტი და მისი მსგავსი ნიტრიტები აქროლადი სიხეხეობა. ამილ ნიტრიტი მსხვერველ მინის ამპულაშია მოთავსებული. რომლებიც ქსოვილის დამკავი ვარსით არიან დაფარული. ამპულის მილანობის დარღვევა ითიებით არის შესაძლებელია. რაც იწვევს დამკავი ვარსიდან საინჰალაციო ნივთიერების სწრაფ გამოსთავისუფლებას. ინჰალაციურ გზით მიღება უპრევენციოფს ამილნიტრიტის ძალიან სწრაფ შეწოვას და. ენისქვეშა გზის მსგავსად. დეიდში პირველი გავლის ეფექტის თავიდან აცილების საშუალებას იძლევა. ამჟამად. სტენოკარდიის სამკურნალოდ ამილ ნიტრატი ნაკლებად გამოიყენება. მისი არასასაიმოფო სუნისა და ხანმოკლე მოქმედების გამო.

თვითონ ნიტრატების შეწოვის შემდომი ნახევარდაშლის პერიოდი მხოლოდ 2-8 წუთია. ნაწილობრივ დენიტრირებული მეტაბოლიტებისა კი გაცილებით ხანგრძლივი (3 სი-მდე). ნიტროგლიცერინის მეტაბოლიტებიდან (ორი დინიტროგლიცერინი და ორი მონონიტრო ფორმა). დინიტრო ნაწარმებს მნიშვნელოვანი ეამოლიდატაციური ეფექტი ახასიათებთ: საეარაულოდ. სწორედ ეს მეტაბოლიტები განაპირობებენ ორალურად მიღებული ნიტროგლიცერინის თერაპიულ ეფექტს. იმოსობილ დინიტრაგის აქტიური მეტაბოლიტია 5-მონონიტრაგული მეტაბოლიტი. რომელიც კლასიკაში იმოსობილ მონონიტრაგის სახელით გამოიყენება. მისი ბიოშელწევადობა 100%-ია.

იგი თირკმელების მეშვეობით გამოიყოფა ორგანიზმიდან. ძირითადად დენიტრირებული მეტაბოლიტების ვლკურონისდული ნაწარმების სახით.

**ფარმაცოლინამიკა**

**გლუპ კუნთებზე მოქმედების მექანიზმი**

ნიტროგლიცერინის დენიტრირება გლუტათიონ 5-გრანს-ფერაზის მეშვეობით მიმდინარეობს. ნიტრიტის გამოსთავისუფლებული იონი აზოტის ოქსიდად (იხ. თავი 19) გარდაიქმნება. დაუღვენილი ფერმენტული რეაქციების მეშვეობით. მედიკამენტის საწყისი მოლეკულიდან აზოტის მონოტოქსიდის პირდაპირ გამოყოფასაც აქვს ადგილი. როგორც ნაჩვენებია სურათზე 12-2. აზოტის ოქსიდი (ან 5-ნიტრობოთიოლ დერივატივი) გლუვი კუნთის მოღუნების პირველ საფეხურებზე მოქმედებს. რადგან ააქტიურებს გუანილილ ციკლაზს და ზრდის cGMP-ის დონეს. შესაძლოა პროცესში ჩართული იყოს როგორც პროსტაგლანდინ E-ს ან პროსტაგლინის (PGI<sub>2</sub>) წარმოქმნა. ასევე მემბრანების ჰიპერპოლარიზება. ნიტრატებზე პირველად საპასუხო რეაქციებში ავტონომური რეცეპტორების მონაწილეობის შესახებ მტკიცებულება არ არსებობს (თუმცა. ჰიპოტენზური ღებები ავტონომურ რეფლექსურ რეაქციებს იწვევენ).

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 მძართ შეჩვევის კიდევ ერთ მექანიზმს შესაძლოა თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის გაძლიერებაც წარმოადგენდეს.

სეკონანდილსა და კვლევის ქვეშ მყოფი რამოლენიმე სტენოკარდიის სამკურნალო სხვა საშუალებას აზოტის ოქსიდის განთავისუფლებასთან ერთად ეამოლიდატაციური დამატებით მექანიზმზე ახასიათებთ. კერძოდ ისინი კალიუმის არსების გახსნაზე უწყობენ ხელს.

**ორგანომა სისტემებზე გემოქმედება**

ნიტროგლიცერინი აღუნებს ნებისმიერი გიპის გლუპ კუნთს. იმისდა მიუხედავად. თუ რა იყო გონუსის გაზრდის მძებში (სურათი 12-3). იგი პრაქტიკულად არ მოქმედებს გულსა და ზონსის კუნთებზე.

**სისხლძარღვების გლუვი კუნთები**

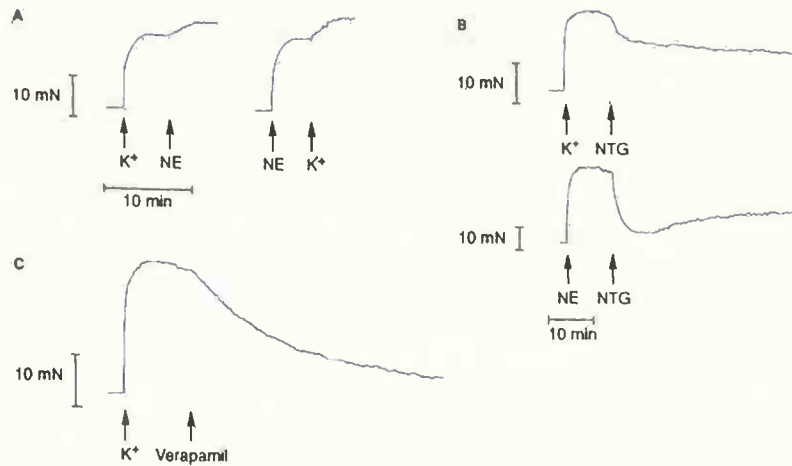
ნიტროგლიცერინი იწვევს სისხლძარღვოვანი სისტემის ყველა სეგმენტის (როგორც მსხვილი არტერიების. ასევე მსხვილი ვენების) მოღუნებას. ვენები უმცირეს კონცენტრაციებზეც რეაგირებენ. არტერიები კი შეღარებით უფრო მაღალზე. არტერიოლად და პრეკაპილარული სფინქტერები. მსხვილ არტერიებთან და ვენებთან შეღარებით. უფრო ნაკლებად ფართოვლებიან. რაც განპირობებულია ნაწილობრივ რეფლექსური რეაქციებით. ნაწილობრივ კი სისხლძარღვთა მიერ აზოტის ოქსიდის გამოყოფის განსხვავებული უნარით. ნიტროგლიცერინის ეფექტური დოზის პირველადი პირდაპირი ეფექტია ვენების გამოსავალი მოღუნება. რაც ვენური გვევლობის გაზრდასა და გულზე პრედატორიის შემცირებას იწვევს. ნიტრატების მეტაბოლიტის მნიშვნელოვნად მცირდება წნევა ფილტვის სისხლძარღვებში და გულის ზომი. გულის უკმარისობის არარსებობის პირობებში. მცირდება აგრეთვე გულის წუთმოცულობაც. ვენების გვევლობის გაზრდის გამო. შეიძლება განვითარდეს ორთოსტაგური ჰიპოტონია და სინკოპე. ზოგიერთი მსხვილი არტერიის დამოკიდობის საგრძობლად გაზრდის გამო. შესაძლებელია აგრეთვე მათი მნიშვნელოვანი გაფართოვებაც (აორტის ჩათვლით). საფეიქლის არტერიების პულსაცია და მენინგიალური არტერიების პულსაციასთან დაკავშირებული მოპულსირე თავის გაცივლი ნიტროგლიცერინისა და ამილნიტრიტის სშირი ეფექტებია. სშირად. გულის უკმარისობის დროს. გულზე პრედატორიის მნიშვნელოვან ზრდას აქვს ადგილი; ასევე შემთხვევაში ნიტრატებითა და სხვა ვამოლიდატატორებით განპირობებული პრედატორიის 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 ჰორმონული მექანიზმების მეშვეობით (იხ. სურათი 6-7); არაპირდაპირი ეფექტები კლასიკურად გაციკარდიისა და გულის შეკუმშვის ძალის გაზრდით უღინდება. 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 სისხლის საერთო ნაკადის მნიშვნელოვან. გარდამავალ გაზრდას. 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 სისხლის ნაკადის ხელახლა ვადანაწილება სორმალური უნიდან იშემიურისკენ. ნიტროგლიცერინი ასევე აღუნებს სუსტ უარყოფით ინოტროპულ ეფექტს. რაც აზოტის ოქსიდით არის განპირობებული.

**სხვა გლუვიკუნთოვანი ორგანოები**

ექსპერიმენტულად გამოვლენილ იქნა ნიტრატების მომღუნებელი მეტაბოლიტის ბრონიქების. კუპ-ნაწლავის ტრაქტისა (ბილიარული სისტემის ჩათვლით) და შარდ-სასქესო სისტემის გლუვიკუნთებზე ეფექტი ხანმოკლეა. ამიტომ მას კლასიკური დირექტივი



სურათი 12-3.

ვაზოდილატატორების გავლენა *in vitro* ადამიანის ენის სეგმენტების შეკუმშვაზე. A განყოფილებაში ნაჩვენებია ორი ეპიკონსტრიქტული სითეთრებით, ნორეპინეფრინითა (NE) და კალციუმით (K<sup>+</sup>) განპირობებული შეკუმშვა. B განყოფილებაში ნაჩვენებია სიგროვლიცერინით, 4 მკმოლ/ლ. გამოწვეული მოღუნება, რაც მკისიერი პროცესია. C განყოფილებაში ნაჩვენებია ეპრაპამბით, 2,2 მკმოლ/ლ. გამოწვეული მოღუნება, რაც შეღარებით დაყოფიებულია. მაგრამ უფრო ხანგრძლივი.

ბულება თითქმის არა აქვს. უკანასკნელ წლებში, საზოგადოების გარკვეულ ნაწილში პოპულარულია აშილ სიგრიტისა და იმობუტილ სიგრიტის, როგორც რეკრიაციული (სექსუალური პოტენციის გამოუმჯობესებელი) საშუალებების ინჰალიციურად გამოყენება.

სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების მსგავსად, სიგრიტები საერექციო ქსოვილშიც იწვევენ აზოტის ოქსიდს გამოყოფას და გუანილილ ციკლაზის გააქტიურებას. ამ პროცესის შედეგად იმრდება cGMP-ის კონცენტრაცია, რაც იწვევს შიპონის მსუბუქი ჯაჭვების დეფოსფორილირებას და ქსოვილის მოღუნებას (სურათი 12-2), ეს კი აძლიერებს ერექციას. ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები განხილულია ქვეთავეში „ერექციული დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები“.

**თრომბოციტებზე ზემოქმედება**

ნიტროვლიცერინიდან გამონთავისუფლებული აზოტის ოქსიდი, გლუვი კუნთის მსგავსად, თრომბოციტებშიც ასტიმულირებს გუანილილ ციკლაზს. cGMP-ის მომატება იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციის დათრგუნებას. სამწუხაროდ, უკანასკნელი უარყოფითი მასშტაბიანი კვლევების მიხედვით, მთკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს ნიტროვლიცერინის გამოყენების დადებითი გავლენა სიცოცხლის გადარჩენაზე, არ იქნა დადასტურებული.

**სხვა ეფექტები**

ჰემოგლობინთან (რომელიც შეიცავს ორეალენტან რკინას) ნიტრიტის იონის ურთიერთქმედების შედეგად მეთემოგლობინი (რომელიც შეიცავს სამეალენტან რკინას) წარმოიქმნება. კანცერის მიმართ მეთემოგლობინის აფინურობა ძალიან დაბალია, ამიტომ ნიტრიტების ძალიანმა ღებებმა შეიძლება გამოიწვიოს ფსევდოციანოზი, ქსოვილითა პიპოქსია და სიკვდილი. საბედნიეროდ, ორგანული და არაორგანული ნიტრატების ძალიან დაბალი მიღების შემთხვევაშიც კი, პლაზმაში ნიტრატების საკმაოდ დაბალი დონე აღინიშნება, ამიტომ შრდასრულ ადამიანში მნიშვნელოვანი მეთემოგლობინემია თითქმის არ ვითარდება, თუმცა, ვასაიფალისწინებელია, რომ ნიტრატების ნიტრიტი სორის ნაწარმის მაკონსერვირებელ დანამატად გამოიყენება. ძუძუთი კვებაზე მყოფი ჩვილების ნაწლავურ ფლორას არაორგანული ნიტრატების ნიტრიტის იონად გარდაქმნის უნარი აქვს. შესაძლებელია ჩვილის მიერ არაორგანული ნიტრატების დიდი რაოდენობით უნებლიე მიღება. მაგ., სასმელი წყლიდან, რაც სერიოზული ტოქსიკურობის მიზეზად შესაძლოა მოთვალისწინდეს.

გრატების დიდი რაოდენობით უნებლიე მიღება, მაგ., სასმელი წყლიდან, რაც სერიოზული ტოქსიკურობის მიზეზად შესაძლოა მოთვალისწინდეს.

აღმოჩენილია ნიტრიტების ტოქსიკური ეფექტის ერთი თერაპიული გამოყენება: ციანილით მოწამვლის მიზეზი ციტოქრომული რკინის CN<sup>-</sup> იონთან დაკავშირებაა: მეთემოგლობინური რკინა CN<sup>-</sup>-ის მიმართ მაღალი აფინურობით სახიფათოა, ამიტომ ციანილით მოწამვლის დროს ნიტრატების ნიტრატის (NaNO<sub>2</sub>) დაუყოვნებელი გამოყენება იწვევს აქტიური ციტოქრომის აღდგენას. წარმოქმნილი ციანმეთემოგლობინის დეტოქსიკაცია კი ნიტრატის თიოსულფატის (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ინტრავენური ინექციით არის შესაძლებელი. რადგან ამ სითეთრებების ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი თიოსულფატის იონი (SCN<sup>-</sup>) ნაკლებად ტოქსიკურია და ორგანიზმიდან ადვილად გამოიყოფა. მნიშვნელოვნად გამოხატული მეთემოგლობინემიის სამკურნალოდ მეთილენის ლურჯის ინტრავენური ინექცია რეკომენდებულია.

**ტოქსიკურობა და შეჩვევა (ტოლერანტობა)**

**მწვავე არასასურველი ეფექტები**

ორგანული ნიტრატების მწვავე ტოქსიკურობა ძირითადად თერაპიული ვაზოდილატაციის პირდაპირი გავრძელებაა: ორთოსტატური პიპოტონია, ტაქიკარდია და მოპულსარე თავის ტკივილი. აღრე მიხნული იყო, რომ ნიტრატების გამოყენება უკუნაჩვენებია გლაუკომის დროს. დადასტურდა იქნა, რომ გლაუკომის მიმდინარეობა არ უარესდება, ამიტომ მაღალი თვალშიდა წნევის პირობებში ნიტრატების გამოყენება უსაფრთხოა, თუმცა უკუნაჩვენებია მათი გამოყენება ქალაშიდა წნევის მომატების შემთხვევაში.

**შეჩვევა (ტოლერანტობა)**

იმოლირებულ გლუვი კუნთზე ნიტრატების უწყვეტი ზეგავლენის შედეგად სრულ შეჩვევა (ტაქსიფილაცია) აქვს ადგილი. ინტაქტურ ადამიანებში ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატების (ორალური, ტრანსდერმული) გამოყენებისას შეჩვევა პროგრესულად ვითარდება. უწყვეტი ინტრავენური ინფუზიის დროს კი რამდენიმე საათში.

მელიკამენტები პრაქტიკული ღისფუნქციის გეურნალოზისათვის

დიდი ხანია მამაკაცთა ერექციული დისფუნქცია კელევის საგანს წარმოადგენს (როგორც მოყვარულებს, ასევე პროფესიონალი მეცნიერების მიერ). წარსულში გამოყენებულ და უმეტეს შემთხვევაში დისკრედიტირებულ ნივთიერებებს მიეკუთვნება „ესპანური ბუზი“ (შარდის ბუზისა და შარდსადენის გამაღიზიანებელი), იოჰიმბინი (ალფა<sub>2</sub> ანტიგონისტი; იხ. თავი 10), ჯავბის კაკალი, აგრეთვე გყვის, დარიშხანისა თუ სტრიქნინის შეშველი ნარევები. ამჟამად, პრაქტიკოსი ექიმები ენშენისა და კეიასაგან 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 ამოგის ოქსიდის გამოყოფის შედეგია (იხ. თავი 6). ამრიგად, ფიზიოლოგიური ერექციისათვის საჭიროა, რომ პარასიმპათიკური ინერვაცია იყოს ინტაქტური, ამოგის ოქსიდის სინთეზი კი აქტიური (როგორც ჩანს, მსგავსი პროცესი მიმდინარეობს ქალთა ერექციულ ქსოვილებშიც). გლუვი კუნთების ზოგიერთი სხვა რელაქსანტების, მაგ., PGE<sub>1</sub>-ის (პროსტაგლანდინ E<sub>1</sub>-ის) ანალოგების ან ალფა ადრენორეცეპტორების ანტიგონისტების, მაღალი კონცენტრაცია დამოუკიდებლად იწვევს მღვიმოვანი სინუსის საკმარის მოღუნებას და ერექციას. როგორც უკვე იყო აღნიშნული, ამოგის მონოქსიდი იწვევს გუანილილ ციკლაზას გააქტიურებას,

cGMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას, მოზინის მსუბუქი ჯაჭვირების ლეფოსფორილირებას (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 ზურვის ტენის დაზიანებულთან, ან ინერვაციის სხვა დარღვევებთან, აგრეთვე მათში ვისაც ლიბიდო არ აღენიშნებათ. უფრო მეტიც, სილენაფილი აძლიერებს სტენოკარდიის სამკურნალოდ გამოყენებული ნიტრატების ეფექტრობას, ამიგომ 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 მხედველობაზე და იწვევს ლურჯ-მწვანე ფერების გარჩევის სირთულეს. არსებობს PDE-5-ის ორი მსგავსი ინჰიბიტორი, გადალაფილი და ვარდენაფილი.

სილენაფილის მიმართ რემისტრულ პაციენტებში ყველაზე ხშირად გამოიყენება PGE<sub>1</sub> ანალოგი ალპროსტადილი (იხ. თავი 18). შესაძლებელია მისი პარენტერული გამოყენება ინექციის სახით უშუალოდ მღვიმოვან ქსოვილში, ან მინისუპოზიტორიის სახით შარდსადენში, საიდანაც იგი მღვიმოვან ქსოვილში დიფუნდირებს. სილენაფილის მიმართ რემისტრულ პაციენტებში ფუნგოლამინი 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 ტკივილი და გარდამავალი თავბრუსხვევა აღენიშნება. ერთი-ორი დღის შემდეგ შეჩვევის (გოლერანგობის) განვითარების გამო, ეს სიმპტომები ქრება. დაზენების დღეებში (მაგ., შაბათ-კვირას) წყდება მუშა-მოსამსახურეების კონტაქტი ორგანულ ნიტრატებთან, ამიგომ გოლერანგობაც ქრება, ყოველი ორშაბათიდან კი სიმპტომები კვლავ შეორევა. ინდუსტრიული დაბინძურება სხვა რისკთანაც 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 შემთხვევაშიც კი).

შეჩვევის განვითარების მექანიზმები სრულიად გასაგები არ არის. როგორც მემოთ იქნა აღნიშნული, ნიტროგლიცერინის მიმართ შეჩვევა ნაწილობრივ ამოგის ოქსიდის გამოყოფის შემცირებით არის განპირობებული, რაც ქსოვილოვანი თიოლური ნაერთების გამოფიგვას უკავშირდება. ინტაქტური ორგანიზმის შეჩვევის განვითარებაში გარკვეულ როლს სისტემური კომპენსატორული რეაქციებიც ასრულებენ: თავდაპირველად ადგილი აქვს სიმპათიკური აქტივობის მნიშვნელოვან მომატებას და მარილისა და წყლის შეკავებამ შესაძლოა გააბათილოს ნიტროგლიცერინის სასურველი ზეგავლენა ჰემოდინამიკაზე, რასაც

ხშირად ვხვდებით ხანგრძლივი მოქმედების ნიტრატებით მკურნალობის დაწყებიდან ერთი-ორი დღის შემდეგ.

ნიტრატებისა და ნიტრატო ადრიპეტივების კარსინოგენობა

ნიტროზამინები R<sub>2</sub>-N-NO სტრუქტურის მქონე მცირე ზომის მოლეკულებია, რომლებიც ნიტრატებისა და ნიტრიტების ამინებთან კომბინირების გზით წარმოიქმნებიან. საეარაულოდ, რეაქტიულ ნაწარმებად გარდაქმნის გამო, ზოგიერთი ნიტროზამინი ცხოველებში ძლიერი კანცეროგენობით ხასიათდება. აღმინებში 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 იმის შესახებ, რომ ნიტრატების მცირე დოზებს შეუძლიათ ორგანიზმში ნიტროზამინების კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი ღონის შექმნა.

**კლინიკური ეფექტის მექანიზმები**

ნიტრატებით განპირობებული ვაზოდილატაციის დადებითი და უარყოფითი ეფექტები ცხრილშია 12-2 მოცემული.

**ნიტრატების ეფექტები ლაბაჰმის სტენოკარდიის დროს**

ძირითადი პემოდინამიკური ეფექტებია გულისაკან 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 (ლაპლასის კანონი) და მიოკარდიუმის ენგებადზე მოთხოვნის შემცირებასთან. იშვიათ შემთხვევაში, ჭარბი რეფლექსური ტაქიკარდიისა და კემშვადლობის გაძლიერების გამო, შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ენგებადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნის პარადოქსულ გაზრდას.

კონორარულ სისხლძარღვებში, ან ვენაში ნიტრატების შეყვანა, აგრეთვე მათი ენის ქვეშ მიღება, საგრძნობლად ზრდის მსხვილი ეპიკარდული კორონარული არტერიების ელასტ. ნიტრატების ზეგავლენით კორონარული არტერიოლების წინააღმდეგობა მცირდება. თუმცა ნაკლებად ჩვეულებრივ, სისტემური ეზით მიღებისას, ნიტრატები საგრძნობლად ამცირებენ კორონარულ საერთო ნაკლსა და მიოკარდიუმის მიერ ენგებადის მოხმარებას. ეს უკანასკნელი კი დაიძვებს სტენოკარდიის მოხსნის ძირითად მექანიზმს წარმოადგენს.

**ნიტრატების ეფექტები ვარიანტული სტენოკარდიის დროს**

ვარიანტული სტენოკარდიის დროს ნიტრატების დადებითი მოქმედება მდგომარეობს ეპიკარდული კორონარული არტერიების ვლუვი ენსივების მოდუნებასა 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 მოსვენების 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 ვაფართოებით, ისე ენგებადზე მიოკარდიუმის მოთხოვნის შემცირებით. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ნიტროგლიცერინი ამცირებს აგრეთვე ირომბოციტების 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 ენსივეშა გაბლევები გამოიყენება. შემანარჩუნებელი მკურნალობისთვის ნიტროგლიცერინის მიღების სუბლინგუალური გზა არ არის ხელსაყრელი, რადგან ეფექტის ხანგრძლივობა 20-30 წუთს არ აღემატება. ინტრავენურად მიღე-

ცხრილი 12-2. სტენოკარდიის სამკურნალოდ გამოყენებული ნიტრატების დადებითი და უარყოფითი ეფექტები.

ეფექტი	ეფექტი
პოტენციურად სასარგებლო ეფექტები	
პარკუჭთა მოცულობის შემცირება	მიოკარდიუმის მოთხოვნის შემცირება ენგებადზე
არტერიული წნევის დაქვეითება	
განდენის დროის შემცირება	
ეპიკარდული კორონარული არტერიების დილატაცია	კორონარული არტერიების სპაზმის მოხსნა
კოლაგერალური სისხლმსოქმედის გაზრდა	იშემური მიოკარდიუმის პერფუზიის გაუმჯობესება
მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური წნევის დაქვეითება	პერფუზიის გაუმჯობესება
პოტენციურად უარყოფითი ეფექტები	
რეფლექსური ტაქიკარდია	მიოკარდიუმის მოთხოვნის გაზრდა ენგებადზე
კემშვადლობის რეფლექსური მომატება	
ტაქიკარდიით განპირობებული დიასტოლური პერფუზიის დროის შემცირება	კორონარული პერფუზიის შემცირება

ბული ნიტროგლიცერინის სწრაფად იწყებს მოქმედებას (რამდენიმე წუთში). მაგრამ პრეპარატი განპირობებული პემოდინამიკური ეფექტები ინფუზიის შეწყვეტისთანავე ქრება, ამიტომ ნიტროგლიცერინის ინტრავენური გამოყენება მხოლოდ მძიმე, მორეციდივე მოსვენების სტენოკარდიით შემოიფარგლება. ნიტროგლიცერინის გახანგრძლივებულ, ნელა შეწყოვად პრეპარატებს ეკუთვნის ბუკალური ფორმა, ორალური პრეპარატები და რამოდენიმე გრანსლერმული ფორმა. ეს უარმაყვევული ფორმები სისხლში ნიტროგლიცერინის კონცენტრაციის ხანგრძლივად შენარჩუნებას უზრუნველყოფენ. თუმცა, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, მათი გამოყენება იწყებს შეწყვეტის (გოლერანგობას). იმოსობილ დინიტრატისა და სხვა ორგანული ნიტრატების ენსივეშა და საღებუ გაბლევებს ნიტროგლიცერინის მსგავსი პემოდინამიკური ეფექტები ახასიათებთ. ნიტრატების ხანგრძლივად მოქმედი ფართოდ ვაერცელებული პრეპარატების რეკომენდებული დოზები და მათი მოქმედების ხანგრძლივობა მოცემულია ცხრილში 12-3. ნიტროგლიცერინის გრანსლერმული გამოყენება სისხლში მისი კონცენტრაციის დონის 24 საათთან (და მეტა დროით) შენარჩუნებას უზრუნველყოფს, თუმცა პემოდინამიკური ეფექტების ხანგრძლივობა 6-8 სთ-ს არ აღემატება. სტენოკარდიის შემანარჩუნებელი მკურნალობისათვის ნიტროგლიცერინის გახანგრძლივებელი ფორმების (რომელთაგან სუნსტანციის ნელა გამონთავისუფლებას აქვს ადვილი) კლინიკური ეფექტურობა შემლუღულია. შეწყვეტის (გოლერანგობის) ვანითარების გამო, ამიტომ, შეწყვეტის ფენომენის შემცირების ან თავიდან აცილების მიზნით, ნიტროგლიცერინის დოზებს შორის ინტერვალი (ნიტრატებისაგან თავისუფალი პერიოდი) 8 სთ-ზე ნაკლები არ უნდა იყოს.

**სხვა ნიტრო-ვაზოდილატატორები**

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 ენისქეჟმა გაბლევები	0.15 - 1.2 მგ	10 - 30 წი
იზოსორბიდ დინიტრატი, ენისქეჟმა გაბლევები	2.5 - 5 მგ	10 - 60 წი
ამლინიტრიტი, სინისპალიცი	0.18 - 0.3 მლ	3 - 5 წი
გახანგრძლივებული მოქმედების პრეპარატები		
ნიტროგლიცერინი ორალური გაბლევები, გახანგრძლივებული-მოქმედების	6.5 - 13 მგ ყოველ 6-8 სი-ში ერთხელ	6 - 8 სი
ნიტროგლიცერინი 2% მალამო, გრანსლერმული	1 - 1.5 ინჩი ყოველ 4 სი-ში ერთხელ	3 - 6 სი
ნიტროგლიცერინი სუბტანციის ნელი განთავისუფლებით, ბუკალური	1 - 2 მგ ყოველ 4 სი-ში ერთხელ	3 - 6 სი
ნიტროგლიცერინი სუბტანციის ნელი განთავისუფლებით, სალბუნი, გრანსლერმული	10 - 25 მგ ყოველ 24 სი-ში ერთხელ (დღეში-ღამეში ერთი სალბუნი)	8 - 10 სი
იზოსორბიდ დინიტრატი, ენისქეჟმა გაბლევები	2.5 - 10 მგ ყოველ 2 სი-ში ერთხელ	1.5 - 2 სი
იზოსორბიდ დინიტრატი, ორალური გაბლევები	10 - 60 მგ ყოველ 4-6 სი-ში ერთხელ	4 - 6 სი
იზოსორბიდ დინიტრატი, საღვეი ორალური გაბლევები	5 - 10 მგ ყოველ 2-4 სი-ში ერთხელ	2 - 3 სი
იზოსორბიდ მონონიტრატი, ორალური გაბლევები	20 მგ ყოველ 12 სი-ში ერთხელ	6 - 10 სი

დაგვირთვას, ასევე პოსტდაგვირთვას. იგი გარკვეულწილად იცავს მიოკარდიუმს და აჩქარებს გულის  $K_{ATP}$  არხებს. ერთ-ერთი ფართომასშტაბიანი კლინიკური კვლევის მიხედვით გამოკვლეულ იქნა ნიკორანდილის მიერ ფაგალური და არა-ფაგალური კორონარული მიოკარდიუმის რისკის მნიშვნელოვანი შემცირება. სტენოკარდიის სამკურნალოდ ნიკორანდილის გამოყენება დაშვებულია ევროპასა და იაპონიაში, აშშ-ში კი ეს პროცედურა ამჟამად მიმდინარეობს.

**კალციუმის არხის მაბლოკირებელი 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 რამოლენიმე 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-გიპის არხების ბლოკატორებია კალციუმის სხვა გიპის არხების სელექციური ბლოკატორებზე კი ინტენსიური კვლევა მიმდინარეობს.

**ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა**

კალციუმის არხების ბლოკატორებიდან პირველი კლინიკური გამოყენება ვერაპამილს ხვდა წილად. იგი მიღებულ იქნა საძილე აკაინოს ვაზოდilatაციური თვისების მქონე ალკალოიდის, პაპავერინის უფრო აქტიური ანალოგის სინიუმის მცდე-

ცხრილი 12-4. ზოგიერთი ცნობილი პოტენციალ-დამოკიდებული კალციუმის არხის თვისებები

ტიპი	არხის დასახელება	ლოკალიზაცია	კალციუმის ნაკლის თვისებები	ბლოკატორები
L	CaV1.1- CaV1.3	კუნთი, ნეირონები (CaV1.4 ბადურაში არის აღმოჩენილი)	გრძელი, დიდი ზომის, მაღალი მღერბლის	ვერაპამილი, DHP-ები, Cd <sup>2+</sup>
T	CaV3.1- CaV3.3	გული, ნეირონები	მოკლე, პატარა, დაბალი მღერბლის	sFTX, ფლუნარინისი, Ni <sup>2+</sup>
N	CaV2.2	ნეირონები	მოკლე, მაღალი მღერბლის	ω-CTX-GVIA, Cd <sup>2+</sup>
P/Q	CaV2.1	ნათხემის პურკინიეს ნეირონები	გრძელი, მაღალი მღერბლის	ω-CTX-MV1IC, ω-Aga-IVA
R	CaV2.3	ნეირონები	პეისმეკერული	SNX-482

DHP-ები, დიჰიდროპირინიდისები (მეკ-სიუელი-სინი); sFTX - საკეპმერის ქილის ობობის სინიუმური გოქიხისი; ω-CTX, ზოგიერთი *Conus* სახეობის მღერის ლოკოკისინიჯან-ექსტრაქტირებული კონიგოქიხისები; ω-Aga-IVA- საკეპმერის ქილის ობობის *Agelenopsis aperta*-ს, გოქიხისი; SNX-482- აერსიკული გარანგულის, *Hysteroecrates gigas*-ს, გოქიხისი.

ცხრილი 12-5. კალციუმის არხების ზოგიერთი მახასიათებელი სამუალების კლინიკური ფარმაკოლოგია

პრეპარატი	ორალური ბიომულწვევადობა	ნახევარ-დაშლის პერიოდი	გამოყენების წესება	დოზირება
<b>დიჰიდროპირიდინები</b>				
ამლოდიპინი	65 - 90	30 - 50	სტენოკარდია, ჰიპერტონია	ორალურად: 5-10 მგ დღეში ერთხელ
ფელლოდიპინი	15 - 20	11 - 16	ჰიპერტონია, რეინის ფენომენი	5-10 მგ შიგნით დღეში ერთხელ
ისრადიპინი	15 - 25	8	ჰიპერტონია	ორალურად: 2.5-10 მგ დღეში ორჯერ
ნიკარდიპინი	35	2 - 4	სტენოკარდია, ჰიპერტონია	ორალურად: 20-40 მგ ყოველ 8 სთ-ში
ნიფედინი	45 - 70	4	სტენოკარდია, ჰიპერტონია, რეინის ფენომენი	ინტრავენურად: 3-10 მკგ/კგ; ორალურად: 20-40 მგ ყოველ 8სთ-ში
ნიმოდინი	13	1 - 2	სუბარაქსიოდური სისხლჩაქევი	ორალურად: 40 მგ ყოველ 4 სთ-ში
ნიმოდინი	< 10	6 - 12	ჰიპერტონია	ორალურად: 20-40 მგ დღეში ერთხელ
ნიგრენდიპინი	10 - 30	5 - 12	კელევის ქვეშ	ორალურად: 20 მგ დღეში ერთხელ ან ორჯერ
<b>სხვადასხვა</b>				
დილგაბემი	40 - 65	3 - 4	სტენოკარდია, ჰიპერტონია, რეინის ფენომენი	ინტრავენურად: 75-150 მკგ/კგ IV; ორალურად: 30-80 მგ ყოველ 6 სთ-ში
ვერაპამილი	20 - 35	6	სტენოკარდია, ჰიპერტონია, არითმიები, შაკიკი	ინტრავენურად: 75-150 მკგ/კგ; ორალურად: 80-160 მგ ყოველ 8 სთ-ში

ლობებისას. მოგიანებით, იგივე ფარმაკოლოგიური მოქმედების, მაგრამ განსხვავებული სტრუქტურის, მრავალი ნივთიერება იქნა აღმოჩენილი (ცხრილი 12-5). კალციუმის არხების ბლოკატორების ქიმიურად განსხვავებული სამი წარმომადგენელი ნახევრებით სურათზე 12-4. დიჰიდროპირიდინების ოჯახის პროტოტიპი ნიფედინი წარმოადგენს; დიჰიდროპირიდინების მრავალი მოდიფიკაცია გამოკვლეული, თუმცა სტენოკარდიის სამკურნალოდ და სხვა წვენებით ამჟამად შეიძლება მათი გამოყენება. ამ ჯგუფიდან ყველაზე კარგად ნიფედინია შესწავლილი, თუმცა დიჰიდროპირიდინებს ზოგადად მსგავსი თვისებები ახასიათებთ. უმნიშვნელო განსხვავებებით.

კალციუმის არხის ბლოკატორები აქტიურნი არიან ორალურად მიღებისას. მათ ახასიათებთ ლეიძლში პრესისგემური ელიმინაციისა და ზოგადად მეტაბოლიზმის მაღალი დონე, აგრეთვე პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალი უნარი. ვერაპამილი და დილგაბემი ინტრავენურად გამოიყენება.

**ფარმაკოდინამიკა**

**მოქმედების მექანიზმი**

კალციუმის არხებიდან ვულსა და გლუვ კუნთებში უფრო მეტად L-ტიპის არხებს ეხებათ და ისინი რამდენიმე რეცეპტორის შეიცავენ: დაღვნილი იქნა, რომ ნიფედინი და სხვა დიჰიდროპირიდინები არხის ერთ უბანს შეკავშირდებიან, ხოლო ვერაპამილი და დილგაბემი კი სხვა უბანზე ლოკალიზებულ მსგავს, მაგრამ არაიდენტიურ, რეცეპტორებს. ვერაპამილის ან

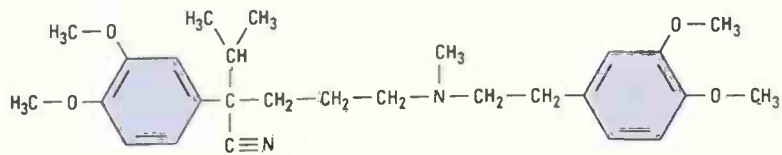
დილგაბემის რეცეპტორთან წამლის შეკავშირება დიჰიდროპირიდინებისა და მათი რეცეპტორების შეკავშირებაზეც ახდენს გავლენას. არხის რეცეპტორული უბნები სტენოკარდიის, ანტიარტერიული უბნები და დილგაბემის ენატიომეტრული, აგრეთვე ნიფედინის ოპტიკურად აქტიურ ნაწარმებს განსხვავებული სტენოკარდიული აფისურობა და ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა ახასიათებთ.

კალციუმის L-ტიპის არხებზე ამ წამლების შეგავლენა ძლიერ ჰგავს საანესთეზიო სამუალებებით განპირობებულ ნატიუმის არხების ბლოკადას (ხ. თაიკი 14 და 26). წამლები მოქმედებენ მემბრანის შიდა მემბრანაზე და უფრო ეფექტურად ემბრანის არხებს მემბრანის დეპოლარიზაციის დროს. წამლისა და რეცეპტორის შეკავშირება იწვევს მემბრანის დეპოლარიზაციით განპირობებულ არხის გახსნის სისხლის გაიშვითებას, რის შედეგადაც მკვეთრად მცირდება კალციუმის გრანსმეპორირებული ნაკადი, ეს კი განპირობებს გლუვ კუნთის ხანგრძლივ მოდუნებას (სურათი 12-3). გულს კუნთის კუმულაციის შემცირება, აგრეთვე სინუსის კეანდის სისხლისა და აგრიოვენტრიკულური კეანდის გამგარებლობის დაქვეითება.\*

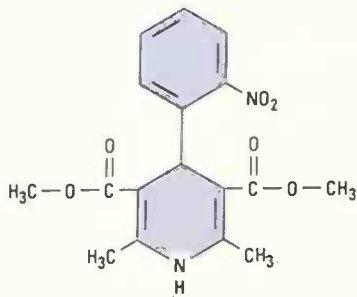
კალციუმის ბლოკატორები ამცირებენ რეცეპტორ-დაძლიებული კალციუმის არხებით მართვად კალციუმის ნაკადს, თუმცა გლუვ კუნთზე ეს შეგავლენა უმნიშვნელოა. კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდის შემთხვევაში არხების ბლოკადა შექმნილი ხდება, თუმცა კალციუმის საჭირო დონის მიღწევა არ

\* განსაკუთრებული მდომარეობის დროს, ან ძალიან დაბალი დოზის გასაყენებისას ზოგიერთი დიჰიდროპირიდინი მრავალ კალციუმის ნაკადს ზოგიერთი სპეციალური დიჰიდროპირიდინი, მკვ. Bay K 8644, სპეციალური დოზით გასაყენებისას იწვევს კალციუმის დონის გაზრდას.

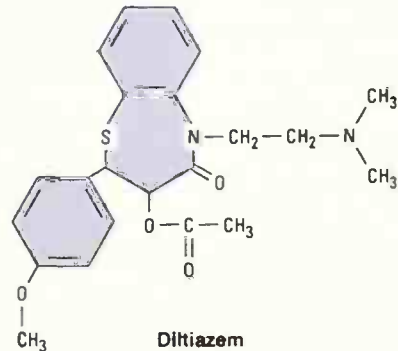




Verapamil



Nifedipine



Diltiazem

სურათი 12-4.

კალციუმის არხის ბოვიერთი ბლოკატორის ქიმიური სტრუქტურა.

არის ადელი. კალციუმის არხების ბლოკატორი ნაწილობრივ მოხსნა შესაძლებელია ისეთი მედიკამენტების ზეგაულებრივად, რომლებიც ზრდიან კალციუმის გრანსმემბრანულ ნაკადს, მაგ., სიმპათომიმეტიკური საშუალებებით.

სხვა გიპის კალციუმის არხები ნაკლებად მგრძობიარენი 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 ორბანოთა სისტემაზე**

*გლუვი კუნთი*

უმრავლესობა გლუვი კუნთის მოსვენების გონუსი და შეკუმშვა კალციუმის გრანსმემბრანულ ნაკადზეა დამოკიდებული. კალციუმის არხების ბლოკატორები იწვევენ გლუვი კუნთის უჯრედების მოდუნებას (სურათი 12-3). ამ პრეპარატების მიმართ ყველაზე მგრძობიარეა სისხლძარღვის გლუვი კუნთი, თუმცა ბრონქიოლების, კუჭ-ნაწლავის გრაქისა და საშვილოსნოს გლუვი კუნთების მხრივაც შეიძლება ადგილი ჰქონდეს მსგავს საპასუხო რეაქციას. ენებთან შედარებით, არტერიოლები უფრო მაღალ მგრძობიარობას ავლენენ პრეპარატების მიმართ; ორთოსტატიკური პიპოგონია კალციუმის არხების ბლოკატორების ხშირი გვერდითი ეფექტი არ არის. ამ ჯგუფის ყველა წარმომადგენელი იწვევს სისხლის არტერიული წნევის დაქვეითებას. ქალები, მამაკაცებთან შედარებით, უფრო მგრძობიარენი არიან დილგიაზემის პიპოგონური ეფექტის მიმართ. დაძაბვის სტენოკარდიის სამკურნალო ერთ-ერთ დადებით მექანიზმს წარმოადგენს პერიფერული წინააღმდეგობის შემცირება. ვარიანტული სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში კორონარული არტერიების გონუსის შექცევით არის გამოიყენებული.

სისხლძარღვებზე სელექციური მოქმედების მიხედვით, კალციუმის არხების ბლოკატორები ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან. ბოგადად, დიპიდროპირიდინები (დილგიაზემთან და ვერაპამილთან შედარებით) გულთან შედარებით, სისხლძარღვთა გლუვი კუნთებზე უფრო მეტად მოქმედებენ. უფრო

მეტად, დიპიდროპირიდინების წარმომადგენლები განსხვავებულად მოქმედებენ სხვადასხვა სისხლძარღვზე, მაგ., ნიმოდიპინი 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 ავგზნება-შეკუმშვის მექანიზმზეა კალციუმის საჭიროება. ამიტომ ეს პრეპარატები იწვევენ გულის კუნთის კუმშვადობის ლობადამოკიდებულ დაქვეითებას. ბოგ შემთხვევაში შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს გულის წუთმოცულობის შემცირებასაც. სტენოკარდიის სამკურნალო კიდევ ერთი დადებითი მექანიზმია გულის მექანიკური ფუნქციის დაქვეითება, რის გამოც კალციუმის არხების ბლოკატორები ამცირებენ მიოკარდიოციტების მიერ ენგაბალის მოხმარებას.

კალციუმის არხების ბლოკატორების წარმომადგენლებს 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 აინჰიბირებს ნატრიუმის არხებს, დიპიდროპირიდინებს (ნიფედინი და სხვ.) კი ეს მოქმედება თითქმის არ ახასიათებთ.

კალციუმის არხების რეცეპტორებთან ვერაპამილისა და დილგიაზემის კინეტიკური ურთიერთქმედება მნიშვნელოვნად განსხვავდება დიპიდროპირიდინებისა და ამ რეცეპტორების ურთიერთქმედებისაგან: დიპიდროპირიდინებთან შედარებით, ვერაპამილი და დილგიაზემი უფრო სელექციურად აბლოკირებენ გაქიკარდიის კალციუმ-დამოკიდებულ უჯრედებში, მაგ., ატრიოვენტრიკულურ კვანძში (დამატებითი ინფორმაციისათვის იხ. თავი 14); მეორე მხრივ, დიპიდროპირიდინები აინჰიბირებენ გლუვი კუნთის კალციუმის არხებს დაბალ კონცენტრაციაში, ხოლო გულზე ეფექტის მისაღწევად კი მათი მაღალი დოზით გამოიყენება საჭირო, ამიტომ თერაპიული დოზაში დიპი-

დროის დინამიკას (ვერაპამილის და/ან დილგამემის შედარებით) ნაკლებად ახასიათებთ კარდიოლოგიური ეფექტი.

**ჩონჩხის კუნთები**

ჩონჩხის კუნთის აგზნება-შეკუმშვის პროცესი კალციუმის გრანსმემბრანულ ნაკადზე მეტად ამ იონის უჯრედშია მარაგზე და მოკიდებული, ამიტომ კალციუმის არხების ბლოკატორები ვერ ახდენენ ზეგავლენას ჩონჩხის კუნთის კუმშვალელებზე.

**ეკრებრული ვაზოსპაზმი და სუბარაქნოიდული სისხლჩაქევის შემდგომი ინფარქტი**

დიდი დოზის ვერაპამილის ერი-ერი წარმომაღლებლს, ნიშნად იქნის თავის ტვინის სისხლძარღვების მიმართ მალაღი აფინურობა ახასიათებს. იგი ამცირებს სუბარაქნოიდული სისხლჩაქევით განპირობებული ავადობის სისხირეს, რის გამოც ნიშნად იქნის კუმორაგული ინსულტის შემდგომ პერიოდში ვაზოიქნება. კალციუმის არხების ბლოკატორები ექსპერიმენტულ ცხოველებში თრომბოციტული ინსულტის შეჩინებევაში ამცირებენ თავის ტვინის 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 ჯირკვლებშია და ნერვული დაბოლოებების სტამპულირება-სეკრეციის შეწყვილებაზე. ვერაპამილი აინჰიბირებს ინსულტის გამოყოფას ადამიანებში, თუმცა ამ ეფექტის გამოსამკლავებლად მისი ვაჯილბით მალაღი დოზაა საჭირო, იმ დოზისთან შედარებით, რომელიც სტენოკარდიის სეკონტროლოდ ინიშნება.

დადგენილია, რომ კალციუმის არხების ბლოკატორები აქეპტივებენ 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 გამოიქევაბაში კიბოსა და სხვა უჯრედებიდან; მსგავსი ეფექტი კალციუმის არხების სხვა ბლოკატორებსაც ახასიათებთ. ეს მოქმედება სტეროიდული ეფექტი არ არის. ვერაპამილი ნაწილობრივ ამცირებს კიბოს უჯრედების მდგრადობას მრავალი ქიმიოთერაპიული საშუალების მიმართ *in vitro*. ზოგიერთი კლინიკური კვლევის თანახმად მსგავსი ეფექტი პაციენტებშიც აღინიშნება (იხ. თავი 55).

**გოქსიკურობა**

კალციუმის არხების ბლოკატორების მნიშვნელოვანი გოქსიკური ეფექტები მათი თერაპიული მოქმედების უშუალო ვაჯრ-ძელებაა. უჯრედში კალციუმის შესვლის მნიშვნელოვანი ინჰიბირება იწვევს გულის სერიოზულ ლეპრესიას – გულის ვაჩერებას, პრაღიკარდიას, აგრიოვენტრიკულურ ბლოკადასა და ვულის უკმარისობას. იმეათიად, ეს ეფექტები კლინიკურ პრაქტიკაშიც გვეხება.

შემთხვევითა რეტროსაქეტილი კონტროლის გიპის კვლევით დადგენილი იქნა, რომ ჰიპერტონიის სამკურნალოდ დაჯეოვნიებული მოქმედების ნიფედიპინის გამოიქნება ზრდის მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკს. ჩვეულებრივ, აქტიური ნიეთიერების ნელად გამოწიავისუფლებადი პრეპარატები და ხანგრძლივად მოქმედი ვაზოსილექტიური კალციუმის არხების ბლოკატორები პაციენტების მსრავ კარგი ამტანობით ახასიათებნიან. დადგენილია, რომ არტერიული ჰიპერტენზიის (დაბეჯითი ვარიანტული ან მის ვარეში) დროს გულთან დაკავშირებული ვეჯრდი-

თი ეფექტების განვითარების რისკი, აჯე-ინჰიბიტორებითა შედარებით, ვაცილებით მალაღია დიდი დოზის დინამიკის გამოიქნებისას, რაც იმაზე მოითხოვს, რომ ხანმოკლე მოქმედების კალციუმის არხების ბლოკატორები აბლოკირებენ კარდიალური ვარიანტების რისკს, ამიტომ, შეძლებისდაგვარად, სასურველია მათი გამოიქნებისათვის თავის შეკავება. პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ბეჯე-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორებს, კალციუმის არხების ბლოკატორების კარდიოლოგისთან მოქმედების მიმართ მალაღი მგრძობელობა ახასიათებთ. კალციუმის არხების ბლოკატორების ჩვეული, მსუბუქი (შემაწუხებელი, თუმცა იმეათიად საჭიროების მკურნალობის შეწყვეტას) ვეჯრდიით ეფექტებია სახის წამოწიალება, თავბრუსხვევა, გულსრევა, ვაზობა და პერიფერიული შეშუქება.

**კლინიკური ეფექტების მექანიზმები**

კალციუმის არხების ბლოკატორები ამცირებენ მიოკარდიუმის შეკუმშვის ძალას, რაც აქეპტივებს მიოკარდიუმის მოთხოვნილებას ენგბაღზე. არტერიების ვაჯე კუნთის უჯრედებში კალციუმის იონის შესვლის დაბრუნება ამცირებს არტერიოლუმის ტონუსს და პერიფერიულ წინააღმდეგობას, რაც იწვევს არტერიული და პარკუჭშია წნევის დაქეპტივებას. ამ ვაჯევის ზოგიერთი წარმომაღლებლს (მაგ. ვერაპამილი, დილგამემი) არასაქეპტიური ანტიადრენორეცეტილი ეფექტიც ახასიათებს, რაც პერიფერიული სისხლძარღვების კიდე უფრო მეტად ვაჯარიოთების განაპირობებს. ვეჯეა ამ ეფექტის შედეგად მარცხენა პარკუჭის ევლას დაჭიმულობა მცირდება, რაც ამცირებს მიოკარდიუმის მოთხოვნას ენგბაღზე. ვერაპამილით ან დილგამემით განპირობებული გულისცემის ვაიშეათება იწვევს ენგბაღზე მიოკარდიუმის მოთხოვნილების კიდე უფრო მეტად შექმირებას. კალციუმის არხების ბლოკატორები ვარიანტული სტენოკარდიის პირველადი მიზმის – კორონარული არტერიოების ფოკალური სპაზმის – პრევენციასა და მოსხნას უწეობენ ხელს, ამიტომ ისინი სტენოკარდიის ამ ფორმის პროფილაქტიკური მკურნალობის ვეჯეაზე ეფექტურ საშუალებებად არიან მიჩნეულნი.

კალციუმის არხების ბლოკატორების წარმომაღლებლები განსხვავებულად მოქმედებენ კალციუმ-დამოკიდებული ნელი საპასუხო რეაქციის მქონე უჯრედებისგან შემდგარ სინოატრიული და აგრიოვენტრიკულური კვანძების ქსოვილებზე. კერძოდ მღიერ ზეგავლენას ახდენს ვერაპამილი, საშუალო სიძლიერით მოქმედებს დილგამემი, ხოლო დიდი დოზის ვერაპამილით და დილგამემით ამცირებენ აგრიოვენტრიკულური კვანძის ვაგმარეულობას, ამიტომ ეფექტური არიან სუპრავენტრიკულური (რევენტრო) ტაქიკარდიის მართვისა და წინაგულების თრიოლვიით ან ციმციმით განპირობებული პარკუჭოვანი საპასუხო რეაქციის დასაქეპტივებლად. ნიფედიპინი არ ახდენს ზეგავლენას აგრიოვენტრიკულურ ვაგმარობაზე, არასაქეპტიური სიმპათიკური ანტაგონიზმი კარგად აქვს ვაგმარებადი დილგამემს, უფრო ნაკლებად ვერაპამილს, ნიფედიპინს კი საერთოდ არ ახასიათებს. ამიტომ ჰიპოტონიის საპასუხო რეაქტივების გოქსიკარდია კალციუმის არხების ბლოკატორებს შორის ვეჯეაზე ხშირად ნიფედიპინის გამოიქნებას ახასიათებს. ვარამაკოლოგიური ეფექტების ეს განსხვავებები აუცილებლად უნდა იქნას ვაივალისწინებული სტენოკარდიის სამკურნალოდ კალციუმის არხების ბლოკატორის შერჩევისას.

**კალციუმის არხების ბლოკატორების კლინიკური გამოიქნება**

სტენოკარდიის ვარდა, კალციუმის არხების ბლოკატორების ეფექტურობა დადგენილია აგრიოვენტრიკულური (იხ. თავი 11) და სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის მიხედვით დროს (იხ. თავი

14). დაღუპილი შედეგებია მიღებული ისეთი სხვადასხვა მდგომარეობის დროს, როგორცაა ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია, შაკიკი და რეინის ფენომენი.

ამ ჯგუფის პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკური თვისებები მოცემულია ცხრილში 12-5. ამა თუ იმ კალციუმის არხის ბლოკატორის შერჩევას განაივალისწინებელია, 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 ბლოკატორებითან 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 სისწირეს, ამიტომ ასეთ პაციენტებში, სხვა კალციუმის ანტაგონისტებთან შედარებით, მისი გამოყენება უფრო უსაფრთხოა. სისხლის დაბალი არტერიული წნევის შემთხვევაში დიპიდრომორიდისებო კიდევ უფრო მეტად აქვეითებენ ამ მაჩვენებელს, ვერაპამილი და დილგიაზემი კი ნაკლებად იწვევენ პიპოტონიას, ამიტომ დაბალი არტერიული წნევის დროს უკეთესი ამგანობით ხასიათდებიან. ანაშენში 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. მგაგესა წამალთშორისი ურთიერთქმედება დილგიაზემსა და ნიფედიპინსა ახასიათებთ, მაგრამ ვერაპამილითან შედარებით ნაკლები ინტენსივობით.

არასტაბილური სტენოკარდიის დროს ხანმოკლე მოქმედების კალციუმის არხების ბლოკატორები ზრდიან გულის მხრივ გვერდითი ეფექტების განვითარების რისკს, ამიტომ უკუნიშნავენება მათი გამოყენება არასტაბილური სტენოკარდიის დროს (იხ. გოქსიკურობა, ზემოთ). თუმცა, დასაშვებია დილგიაზემის გამოყენება არა-Q-გალღოვანი მთი კარდიუმის ინფარქტის დროს, რადგან მან შესაძლოა შეამციროს პოსტინფარქტული სტენოკარდიის სისშირე.

### ბეტა-ბლოკატორების გამოყენების აბსოლუტური კონტრინდები

ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორები (იხ. თავი 10) ვაბოლიდაგატორები არ არიან, თუმცა ისინი ურთოდ გამოიყენებიან დაძაბვის სტენოკარდიის სამკურნალოდ. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების დაღებითი ეფექტები ძირითადად მათ მიერ ჰემოდინამიკის ცვლილებით არის განპირობებული: ისინი ამცირებენ გულისცემის სისშირეს, სისხლის არტერიულ წნევასა და გულის კუნთის კუმშვალბას, რაც აქვეითებს მთი კარდიუმის მოთხოვნილებას ენგაბაღზე, როგორც მოსვენებულ მდგომარეობაში, ასევე დაგვირთვის დროს. გულისცემის გაძევათუბასთან არის დაკავშირებული დასტოლური პერფუზიის დროის გაზრდაც, რაც თავისმხრივ აუშუბოებს კორონარულ პერფუზიას. გულისცემა სისშირის გაძევათუბა და არტერიული წნევის დაქვეითება იწვევს მთი კარდიუმის მიერ ენგაბაღის მოხმარების შემცირებას, რაც სტენოკარდიული შეტევების პროფილაქსისა და დაგვირთვისაღმე გოლერანგობის გაზრდის ყველაღმე მნიშვნელოვან მექანიზმს წარმოადგენს. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორე-

ბი დიდ როლს ასრულებენ წეში ან ამბულატორიული იშემიის მკურნალობაში. ამ მდგომარეობების პაციენტები არ უსივანტკვილს და დაავალბების გამოვლენა. ჩვეულებრივ ხდება იშემიისათვის დამახასიათებელი ელექტროკარდიოგრაფიული ნიშნების აღმოჩენიბა. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების ხანგრძლივი გამოყენება ამცირებს „იშემიის დროს“ საერთო პერიოდს დღის მგანძეობაში. ისინი ამცირებენ პოსტინფარქტული სიკვდილიანობის სისშირეს და ზრდიან გადარჩენის შესაძლებლობას. ჰიპერტონიის დროს ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორები ამცირებენ ინსულტის განვითარების რისკს. რანდომიზებული კვლევების მიხედვით დაღვიწილ იქნა, რომ სტაბილური სტენოკარდიის დროს კალციუმის არხების ბლოკატორებთან შედარებით, ბეგა ადრენოლ ბლოკატორები ხშირად იწვევს უფრო მნიშვნელოვან გავშუბოვებას იწვევენ და უკეთესი გამოსავლითი ხასიათდებიან.

სტენოკარდიის დროს ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების არასტურველ ეფექტებს მიეკუთვნება დასტოლური საბოლოო მოცულობის გაზრდა და განღენის დროის გახანგრძლივება. დასტოლური მოცულობის გაზრდა იწვევს ენგაბაღზე მთი კარდიუმის მოთხოვნილების მომგებებს, რაც ნაწილობრივ აბათილებს ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების სასარგებლო ეფექტებს. ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების ეს პოტენციურად უარყოფითი თვისება შესაძლოა დაბალანსებული იქნას მათი ნიგრეგობითან ერთად გამოყენებით, რაც ქვემოთ არის აღწერილი.

ბეგა-ადრენოლ ბლოკატორების გამოყენების უკუნიშნებია ასომა და ბრონქოსპაზმით მიმდინარე სხვა მდგომარეობები. გამოსავალი ბრადიკარდია, აგრიოვენტრიკულური ბლოკადა, ბრადიკარდიულ-ტაქიკარდიული სინდრომი და მარცხენა პარკუჭის მძიმე არასტაბილური უკმარისობა. პოტენციურად უარყოფითი ეფექტებს ეკუთვნის მოთხოვნილობა, ფიბიკური დაგვირთვისაღმე გოლერანგობის დარღვევა, უბილობა, ეკუთვნის სიმშრები, ხანგამოშვებითი კოჭლობის მიმდინარეობის გაუარესება და ერექციული დისფუნქცია.

### სტენოკარდიის სამკურნალო ახალი საშუალებები

გავრცელების მაღალი სისშირის გამო აქტიურად მიმდინარეობს სტენოკარდიის სამკურნალო ახალი საშუალებების ძიება. კვლევის ქვეშ მყოფი ზოგიერთი მედიკამენტი იუ შედიკამენტთა ჯგუფი ცხრილში 12-6 მოცემული.

მეგაბოლური მოღულატორები (მაგ., რანოლაზინი, გრომეგამდინი) ცნობილი არიან, როგორც pFOX-ინჰიბიტორები. რადგან ისინი მთი კარდიუმში ნაწილობრივ აინჰიბირებენ ცხო-

ცხრილი 12-6. სტენოკარდიის სამკურნალო მედიკამენტები და მედიკამენტთა ჯგუფები, რომლებიც კვლევის ქვეშ იმყოფებიან

მეგაბოლური მოღულატორები, მაგ., რანოლაზინი
ბრადიკარდიის გამომწვევი პირდაპირი საშუალებები, მაგ., იკაბრადინი
კალციუმის არხების აქტივატორები, მაგ., ნიკორანიდილი
Rho-კინაზის ინჰიბიტორები, მაგ., ფასუდილი
სულფონილმარღოვანას ნაწარმები, მაგ., გლიბენკლამიდი
თიბოლიდინილინი
ვაზოპეგტიდაზის ინჰიბიტორები
აზოგის ოქსიდის დონორები, მაგ., L-არგინინი
კაუსაინი
ამილორიდი

მოქონის მქავეების დაჯანჯვის გზას. მიოკარდიუმის იშემიურ უბანში მეტაბოლიზმი იხრება ცხიმოვანი მქავეების დაჯანჯვისკენ, რაც ზრდის ATP-ის ყოველი ერთეულის წარმოქმნისათვის საჭირო ენერჯის რაოდენობას. ცხიმოვანი მქავეების დაჯანჯვისათვის საჭირო უფრო მეტი ენერჯის (გრძელ ჯაჭვიანი 3-კეტოცილ თიოლაზა - LC-3KAT) ნაწილობრივი ინჰიბირება აუმჯობესებს იშემიური ქსოვილის მეტაბოლურ სტატუსს. თუმცა, რანოლანისის მოქმედება შესაძლოა უფრო მეტად დაკავშირებული იყოს ნაგრიუმის გეიანი ნაკადის ბლოკადისთან, რაც ხელს უწყობს კალციუმის უკარგლში შესვლის დათრგუნვას.

ე.წ. ბრადიკარდიული აგენტები, რომლებიც 1<sup>o</sup> ნაგრიუმის არხების შეღარებით სელექციური ბლოკატორები არიან (მაგ., იეაბრადინი), თრვენავენ სინოატრიულ კვანძში პიპეროლარ-იმებით გააქტივებულ ნაგრიუმის არხებს და ამცირებენ გულსისცემის სიხშირეს. ამ პრეპარატების გამოყენებისას სხვა მნიშვნელოვანი ჰემოდინამიკური ეფექტები არ აღინიშნება. სტენოკარდიული შეტევების გაიშვითების უნარის მიხედვით, იეაბრადინის კალციუმის არხებისა და ბეტა-ადრენობლოკატორების მსგავსი ეფექტურობა ახასიათებს.

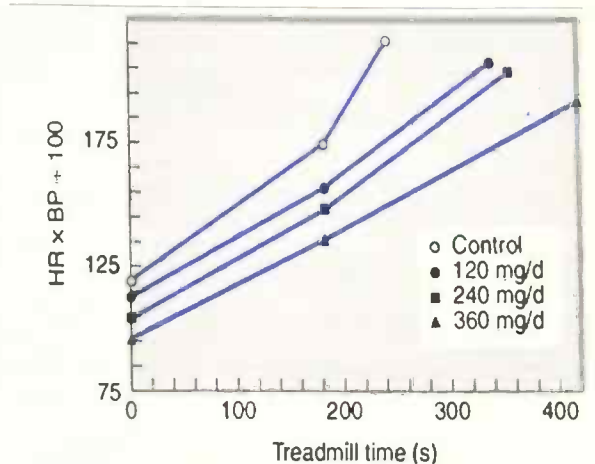
## სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალებების კლინიკური უარმაკოლოგია

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 მოდიფიცირება, როგორცაა თამბაქოს მოხმარება, ჰიპერტონია (თავი 11), ჰიპერლიპიდემია (თავი 35), სიმსუქნე და კლინიკური დეპრესია. ამასთანავე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ანტიატეროგენული პრეპარატების (თავი 34) გამოყენებას.

მიოკარდიუმის ინფარქტისა და სიკვდილის პრევენციის სპეციფიკური ფარმაკოლოგიური მკურნალობა გულსისხლძარღვების ანტიატეროგენული (ასპირინი, კლოპიდოგრელი) და ლიპიდების დამაქციებელი საშუალებების (განსაკუთრებით სტატინების) გამოყენებას. სტატინებით ინტენსიური მკურნალობა ამცირებს დაგვირდობის რისკს გამოვლენილი იშემიის ეპიზოდების სიხშირესა და ინტენსივობას. კლინიკური კვლევების მიხედვით კი გულის მხრივ გართულებების (ინფარქტისა და სიკვდილის ჩათვლით) სიხშირეს. კორონარული სისხლძარღვების ათროსკლეროზის ძალიან რისკის მქონე პაციენტებში ანგიოტენზინის ვარდამქმნელი უფრო მეტი ინჰიბირებელი ამცირებენ გულთან დაკავშირებული გართულებების სიხშირეს, თუმცა მათ უშუალო ანტიკარდიული ეფექტები არ ახასიათებთ. არასტატინური სტენოკარდიისა და ST-სეგმენტის ელევაციის გარეშე მომდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს რეკომენდებულია ბეტა-ბლოკატორების მკურნალობა კორონარული სტენოკარდიის, ანგიოტენზინული და ანგილიპინური 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 დილატაციის გაყენება ორმავე წარმოებულზე (გულსისცემის სიხშირე გამრავლებულია სისხლის სისტოლურ წნევაზე). ორმავე-ბრმა კვლევისას სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით. პაციენტები შემოწმებულ იქნენ გრძელდროშე პლაკეტოთი მკურნალობისა და მედიკამენტის სამი სხვადასხვა დოზის ფონზე. გულსისცემის სიხშირე (HR) და სისტოლური სისხლის წნევა (BP) იწერებოდა ვარჯიშის 180-ე წამზე (შუა წერტილები საბეჭდო) და სტენოკარდიის სიმპტომების დაწყებისას (უკიდურესი მარჯვენა წერტილები) აღინიშნა. რომ მედიკამენტით მკურნალობამ შეამცირა ორმავე წარმოებულის მაჩვენებელი დაგვირდობის ნებისმიერი მომენტის და გააძლიერებდა სიმპტომების გამოვლენის დრო

ბა ეფუძნება მიოკარდიუმის ენერჯიზი მოთხოვნილებასა და მოწოდებას შორის დარღვეული ბალანსის აღდგენას, ამიტომ მძიმართულია პოტენციურად იშემიური მიოკარდიუმის ენერჯიზი მოთხოვნილების შემცირებასა და კორონარული სისხლძარღვების გაზრდისკენ.

### დაძაბვის სტენოკარდია

მრავალი კვლევი დადგინდა იქნა, რომ დაძაბვის სტენოკარდიის დროს გრძელდროშე გესტის ჩაგარებისას ნიგრაგები, კალციუმის არხებისა და ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები იწვევენ შეტევის განვითარებისა და ST-სეგმენტის დეპრესიისათვის საჭირო დროის გაზარდვას (სურათი 12-5). მართალია, იზრდება დაგვირდობისა და გოლერანგობაც. მაგრამ სტენოკარდიული შეტევის განვითარების ზღურბლი უცვლელი რჩება (ანუ არ იცვლება გულსისცემის სიხშირე-წნევის მონაცემები, რომლის დროსაც ელსდება სიმპტომები).

ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის შემხარაშუნებელი თერაპიისათვის შეიძლება ხანგრძლივი მოქმედების ნიგრაგების, კალციუმის არხების ან ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენება; საუკეთესო წამლის შერჩევა პაციენტის ინდივიდუალურ საპასუხო რეაქციაზე დამოკიდებულია. პიპერტონის მქონე პაციენტებში შესაძლოა საკმარისი იყოს მონოთერაპია კალციუმის არხების ბლოკატორების აქტიური სუბსტანციის ნელა გამოშვების უფლებელი (ხანგრძლივი მოქმედების) პრეპარატებით, ან ბეტა-ადრენობლოკატორებით. ნორმოტონის შემთხვევაში შესაძლოა უფრო ხელსაყრელი იყოს ხანგრძლივი მოქმედების ნიგრაგების გამოყენება. ბეტა-ადრენო- და კალციუმის არხებისა და ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორების ერთად გამოყენება (მაგ., პროპრანოლოლი და ნიფედინი) ან ორი კალციუმის ანტიგონისტის (მაგ., ნიფედინი და ვერაპამილი) ერთდროულად დანიშნვა უფრო ეფექტურია, ვ-

ცხრილი 12-7. სტენოკარდიის დროს ნიგრაგებით, ბეგა-აღრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკატორებით მონოთერაპიისა და მათი ერთად კომბინირებული გამოყენების ეფექტები (არასასურველი ეფექტები ნაჩვენებია დახრილი შრიფტით.)

	მხოლოდ ნიგრაგები	მხოლოდ ბეგა-აღრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკატორები	ნიგრაგების კომბინაცია ბეგა-აღრენო- ან კალციუმის არხების ბლოკატორებთან
გულისცემის სიხშირე	<i>რეფლექსური მომატება</i>	შემცირება	შემცირება
არტერიული წნევა	შემცირება	შემცირება	შემცირება
ღიასტოლური საბოლოო მოცულობა	შემცირება	<i>მომატება</i>	არ იცვლება ან მცირდება
კემშეალობა	<i>რეფლექსური მომატება</i>	შემცირება	არ იცვლება
განღვენის დრო	შემცირება	<i>მომატება</i>	არ იცვლება

*ბარორეფლექსი.*

დრე თიოთიუელი წამლის ინდივიდუალური გამოყენება. თუ ერთი მედიკამენტის გამოყენება არ იძლევა ადეკვატურ 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 ეანგზადის 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 ამეამად 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 სინდრომები**

მოსვენებულ მდგომარეობაში მორეციდივე იშემიური ეპიზოდებით მიმდინარე არასტაბილური სტენოკარდიის ძირითად მიზგზად არაოკლუზიური, თრომბოციტებითი მდიდარი თრომბის განმეორებითი წარმოქმნა გეველინება. 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 აბციქსიმაბი. გარდა ამისა, განიხილება ნიგროგლიცერინითა და ბეგა-ბლოკატორით მკურნალობაც, რეფრაქტერულ შემთხვევებში კი, მიოკარდიუმის იშემიის მოსახსნელ მკურნალობას კალციუმის არხების ბლოკატორებიც ემატება. სასურველია აგრეთვე მკურნალობის დაწყება აფინიპიტიდორებითა და პიპოლიპიდემიური საშუალებებით.



ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ნიტრატები და ნიტრიტები

ამილნიტრიტი (გენერიკი)  
 საინჰალაციო: 0.3 მლ კაფსულები  
 იზოსორბიდ დინიტრეტი (გენერიკი, იზორლიდი)  
 ორალური: ტაბლეტები 5, 10, 20, 30, 40 მგ; 5, 10 მგ სალუ-  
 ჭი ტაბლეტები  
 ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (იზოქრონი, დი-  
 ლაგრატი SR): ტაბლეტები და კაფსულები 40 მგ  
 ენისქეჟი: 2.5, 5 მგ ენის ქეჟი მისაღები ტაბლეტები  
 იზოსორბიდ მონონიტრეტი (ისმო, სხვები)  
 ორალური: ტაბლეტები 10, 20 მგ; ვახანგრძლივებუ-  
 ლი გამოყოფის ტაბლეტები 30, 60, 120 მგ.  
 ნიტროგლიცერინი  
 ენისქეჟი ან ბუკალური: ტაბლეტები 0.3, 0.4, 0.6 მგ; აერო-  
 მოლი 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 მკგ/მლ ლექსრომაში  
 გრანსდერმული სალბუნი (გენერიკი, ნიტრეტი, ნიტრო-  
 დური, გრანსდერმ-ნიტრო): გამოყოფის  
 სინქარეგია 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, ან 0.8 მგ/სთ  
 მალამო ადგილობრივად წასასმელი (გენერიკი, ნიტრო-  
 ბიდი) მალამო 20 მგ/მლ (25 მმ ან 1 ინჩი მალამო შეიცავს  
 დაახლოებით 15 მგ ნიტროგლიცერინის [dx])

პალმიუმის არხების ბლოკატორები

ამლოდიპინი (ნორვასკი, ამვოში)  
 ორალური: ტაბლეტები 2.5, 5, 10 მგ  
 დილტიამეზი (კარდიემი, ვენერიკი)  
 ორალური: ტაბლეტები 30, 60, 90, 120 მგ  
 ორალური დაყოვნებული გამოყოფის (კარდიემი SR,  
 დილაკორი XL, სხვები): კაფსულები, ტაბლეტები 60, 90, 120, 180,  
 240, 300, 360, 420 მგ  
 პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 ფელოდიპინი (პლენდელი)

ორალური ვახანგრძლივებული გამოყოფის: ტაბლეტე-  
 ბი 2.5, 5, 10 მგ  
 ისრადიპინი (დინაციკი)  
 ორალური: კაფსულები 2.5, 5 მგ  
 ორალური კონგრუალური გამოყოფის: ტაბლეტე-  
 ბი 5, 10 მგ  
 ნიკარდიპინი (კარდენი, სხვები)  
 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 (ადალაგი, პროკარდია, სხვები)  
 ორალური: კაფსულები 10, 20 მგ  
 ორალური ვახანგრძლივებული გამოყოფის (პროკარ-  
 დია XL, ადალაგი CC): ტაბლეტები 30, 60, 90 მგ  
 ნიმოდიპინი (ნიმოტოპი)  
 ორალური: კაფსულები 30 მგ. (გამოიყენება სუბ-  
 არაქსილური სისხლჩაქცევის და არა  
 სტენოკარდიის დროს)  
 ნიმოლდიპინი (სულარი)  
 ორალური ვახანგრძლივებული გამოყოფის:  
 ტაბლეტები 10, 20, 30, 40 მგ  
 ვერაპამილი (გენერიკი, კალანი, იზოპტინი)  
 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 მოდიფიკატორები

რანოლაზინი (რანექსა)  
 ორალური ვახანგრძლივებული გამოყოფით:  
 ტაბლეტები 500 მგ

REFERENCES

Belardinelli L, Shyroock JC, Fraser F: 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 მღვობარეობაა, რომლის დროსაც გულის წუთმოცულობა ეკრ უზრუნველყოფს ორგანიზმის მომარაგებას ადეკვატური რაოდენობის კინგბადით. ამ მღვობარეობას ლეგალობის მაღალი მინევენებული ახასიათებს და 5 წლის მანძილზე მისგან სიკვდილიანობა დაახლოებით 50%-ს შეადგენს. აშშ-ში გულის უკმარისობის ყველაზე ხშირი მიზეზი კორონარული არტერიების დაავადებაა. განისხევეებენ გულის უკმარისობის ორ ძირითად ტიპს: სისტოლურ და დიასტოლურ უკმარისობას. სისტოლური უკმარისობის დროს დაქვეითებულია როგორც გულის მექანიკური ტუმბოს ფუნქცია (კუმშვალობა). ასევე განდევნის ურაციკიაც, დიასტოლური უკმარისობის დროს კი გულის წუთმოცულობის შემცირების ძირითად მიზეზად კუნთის სიმეფიფე და რელიაქსაციის არაადეკვატური უნარი გვევლისება, განდევნის ურაციკია კი შესაძლოა ნორმალურიც იყოს. ამჟამად, გულ-სისხლძარღვთა სხეა დაავადებების (განსაკუთრებით კი მითკარდიუმის ინფარქტის) საკმაოდ ეფექტური მკურნალობის გამოგზრდილია პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა, რაც გულის უკმარისობის გამოვლენისა და მისი გავრცელების სისხრის ერთგვარი ხელის შემწყობი ფაქტორია.

გულის უკმარისობის ადრეულ პერიოდში პირველად აღვლი აქვს გულის ავზნება-შეკუმშვის შეწყველების მექანიზმის დარღვევის, თუმცა ეს კლინიკური მღვობარეობა სხეა მრავალ პროცესსა და ორგანიზმს მოიცავს. როგორცია მაგ, ბარორეფლექსი, სიმპათიკური ნერული სისტემა, თირკმელები, ანგიოტენზინი II და სხეა პეპტიდები. აღდოსგერონი და გულის უჯრედების აპოპტოზი. ამ ფაქტორების აღმონენამ განაპირობა სხეადასხეა სამკურნალო სტრატეგიის ჩამოყალიბება (ცხრილი 13-1).

კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გულის უკმარისობის ხანგრძლივ გრადიციულ მკურნალობასთან (დადებითი ინოტროპული ეფექტის მქონე საშუალებებით: მაგ, საგულე გლიკოზიდებით [დიგიტალისით]) შედარებით გაეილებითი დირებულია სტრატეგია, რომლის სამიზნესაც გული არ წარმოადგენს. დეკალურმა კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა იზრდება ისეით მედიკამენტებით მკურნალობის დროს, როგორცია ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორები, ბეტა-ბლოკატორები, აღდოსგერონის რეცეპტორის ანტაგონისტები და ჰიდრალიზინ-ნიტრატების კომბინირებული პრეპარატები. მეორე მხრივ, გულის მწვავე უკმარისობის შემთხვევაში ძალიან ეფექტურია დადებითი ინოტროპული ეფექტის მქონე საშუალებების გამოყენება. ისინი ამცირებენ ავრეთვე გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკომეზსაც.

### გულის კუნთის ნორმალური კუმშვალობის კონტროლი

გულის კუნთის შეკუმშვის ძალას განსაზღვრავს ამ პროცესთა ერთობლიობა, რომლებიც გულის სარკომერში უზრუნველყოფენ აქტინისა და მიოზინის ძაფების მოძრაობას (სურათი 13-1). ზოგადად, შეკუმშვა აქტივაციორი კალციუმისა (სისტოლის დროს) და აქტინ-გროპონინ-გროპომიოზინის სისტემის ერთეირთქმელების შედეგად, რაც აქტინისა და მიოზინის შემდგომ

ერთეირთქმელებს განაპირობებს. ამ პროცესისათვის აუცილებელი კალციუმი სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან (SR) თავისუფლდება. გამონთავისუფლებული კალციუმის რაოდენობა დამოკიდებულია სარკოპლაზმურ რეტიკულუმი დეპონირებული კალციუმის რაოდენობასა და მოქმედების პოტენციალის პლავტის დროს უჯრედში შემოსულ ე.წ. ტრიგერულ კალციუმზე.

### კუმშვადი ცილების მგრძობელობა კალციუმის მიმართ

კალციუმის მიმართ მგრძობელობის განმსაზღვრელი ფაქტორები, ანუ გულის მიოფიბრილების დამოკიდებულება და ციკლოპლაზმაში კალციუმის კონცენტრაციას შორის ურთიერთდამოკიდებულების მრუდი, ჯერ-ჯერობით სრულად შესწავლილი არ არის, თუმცა გამოვლენილია ამ პროცესზე რამდენიმე მედიკამენტის მემოქმედება *in vitro*. ლევიომიმენდანი ყველაზე ახალი პრეპარატია. რომელიც ზრდის კალციუმის მიმართ მგრძობელობას (მას ფოსფოდიესთერაზას დათრგუნვის უნარიც გაანინა) და გულის უკმარისობის ექსპერიმენტულ მოვლევებში ამცირებს სიმკომეზს.

### სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან გამონთავისუფლებული კალციუმის რაოდენობა

მოქმედების პოტენციალის პერიოდში უჯრედში კალციუმის შესხეა იწყებს ციკლოპლაზმური თავისუფალი კალციუმის უმნიშვნელო გაზრდას, რაც ხელს უწყობს გულის უჯრედების სარკოპლაზმური რეტიკულუმის (SR) მემბრანის რიანოდინ-მგრძობობითარე არხების (RyR2) გახსნას და ციკლოპლაზმაში აქტინ-გროპონინ-გროპომიოზინის კომპლექსის მიმდებარე უბანში, კალციუმის იონის ჰარბი რაოდენობით გამონთავისუფლებას. გამონთავისუფლებული იონის რაოდენობა SR-ში არსებული მარაგისა და უჯრედის მემბრანის გავლით გარედან შესული ტრიგერული კალციუმის პირდაპირ პროპორციულია (რიანოდინი ძლიერი უარყოფითი ინოტროპული ეფექტის მქონე მცენარეული ალკალოიდი, რომელიც მოქმედებს გულის SR არხებზე და ამცირებს SR-იდან კალციუმის გამოყოფას).

### სარკოპლაზმურ რეტიკულუმი დეკონდრეპული კალციუმის რაოდენობა

SR-ის მემბრანა შეიცავს კალციუმის საგრანსპორტო ძალზე ეფექტურ სისტემას, რომელსაც სარკოპლაზმური ენდოპლაზმური ბადის Ca<sup>2+</sup>-ATPაზა (SERCA) ეწოდება. ეს ტუმბო ემსახურება კალციუმის იონის ციკლოპლაზმიდან სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში გადაღვენას. მასზეა დამოკიდებული დიასტოლის ფაზაში ციკლოპლაზმაში თავისუფალი კალციუმის ძალიან დაბალი დონის შენარჩუნება. SR-ში სეკვესტრირებული კალციუმის რაოდენობა ნაწლობრივ ამ საგრანსპორტო სისტემისათვის მისაღები კალციუმის რაოდენობით განისაზღვრება, რაც თავის მხრივ უჯრედში კალციუმის იონების შემოსვლასა (ძირითადად მემბრანის პოტენციალ-დამოკიდებული კალციუმის არხების მეშვეობით) და

ცხრილი 13-1. გულის უკუარისთვის სამკურნალო ძირითადი ფარმაკოლოგიური ჯგუფები

შარღმდენები
აღლსტერონის რეცეპტორის ანტაგონისტები
ანგიოტენზინის გარდაბმული ფერმენტის ინჰიბიტორები
ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორები
ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკატორები
საგულე გლიკოსიდები
უაზოდოლატატორები
ბეტა-აგონისტები, ლოფამინი
ბიპირიდინები
ნატრიურული პეპტიდი

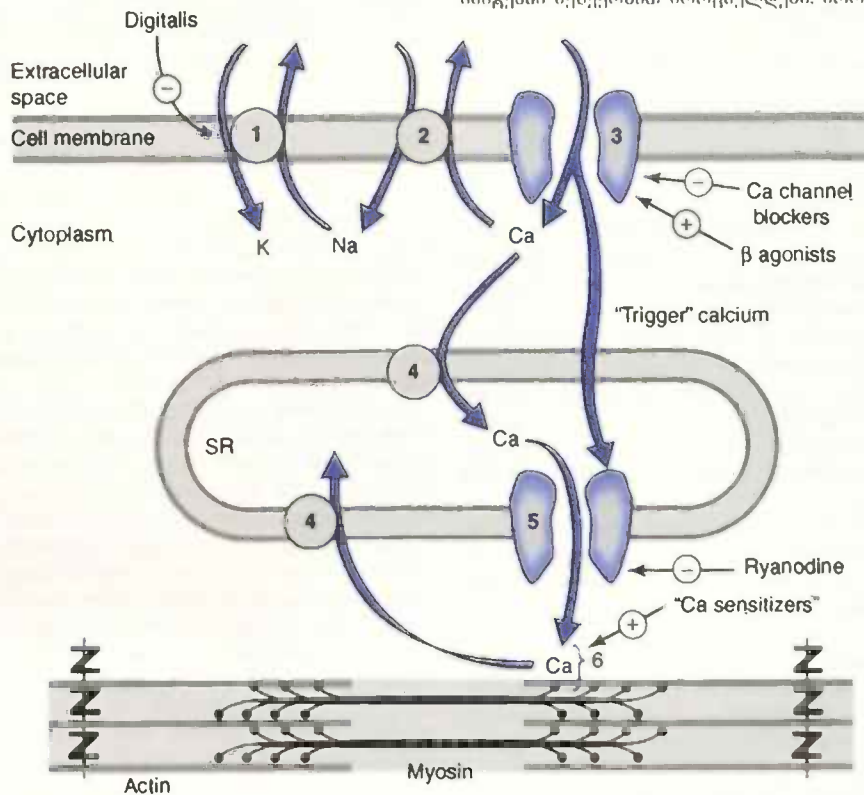
უჯრედიდან გასვლას (ძირითადად უჯრედის მემბრანის ნატრიუმ-კალციუმის გრანსპორტერის მეშვეობით) შორის არსებულ ბალანსზეა დამოკიდებული.

**ტრიბერული კალციუმის რეგულაცია**

უჯრედში შესული გრიგერული კალციუმის რაოდენობა კალციუმის მემბრანული არხების (ძირითადად L ტიპის) რაოდენობა 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 კონიუნგირადაც-



სურათი 13-1.

გულის კუნთის სარკომერის სქემატური დიაგრამა, რომელზეც აღნიშნულია კუმშვადობაზე მოქმედი სხვადასხვა წამლის მოქმედების უბანი (დანომრილი სტრუქტურები). უბანი 1 –  $Na^+/K^+$  ATPაზა – ნატრიუმის გუმბო; უბანი 2 (NaxC) – ნატრიუმ კალციუმის მიმოცვლის ადგილი; უბანი 3 – კალციუმის პოტენციალ-დამოკიდებული არხი; უბანი 4 (SERCA) – კალციუმის გრანსპორტერის რეგულაციის გუმბავს კალციუმს სარკომლაზმური რეგიკულუმის (SR) შიგნით. უბანი 5 (RyR) – SR-ის მემბრანის კალციუმის არხი, რომელიც გრიგერული კალციუმის მეშვეობით აქტივდება და დეპონირებულ კალციუმს ანთაივისულებს. უბანი 6 – აქტინ-გროპინის-გროპოპოიომისის კომპლექსი, რომელზეც მოქმედებს აქტივატორი კალციუმი, იწვევს აქტინსა და მიოზის შორის ურთიერთქმედების და შეკუმშვას.

ლი გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმდინარეობს და ეს ანგიოპორტერი ნაგრიუმის გრადიენტს იყენებს. ფიზიოლოგიურ პირობებში ამ იონების უჯრედგარე კონცენტრაცია, უჯრედშიდა კონცენტრაციასთან შედარებით, გაცილებით ნაკლებად დაბალია. ამ საგრანსპორტო სისტემის ნაგრიუმ-კალციუმის მიმომცელის უნარი ორივე იონის, განსაკუთრებით კი ნაგრიუმის, უჯრედშიდა კონცენტრაციამეა ლამოკილებული.

**ნატრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაცია და Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზას აქტივობა**

ნაგრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაცია Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზამეა ლამოკილებული, რადგან უჯრედშიდან ნაგრიუმის გამოძევება ამ გუმბოს მეშვეობით ხორციელდება. ნაგრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციამე აგრეთვე პოტენციალდამოკილებული არსებით შესულ ნაგრიუმზე არის ლამოკილებული, თუმცა მოქმედების თითოეული პოტენციალის წარმოქმნისას შესული ნაგრიუმის რაოდენობა უჯრედშიდა ნაგრიუმის საერთო კონცენტრაციის 1%-ზე გაცილებით ნაკლებია. როგორც ქვემოთ არის აღწერილი, საგულე გლიკომიდების პირველად სამიმზეს სწორედ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზა წარმოადგენს.

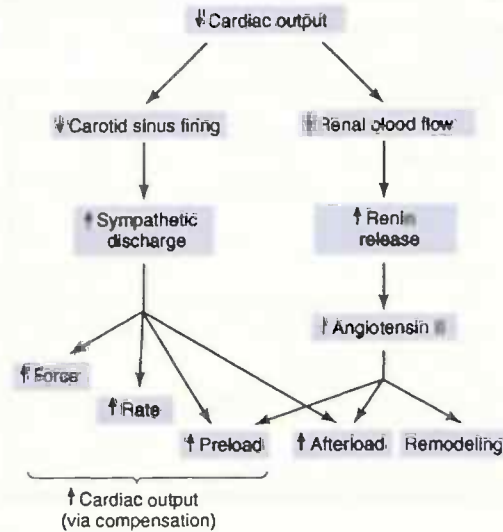
**გულის უკმარისობის პათოფიოლოგია**

სინდრომი გულის უკმარისობა მრავალი მიზეზის გამო შეიძლება განვითარდეს. პროცესი შესაძლოა მოიცავდეს როგორც მარჯვენა, ასევე მარცხენა პარკულს, ან ორივეს ერთად. ჩვეულებრივ, გულის უკმარისობის დროს წუთმოცულობის მაჩვენებელი ნორმალურ ზღვარზე დაბალია. გულის მწვავე უკმარისობისათვის (განსაკუთრებით მიოკარდიუმის ინფარქტის შედეგად განვითარებული) დამახასიათებელია სისტოლური დისფუნქცია, გულის წუთმოცულობის შემცირებითა და განსვენის ფრაქციის მინიმენლოვანი დაქვეითებით (< 45%). დიასტოლური დისფუნქციის ხშირი მიზეზია მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია და ელასტიურობის დაქვეითება. დიასტოლური დისფუნქციის დროს განსვენის ფრაქცია შეიძლება ნორმალურს კი იყოს. როგორც წესი, დიასტოლური დისფუნქციით განპირობებული გულის უკმარისობა არ ექვემდებარება ინოტროპული საშუალებებით მკურნალობას.

გულის უკმარისობას „მაღალი წუთმოცულობით“ იშვიათად უხვდებით. ამ მდგომარეობის დროს ორგანიზმის მთისოვნილება ეანებადბე იძლეოდ მაღალია, რომ მომაგებული წუთმოცულობაც კი ვერ აკმაყოფილებს. გულის უკმარისობა „მაღალი წუთმოცულობით“ ვითარდება ჰიპერთირეოზის, 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 მიზეზის კორექციას.

ნებისმიერი გიპის გულის უკმარისობის პირველადი ნიშნები და სიმპტომები გაჩიკარდია, ფიზიკური დატვირთვისადმი გოლურანგობის დაქვეითება, ქოშინი, პერსფურული შემუშება, ფილგვების შემუშება და კარდიომეგალია. გულის წუთმოცულობის შემცირების უშუალო შედეგია ფიზიკური დატვირთვისადმი 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 (რომლებიც უკვე აღწერილი იყო სურათზე 6-7): სიმპათიკური ნერული სისტემისა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის გააქტივებას. ამ კომპენსატორული



სურათი 13-2.

გულის შეგუებითი უკმარისობის დროს განვითარებული ზოგიერთი კომპენსატორული რეაქცია. ნასყენები ვუქტების გარდა, ანგიოტენზინი II ხელს უწყობს ნორეპინეფრინის განთავისუფლებას და ზრდის სიმპათიკურ ვუქტებს.

რეაქციების ზოგიერთი დაღებითი და უარყოფითი მხარეები მოცემულია სურათზე 13-2. გულის უკმარისობის შექონე პაციენტებს ევლებათ ბაროფლექსი – ქვეითება მისი მგრძობელობა არტერიული წნევის ცვლილებაზე, რის შედეგადაც ნორმალური წნევის პირობებში კი მცირდება ბარორეცეპტორული სენსორული შეგავენა ეაზომოტორულ ცენტრზე; სიმპათიკური ნერული სისტემის აქტივობა იზრდება, პარასიმპათიკურისა კი მცირდება. სიმპათიკური აქტივობის გაზრდის გამო აღვილი აქვს გაჩიკარდია, გულის კუნთის კუმშვალობის გაზრდასა და სისხლძარღვთა ტონუსის მომაგებას.

დასაწყისში, გულის შეკუმშვის ძალისა და გულისცემის სისხირის, აგრეთვე გულზე პრედატორიის გაზრდის გამო, იზრდება გულის წუთმოცულობა, ხოლო შემდეგ, არტერიების ტონუსის მომაგება იწვევს პოსტლატორიის გაზრდას, აგრეთვე განსვენის ფრაქციის, წუთმოცულობისა და თირკმლების პერფუზიის შემცირებას. შედარებით მოკლე პერიოდში ვითარდება ზეგა-ადრენორეცეპტორ – G ცილა-ვუქტორული სისტემის რთული დაუნ-რეგულატორული ცვლილებები, რაც იწვევს მასგმულირებული ვუქტების შემცირებას. ზეგა რეცეპტორები დაუნ-რეგულაციის არ განსილდინ და ამისგომ შესაძლოა გაიზარდოს მათი შეწყვილების უნარი IP<sub>3</sub>-DAG სისტემასთან. არსებობს მოსაზრება, რომ უარყოფითი ინოტროპულ ვუქტს გულის ზეგა რეცეპტორები (რომელთა რაოდენობაც არ მცირდება გულის უკმარისობის დროს) განაპირობებდნენ. ზეგა რეცეპტორების ჭარბ აქტივობას შესაძლოა მოჰყვეს SR-იდან კალციუმის ეონცალობის გაზრდა RyR2 არხების მეშვეობით, რაც პარკულების „სიმყოფისა“ და არითმიების მიზეზად გვევლინება. ანგიოტენზინი II-ის სისთების გაზრდა იწვევს ალდოსტერონის სეკრეციის მომაგებას (ნაგრიუმისა და წყლის შეკავებით), გულზე პოსტლატორიის გაზრდას და როგორც გულის, ასევე სისხლძარღვების რემოდელირებას (იხ. ქვემოთ). შესაძლოა აღვილი პქონდეს სხვა პორმონების განთავისუფლებაც, როგორცაა ნაგრიურებული პეპტიდი და ენდოთელინი (იხ. თავი 17).

მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია ყველაზე მნიშვნელოვანი მსინაზანი კომპენსატორული მექანიზმია. კუნთოვანი მასის გაზრდა ხელს უწყობს გულის ქმედითუნარიანობის შენარსუნებას. თუმცა, საწყისი დაღებითი ვუქტის შემდეგ, ჰიპერტროფიამ



შეიძლება გამოიწვიოს იშემიური ცვლილებები, დიასტოლური აესების დარღვევა და პარკუტა გეომეტრიის შეცვლა. რემოდელირება არის გერმინი, რომელიც ასახავს დილატაციას (პასიური დაჰსიმეით განპირობებული სხვანაირი განსხვავებულს) და სტრესით განპირობებულ სხვა ნელა მიმდინარე მოკარდიუმის სტრუქტურულ ცვლილებებს – შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედების და ჩანასახოვანი მიოციტების მსგავსი ბიოქიმიური თვისებების მქონე მოკარდიუმის ანომალური უჯრედების პროლიფერაციას. საბოლოოდ, დაქვეითებული კუმშვადობის პირობებში, აპოპტოზის შედეგად კარდიომიოციტები დაქარბულად ილუკებიან, რაც უფრო დიდ სტრესს უქმნის დარჩენილ მიოციტებს.

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 ფრიალით ნორმალური ფიზიკური დატვირთვის დროს. III კლასის უკმარისობას არ ახასიათებს სიმპტომების გამოვლენა მოსვენებულ მდგომარეობაში, მაგრამ ნორმალურზე ნაკლები ფიზიკურ დატვირთვის დროს აღინიშნება დაღლა და სხვა ნიშნები. IV კლასის დროს სიმპტომები მოსვენების მდგომარეობაშიც ფიქსირდება.

**გულის მუშაობის პათოფიზიოლოგია**

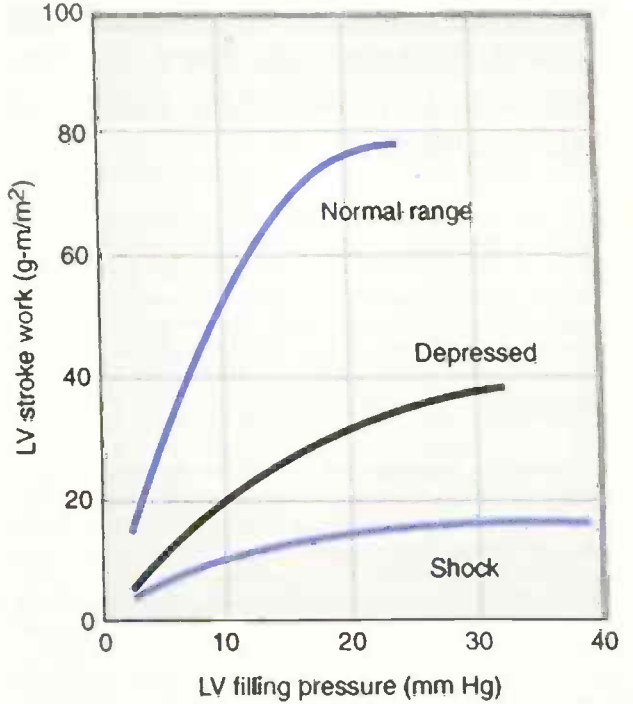
გულის მუშაობა დამოკიდებულია ოთხ ძირითად ფაქტორზე:

(1) პრედაგეირთვია: მრულს, რომელიც წარმოადგენს მარცხენა პარკუტის მუშაობის ზოგიერთი მახასიათებლისა (როგორცაა დარტყმითი მოცულობა ან დარტყმითი მუშაობა) და მარცხენა პარკუტის აესების წნევის ან ბოჭკოების საბოლოო დიასტოლური დაჰსიმეობის ურთიერთდაპოკიდებულების გრაფიკული გამოსახებას. მარცხენა პარკუტის ფუნქციის მრული ეწოდება (სურათი 13-3). მისი აღმაჯალი ნაწილი (შეხების წნევა < 15 mmHg) ფრანს-სტარლისგის კლასიკურ კანონს ასახავს. დაახლოებით 15 mmHg-ზე ზემოთ აღინიშნება გულის მუშაობის პლატო. 20-25 mmHg-ზე მაღალი პრედაგეირთვია იწვევს ფილტვებში შეგუბებას. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, გულის უკმარისობის დროს პრედაგეირთვია ჩვეულებრივ მომატებულია, რის მიზეზდაც სისხლის მოცულობისა და ვენების ტონუსის გაზრდა გვევლინება.

გულის უკმარისობის დროს მრული უფრო დაბალია, პლატო კი დარტყმითი მუშაობის ან წუთმოცულობის გაცილებით დაბალი მახასიათებლების დროს ვითარდება. ბოჭკოების სიგრძის ან აესების წნევის მომატება იწვევს მოკარდიუმის მოთხოვნილების გაზრდას კანცედატზე. გულის უკმარისობის დროს, აესების მაღალი წნევის დაქვეითების მიხედვით, ისინი შეიძლება შარდმდენებით მკურნალობა და იზღუდება სუფრის მარილის მიღება.

პრედაგეირთვას ვენოლილატატორებიც (მაგ, ნიტროგლიცერინი) ამცირებენ, იწვევენ რა სისხლის გადანაწილების გულმკერდიდან პერიფერული ვენებისაკენ.

(2) პოსტდაგეირთვია: პოსტდაგეირთვია ის წინააღმდეგობაა, რომელიც უნდა გადალახოს გულმა სისხლის გადატანის პროცესში. პოსტდაგეირთვია ქმნის აორტის წინააღმდეგობა და სისტოლური სისხლძარღვების რეზისტენცია. გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს კლებულობს გულის წუთმოცულობა. ამიტომ ადგილი აქვს სისტემური სისხლძარღვების რეზისტენციატის რეფლექსურ გაზრდას, რაც ნაწილობრივ სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობისა და მოცირკულარე კატექოლამინების რეაქციების მომატებით არის განპირობებული, ნაწილობრივ



სურათი 13-3.

მოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე პაციენტებში მარცხენა პარკუტის (LV) მუშაობის და აესების წნევის ურთიერთდაპოკიდებულება, რომელიც გულის უკმარისობის მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს. ბედა საბი უჩვენებს ნორმალური, ჯანმრთელი აღამიანისთვის დამახასიათებელ დილატაციას. გულის მწვავე უკმარისობის ფონზე ფუნქცია ინაცვლებს ქვემოთ და მარჯვნივ. გულის ქრონიკული უკმარისობის დროსაც მსგავსი ლეპერესიას აქვს ადგილი.

კი რენის-ანგიოტენზინის სისტემის გააქტივებით. შესაძლოა ამ პროცესში ჩარიული იყოს აგრეთვე ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორული პეპტიდი ენდოთელინი. დაავადების ამ სტადიამე საჭირო სხედა ისეთი მედიკამენტების გამოყენება, რომლებიც შეამცირებენ არტერიოლების ტონუსს.

(3) კუმშვადობა: ქრონიკული, დაბალი წუთმოცულობით მიმდინარე გულის უკმარისობის მქონე პაციენტის ბიოფსიით მიღებული გულის კუნთის ნიმუში კუმშვადობის დაქვეითების კუნთისმიერი (მინაგანი) მიზეზების გამოვლენას აქვს ადგილი. კუმშვადობის დაქვეითების გამო მცირდება კუნთის დამოკლების სისქარე. პარკუტშიდა წნევის განვითარების სისქარე (dp/dt) და დარტყმითი მოცულობის მახასიათებლები (სურათი 13-3), თუმცა ინტროპული საშუალებების გამოყენების შემთხვევაში, გულს ჯერ კიდევ შესწევს კუმშვადობის ყველა ამ მახასიათებლის გარკვეული ოდენობით გაზრდის უნარი.

(4) გულის შეკუმშვის სისხირე: შეკუმშვის სისხირე გულის წუთმოცულობის ძირითადი განსაზღვრელია. უკმარისობის დროს ქვეითდება გულის მინაგანი ფუნქცია და დარტყმითი მოცულობა. რასაც გულის წუთმოცულობის შემანარჩუნებელი პირველი, ძირითადი კომპენსატორული მექანიზმი მოჰყვება – სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივება და გულისცემის სისხირის ბეგა-ადრენორეცეპტორებით განპირობებული გაზრდა.

# გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული საშუალებების ბაზისური ფარმაცოლოგია

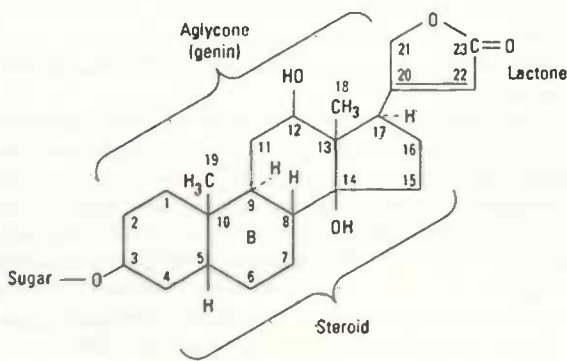
სათითურა (დიგიტალისი) არ არის გულის უკმარისობის სამკურნალო პირველი და ერთადერთი საშუალება, თუმცა ჩვენ განხილვას ამ ჯგუფით ეიწებები, რადგან გულის უკმარისობის სხვა საშუალებები დეტალურად განხილულია სხვა თავებში. საგულე გლიკოზიდების უფრო დეტალური დახასიათება მკითხველმა შეიძლება იხილოს წიგნის წინა გამოცემებში.

## სათითურა (დიგიტალისი)

სათითურა (დიგიტალისი) მცენარეთა ოჯახის სახელია, რომელიც სამედიცინო თევზსაგნის გამოხადევი საგულე გლიკოზიდების, მაგ. დიგოქსინის, წყაროს წარმოადგენს. ეს მცენარეები ათასობით წლების მანძილზეა 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) შიდაბული 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 შემეკობით შეკავშირებული შაქრების სერიისაგან. გლიკოზიდებს არ გააჩნიათ ადვილად იონიზებადი ჯგუფი, ამიტომ მათი ხსნადობა არ არის დამოკიდებული გარემოს pH-ზე. დიგოქსინი მიიღება ბალანოვანის 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 ითიქის 100%-მდე. ყველა საგულე გლიკოზიდი სისხლში მოხვედრის შემდეგ კარგად ნაწილდება სხვადასხვა ქსოვილში, მათ შორის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაშიც.

## მეტაბოლიზმი და ექსკრეცია

დიგოქსინი აღამიანებში არ განიცდის ძლიერ მეტაბოლიზმს: თირკმელების მიერ მისი ითიქის ორი მესამედი უცვლელად გამოიყოფა. დიგოქსინის თირკმლისმიერი კლირენსი კრეატინინის კლირენსის პროპორციულია. თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების დროს მოწოდებულია დიგოქსინის დოზის შესარჩევი სხვადასხვა განგოლება და ნომოგრამა.

## ფარმაცოკინეტიკა

გულისსხლადრევთა სისტემაზე დიგოქსინის მრავალი პირდაპირი და არაპირდაპირი ეფექტი ახასიათებს, რომლებიც მის როგორც თერაპიულ, ასევე ტოქსიკურ მოქმედებაზე არიან პასუხისმგებელი. ვარდა ამისა, დიგოქსინი არასასურველად მოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე.

თერაპიული მიზნით გამოყენებული ყველა საგულე გლიკოზიდის მოქმედების მოლეკულური დონე *ნატრიუმის გუმბის*, ანუ მეტბრანასთან შეკავშირებულ საგრანსპორტო სისტემის  $Na^+/K^+ ATP$ -აზას აქტივობის დათრგუნვაში მდგომარეობს. მეცნიერულად დადასტურებულია გლიკოზიდის სხვადასხვა დოზის ლამირგუნველი ზეგავლენა ყველა გამოკვლეული ქსოვილის ამ საგრანსპორტო სისტემაზე. საერაულთა, რომ სწორედ ეს მოქმედება წარმოადგენს დიგიტალისის, როგორც თერაპიული (დაღებითი ინტროპიული 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 მკვლევარის აზრით ორგანიზმში უნდა არსებობდეს „დიგიტალისის-მაგეარა“ ენდოგენური სტეროიდი, რომელიც სავარაუდოდ ოუბაინი შეიძლება იყოს.

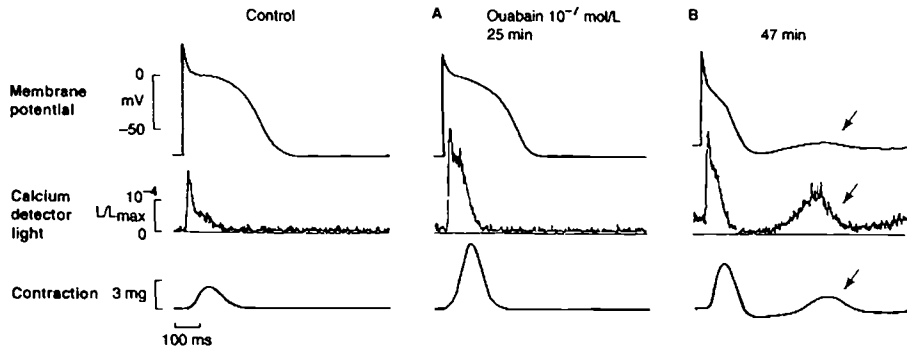
## ეფექტები გულზე

### მექანიკური ეფექტები

სისტოლის პერიოდში საგულე გლიკოზიდები იწვევენ თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდას კემშივლი 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 უჯრედშიდა კონცენტრაცია ( / სურათზე 13-1); ხოლო შემდეგ, ნატრიუმ-კალციუმის შიმომცვლელი საგრანსპორტო სისტემის ფუნქციის შედარებით დაქვეითებისა და ნატრიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდის გამო, მცირდება უჯრედიდან კალციუმის გამოძეება ( $NaX$  სურათზე 13-1). ციტოპლაზმური კალციუმის ჭარბი რაოდენობა SERCA-ს (სარკოპლაზმურ/ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ATP-აზა) მიერ სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში შეკავშირდება, შემდგომში მისი ხელახალი გამონათავისუფლებისათვის.

გულის კუნთის კემშივლობაზე გლიკოზიდების ზეგავლენის სხვა მექანიზმებიც არის მოწოდებული, მაგრამ ისინი კარგად არ არიან დასაბუთებული.

საგულე გლიკოზიდების თერაპიული კონცენტრაციის საბოლოო ეფექტია გულის კემშივლობის დამახასიათებელი გაზრდა (სურათი 13-4, ქვედა რივი). მიოკარდიუმის ობოლარებულ პრეპარატებში იზრდება როგორც დაძაბვის, ისე მოღუნების ხსენარევი, რასაც არ ახლავს (ან უმნიშვნელოა) დაძაბვის პიკის დროის ცვლილება. ეს ეფექტი ვითარდება როგორც ნორმის, ისე მიოკარდიუმის ფუნქციის დაქვეითების პირობებში, თუმცა ინტაქტურ ცხოველებსა და ჯანმრთელ აღამიანებში ამ რეაქციებ-



სურათი 13-4.

საგულე გლიკომიდებისა და ოუბაინის ზეგავლენა გულის იზოლირებულ ქსოვილზე. ზედა რიგში მოცემულია მოქმედების პოტენციალის ცვლილებები საკონტროლო პერიოდში, ადრეულ „ოუბაინულ“ ფაზაში და მოგვიანებით, გამოსხაველ გოქსიკურ ფაზაში. შუა რიგში ნახევრები კალციუმის აღმომჩენი ცილის, აქვორინის 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) აღვლილი 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, ოცილატორული დეპოლარიზაციის გამოჩენასთან, კალციუმის ღონისა და კუმშვადობის მაგებობასთან (იხრება).

ის მოდიფიცირებას აქვს ადგილი გულ-სისხლძარღვთა რეფლექსების მიერ, აქადმოფიქსა და ცხოველითა ექსპერიმენტულ მოდელურში კი გულის უპარისოზისათვის დამახასიათებელი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესაბამისად.

**ელექტრული ეფექტები**

გულის ელექტრულ თვისებებზე დიფიკალისის ზეგავლენა პირდაპირი და ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე ზემოქმედების ჯამური შედეგია. გულის უჯრედების შემზრანებზე საგულე გლიკომიდების პირდაპირი მოქმედება იწვევს მოვლენათა განსაზღვრულ პროგრესულ თანმიმდევრობას: ნაწიის ეტაპზე ადგილი აქვს მოქმედების პოტენციალის ხანმოკლე გახანგრძლივებას, მისი შემდგომი დამოკლებით (განსაკუთრებით პლატოს ფაზის). მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის შემცირება საფარაულოდ კალციუმის განვლადობის გაზრდის შედეგია, რაც უჯრედშიდა კალციუმის მომაგებით არის განპირობებული (ის. 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 გუმბოს ინჰიბირებისა და კალიუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციის შემცირების შედეგია. გოქსიკურობის ზრდასთან ერთად ნორმალურად აღძრულ მოქმედების პოტენციალს თან ახლავს ოცილატორული დეპოლარიზაციული პოსტ-პოტენციალები (სურათი 13-4, პანელი B). პოსტ-პოტენციალები (ანუ დაყოფილებული პოსტ-დეპოლარიზაცია, DAD) დაკავშირებულია კალციუმის უჯრედშიდა მარაგის სიჭარბესა და უჯრედშიდა თავისუფალი კალციუმის ოცილების კონცენტრაციის მერყობასთან. ზღურბლის მდწვევის შემოსხვევაში პოსტ-პოტენციალი იწვევს წინამორბედი მოქმედების ნორმალურ პოტენციალთან შეწყვეტილებული მოქმედების პოტენციალის აღმზრდას (პარკუჭების ნაადრევი დეპოლარიზაციის ანუ ექსტოპურ „დარტყმას“). პურკინის გამტარ სისტემაში პოსტ-პოტენციალების ზღურბლოვანი ღონის რეგულარული მდწვევა ელექტროკარდიოგრამაზე ბიგემინის სახით გამოიხატება (სურათი 13-5). ინგოქსიკაციის პროგრესთან ერთად თითოეული პოსტ-პოტენციალი გან-

პირობებული მოქმედების პოტენციალი თავისთავად აღძრავს ქვეზღურბლოვან პოსტ-პოტენციალს და თვით-შენარსუნებადი ტაქსიკარდია ვითარდება. პროცესის პროგრესირების შემოსხვევაში ამგვარი ტაქსიკარდია ფიბრილაციაში გადაიზრდება. მარცხენა პარკუჭის ფიბრილაციის შემოსხვევაში დროული კორექცია სასიცოცხლოდ აუცილებელია, რადგან არითმიის ეს კი ფატალურია.

საგულე გლიკომიდებს გულზე არაპირდაპირი ზეგავლენა ახასიათებს, რომელიც ავტონომური ნერვული სისტემის მეშვეობით ხორციელდება და მოიცავს როგორც პარასიმპათიკურ, ისე სიმპათიკურ ეფექტებს. გლიკომიდების დაბალი დოზები უმარაგესად კარდიოსელექციურ პარასიმპათიკურ ეფექტებს განაპირობებენ. ფაქტურად, აგროპინით ბლოკირება ეს ეფექტები დიფიკალისის ადრეული ელექტრული ეფექტების მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენენ (ცხრილი 13-2). ამგვარ მოქმედებას ეკუთვნის

ბარორეცეპტორების სენსიბილიზაცია. ვაგუსის ცენტრალური სტიმულაცია და გულის კუნთის უჯრედებში მუსკარინული ქოლინერგიული გადაცემის გადაცილება. გულის საქნებს შორის წინაგულეები ყველაზე მდიდარია ქოლინერგიული ინერვაციით, ამგომ პურკინის ბოჭკოებსა და პარკუჭებზე მეტად ეს ეფექტები უფრო წინაგულეებისა და აგროივენტრიკულური კვანძის უწყვეტებზე აისახება. ზოგიერთი ქოლინომიმეტიკური ეფექტი სხვადასხვა სახის არითმიის სამკურნალოდ გამოიყენება. დიფიკალიის გოქსიკური კონცენტრაცია იწვევს სიმპათიკური ვადაცემის გაძლიერებას. დიფიკალისის გოქსიკურობისათვის ეს ეფექტი არ არის მნიშვნელოვანი, თუმცა ხელს უწყობს მსოკარდულის სენსიტიზაციას და აძლიერებს ყველა გოქსიკური ეფექტის გამოვლენას.

გულზე დიფიკალისის გოქსიკური ზემოქმედების ყველაზე ხშირი გამოვლენებაა აგროივენტრიკულური რითმი. პარკუჭების ნაადრევი დეპოლარიზაცია, ბიგემინია და მეორე ხარისხის აგროივენტრიკულური ბლოკადა, თუმცა მთინიყვენ, რომ დიფიკალისის შეუძლია გამოიწვიოს ნებისმიერი სახის არითმია.



ცხრილი 13-2. დიგოქსინის ზეგავლენა გულის ქსოვილის ელექტრულ თვისებებზე.

ქსოვილი (ან მარევენაბელი)	თერაპიული ღრვის უწყობა	ტოქსიკური ღრვის უწყობა
სინუსის კენაბი	↓ გულის შეკუმშვითა სისხირე	↓ გულის შეკუმშვითა სისხირე
წინაგულის კუნთი	↓ რეფრაქტერული პერიოდი	↓ რეფრაქტერული პერიოდი, არითმიები
აგრიოვენტრიკულური კენაბი	↓ გამგარებლობის სიჩქარე, ↑ რეფრაქტერული პერიოდი	↑ რეფრაქტერული პერიოდი, არითმიები
პურკინიეს სისგემა, პარკუჭის კუნთი	რეფრაქტერული პერიოდის მცირედ ↓	ექსტრასისტოლები, ტაქიკარდია, ფიდრილაცია
ელექტროკარდიოგრამა	↑ PR ინტერვალი, ↓ QT ინტერვალი	ტაქიკარდია, ფიდრილაცია, ძალიან მაღალი ღრვის ღროს კი გულის განკრება

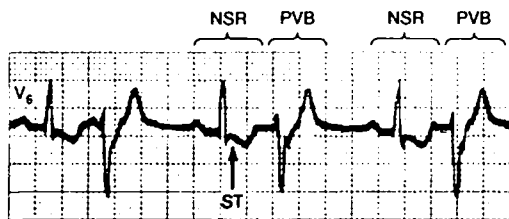
**სხვა ორბანოებზე მოქმედება**

საგულე გლიკომიდები მოქმედებენ ყველა აგზნებად ქსოვილზე. მათ შორის გლუე კუნთებსა და ცენტრალურ ნერულ სისტემაზე. გულის გარდა დიგიტალისის გოქსიკურობის ყველაზე ხშირ საბიზნეს კუჭ-ნაწლავის გრაქტი წარმოადგენს. გოქსიკური მოქმედება ელისდება უმაღლობით, გულისრეუით, დებინებით და ფაღარათით. ეს გოქსიკურობა შესაძლებელია ნაწილობრივ კუჭ-ნაწლავის გრაქტზე გლიკომიდების პირდაპირი ზეგავლენით იყოს გამოწვეული. თუმცა იგი ცენტრალურ ნერულ სისტემაზე მოქმედების შედეგითაა.

ცენტრალურ ნერულ სისტემაზე გლიკომიდების ზეგავლენა ეაგუსისა და ქემორეცეპტორების გრივერ ზონის სტიმულირებაში მდგომარეობს. შედარებით იშვიათად აღინიშნება დებორი-ენტაცია და პალუცინაციები, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში, აგრეთვე დაფიქსირებულია მხედველობის მოშლაც ფერის აღქმის უნარის დარღვევით. დიგიტალისით მკურნალობის დროს მამაკაცებში იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს გინეკომასტია.

**კალიუმთან, კალციუმთან და მაგნიუმთან ურთიერთქმედება**

კალიუმის და დიგიტალისის ურთიერთქმედება ორმხრივია: პირველი, ეს ორი იონი ურთიერთდამირგუნავად მოქმედებს Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზასთან ერთმანეთის შეკავშირების უნარზე, ამიტომ, პიპერკალიემიის დროს ქვეითდება საგულე გლიკომიდების



სურათი 13-5.

ელექტროკარდიოგრაფული ჩანაწერი, რომელზეც ახსულია დიგიტალისით განპირობებული ბიგეზინია. NSR-ით აღნიშნული კომპლექსები წარმოადგენენ ნორმალურ სინუსურ რითმს; აღინიშნება ინვერსირებული T კბილი და ST სეგმენტის დეპრესია. PVB-ით აღნიშნულია ნაადრევი პარკუჭოვანი დარტყმები, რაც დაფიქსირებული მერყევი პოსტ-გოტენციის დროს განპირობებული დეპოლარიზაციის ელექტროკარდიოგრაფული გამოვლინებაა, როგორც ნაჩვენებია სურათზე 13-4.

მაინპიბირებელი ზეგავლენა ფერმენტ-ხოლო პიპოკალიემია კი ხელს უწყობს ამ პროცესს. მეორე, პიპერკალიემია იწვევს გულის არანორმალური აეგომაციების დაირგუნების (იხ. თავი 14). ზემოთთქმულიდან გამოვლინარე, K<sup>+</sup>-ის უკრედგარეთა კონცენტრაციის ზომიერი მომაგება აბიერებს დიგიტალისის ეფექტურობას, განსაკუთრებით კი მის გოქსიკურ ეფექტებს.

კალიუმში ხელს უწყობს საგულე გლიკომიდების გოქსიკური ეფექტების გამოვლენას. იგი აჩქარებს კალიუმის უკრედშიდა მარავის დაგროვებას, რაც დიგიტალისით განპირობებული არანორმალური აეგომაციების მიზეზია. ამიტომ, პიპერკალიემია ზრდის დიგიტალისით განპირობებული არითმიების რისკს.

მაგნიუმის იონებს კალიუმის იონების საპირისპირო მოქმედება ახასიათებთ. განხილული ურთიერთქმედების გამო, დიგიტალისით განპირობებული არითმიის შემთხვევაში, ბუცი-ლებულია შრატში ელექტროლიტების შემცველობის მონიტორინგი.

**ბულის უკმარისობის დროს გამოყენებული სხვა დადებითი ინოტროპული მოქმედების მქონე საშუალებები**

გულის უკმარისობის სამკურნალოდ დიდი ხანია გამოიყენება ფოსფორილესთერაზას ინჰიბიტორები. ფოსფორილესთერაზები ფერმენტთა ოჯახია, რომელიც მონაწილეობას იღებს cAMP-სა და cGMP-ს ინაქტივაციაში. ფოსფორილესთერაზას ინჰიბიტორებს დადებითი ინოტროპული ეფექტი ახასიათებთ, თუმცა, როგორც ქვემოთ არის ნაჩვენები, მათი ძირითადი მოქმედების მექანიზმი ვაზოდილატაციით არის

განპირობებული. ბიპირიდინები, ინამრინონი და მილრინონი ამ ჯგუფის ყველაზე წარმატებული წარმომადგენლებია, მაგრამ მათი გამოყენება საკმაოდ შეზღუდულია. კელეის ქვემ მყოფი პრეპარატი ლევოზიმენდანი, ფოსფორილესთერაზას ინჰიბიტორებასთან ერთად იწვევს გროპონისური სისტემის სენსიტიზაციას კალიუმის მიმართ. ინოტროპულ ეფექტთან ერთად მას გარკვეული ვაზოდილატაციაც ახასიათებს. ზოგიერთმა ადრეულმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ეს პრეპარატი შესაძლოა გამოსაღვე იყოს გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. დიგიტალისის ნაცვლად ბეგა-ადრენორეცეპტორების მასტიმულირებული საშუალებების გამოყენების მდგომარეობა იყო, თუმცა დადგინდა იქნა, რომ ისინი ზრდიან სიკვდილიანობას (იხ. ქვემოთ).

### ბიპირიდინები

ბიპირიდინული ნაერთები ინამრინონი (აღრე ამრინონად წოდებული) და მილრინონი იწვევენ ფოსფოდიესთერაზას იზოფერმეზ 3-ის (PDE-3) ინჰიბირებას. ისინი აქტიური 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 კუმშვალბას, რადგან ხელს უწყობენ კალციუმის ნაკადის შესვლას გულში მოქმედების პოტენციალის განმავლობაში; ისინი ცვლიან აგრეთვე კალციუმის უკრედშიდა გადაადგილებას სარკოლამბურ ბაღებზე მოქმედების გზით. მათ მნიშვნელოვანი ეამოლიდაგაციური მოქმედება ახასიათებთ. ფოსფოდიესთერაზას დაორგუნვა იწვევს cAMP-ის მომატებას, გულის კუნთის კუმშვალბის გაზრდასა და ეამოლიდაგაციას.

ინამრინონის გოქსიკური ეუქტებია გულსრევა და ღებინება; პაციენტების მნიშვნელოვან ნაწილში აღინიშნება ართომიები, თრომბოციტოპენია და ღვიძლის ფერმენტების ცვლილებები. ეს პრეპარატი ზოგიერთ ქვეყანაში ამოღებულია სმარებიდან. მილრინონი ძელის გვინისა და ღვიძლის მმართი ნაქლებ გოქსიკურობას აელენს, მაგრამ ისიც იწვევს ართომიებს. ამჟამად, ინამრინონი და მილრინონი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება და მხოლოდ გულის მწვავე უკმარისობის ან გულის ქრონიკული უკმარისობის გამწვაეების მძიმე მძინარეობის დროს.

### ბეტა-ალრენორეცეპტორების მასტიმულირებელი საშუალებები

ამ ჯგუფის პრეპარატების ზოგადი ფარმაკოლოგია განხილულია თავში 9. დობუტამინი სელექციური ბეტა-აგონისტია, რომელსაც გულის უკმარისობის დროს ფართოდ გამოიყენებ. ეს პარენტერული პრეპარატი იწვევს გულის წუთომულელობის გაზრდას და პარკუჭთა ავსების წნევის დაქვეითებას. დაფიქსირებულია დობუტამინით განპირობებული ტაქიკარდია და მოკარდიუმის მიერ ეანგზალის მოზმარების გაზრდა, ამიგომ კორონარული არტერიების დაავადების ფონზე პრეპარატის დანიშენისას გათივლისწინებული უნდა იყოს სგელოკარდიის ან ართომიების განვითარების რისკი. გასათივლისწინებულია აგრეთვე ის ფაქტი, რომ ნებისმიერი ბეტა-ადრენო მასტიმულირებელი საშუალების გამოიყენებას თან ახლავს ტაქიფილაქსიის ფემომენი. გულის ქრონიკული უკმარისობის ზოგიერთი შემთხვევაში დადებითი შედეგი მოაქვს დობუტამინის ხანგამომეებით გამოიყენებას. გულის მწვავე უკმარისობის დროს დოფამინიც გამოიყენება. იგი განსაკუთრებით ეუქტურია იმ შემთხვევაში, როდესაც ხაჭიროება მოთხოვს სისხლის არტერიული წნევის გაზრდას.

### გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული საშუალებები, რომლებსაც არ ახასიათებთ დაღებითი ინოტროპული ეუქტი

პარადოქსულია, მაგრამ გულის ქრონიკული უკმარისობის პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებებს დადებითი ინოტროპული მოქმედება არ ახასიათებთ. გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკურნალოდ ყველაზე ხშირად გამოიყენება მარდმენები, აგუ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინური რეექტორები

ის ანგაგონისტები და ბეტა-ადრენოლოკატორები (იხ. ცხრილი 13-1). მწვავე უკმარისობის მკურნალობაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ მარდმენებსა და ეამოლიდაგატორებს.

### მარდმენები

მარდმენები დეგალურადაა განხილული თავში 15. მათი გულის უკმარისობის სამკურნალო მოქმედების ძირითადი მექანიზმი აენური წნევისა და პარკუჭთა პრელატვირთვის მექანიზმებია. ეს მოვლენები განპირობებენ მექანიზმებისა და მასთან დაკავშირებული სიმპტომების მოხსნას, აგრეთვე გულის ზომების შემცირებას, რაც გულის ტუმბოს ეუქტურობას აუმჯობესებს. გულის მძიმე უკმარისობის აგუ ინჰიბიტორებისა და სხვა სტანდარტული პრეპარატებით მკურნალობის ფონზე ალდოსტერონის ანგაგონისტი მარდმენების, სპირინოლაქტონისა და ეპლურენონის გამოიყენება იწვევს ავადობისა და სიკვდილობის სისმირის შემცირებას (იხ. თავი 15). დავროვილი მტკიცებულაბების თანახმად, ამ დადებითი ეუქტის ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი იმაში მღვომარეობს, რომ ალდოსტერონი, ვარდა თირკმლებზე თავისი ძირითადი ზეგავლენისა, იწვევს აგრეთვე მოკარდიუმის და სისხლძარღვების ფიბროზსა და ბარორეექტორულ დისეუნქციას.

### ანგიოტენზინის ბარლაქმენილი შერმენტის ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინური რეცეპტორის ბლოკატორები და სხვა მსგავსი საშუალებები

აგუ ინჰიბიტორები, როგორცაა მაგ. კაპტოპრილი, განხილულია თავში 11 და 17. ეს მრავალმხრეად მოქმედი საშუალებები ამცირებენ სისხლძარღვთა პერიფერიულ წინააღმდეგობას, რის შედეგადაც აქვეითებენ გულზე პოსტლაგვირთვის; ისინი ამცირებენ აგრეთვე მარისისა და წყლის შეკაეებას (ალდოსტერონის სექრეციის შემცირების გზით) და ამგვარად აქვეითებენ გულზე პრელატვირთვასაც. ქსოვილებში ანგიოტენზინის დონის შემცირება იწვევს სიმპათიკური ნერული სისტემის აქტივობის დაქვეითებასაც, რაც სავარაუდოდ ნორეპინეფრინის გამოყოფაზე ანგიოტენზინის პრესინაფსური ზეგავლენის შემცირებით არის განპირობებული. და ზოლოს, აგუ ინჰიბიტორები ამცირებენ გულსა და სისხლძარღვების ხანგრძლივ რემოდულირებას, რაც ამ პრეპარატებით განპირობებული ავადობისა და ლეტალობის სისმირის გაიშეითების მძიმედ გვევლინება (იხ. კანსიკური ფარმაკოლოგია).

ანგიოტენზინური AT<sub>1</sub> რეექტორების ბლოკატორებს, მაგ. ლზბარტანს (იხ. თავები 11 და 17), მსგავსი, მაგრამ უფრო დამიტირებული ხასურული ეუქტები ახასიათებთ. ანგიოტენზინური რეექტორის ბლოკატორები ისინება აგუ ინჰიბიტორების აუგანლობის შემთხვევაში. ზოგიერთი კვლევის მთხული, დადებითი შედეგი იქნა მიღებული აგუ ინჰიბიტორებისა და კანდე სარტანის ერთად გამოიყენებისას.

### ეამოლიდაგატორები

ეამოლიდაგატორები იწვევენ გულზე პრელატვირთვის (ეინების გაფართოების გზით), ან პოსტლაგვირთვის (არტერიოლების გაფართოების გზით) შემცირებას, ან ორივეს ერთად (არტერიო- და ენოლიდაგატორები), ამიგომ მათი გამოიყენება ეუქტურია გულის მწვავე უკმარისობის დროს. არსებობს მტკიცებულება იმის თაობაზე, რომ ჰიდრალაზინისა და იზოსინრიდ დინიტრატის ხანგრძლივი გამოიყენება ამცირებს გულის რემოდულირებით განპირობებულ დაზიანებას.

გულის მწვავე უკმარისობის სამკურნალოდ მოწოდებულია

აგრეთვე ენდოკრინული ლიგანდის თავის გენის ნაგრიურებუ-  
ლი პეპტიდის (BNP) სინთეზური ანალოგი ნეზირიტიდი. ეს  
რეკომბინანტული პროდუქტი ექსპერიმენტში იწვევს გულუკუნ-  
იებში cGMP-ს გაზრდას, ამიტომ ამცირებს ვენებისა და არტერ-  
იოლუბის ტონუსს. იგი ზრდის დიურეზსაც. პეპტიდს ხანმოკლე  
ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებს. დაახლოებით 18 წთ. იგი  
პარენტერულად გამოიყენება – ინტრავენური ბოლუს-ინექცი-  
ით, რომელსაც მოსდევს უწყვეტი ინფუზია. ნეზირიტიდის ყვე-  
ლაზე უფროდო ეფექტია არტერიული წნევის მნიშვნელო-  
ვანი დაქვეითება. არსებული ინფორმაცია ნეზირიტიდის მიერ  
თირკმლების მნიშვნელოვანი დაზიანებისა და ლეგალობის  
შესახებ მღუღაფს ამ პრეპარატის გამოყენებას. მისი დანიშნა  
განსაკუთრებული სიფრთხილით არის რეკომენდებული.

მოწოდებულია თავის გენის ნაგრიურებული პეპტიდის  
(BNP) განსაზღვრა სადაიგნოსტიკო გეგმის სახით, რადგან გუ-  
ლის უკმარისობის მქონე პაციენტთა უმრავლესობას აღაშმაში  
მისი გაზრდილი დონე აღენიშნება.

ორალურად აქტიური პრეპარატი ბოსენგანი ენდოთელისის  
კონკურენტული ინჰიბიტორია (იხ. თავი 17). ცხიკელების ექს-  
პერიმენტულ მოდელებში იგი დადებითად მოქმედებდა გულის  
უკმარისობის მიმდინარეობაზე, თუმცა აღამიანებზე ჩატარებუ-  
ლი კლინიკური კვლევების შედეგებმა იმედეფირებდა გამოი-  
წვია. პრეპარატი მცირე წრის მიპერტენზიის დროს გამოიყენე-  
ბა (იხ. თავი 11). მას მნიშვნელოვანი გერაგოტენური და ჰემა-  
ტოლოქსიკური ეფექტები ახასიათებს.

**ბეტა-აღრენორეცეპტორების  
ბლოკატორები**

პაციენტთა უმრავლესობა, რომლებსაც გულის ქრონიკული  
უკმარისობა აღენიშნებათ, კარგად რეაგირებენ ზოგიერთი ბეტა-  
აღრენობლოკატორით მკურნალობაზე. მიუხედავად იმ ფაქტისა,  
რომ ბეტაბლოკატორები თავისთავად იწვევენ გულის ფუნქცი-  
ის მწვეფე დეკომპენსაციას (იხ. თავი 10). ბისოპროლოლის, კარვე-  
დილოლისა და მეტოპროლოლის კლინიკურმა კვლევამ დაადგ-  
ინა ლეგალობის შემცირება გულის უკმარისობის სტაბილურად  
მძიმე მიმდინარეობის დროს, თუმცა ეს ეფექტი არ იქნა დადგ-  
ნილი სხვა ბეტაბლოკატორის, ბუენდოლოლის კვლევისას. ბეტა-  
აღრენობლოკატორების დადებითი მოქმედება ბოლომდე ნათი-  
ვი არ არის, თუმცა საყარაულო მექანიზმებია კატექოლამინების  
შალალი კონცენტრაციით განპირობებული გვერდითი ეფექტ-  
ების შეფერხება (აპოპტოზის ჩათვლით), კატექოლამინების მი-  
გოგენური აქტიუბის ინჰიბიტორების გამო რემოდულირების შემ-  
ცირება, ბეტა-რეცეპტორების აპ-რეგულაცია და გულისცემის  
სისხმირის დაქვეითება.

**გულის უკმარისობის დროს გამოყ-  
ენებული სამკურნალო საშუალება-  
ების კლინიკური ფარმაკოლოგია**

წარსულში, გულის ქრონიკული უკმარისობის თითქმის ყვე-  
ლა შემთხვევაში აუტომატურად ინიშნებოდა შარდმღენები და  
საგულე ვლიკომბიები. სხვა სამკურნალო საშუალებების გამოყ-  
ენებას კი იშვიათად მიმართავდნენ. ამჟამად, შარდმღენები კე-  
ლაფ რჩებიან გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკურნალო  
პირველი რიგის პრეპარატებად, მაგრამ დიეტაგალისმა სარეზ-  
ერვო ჯგუფში გადაინაცვლა და მათი გამოყენება რეკომენდებუ-  
ლია იმ პაციენტებისათვის, რომლებიც გოლერანგულნი არიან  
შარდმღენებით, აფუ ინჰიბიტორებითა და ბეტა-ბლოკატორებით  
მკურნალობის მიმართ (იხ. ცხრილი 13-1).

**ცხრილი 13-3. გულის ქრონიკული უკმარისობის მკურნალო-  
ბის საფეხურები.**

1. დაგვირითის შემცირება გულზე
  - ა. ფიზიკური აქტიუბის შემღუღა, მწოლიარე  
მოსიქეებით მდგომარეობაში ყოენა
  - ბ. წონაში დაკლება
  - გ. მიპერტონისის კონტროლი
2. ნატრიუმის მიღების შემღუღა
3. სიბის მიღების შემღუღა (იმეითიად ხდება  
საჭირო)
4. შარდმღენების დანიშნა
5. აფუ ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინური  
რეცეპტორების ბლოკატორის დანიშნა
6. დიეტაგალისის დანიშნა, თუ სისის გულის  
სისტოლურა მუ-3 ტონი ან არის მოციმციმე  
არითმია
7. ბეტა ბლოკატორების დანიშნა პაციენტებში II-IV  
კლასის გულის უკმარისობით
8. ვამბოდილაგატორების დანიშნა
9. გულის რეხისქრინიზობი, თუ სორმალური  
სისხურე რითმის ფონზე აღენიშნება ფართო  
QRS ინტერვალი

**გულის ქრონიკული უკმარისობის მარ-  
თვა**

გულის ქრონიკული უკმარისობით დააყადებულ პაციენტ-  
თა მართვის ძირითადი საფეხურები მოცემულია ცხრილში 13-3.  
უმრავლეს შემთხვევაში ეფექტურია გულზე დაგვირითის შემ-  
ცირება, რისი მიღწევეც შესაძლებელია ფიზიკური აქტიუბის  
შემცირებით, წონაში დაკლებით და – რაც განსაკუთრებით მნი-  
შელოვანია – მიპერტონისის კონტროლით.

**ნატრიუმის შემცირება**

შემღეც მნიშვნელოვანი საფეხურს წარმოადგენს ნატრიუ-  
მის შემცირება, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში თუ შემუღების  
აქვს აღგილი. არსებობს ნატრიუმის შემცირების ორი გზა: სუ-  
ფრის მარლის მიღების შემღუღა ან შარდმღენების დანიშნა.  
მსუბეუქი უკმარისობის დროს მიზანშეწონილია მკურნალობის  
დაწეება თიაზიდური შარდმღენებით, შემღეცომში, საჭიროების  
მისეღეით, ფუროსემიდზე გადასვლით. ორგანიზმიდან ნატრიუ-  
მის გამოიქეებას მუორადად კალიუმის და კარგეც მოჰეენა. რიც  
განსაკუთრებით საშიშია იმ პაციენტთათვის, რომლებიც იღებენ  
დიეტაგალისს. მიპოკალემისის მკურნალობა შეიძლება კალიუმის  
დანიშნაგებით ან აფუ ინჰიბიტორის და კალიუმის შემნახველი  
შარდმღენის (როგორცაა სპირონოლაქტონი) გამოყენებით.  
როგორც უკე აღენიშნეი, გულის საშუალო ან მძიმე უკმარ-  
სობის ნებისმიერ შემთხვევაში სასურეელია სპირონოლაქტონის  
ან ეპლერენონის დანიშნა, რადგან ისინი ამცირებენ  
როგორც ავადობის, ასევე ლეგალობის სისხმირს, ამ პრეპარატე-  
ბით მკურნალობისას აეცლებელია შრატში კალიუმის დონის  
მონიტორინგი.

**აფუ ინჰიბიტორები და ანგიოტენზინური  
რეცეპტორის ბლოკატორები**

პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ მარცხენა პარკეტის  
დისფუნქცია შემუღების გარეშე, პირველ რიგში ენიშნებათ აფუ  
ინჰიბიტორები. რამოლენიზე დიდი მონელობის კლინიკური კე-  
ლევა დიეტაგალისთან და გულის ქრონიკული უკმარისობის  
სამკურნალო სხვა გრადიციულ მეთოდებთან აფუ ინჰიბიტორე-  
ბის შედარების მიზნით ჩატარდა. კვლევის შედეგებმა ნათილად  
უქვირა, რომ პლაკეტოსა და ვამბოდილაგატორებთან შედარე-  
ბით, აფუ ინჰიბიტორები გაცლებით უფრო ეფექტური არიან.

დადგინდა, რომ შარდმდენებთან ერთად აგუ ინჰიბიტორებიც უნდა მოიპოვებოდნენ, როგორც გულის ქრონიკული უკმარისობის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატები. თუმცა, ხაყურა-დლებოა ის ფაქტი, რომ თუ პაციენტი იღებდა დიგოქსინს, მისი ჩანაცვლება აგუ ინჰიბიტორებით დაუმეგობრდა, რადგან საგულე გლიკოზიდის მალევის შეწყვეტის შემდეგ ასეთი პაციენტების მდგომარეობა მძიმდება, მიუხედავად აგუ ინჰიბიტორით მკურნალობისა.

აგუ ინჰიბიტორები ამცირებენ გულზე პრელადიკირებასა და პოსტადიკირებას, ამიტომ ასიმპტომურ პაციენტებში ახასტრ-ძლივებენ პარკუტოა დილაგაციის პროცესს და ხელს უშლიან გულის უკმარისობის კლინიკურ გამოვლენას. ამრიგად, აგუ ინჰიბიტორების გამოყენება ხელსაყრელია გულის უკმარისობის მქონე პაციენტთა სეისმისერ ჯგუფში, დაწვეული ასიმპტომური პაციენტებით და დამთავრებული გულის მძიმე ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებით. ზემოთ აღწერილი სახარგებლო ეფექტი აგუ ინჰიბიტორების ჯგუფის ყველა წარმომადგენელს ახასიათებს.

ანგიოტენზინი II AT<sub>1</sub> რეცეპტორების ბლოკატორებს [ARBs] (მაგ., ლიზინარტანი, კანდესარტანი, ა.შ.) აგუ ინჰიბიტორების მსგავსი დადებითი ჰემოდინამიკური ეფექტები ახასიათებს. თუმცა, ფართომასშტაბიანმა კლინიკურმა კვლევამ დაადგინა, რომ ანგიოტენზინური რეცეპტორების ბლოკატორების დანიშვნა მხოლოდ იმ პაციენტებშია რეკომენდებული, რომლებიც ვერ ეგუებოდნენ (მეუღლებრივ, ხველის გამა) აგუ ინჰიბიტორებით მკურნალობას.

### ვაგოლიბატორები

ვაგოლიბატორების დაყოფა შეიძლება არტერიოლებსა და ვენებზე სელექტიურად ან არასელექტიურად მოქმედ პრეპარატებად. ამ ასპექტით, აგუ ინჰიბიტორები განსილდება, როგორც არასელექტიური ვაგოლიბატორები, რადგან ისინი იწვევენ არტერიოლებისა და ვენების ვაფართოვებას. კონკრეტულ შემთხვევაში პრეპარატის შერჩევა დამოკიდებულია დაავადების სიმსიერებასა თუ სიმპტომებზე. აგრეთვე ჰემოდინამიკურ მანიკვრებებზე. ამრიგად, მაღალი ავსების წნევის მქონე პაციენტებში, რომელთა ძირითადი სიმპტომი ქოშინია, რეკომენდებულია ვენური დილაგატორები მაგ., ხანგრძლივი მოქმედების ნიტრატები, ენაიდან ისინი ყველაზე კარგად შეამცირებენ ავსების წნევასა და ფილტვების შეკუმშვას; პაციენტებში, რომლებსაც მარცხენა პარკუტის დაბალი წუთმოცულობა აღვნიშნებათ და რომელთა ძირითადი სიმპტომი ავსივად დაღლა წარმოადგენს, რეკომენდებულია არტერიოლების დილაგატორები, მაგ., პიდრალამინის დანიშვნა, რადგან იგი ხელს შეუწყობს გულის წუთმოცულობის გაზრდას. მკურნალობის მძიმარი მდგრადი გულის მძიმე ქრონიკული უკმარისობის დროს ორ პრობლემას ვაწყდებით: ავსების წნევის მომატებასა და გულის წუთმოცულობის შემცირებას. ასეთ შემთხვევაში საჭიროა როგორც ვენების, ასევე არტერიოლების ვაფართოვება. კვლევაში, რომელიც ჩატარდა აგუ ინჰიბიტორებით მკურნალობის ქვეშ მყოფ აფრო-ამერიკელ პაციენტებზე, აჩვენა, რომ მკურნალობის რეჟიმში პიდრალამინისა და იმოსორბიდ დანიშნავის ჩართვა ამცირებს ლეგალობას.

### ბეტა-აღრენო რეცეპტორებისა და კალსიუმის არხების ბლოკატორები

გულის უკმარისობის სამკურნალოდ ბეტა-აღრენობლოკატორების გამოყენება ეფუძნება პიპოტიუზას, რომ მძიერი გაქიკარდია და სისხლში მაღალი კონცენტრაციით მოცირკვლადრე კატექოლამინებით განპირობებული გვერდითი ეფექტები ამძიმებენ გულის უკმარისობის სიმძიმარეობას. კატექოლამინებით განპირობებული საკომპენსაციო რეაქციების შედეგად დიორგუნ-ვამ შეიძლება დაამძიმოს გულის უკმარისობის სიმძიმარეობა, მიუხედავად ამისა, კვლევის შედეგებმა ნაილად უჩვენა ბეტა-აღრენობლოკატორებით მკურნალობის დადებითი მხარე. მხ-

ლოლდ ასეთ შემთხვევაში ეს პრეპარატები ფრობილად, დაბალი ღოზებით უნდა იქნან გამოყენებული. რამოლენიმე თვიანი რეგულარული მკურნალობის შედეგად შესაძმნივე გაუმჯობესებას აქვს ადგილი, რაც ნეეულბრივ განდვენის ფრაქციის მცირე-ელი მომატებით, გულისცემის მქნელებითა და სიმპტომების გაუმჯობესებით ვამოხატება. როგორც ზემოთ აღვნიშნა, მისო-პროლოლი, კარვედილოლი და მეტოპროლოლი ამცირებენ ლეგალობის სხმირეს.

ამის საპირისპიროდ, კალციუმის არხების ბლოკატორები არავითარ როლს არ ასრულებენ გულის უკმარისობის მკურნალობაში. გულის შეკუმშვის ძალაზე მათმა დამირგუნველმა მოქმედებამ შესაძლოა დაამძიმოს გულის უკმარისობის სიმძიმარეობა.

### ლიბიტალინი

დიგოქსინის გამოყენება რეკომენდებულია მოციმციმე არითმიით გართულებული გულის უკმარისობის დროს, იგი ვანსაკუორებით ეფექტურია იმ პაციენტებისათვის, რომლებსაც აღვნიშნებათ გულის დილაგაცია და გულის მქნაბე გონი. დიგოქსინი ნეეულბრივ შარდმდენებითა და აგუ ინჰიბიტორებით მკურნალობის მძიმარი მდგრად შემთხვევაში ინიშნება. დიგოგალისი ეფექტურია სორმალური სინუსური რითმის მქონე (ლოკუმენტირებული სისგოლური დისფუნქციით) პაციენტთა მხოლოდ 50%-ში, მოციმციმე არითმიის მქონე პაციენტებში კი დიგოგალისის გამოყენება უკეთეს შედეგებს იძლევა. საგულე გლიკოზიდების დანიშვნის გადაწყვეტილობის გადაწყვეტის შემთხვევაში დიგოქსინი ინიშნება (ამმ-ში ის ერთადერთი ნებადართული გლიკოზიდია). მსებუქი სიმპტომების დროს დიგოქსინის ერთჯერადი სადლედამისო ღოზით 0.125 – 0.25 ნელი დაგვირიოვა (დიგოგალიბაცია) ისევე ეფექტურია და უფრო უსაფრთხო, ვიდრე სწრაფი დიგოგალიბაცია (3 მიღება 0.5 – 0.75 მგ-ისა ყოე-ელ 8 საათში ერთხელ, რასაც მოსდევს ერთჯერადი სადლედამისო ღოზა 0.125 – 0.25 მგ).

დიგოგალისის ოპტიმალური ეფექტურობის განსაზღვრა ძნელია. მოციმციმე არითმიის მქონე პაციენტებში პარკუტოა შეკუმშვების სხმირე გლიკოზიდის ეფექტურობის საეკეთისო კრიტერიუმია. სორმალური სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში კი მისოკარდიუმში წამლის ოპტიმალური დონის ნიშნებად შეიძლება გამოყენებულ იქნას გულის ზომის, ფიბიკური დაგვირითვის დროს გულისცემის სხმირის, ენური წნევის ან შემუშების შემცირება. სამწუხაროდ, შესაძლოა გოქსიკური ეფექტები განვითარდეს საბოლოო თერაპიული მძმნის მიღწევა-ვამდე. ნელი დიგოგალიბაციის შემთხვევაში, ერთი ღოზი გამოგოვება და შემანარუნებელი დოზის განახეერება სწორად საკმარისია სუბოპტიმალურ და გოქსიკურ დოზებს შორის დიგოქსინის კონცენტრაციის შესანარუნებლად. გლიკოზიდების მძმარი ძალზე მგრძნობიარე, ან ძალზე რემისგენგულ პაციენტებში აუცილებელია პლაზმაში დიგოქსინის კონცენტრაციის კონტროლი. სასურველი კონცენტრაცია გოლია ან ნაკლებად 1 ნგ/ლ.

თეორიულად, დიგოგალისის შეკუმშვა გულის უკმარისობის ყველა სიმძისა და სიმპტომის გამოსწორება, რადგან იგი იწვევს *საშუალო ხიდიურის*, მაგრამ *მუღმიე* დადებით ინოტროპულ ეფექტს. მიუხედავად იმისა, რომ გლიკოზიდები არ ახდენენ გჯუნენას საერთო ლეგალობაზე, ისინი ამცირებენ გულის პროგრე-სირებად უკმარისობით განპირობებულ პოსტიგალიბაციასა და უეფერო საკვდილის სხმირეს. უნდა აღვნიშნოს, რომ შრაგში დიგოქსინის კონცენტრაციის შენარუნება 0.9 ნგ/მლ-ზე ნაკლები დონით აიშეათიებს საკვდილიანობის მძმენებელს, და პირი-ქით, 1.5 ნგ/მლ-ზე მაღალი ზრდის ლეგალობას.

### დიგოგალისის სხვა კლინიკური გამოყენება

დიგოგალისის კარდისეულეკერი პარასიმპათოიმეტიკური მოქმედება ახასიათებს, ამიტომ იგი წინაგვლოვანი არითმიების მართვისათვის გამოიყენება. წინაგვლოვან თოთილესა და

ცხრილი 13-4. მთიკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ქვეჯგუფების თერაპიული კლასიფიკაცია.

ქვარაუზი	სისტოლური არტერიული წნევა (mmHg)	მარცხენა პარკუჭის აფების წნევა (mmHg)	გულის ინდექსი (ლ/წი/მ <sup>2</sup> )	შეკრინალობა
1. პიპოვოლეზია	< 100	< 10	< 2.5	სითხის მიცემა
2. ფილტვების შევლები	100-150	> 20	> 2.5	შარდმდენები
3. პერიფერული ემბოლიზაცია	< 100	10-20	> 2.5	არ საჭიროებს, ან ვაზოაქტიური საშუალებები
4. ძალის დაქვეითება	< 100	> 20	< 2.5	ემბოლიზაცია, ინოტროპული საშუალებები
5. ძლიერი შოკი	< 90	> 20	< 2.0	ვაზოაქტიური საშუალებები, ინოტროპული საშუალებები, სისხლმიმოქცევის გამაუმჯობესებელი და მხმარე ალკურეოლიზა
6. მარჯვენა პარკუჭის ინფარქტი	< 100	RVFP > 10 LVFP < 15	< 2.5	სითხის მიცემა LVFP-სთვის, ინოტროპული საშუალებები, არ შეიძლება შარდმდენების დანიშვნა
7. მიტრალური რეგურგიტაცია, პარკუჭთაშუა ძვლის დაზიანება	< 100	> 20	< 2.5	ემბოლიზაცია, ინოტროპული საშუალებები, სისხლმიმოქცევის გამაუმჯობესებელი და მხმარე ქირურგიული ჩარევა

ცენტრალური მანევრული ემბოლიზაცია ზოგად ვაილანისებს და არ წარმოადგენს აბსოლუტურ მღერულ წერტილებს. არტერიული წნევის მანევრული ემბოლიზაცია იმ პაციენტებს, რომლებიც ემბოლიის ვასიოთარაქსის ნორმოტონური იყვნენ. პიკურგენული მანევრული ემბოლიზაცია აუცილებელია ამ მანევრულ მისაღებად. (RVFP და LVFP = მარჯვენა და მარცხენა პარკუჭის აფების წნევა.)

ციმციმის დროს აგრიოვენტრიკულურ გამგარებლობაზე გლიკომიდების დამორგუნველი მოქმედება იწვევს პარკუჭების შეკუმშვითა სისხლის გაიშვითა. დიგიტალის გამოიყენება აგრეთვე წინაგულეიანი ან აგრიოვენტრიკულური კვანძოვანი პაროქსიზმული ტაქიკარდიის შექმნევაში, თუმცა, ასეთი შემთხვევების მკურნალობისათვის ამჟამად უპირატესობა ენიჭებათ კალციუმის არხების ბლოკატორებსა და ადენოზინს. დიგიტალის გამოიყენება დაუმუშავებელია ეოლფ-პარკინსონ-უაიგის (WPW) სინდრომთან ასოცირებული არითმიების დროს, რადგან იგი ზრდის სწრაფგამგარ ალგერნაგულ აგრიოვენტრიკულური გზებში არითმიული წინაგულეიანი იმპულსების ეგარების ალბათობას. გლიკომიდების გამოიყენება ცალსახად უკუნაჩვენებია ეოლფ-პარკინსონ-უაიგის სინდრომისა და წინაგულეების თრომლის დროს (იხ. თავი 14).

**გოქსიკურობა**

მიუხედავად შეზღუდული სარგებლობისა და დადგენილი საფრთხეებისა, დიგიტალის კელაე ფართოდ გამოიყენება, ამიტომ ხშირად გოქსიკურობის შემთხვევებიც. ისეთი გოქსიკური სიმპტომების მოსახსნელად, როგორცაა მხედელეობის ან საჭმლის მომხელეობის გრაქტის მხრივ დარღვევები, ჩვეულებრივ, სრულად საკმარისია პრეპარატის დოზის შემცირება. თუ სახეზე არის იგი და იგი ნამდვილად დიგიტალისით არის განპირობებული, შესაძლოა საჭირო გახდეს უფრო აქტიური მკურნალობა. დიგიტალისით განპირობებული მნიშვნელოვანი გოსიკურობის შემთხვევაში აუცილებელია შრაგში პრეპარატის და კალციუმის დონის, აგრეთვე ელექტროკარდიოგრაფიული მონიტორინგი. დარღვევების გამოვლენის შემთხვევაში აუცილებელია ელექტროლიტური ბალანსის აღდგენა (იხ. ზეპოთ). ჩონჩხის კუნთებისა და სხვა ქსოვილების უჯრედშიდა საკნებიდან კალიუმის დანაკარგის გამო, დიგიტალისით მძიმე ინოქსიკაციის დიაგნოსტიკის მომენგისათვის კალიუმის დონე შრაგში უკვე მთავრებულია. უფრო მეტიც, ამ დროს, ჩვეულებრივ აეგომაგმში დათრგუნულია, ამიტომ არითმიის სამკურნალო საშუალებებში შესაძლოა გულის გაჩერება გამოიწვიოს. ასეთი პაციენტების მკურნალობის საუკეთესო მეთოდია გულის დროებითი რითმის წამყვანი კათეტერის დაუკონტროლებლად დაყენება და დიგიტალისის ანგისხეულების შეყვანა (დიგოქსინის იმუ-

ნური პრეპარატი (fab)). ამ ანგისხეულებს, დიგოქსინთან და დიგიტალისთან ერთად, სხვა მცენარული ბუნების საგულე გლიკომიდების ამოცნობის უნარი გააჩნიათ. ისინი ძლიერ ეფექტურნი არიან გლიკომიდით განპირობებული უმრავლესი მძიმე ინოქსიკაციის მოსახსნელად. დიგიტალისით განპირობებული არითმიების დროს კარდიოვერსია ხშირად იწვევს მდგომარეობის გაუარესებას; დიგიტალისით განპირობებული არითმიის მკურნალობისათვის ამ მეთოდის გამოყენება მხოლოდ პარკუჭოვანი ფიბრილაციის დროს არის რეკომენდებული.

**გულის რესინქრონიზაციული თერაპია**

ნორმალური სისუსური რითმისა და განიერი QRS ინტერვალის მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ პარკუჭთა შეკუმშვის გარკვეული დესინქრონიზაცია. მარცხენა პარკუჭის სინქრონიზაციის დაბალი დონე იწვევს გულის წეიმოცულობის დაქვეითებას. გულის ქრონიკული უკმარისობის საწინააღმდეგო ოპტიმალური მედიკამენტური მკურნალობის ქვეშ მყოფ პაციენტებში რესინქრონიზაცია, მარცხენა ან ორივე პარკუჭის ელექტროსტიმულირების ვით (რითმის ხელოვნური წამყვანი), იწვევს ლეგალობის მანევრების შემცირებას.

**გულის მწვავე უკმარისობის მართვა**

გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს ხშირად აქვს ავტილი მდგომარეობის გამწვავებას. ამგვარი ემბოლიზაცია ჩვეულებრივ დაკავშირებულია ვადაგარბებულ ფიბრიკურ დაგვირვანთან, ემოსივთან, სუფრის მარალით მდიდარი ხაკეების მიღებასთან, მედიკამენტური მკურნალობის შეუსრულებლობასთან; ანემიით, სხეულის გემპერატურის მომაგებით ან სხვა მიზეზებით განპირობებული შეგაბოლური მოთხოვნების გაძლიერებასთან. გულის მწვავე უკმარისობის (ქრონიკული უკმარისობის ფონზე ან მის გარეშე განვითარებული) განსაკუთრებით ხშირი და მნიშვნელოვანი მიზეზია მთიკარდიუმის მწვავე ინფარქტი.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მკურნალობის საუკეთესო გზა ვადულებელი რევასკულარიზაციაა, კორონარული ანგიოპლასტიკისა და სტენტის, ან თრომბოლიზური საშუალებების გამოყენებით. რევასკულარიზაციის შემთხვევაში კი ამ პაციენტებს შეიძლება განუეთიარღეთ 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 გადაუდებელი რეაგირება, გარდა ამისა გაცილებით ხშირია ფილტვების შეზღუდვა, რომელიც უფრო მძიმედ მიმდინარეობს.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის და გულის მწვავე უკმარისობის შემთხვევაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია არტერიული წნევის, გულის წყიმოცულობის, დარტყმითი მუშაობის ინდექსისა და ფილტვის კაპილარის «ჩაჭედვის» დროს განვითარებული წნევის მონიტორინგი. ამგვარი პაციენტების მდგომარეობის დასახასიათებლად სამი ჰემოდინამიკური პარამეტრი

გამოიყენება: არტერიული წნევა, მარცხენა პარკუჭის ატეხის წნევა და გულის ინდექსი. ამგვარი ერთი კლასიფიკაცია და ეფექტურად მიხედული მკურნალობა წარმოადგენილია ცხრილში 13-4. ლეგალობის რისკი მაღალია, როდესაც ატეხის წნევა 15 mmHg-ზე მაღალია. დარტყმითი ინდექსი კი 20 გმ/წ-ზე ნაკლები. ამ ორი კრიტერიუმის საშუალო მაჩვენებლები უკეთეს პროგნოზზე მიუთითებს.

მწვავე დეკომპენსაციის მქონე პაციენტებს შორის გამოყოფილია მცირერიცხოვანი ჯგუფი, რომლებსაც პიპონაგრემია აღენიშნებათ, რაც საყარაულოდ ვაზოპრესინის აქტივობის გაზრდით არის გამოწვეული.  $V_{1a}$  და  $V_{2}$  რეცეპტორების ახალი ანტაგონისტი, კონიეპტანი, ევოლემური პიპონაგრემიის მკურნალობის ახალი პარენტალური საშუალებაა. რამდენიმე 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

მარფაქსანი  
იხ. თავი 15.

საბუღე ელიმინირება

დიგოქსინი (გენერატი, ლანოქსიკაფი, ლანოქსინი)  
ორალური: 0.125, 0.25 მგ ტაბლეტები; 0.05, 0.1, 0.2 მგ კაფსულა-ბი\*; 0.05 მგ/მლ ელექსირი  
პარენტალური: 0.1, 0.25 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

ლითიალური ანტიბიოტიკები

დიგოქსინის იმუნური ჩხ (ცხერის) (დიგიბანდი, დიგიფანი)  
პარენტალური: 38 ან 40 მგ ფლაკონში 75 მგ სორბიტოლის ლიოფილიზებულ ფხვნილთან ერთად, იხსნება ენაში შესაყვანად. თითოეული ფლაკონი აკავშირებს დაახლოებით 0.5 მგ დიგოქსინს ან დიგიტოქსინს.

გულის შეზღუდვითი უკმარისობის დროს ყველაზე ხშირად გამოყენებადი სიმპტომთმკურნალო საშუალებები

დობუტამინი (გენერატი, დობუტრექსი)  
პარენტალური: 12.5 მგ/მლ ენაში ინფუზიისათვის  
დოფამინი (გენერატი, ინტროპინი)  
პარენტალური: 40, 80, 160 მგ/მლ ენაში ინფუზიისათვის; 80, 160, 320 მგ/დლ 5% დექსტროზაში ენაში ინფუზიისათვის

ანგიოტენზინის ბარბამენი უკმარისობის ინჰიბიტორები

ბენაპერილი (გენერატი, ლოტენზინი)  
ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები  
კაპტორილი (გენერატი, კაპოტენი)  
ორალური: 12.5, 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები  
ენალაპრილი (ვაზოტექი, ვაზოტექი 1.V.)  
ორალური: 2.5, 5, 10, 20 მგ ტაბლეტები  
პარენტალური: 1.25 მგ ენალაპრილატი/მლ საინექციო ხსნარი

ფონინოპრილი (გენერატი, მისინორილი)

ორალური: 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები

ლიზინოპრილი (გენერატი, პრინილიდი, ზესტრილი)

ორალური: 2.5, 5, 10, 20, 30, 40 მგ ტაბლეტები

მოქსიპრილი (გენერატი, უნიასიკი)

ორალური: 7.5, 15 მგ ტაბლეტები

პერინდოპრილი (აქეონი)

ორალური: 2, 4, 8 მგ ტაბლეტები

ქვინაპრილი (აკუპრილი)

ორალური: 5, 10, 20, 40 მგ ტაბლეტები

რამიპრილი (ალტაცო)

ორალური: 125, 2.5, 5, 10 მგ კაფსულები  
გრანდოლოპრილი (მაიციკი)  
ორალური: 1, 2, 4 მგ ტაბლეტები

ანგიოტენზინური რეპარტორების ბლოკატორები

კანდესარტანი (ატაკანსი)  
ორალური: 4, 8, 16, 32 მგ ტაბლეტები  
ემროსარტანი (ტევეტენი)  
ორალური: 400, 800 მგ ტაბლეტები  
ირბესარტანი (აეპარო)  
ორალური: 75, 150, 300 მგ ტაბლეტები  
ლოზარტანი (კოზინი)  
ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები  
ოლმეზარტანი (ბენიკარი)  
ორალური: 5, 20, 40, 80 მგ ტაბლეტები  
ტელმისარტანი (მიკარდისი)  
შეწიით მისაღები ი: 20, 40, 80 მგ ტაბლეტები  
ვალსარტანი (დიოვანი)  
ორალური: 40, 80, 160, 320 მგ ტაბლეტები

ბეტა-ადრენოგლობულინი, რომლებიც ამირაბენ სიმპტომ-ინონებს გულის უკმარისობის დროს ბისოპროლოლი (ზეტეგა, არალტექსტრუბული გამოყენების ჩვენება)

ორალური: 5, 10 მგ ტაბლეტები  
კარედილოლი (კორეტი)  
ორალური: 3.125, 6.25, 12.5, 25 მგ ტაბლეტები  
მეტოპროლოლი (ლოპრესორი, გოპროლი XL)  
ორალური: 50, 100 მგ ტაბლეტები; 25, 50, 100, 200 მგ სუბტანცის ნელად გამომანათიესუფლებელი ტაბლეტები  
პარენტალური: 1 მგ/მლ ენაში საინექციო

სსპ საშუალებები

ბოსენტანი (ტრაკლეტი)

ორალური: 62.5, 125 მგ ტაბლეტები

ინამინონი

პარენტალური: 5 მგ/მლ ენაში საინექციო ხსნარი

მილნინონი (გენერატი, პრინიკორი)

პარენტალური: 1 მგ/მლ ენაში საინექციო ხსნარი; 200 მგ მლ წინაწარი ხარვეი IV საინფუზიო

ნესირიტიდი (ნატრეკორი)

პარენტალური: 1.58 მგ ფხვნილი ენაში საინექციო ხსნარის დასამზადებლად

\*დიგოქსინის კაფსულები (ლანოქსიკაფი), ტაბლეტების შედარებით, უფრო მაღალი ბიომეფექტივობა 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:  $\beta$ -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]

# ანტიარითმული საშუალებები

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, ლეგალური გამოსავლით, 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. ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, ანტიარითმული მკურნალობის დანიშნულზე აუცილებელია რისკისა და სარგებლის შეფასება. ზოგადად, ასიმპტომური ან მინიმალური სიმპტომებით მიზნინარე 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 ირგუნავენ არითმიებს გულის კუნთის მემბრანაზე 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 სინოატრიულ კვანძში (ხერაითი 14-1), ხეულებრივ, სისხრითი 60-100 დარტყმა/წუთში. იგი სწრაფად ვრცელდება წინაგულეებზე და აღწევს აგრიოვენტრიკულურ კვანძამდე, რომელიც ერთადერთი გამარგზას წარმოადგენს წინაგულეებსა და პარკუჭებს შორის. აგრიოვენტრიკულური კვანძში გამგარობლობა ნელია და დაახლოებით 0.15 წამის გოლია (ეს დაყოვნება უზრუნველყოფს დროს, რომელიც საჭიროა წინაგულეების შეკუმშვისათვის პარკუჭებში სისხლი გადასაგორცნად). შემდეგ, მის-პურკინის სისტემით იმპულსი პარკუჭების ყველა ნაწილზე ვრცელდება – მწვერვალის ენდოკარდული ზედაპირიდან, გულის ფუძის ეპიკარდული ზედაპირის წაივლით, პარკუჭთა სრული აქტივიცი-

ისათვის საჭიროა დაახლოებით 0.1 წამი; შესაგვეისად, პარკუჭის მთელი კუნთის შეკუმშვა თითქმის სინქრონულია და პემოდინამიკურად ყუქტკური.

*არითმიის დროს ლეოლარიზაციები ერთი ან მეტი ასეგვითი განსხვავებების გემოთი განხილული აღწერილობიდან – ანუ, აღვნიშნავთ აქეს ან იმპულსის წარმოქმნის აღვილის, მისი რეგულარიობის და სისხრის, ან მისი გგგგგგების დარღვევას.*

## მემბრანის ელექტრული აქტივობის იონური საფუძველები

გულის უჯრედების გრანსმემბრანული პოტენციალი დამოკიდებულია მემბრანის ორთვე მხარეს მექმნილ რამოდენიმე იონის კონცენტრაციებზე [ძირითადად ნატრიუმის (Na<sup>+</sup>), კალიუმის (K<sup>+</sup>), კალციუმის (Ca<sup>2+</sup>) და ქლორის (Cl<sup>-</sup>)] და თითოეული ამ იონის მემბრანულ გავლადობაზე. ეს წყალში სხნაი იონები ელექტრული და კონცენტრაციული გრადიენტების მიმართულებით ითვისუვლად ვერ დიფუნდირებენ უჯრედის ლიპიდურ მემბრანაში. ამგვარი დიფუზისათვის მათი ესაჭიროებათ წყლოვანი არხები (სპეციფიკური ფორის მექმნილი ცილები). ამრიგად, იონები უჯრედის მემბრანის გავლას გრადიენტის მიმართულებით მხოლოდ გულის ციკლის გარკვეულ მომენტებში ახერხებენ, კერძოდ მაშინ, როდესაც ეს იონური არხები ღიაა. იონების გაააღვლელებით ნაკალბი წარმოიქმნება, რაც გულის მოქმედების პოტენციალის საფუძველს ქმნის. ინდივიდუალური არხები შედარებით იონ-სპეციფიკური არიან. იონების მემბრანაში გავლადობა „ჭიმურებით“ (სავარაუდოდ, მოქნილი პეპტიდური ჯაჭვით ან ენერგეტიკული ბარიერებით) კონგროლიდება. თითოეული გიპის არხს აქვს საკუთარი გიპის ჭიმკარი (ნატრიუმის, კალიუმის და ზოგიერთ კალიუმის არხს ჭიმკრის ორი გიპი ახასიათებს). ჭიმკრის თითოეული გიპის გახსნა-დახურვა კი რეგულირდება სპეციფიკური გრანსმემბრანული პოტენციალით, იონური ან მეგაბოლური პირობებით.

მოსვენებულ მდგომარეობაში უჯრედების უმრავლესობას გავლადობა ნატრიუმისთვის ძალზე დაბალია, თითოეული მოქმედების პოტენციალის დაწვებისას კი მნიშვნელოვნად იზრდება (იხ. ქვემოთ), ანუ, ელექტროფიზიოლოგიური გერმინოლოგიის მხედელით, მადეპოლარიზებული გემულის საპასუხოდ ნატრიუმის სწრაფი არხების გავლადობა უცერად იზრდება. თითოეული მოქმედების პოტენციალის დროს კალციუმზე შედის უჯრედში, კალიუმს კი უჯრედიდან გამოდის, ამიგომ, იონური არხების გარდა, უჯრედს სგაბილური იონური გრანსმემბრანული მდგომარეობის შემანარსუნებელი სხვა მექანიზმებიც უნდა გააჩნდეს, რომლებიც მოეხმარება მას იონური გრადიენტების მექმნასა და შენარსუნებაში. ამ აქტიური მექანიზმებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია ნატრიუმის გემბო, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზა, რომელიც განხილულია თავში 13. ნატრიუმის გემბო და სხვა აქტიური იონური საგრანსპორტო სისტემები, ინარსუნებენ რა არხებში დიფუზი-

გულის არითმიების არაფარმაკოლოგიური მეთოდებით მკურნალობა

100 წელზე მეტი ხნის წინ აღმოაჩინეს იქნა, რომ მარტივ *in vitro* მოდელებში (მაგ. გამგარი ქსოვილების რგოლებში) აგზნების წრის გადაკვეთის შედეგად იმპულსი წყდება. ეს პრინციპი ამჟამად გამოიყენება განსაზღვრული ანაგონიური გზების მქონე გულის ისეთი არითმიების რაიოფარმაკოლოგიის კათეგორიით აბლაციით წარმატებული მკურნალობის დროს. როგორცაა მაგ. აგრიოვენტიკული *„Zenon“* (აგრიოვენტიკული კვანძში აგზნების გალდის განმეორებითი შესვლა დამატებითი გზებით), წინაგულია თრთილვა და პარკუჭოვანი არითმიების ზოგიერთი ფორმა. უკანასკნელმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ პაროქსიზმული და მუდმივი ფორმის წინაგულიანი ფიბრილაცია შესაძლოა მომდინარეობდეს ფილტვის ერთ-ერთი ვენიდან. წინაგულთა ფიბრილაციის ორივე ფორმის მკურნალობა ხდება ფილტვის ვენების ელექტრული იზოლირებით რაიოფარმაკოლოგიის კათეგორიით აბლაციის მეთოდის გამოყენებით ან გულის მიმდინარე ქირურგიული ჩარევის დროს.

არაფარმაკოლოგიური მკურნალობის კიდევ ერთი მეთოდია კარდიოვერსისათვის დეფიბრილატორის ინპლანტაცია (ICD), მოწოდების, რომლისაზე შეუძლია ავტომატურად ამოიცნოს და გამოასწოროს პოტენციურად უბედურ არითმიები, როგორცაა პარკუჭოვანი ფიბრილაცია. ამჟამად, ICD ფართოდ გამოიყენება ამ ტიპის არითმიებიდან რეანიმირებულ პაციენტებში. რამდენიმე კვლევამ უჩვენა, რომ ICD მკურნალობა ამცირებს ლეგალიობას კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში, რომელთა განდენის ფრაქცია 30%-ზე ნაკლებია და პაციენტებში გულის II ან III ხარისხის უკმარისობით, რომლებსაც ანამნეზში არ აღენიშნებოდა არითმიები. არაფარმაკოლოგიური ანტიარითმიული მკურნალობის სულ უფრო ფართო გამოყენება ასახავს როგორც მნიშვნელოვან გეგმობრივ ცვლილებებს უპირატესობებს, აგრეთვე ამჟამად არსებული მედიკამენტებით ხანგრძლივ მკურნალობასთან დაკავშირებული საფრთხის გაცნობიერებას.

სათვის საჭირო გრაფიკებს, არაპირდაპირად მონაწილეობენ გრანისემპტორული პოტენციალის განვითარების პროცესში. გარდა ამისა, ზოგიერთი ტუმბო და მიმომცელით სისტოლა წარმოქმნის „ელექტროგენურ“ ჯამურ ნაკადს (მაგ. Na<sup>+</sup>-ის სამი იონის გატევა K<sup>+</sup>-ის ორ იონში).

როდესაც გულის უჯრედის მემბრანა სპეციფიკური იონისთვის განვლავს ხდება (ანუ, როდესაც ამ იონისათვის სელექციური არხები ღიაა), ამ იონის მემბრანაში გადაადგილება ომის კანონის შესაბამისად მიმდინარეობს: იონური ნაკადი = ძაბვა რემისგენობა, ან იონური ნაკადი = ძაბვა X გამგარობაზე. გამგარობა თითოეული იონური არხის ცილის თვისებებზეა დამოკიდებული. ძაბვა არის მემბრანის პოტენციალსა და ამ იონის შებრუნებულ პოტენციალს (მემბრანის პოტენციალი, რომლის დროსაც გადებულ არხების პირობაშიც კი იონური ნაკადის დინებას არ აქვს ადგილი) შორის არსებული სხვაობა. მაგ., მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ გულის უჯრედში ნაგროუმისათვის შექმნილია მნიშვნელოვანი კონცენტრაციული (მემბრანის გარეთ 140 მმოლ/ლ Na<sup>+</sup>; მემბრანის შიგნით 10-15 მმოლ/ლ Na<sup>+</sup>) და ელექტრული გრადიენტები (მემბრანის გარეთ - 0 მვ; მემბრანის შიგნით - 90 მვ), რომლებიც ნაგროუმს იონურ ნაკადს უჯრედისაკენ მიმართავენ. მოსვენებულ მდგომარეობაში ნაგროუმის არხები დახურულია, ამიტომ ეს იონი არ შედის უჯრედში; არხების გახსნა იწვევს ნაგროუმის იონების დიდი რაოდენობით შესვლას უჯრედში და დეპოლარიზაციის სულყოფანი (0) ფაზის აღმოცენებას.

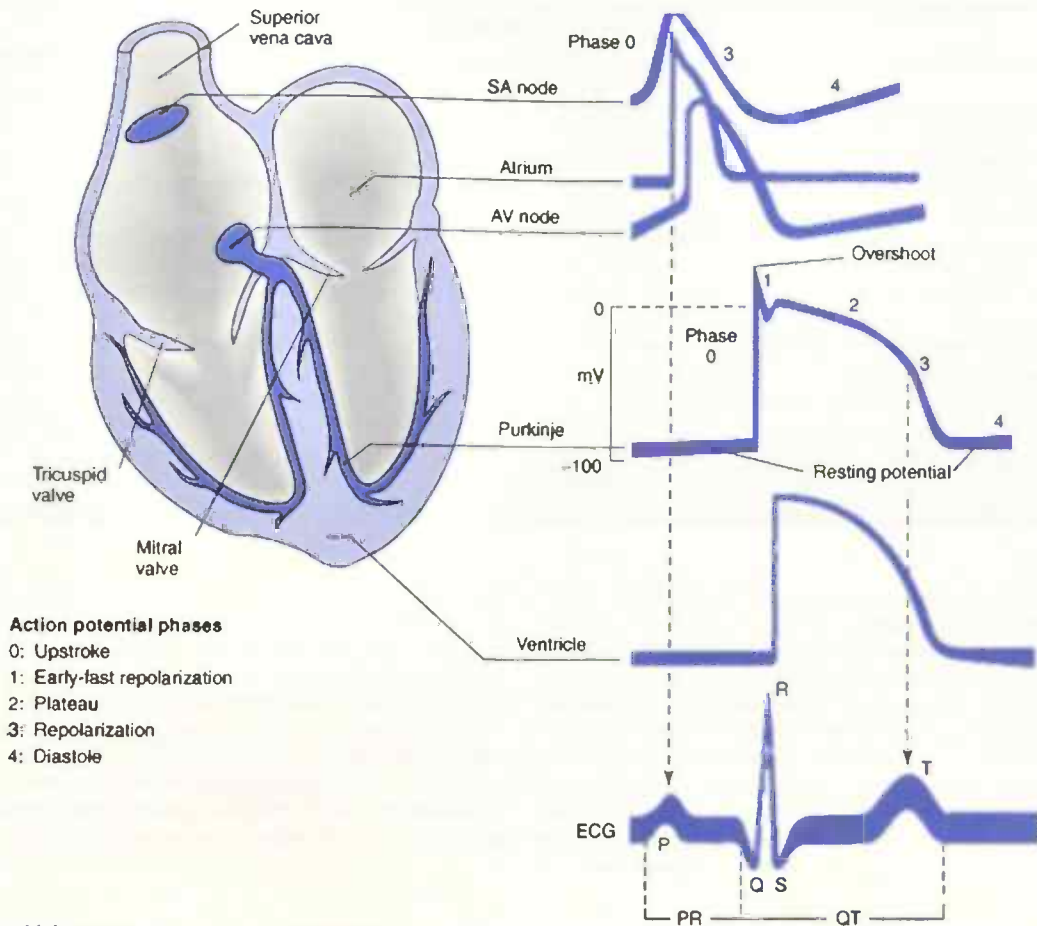
მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ გულის უჯრედებში K<sup>+</sup> იონებისათვის შექმნილი მდგომარეობა საკმაოდ განსხვავებულია: კონცენტრაციული გრადიენტი (უჯრედის შიგნით 140 მმოლ/ლ; უჯრედის გარეთ 4 მმოლ/ლ) კალიუმის იონის უჯრედთან გარეთ უბიძგებს, ელექტრული გრადიენტი კი გარედან შიგნით; ანუ, შიგნით მიმართული გრადიენტი წინასწრობაშია გარეთ მიმართულ გრადიენტთან. ფაქტიურად, მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი უჯრედის კალიუმის ზოგიერთი არხი („შიგნითკენ მიმართული“ არხი) ღიაა, მაგრამ გრადიენტების ბალანსის გამო მათში კალიუმის მხოლოდ მცირე ნაკადი მოძრაობს. ამ იონებისათვის წინასწრობის, ანუ შებრუნებული პოტენციალის განსაზღვრისათვის ნერვსის განგოლებათა მოწოდებულა:

$$E_{ion} = 61 \times \log \left( \frac{C_o}{C_i} \right)$$

სადაც C<sub>o</sub> და C<sub>i</sub> იონის უჯრედგარე და უჯრედშიდა კონცენტრაციებია, შესაბამისად, გამრავლებული თაიანი მოქმედების კოეფიციენტებზე. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციის გამრდა E<sub>K</sub>-ს უარყოფით მნიშვნელებს აქვეითებს და ახალი E<sub>K</sub>-ს მიღწევამდე მემბრანა დეპოლარიზებულია. ამრიგად, გულის მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი უჯრედის მემბრანული პოტენციალი ძირითადად დამოკიდებულია კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციისა და შიგნითკენ მიმართული არხების მუშაობაზე. გულის უძრავლესი უჯრედისათვის (რომლებიც რითმის წამყვანი არ არიან) ნერვსის განგოლების აპოქსიმაცია შესაძლებელია აოვერშევის პიქსა (ნაგროუმის კონცენტრაციის გამოყენებით) და მოსვენებული მდგომარეობისათვის (კალიუმის კონცენტრაციის გამოყენებით). თუ კალიუმისა და ნაგროუმის იონებისათვის მემბრანა განვლავს, მაშინ ნერვსის განგოლების მიხედვით მემბრანის პოტენციალის ზუსტი გამოთვლა ძნელდება. ამ სიტუაციისათვის მოწოდებულია ვოლტმან-პოქსინ-კაცის განგოლება:

$$E_{mem} = 61 \times \log \left( \frac{P_K \times K_o + P_{Na} \times Na_o}{P_K \times K_i + P_{Na} \times Na_i} \right)$$

რითმის წამყვან უჯრედებში (როგორც ნორმალურში, ისე ექტოპურში) სონგანური დეპოლარიზაცია (რითმის წამყვანის პოტენციალი) დიასტოლის ფაზაში მიმდინარეობს (ფაზა 4, სურათი 14-1). სონგანური დიასტოლური დეპოლარიზაციის მიზეზია რითმის წამყვანი უჯრედების სპეციფიკური იონურ არხებში (პიპერპოლარიზაციით აქტივირებადი) დეპოლარიზაციის გამოწვევი ნაკადის ნელი, თანდათანობით გაზრდა. კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციის ცელილებების გეგაფლენა რითმის წამყვან უჯრედებზე გაცილებით რთულია, რადგან რითმის არამატარებელ უჯრედებთან შედარებით, კალიუმის განვლადობის ცელილებები ამ უჯრედებზე გაცილებით მეტად მოქმედებს (იხ. კალიუმის ეფექტები). პეისმეკერში (რითმის წამყვანში), განსაკუთრებით ექტოპურში, კალიუმის უჯრედგარე კონცენტრაციის საბოლოო მომატება ჩვეულებრივ რითმის წამყვანის შენელებას ან გაჩერებას იწვევს. პირიქით, პიპოკალურ მია ხშირად ხელს უწყობს ექტოპური პეისმეკერის წარმოშობას.



სურათი 14-1.

გულისა და მხსი 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 თივალსაზრისით, უფრო მოხერხებულია ნაგრიუმის ნაკადის დახასიათება არსის სამი მდგომარეობის მიხედვით (სურათი 14-2). ამჟამად, კლონირებულია გულის ნაგრიუმის არხის ცილა და ცნობილია, რომ ამ არხების სხვადასხვა მდგომარეობა ცილის კონფორმაციული ცვლილებებზეა დამოკიდებული. გარდა ამისა, გამოვლენილია ცილის ის უბნები, რომლებზეც პასუხისმგებელი არიან სპეციფიკურ ქეცეაზე, მაგ., ვოლტაჟის აღქმაზე, ფორების წარმოქმნასა და ინაქტივაციებზე. ქეცეით და სურათზე 14-2 აღწერილი ჭიშკრები ამგვარ უბნებს წარმოადგენენ.

დეპოლარიზაციის პერიოდში ზღურბლოვანი პოტენციალის განვითარება იწვევს ნაგრიუმის არხების აქტივაციის ჭიშკრების (*m*) გაღებას (სურათი 14-2, შუა). ინაქტივაციის (*h*) ჭიშკრების დახურვამდე არხები ღია, ანუ აქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებიან,

რის გამოც ნაგრიუმის განვალადობა მნიშვნელოვნად იზრდება და ნებისმიერი სხვა იონის განვალადობას საგრძნობლად აჭარბებს, ამიტომ, უჯრედგარე ნაგრიუმი დიფუნდირებს უჯრედის შიგნით ელექტროქიმიური გრადიენტის მიმართულებით. მემბრანის პოტენციალი ძალიან სწრაფად აღწევს ნაგრიუმის წონასწორობის პოტენციალს,  $E_{Na}$  (დაახლოებით +70mV, როდესაც  $Na_e = 140$  მმოლ/ლ და  $Na_i = 10$  მმოლ/ლ). ნაგრიუმის ეს ინტენსიური ნაკადი ძალიან ხანმოკლეა. რადგან დეპოლარიზაციის დროს *m* ჭიშკრების გახსნას სწრაფად მოსდევს *h* ჭიშკრების დროული დახურვა და ნაგრიუმის არხების ინაქტივაცია (სურათი 14-2, მარჯვენა).

ნაგრიუმის არხების მსგავსად, კალციუმის არხებიც ექვემდებარებიან აქტივაცია/ინაქტივაციის პროცესებს, მაგრამ გულში ძირითადად „L“ ტიპის კალციუმის არხებს ეზღვებიან, რომელთა სხვადასხვა მდგომარეობაში გადასვლის პროცესი გაცილებით ნელია და უფრო მეტად დადებითი პოტენციალებზეა

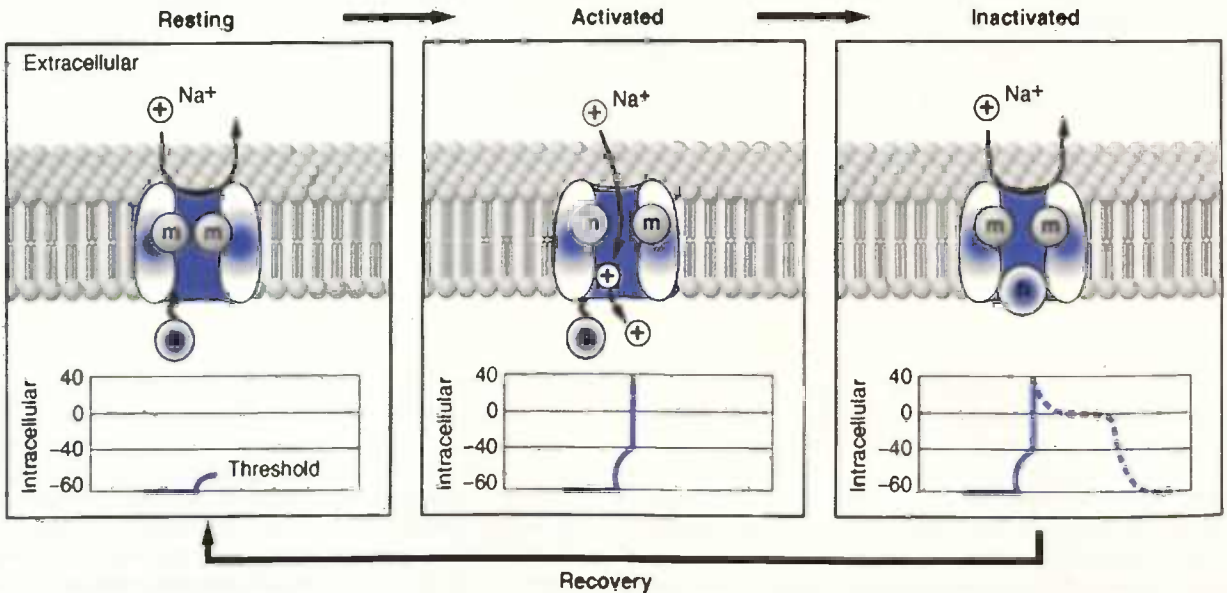
პალიუმის უწყობა

ელექტროქიმიური გრადიენტის ცვლილების მსხვილი წინასწარ განსაზღვრა იმისა, თუ რა გეგვლენას მოახდენს გულის მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობაზე, რითმის წამყვანის სისშირესა და არითმიებზე კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება შრატში, გარკვეულწილად პარადოქსულია. თუმცა, ელექტროქიმიური მამოძრავებელი ძალების მარტივი ძვრებისგან დამოუკიდებლად, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება გავლენას ახდენს გულის უჯრედში კალიუმის განვლადობაზე (კალიუმის უჯრედგარეთა კონცენტრაციის მომატება იწვევს კალიუმის განვლადობის გაზრდას) და ეს იწვევს სშირად დომინანტურა. ამიტომ, *ჰიპერკალიემიის* დროს აღვილი აქვს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის შემცირებას, გამტარებლობის შენელებას, რითმის წამყვანის სისშირისა და მისი არითმოგენების შემცირებას. და პირიქით,

*ჰიპოკალიემია* იწვევს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის გაზრდას, რითმის წამყვანის სისშირისა და არითმოგენების მომატებას. უფრო მეტიც, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილების მიმართ განსაკუთრებით მგრძობიარეა რითმის წამყვანის სისშირე და ექტოპური კერის უჯრედებთან დაკავშირებული არითმიები (სინოატრიული კვანძის უჯრედებთან შედარებით). სავარაუდოდ, კალიუმის შრატისმიერი კონცენტრაციის გეგვლენა გულზე საფუძვლად უდევს ჰიპოკალიემიის პირობებში კალიუმის არხების მამოძრავებელი ანტიარითმიული საშუალებების (მაგ. ქინიდინის ან სოგალილოს) მიმართ მგრძობიარეობის მომატებას (მაგ. მოქმედების პოტენციალის დაყოვნებული გახანგრძლივება და *torsade de pointes*-ის ტიპის არითმიის განვითარების გენდენცია).

არსებობის შემთხვევაში ხორციელდება. მოქმედების პოტენციალის პლაგო (ფაზა 1 და 2) ასახავს ნაგრიუმის ნაკადების უმეტესი ნაწილის შეწყვეტას. კალიუმის ნაკადის მერყეობასა და კალიუმის რეპოლარიზებადი ნაკადის ნელ განვითარებას. მოქმედების პოტენციალის საბოლოო რეპოლარიზაციის (ფაზა 3) მიზეზია ნაგრიუმისა და კალიუმის არხების ინაქტივაციის დასრულება და კალიუმის განვლადობის გაზრდა, ისე რომ მემბრანის პოტენციალი კიდევ ერთხელ აღწევს კალიუმის წონასწორობის პოტენციალს. ფაზა 3 რეპოლარიზაციაში მონაწილე კალიუმის ძირითადი ნაკადი შედგება კალიუმის გამააქტივებელ სწრაფი ( $I_{Kr}$ ) და ნელი ( $I_{Ks}$ ) ნაკადებისგან. კა-

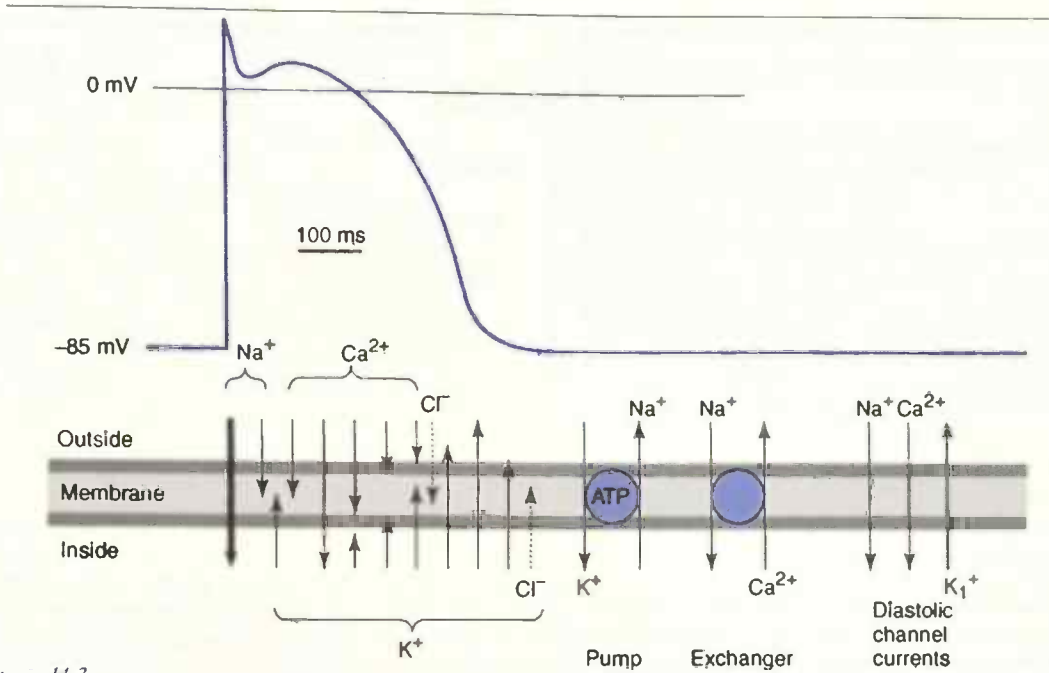
ლიუმის ეს ორი ნაკადი ზოგჯერ განიხილება ერთად, როგორც „ $I_K$ “. ეს პროცესი გამოსახულია სურათზე 14-3. აღსანიშნავია, რომ სინოატრიული კვანძის უჯრედების რეპოლარიზაციის კალიუმის განსხვავებული ნაკადი (არც  $I_{Kr}$  და არც  $I_{Ks}$ ) აკონტროლებს. ამით აიხსნება ის ფაქტი, თუ ზოგაერთი კალიუმის ორივე ნაკადის (როგორც  $I_{Kr}$ , ისე  $I_{Ks}$ -ს) დამორგუნეული 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 ნაგრიუმის არხების კონფორმაციული ცვლილებების ციკლის სქემატური გამოსახულება. არხის მდგომარეობა (მოსვენების, აქტიური და არააქტიური) დამოკიდებულია მემბრანის პოტენციალსა და დროზე. აქტივაციის გომკარი ნაჩვენებია, როგორც *m*, ხოლო ინაქტივაციისა კი, როგორც *h*. არხის თითოეული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი პოტენციალი, დროის უწყობის სახით, ნაჩვენებია ხვედრის ქვემოთ. წვეტილი ხაზით აღნიშნულია მოქმედების პოტენციალის ის ნაწილი, რომლის დროსაც ნაგრიუმის 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 დიაგნოსის პერიოდში. ისრების ზომა და სისქე მიახლოებითად მიუთითებს იონურ არხში ნაკადის სიძლიერეზე; ქვემოთ მიმართული ისარი მემბრანაში შემავალ (მაღეპოლარიზებულ) ნაკადზე მიუთითებს, ზემოთ მიმართული კი მემბრანიდან გამომავალზე (რეპოლარიზების). კალიუმისა და კალციუმის ნაკადის მრავალი ქვეტიპი იქნა აღმოჩენილი. რომლებიც განსხვავებულ მგრძობილობას აქვს მათი კონკრეტული საშუალებების მიმართ. მოქმედების პოტენციალის დროს ქლორის ნაკადები (წყვეტილი ისრები) წარმოშობენ მემბრანის როგორც შიგნით, ისე გარეთ მიმართულ ნაკადებს

**მოსვენების პოტენციალის ზეგავლენა მოქმედების პოტენციალზე**

ართიმების პათოფიზიოლოგიისა და ანტიარითმული 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. 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 გოლი მოსვენების პოტენციალიდან წარმოიქმნება. ნაგრიუმის განვალდობის პიკის დაქვეითების მნიშვნელოვანი შედეგია აღმასვლის მაქსიმალური სიჩქარის დაქვეითება (ე.წ.  $V_{max}$  მემბრანის მუხტის შეცვლის მაქსიმალური სიჩქარისათვის), მოქმედების პოტენციალის ამპლიტუდის შემცირება, აგზნებალობისა და გამგარებლობის სიჩქარის დაქვეითება.

მოქმედების პოტენციალის პლაგოს პერიოდში ნაგრიუმის არხების უმრავლესობა ინაქტივირებულია. რეპოლარიზაციის პერიოდში ადგილი აქვს ინაქტივაციის მდგომარეობიდან გამოსვლას (სურათი 14-2 გერმინოლოგიის მიხედვით). ხელახლა იღება  $h$  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 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 ნაინენებია სურათზე 14-4 (მარჯვენა პანელი). აღდგენის დროის გახანგრძლივება აისახება ეფექტური რეფრაქტორული პერიოდის გაზრდაში.

მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივება ან გარეთა ელექტროდებით განპირობებული უეცარი, ხანმოკლე მადეპოლარიზებული სტიმული იწვევს აქტივაციის მრავალი ჭიმკრის გახსნას და კიდევ უფრო მეტი ინაქტივაციის ჭიმკრის დახურვას. ამისაგან განსხვავებით, მიკროკალიუმის ნაგრიუმის გუმბოს ბლოკადით, ან უჯრედების იმპიური დაზიანებით განპირობებული მოსვენების პოტენციალის ნეტი შემცირება (დეპოლარიზაცია) იწვევს ნაგრიუმის ნაკადის დათრგუნვას მოქმედების პოტენციალების აღმასვლის პერიოდში. მოსვენების პოტენციალის დეპოლარიზაცია -55 mV-ზე უფრო მეტად დადებითი დონემდე იწვევს ნაგრიუმის ყველა არხი ინაქტივაციისა და ნაგრიუმის ნაკადის შეწყვეტას. თუმცა, ამგვარად უკიდურესად დეპოლარიზებული უჯრედებისათვის, კალციუმის განვალდობის



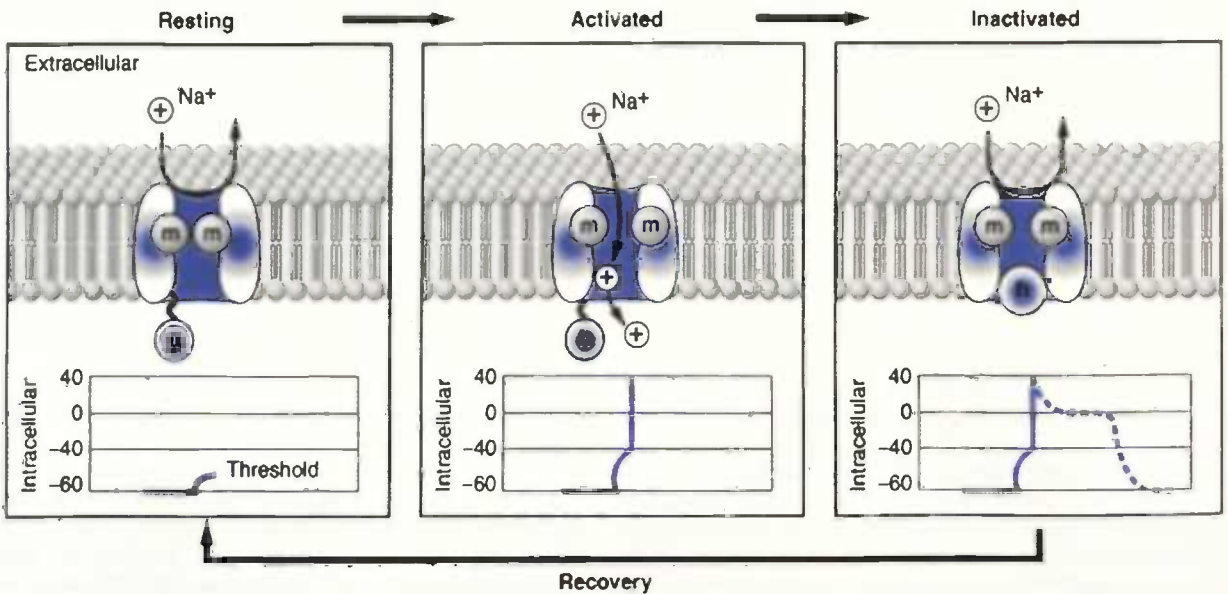
კალიუმის ექვივალენტი

ელექტროქიმიური გრადიენტის ცვლილების მიხედვით წინასწარ განსაზღვრა იმისა, თუ რა ზეგავლენას მოახდენს გულის მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობაზე, რითიმის წამყვანის სისწორესა და არითმიებზე კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება შრატში. გარკვეულწილად პარადოქსულია. თუმცა, ელექტროქიმიური მამოძრავებელი ძალების მარტივი ძველებისგან დამოუკიდებლად, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება გავლენას ახდენს გულის უჯრედში კალიუმის განვლადობაზე (კალიუმის უჯრედგარეთა კონცენტრაციის მომატება იწვევს კალიუმის განვლადობის გაზრდას) და ეს ეფექტი სშირად დომინანტურია. ამიგომ. *ჰიპერკალიემიის* დროს ადვილი აქვს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის შემცირებას, გამტარებლობის შენელებას, რითიმის წამყვანის სისწორისა და მისი არითმოგენეზის შემცირებას. და პირიქით,

*ჰიპოკალიემია* იწვევს მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის გაზრდას, რითიმის წამყვანის სისწორისა და არითმოგენეზის მომატებას. უურო მეტიც, შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილებების მიმართ განსაკუთრებით მგრძობიარეა რითიმის წამყვანის სისწორე და ექვოპური კერის უჯრედებთან დაკავშირებული არითმიები (სინოატრიული კვანძის უჯრედებთან შედარებით). სავარაუდოდ, კალიუმის შრატისშიერი კონცენტრაციის ზეგავლენა გულზე საფუძვლად უდევს *ჰიპოკალიემიის* პირობებში კალიუმის არსების მადლიკირებელი ანტიარითმიული საშუალებების (მაგ., ქინიდინის ან სოგალილის) მიმართ მგრძობიარეობის მომატებას (მაგ., მოქმედების პოტენციალის დაყოვნებული გახანგრძლივება და *torsade de pointes*-ის გიპის არითმიის განვითარების გენდენცია).

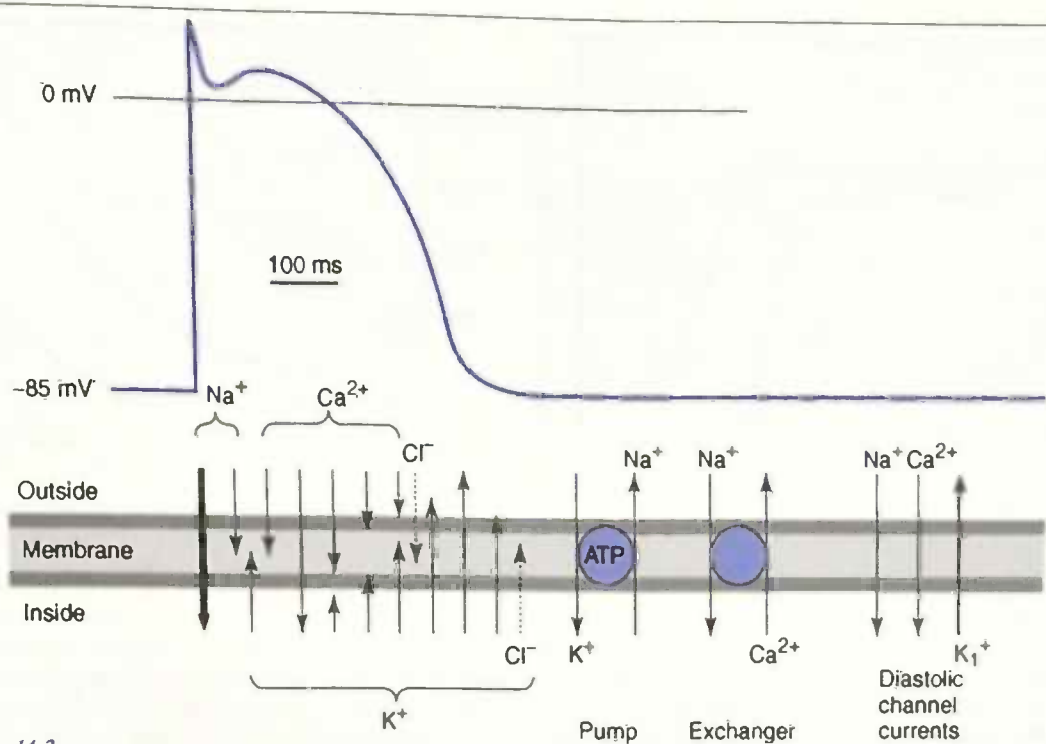
არსებობს შემთხვევაში ხორციელდება. მოქმედების პოტენციალის პლაგო (ფაზა 1 და 2) ასახავს ნატრიუმის ნაკადების უმეტესი ნაწილის შეწყვეტას, კალციუმის ნაკადის მერყეობასა და კალიუმის რეპოლარიზებადი ნაკადის ნელ განვითარებას. მოქმედების პოტენციალის საბოლოო რეპოლარიზაციის (ფაზა 3) მიზეზია ნატრიუმისა და კალციუმის არსების ინაქტივაციის დასრულება და კალიუმის განვლადობის გაზრდა, ისე რომ მემბრანის პოტენციალი კიდევ ერთხელ აღწევს კალიუმის წონასწორობის პოტენციალს. ფაზა 3 რეპოლარიზაციაში მონაწილე კალიუმის ძირითადი ნაკადი შედგება კალიუმის გამააქტივებელ 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  $I_{ks}$ ) დამთრგუნველი პრეპარატი რაგომ ახანგრძლივებს რეპოლარიზაციას პურკინის ბოჭკოსა და პარკუჭის უჯრედებში. მაგრამ უმნიშვნელო გავლენას ახდენს სინოატრიული კვანძის რეპოლარიზაციაზე (ის. გულის არითმიების მოლექულური და ცენტრიკური საფუძვლები).



სურათი 14-2.

გულის მოქმედების პოტენციალის პერიოდში ნატრიუმის არსების კონფორმაციული ცვლილებების ციკლის სქემატური გამოსახულება. არხის მდგომარეობა (მოსვენების, აქტიური და არააქტიური) დამოკიდებულია მემბრანის პოტენციალსა და დროზე. აქტივაციის ჭიმკარი ნახევენია, როგორც *m*, ხილო ინაქტივაციისა კი, როგორც *h*. არხის თითოეული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი პოტენციალი, დროის უნქიის ხახი, ნახევენია ქვემოთ. წვევილი 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 სატრანსპორტო პროცესების სქემატური დიაგრამა მოქმედების პოტენციალისა და მისი შექმნაში დიასტოლის პერიოდში. ისრების ზომა და სისქე მთავარად მიუთითებს იონურ არხში ნაკადის სიძლიერეზე; ქვემოთ მიმართული ისარი მემბრანაში შემაჯავალ (მაღეპოლარიზებულ) ნაკალბე მიუთითებს, ზემოთ მიმართული კი მემბრანიდან გამოშვებულ (რეპოლარიზების). კალციუმისა და კალციუმის ნაკადის მრავალი ქვეტი პი იქნა აღმოჩენილ, რომლებიც განსხვავებულ მგრძობილობას აქვთ მთავარი კონცენტრაციის საშუალებების მიმართ. მოქმედების პოტენციალის დროს ქლორის ნაკადები (წყვეტილი ისრები) წარმოშობენ მემბრანის როგორც შიგნით, ისე გარეთ მიმართულ ნაკადებს

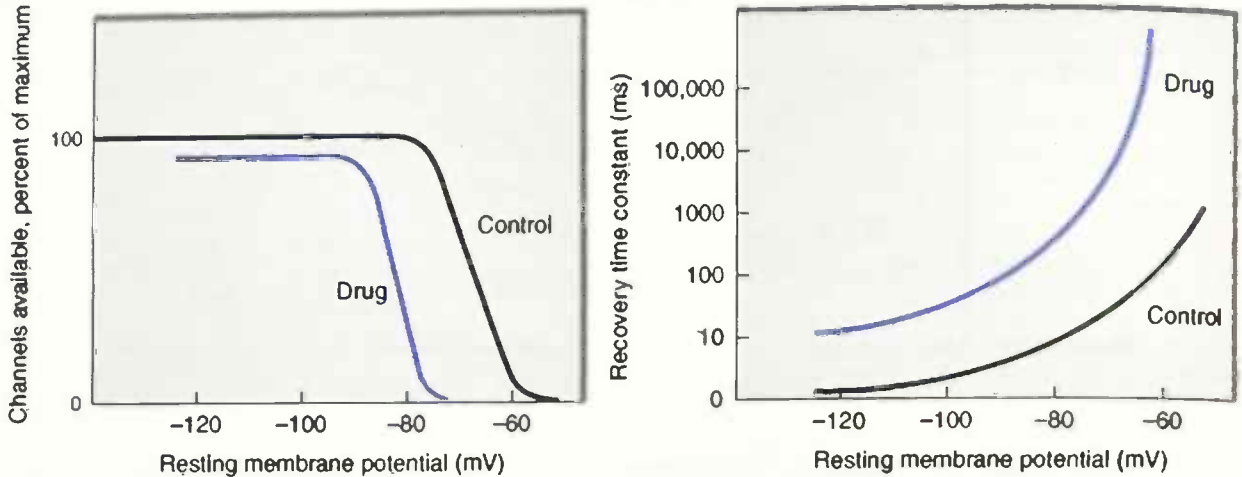
### მოსვენების პოტენციალის გეგავლება მოქმედების პოტენციალზე

ართიმების პათოფიზიოლოგიისა და ანტიარითმული საშუალებების მოქმედების ძირითად განმსაზღვრელ ფაქტორს უჯრედის მოსვენებისა და მოქმედების პოტენციალების ურთიერთდასოკიდებულება წარმოადგენს (სურათი 14-4, მარცხენა პანელი). მოსვენებულ მდგომარეობაში, როდესაც პოტენციალის მაჩვენებელი -75-დან -55 mV ფარგლებში მერყეობს, მემბრანის ნაგრიუმის არხების ინაქტივაციის ჰიპოკრები იხურება და ამიტომ, თუ მოქმედების პოტენციალის აღქერა 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 სიხარის დაქვეითება (ე.წ.  $V_{max}$  მემბრანის მუხტის შეცვლის მაქსიმალური სიხარისათვის). მოქმედების პოტენციალის ამპლიტუდის შემცირება, აგზნებადობისა და გამგარებლობის სიხარის დაქვეითება.

მოქმედების პოტენციალის პლატოს პერიოდში ნაგრიუმის არხების უმრავლესობა ინაქტივირებულია. რეპოლარიზაციის პერიოდში ადგილი აქვს ინაქტივაციის მდგომარეობიდან გამოსვლას (სურათი 14-2 გერმინოლოგიის მიხედვით, ხელახლა იდება  $h$  არხები) და ადგენას, 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. მოგერიტი არითმიის დახატრეუნად 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 ნაჩვენებია 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 ჰიპოკრის გახსნას და კიდევ უფრო მეტი ინაქტივაციის ჰიპოკრის დახურვას. ამისაგან განსხვავებით, პიპერკალიუმით ნაგრიუმის ტუმბოს ბლოკადით, ან უჯრედების იმეოსური დაზიანებით განპირობებული მოსვენების პოტენციალის ნელი შემცირება (დეპოლარიზაცია) იწვევს ნაგრიუმის ნაკადის დათრგუნვას მოქმედების პოტენციალების აღმასვლის პერიოდში. მოსვენების პოტენციალის დეპოლარიზაცია -55 mV-ზე უფრო მეტად დადებითი დონემდე იწვევს ნაგრიუმის ყველა არხი ინაქტივაციისა და ნაგრიუმის ნაკადის 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* ჭიქების პოტენციალ-დამოკიდებული დახურვის შედეგია. მრუდი, აღნიშნით *სამკურნალო საშუალება*, გამოხატავს გიპური ადგილობრივი საანესთეზიკ-ანიგარიტიული პრეპარატის ეფექტს. მოქმედების პოტენციალის პლაგოს პერიოდში ნაგრიუმის არხების უმრავლესობა ინაქტივირებულია. მარჯვნივ: მოსვენების პოტენციალზე 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 (ლოგარიტიული 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 ნაკადზე 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. მთლიან კულური ბიოლოგიისა და ელექტროფიზიოლოგიის თანამედროვე მეთოდების მეშვეობით შესაძლებელი გახდა კალციუმისა და კალიუმის არხების მრავალი ქვეგულის იდენტიფიცირება. არხების ქვეგულების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თვისებაა წამლების მიმართ განსხვავებული მგრძობილობა, რის საფუძველზე მომავალში შესაძლებელია არხის ქვეგულისადმი სპეციფიკური პრეპარატების შექმნა.

ნის დარღვევა, (2) იმპულსის გაგარების დარღვევა, ან (3) ორივე მექანიზმი ერთად.

**იმპულსის წარმოქმნის დარღვევა**

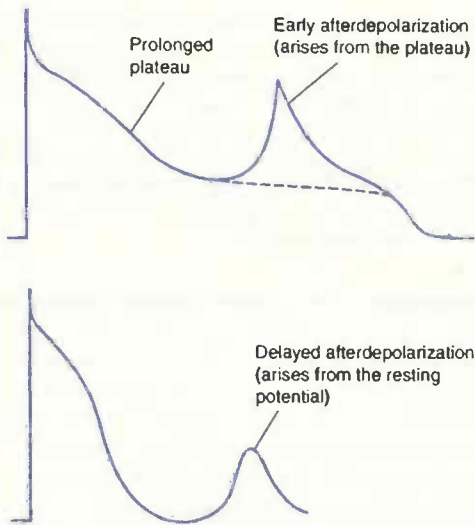
პეისმეიკერის უჯრედების დეპოლარიზაციებს შორის ინტერვალი შედგება მოქმედების პოტენციალისა და დიასტოლური ინტერვალისაგან. რომელიმე კომპონენტის ხანგრძლივობის შემცირება იწვევს პეისმეიკერის სიჩქარის გაზრდას. ამ ორი კომპონენტიდან უფრო მნიშვნელოვანია დიასტოლური ინტერვალი და იგი ძირითადად დეპოლარიზაციის ფაზა 4-ის მრუდით (პეისმეიკერის პოტენციალი) განისაზღვრება. ვაგუსის აგზნება ან ბეგა აღრენო-ბლოკატორების გამოყენება იწვევს პეისმეიკერის ნორმალურ სიჩქარის შენელებას და ფაზა 4-ის მრუდი უფრო დამრეცი ხდება (დეტეილქოლინი უფრო უარყოფითს ხდის აგრეთვე მაქსიმალურ დიასტოლურ პოტენციალსაც). პეისმეიკერის განმუსტეების გახსიერების დროს ხშირად დეპოლარიზაციის ფაზა 4 -ის მრუდი უფრო ციცაბო ხდება, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს შიპოკალემიით, ბეგა-აღრენორეცეპტორების აგზნებით, დაღებითი ქრონოტროპული ეფექტის მქონე პრეპარატების ზეგავლენით, ბოჭკოების დაჭიმვით, აცილობითა და დაზიანების არიდან წამოსული ნაკადით განპირობებული ნაწილობრივი დეპოლარიზაციით.

**არითმიების მექანიზმები**

მრავალ ფაქტორს შეუძლია გამოიწვიოს ამა თუ იმ სახის არითმიის განვითარება ან გამწვავება: იშემიას, შიპოქსიას, აციდოზს ან ალკალოზს, ელექტროლიტურ დარღვევებს, კატექოლამინების სიჭარბეს, ავტონომური ზეგავლენა, წამალთა გოქსიკურობა (მაგ, სათითურა ან ანიგარიტიული საშუალებები), გულის ბოჭკოების გადაჭიმვას, გულის ქსოვილის დანაწიბურებას, თუ სხვაგვარ დაზიანებას. თუმცა, ნებისმიერი არითმიის მიზეზად შესაძლოა განხილულ იქნას (1) იმპულსის წარმოქმ-

ნის დარღვევის მექანიზმებით იმპულსების წარმოქმნის დანქარების განსაკუთრებულ ტენდენციას ავლენენ დატენტი პეისმეიკერები (უჯრედები, რომლებიც ნორმალურ პირობებშიც კი ანელებენ დეპოლარიზაციის ფაზა 4-ს, მაგ, ზოგიერთი პურკინიეს ბოჭკო). აღსანიშნავია რომ, გულის ქველა უჯრედი, მათ შორის წინაგულებისა და პარკუჭების ნორმალურ





სურათი 14-5.

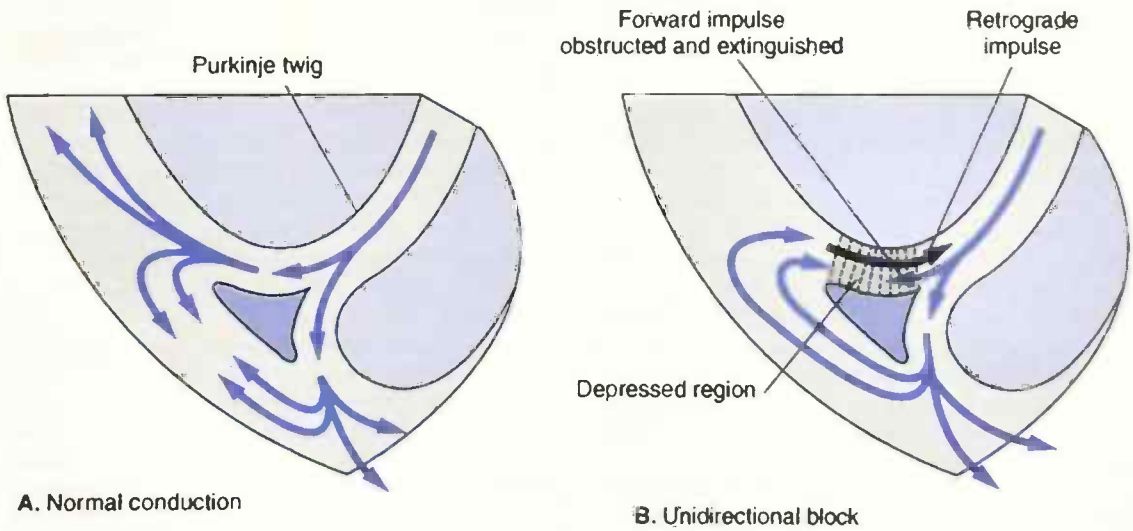
აქტიუობის დარღვევის ორი ფორმა, ადრეული (შემოთ) და დაყოენებული (ქვემოთ) პოსტდეპოლარიზაციები. ორივე შემთხვევაში, დეპოლარიზაცია ეითარდება ნორმალურად აღმოცენებული მოქმედების პოტენციალის პერიოდში ან მის შემდეგ. ამიტომ, მათ ხშირად უწოდებენ „გრიგერულ“ ავტომატიზმს, რაც იმას ნიშნავს, რომ მათი ინიცირებისათვის 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 (დაყოენებული პოსტდეპოლარიზაციები, DADs) პოსტ-დეპოლარიზაციები ეწოდებათ (სურათი 14-5). ჩვეულებრივ, EADs ეითარდება გულის შეკუმშვითა დაბალი სისხრის დროს და ფიქრობენ, რომ სწორედ ასეთი დეპოლარიზაციები განაპირობებენ „გახანგრძლივებული QT-სთან დაკავშირებულ არითმიებს (იხ. გულის არითმიების მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები). მეორე მხრივ, DADs (რომელიც განხილულია თავში 13) ხშირად უჯრედშია კალციუმის მომაგების დროს ეითარდება. DADs აღმოცენდება გულის შეკუმშვითა მაღალი სისხრის დროს და ფიქრობენ, რომ საითურათი, კატექოლამინებითა და მიოკარდიუმის იშემიით განაპირობებულ 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 უბნის 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 პურკინიის 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:** ერთ-ერთი განშტოებაში განვითარებული ბლოკადის გამო, გამგარებლობა ერთი მიმართულებით ფერხდება და ბლოკადის ადგილზე ხელი ეშობება იმპულსის ანგეროგრაფულ გაგარებას, მაგრამ, თუ იმპულსი ამ უბანში იპოვის აგზნებად ქსოვილს, იგი შეიძლება რეგროგრადულად გაერყელდეს; 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 კვანძის შიგნით ან მის მახლობლად არსებული უბნით შემოიფარგლებოდეს), ასევე წინაგულებისა და პარაკუჭების კედლის დიდ ნაწილს. *reentry*-ს ზოგიერთი ფორმა ანატომიურად მკაცრად არის განსაზღვრული; მაგ. ეოლფ-პარკინსონ-უაიგის სინდრომის (WPW) დროს *reentry*-ს წრე მოიცავს წინაგულების ქსოვილს, აგრიოვენტრიკულურ კვანძს, პარაკუჭების ქსოვილსა და დამაგებით აგრიოვენტრიკულურ გზებს („შემოვლით

გრაქტს“). სხვა შემთხვევებში (მაგ. წინაგული ან პარაკუჭთა ფიბრილაციის დროს) მრავლობითი *reentry* წრეები გულის ქსოვილის თვისებების მისხლვით, მიუღ გულში შეიძლება იყოს უწესრიგოდ დაქსაქსული. უფრო მეტიც, მიცირკულირე იმპულსი ხშირად იძლევა „შვილულ იმპულსებს“, რომლებიც გულის დანარჩენ ნაწილებზე ვრცელდებიან. იმის მისხლვით, თუ სრულ გაქრობამდე იმპულსი რამდენ წრეს აკეთებს, არითმია შესაძლოა გამოვლინდეს ერთი ან რამოდენიმე ზედმეტი დარტყმით ან ხანგრძლივი ტაქიკარდიით.

**გულის არითმიების მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები**

ამჟამად, უკვე დადგენილია გულის ზოგიერთი თანდაყოლილი თუ შექმნილი არითმიის მოლეკულური საფუძველი. ამის საფუძველზე მაგალითია *torsade de pointes*-ის სახელით ცნობილი პოლიმორფული პარაკუჭოვანი ტაქიკარდია (სურათი 14-7), რომელიც ასოცირებულია QT ინტერვალის გახანგრძლივებასთან (განსაკუთრებით ტაქიკარდიის დაწყებისას), სინკოპსა და უეცარ სიკვდილთან. ამ გიპის არითმია პარაკუჭების ზოგიერთ უჯრედში მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივების შედეგია (სურათი 14-1). თეორიულად, ეფექტი შესაძლოა იხსნას მოქმედების პოტენციალის პლაგოს პერიოდში შემაჯავლი ნაკადის გაზრდით (ფუნქციის მომაგება) ან გამოშავალი ნაკადის შემცირებით (ფუნქციის დაკარგვა). უკანასკნელ პერიოდში ჩაგარებული რამოდენიმე გენეტიკური კვლევით გამოვლინდა იქნა თანდაყოლილი „ვრძელი QT-ის სინდრომის“ (LQT) გამოწვევები სულ მცირე რვა გენის 300-მდე მუტაცია (ცხრილი 14-1). თითოეული მუტაციას შესაძლოა კლინიკურად განსხვავებულად გამოვლინდეს. კალიუმის არხების ფუნქციის დაკარგვით მიმდინარე გენური მუტაციები ამცირებენ გამოშავალ მარეპოლარიზებულ ნაკადს და განაპირობებენ LQT-ს 1, 2, 5, 6 და 7 ქვეტიპებს. *HERG* და *KCNE2 (MirP1)* გენებით კოდირებულია (კალიუმის ნაკადის სწრაფი დაყოვნების გამმართავი) სუბერთეულები ( $I_{Kr}$ ), ხოლო *KCNQ1* და *KCNE1 (minK)* გენებით კი - კალიუმის ნაკადის ნელი დაყოვნების გამმართავი სუბერთეულები ( $I_{Ks}$ ). *KCNJ2* ვადააქვს ინფორმაცია შემაჯავლი გამმართავი კალიუმის ნაკადის თაობაზე ( $I_{Kr}$ ). მისგან განსხვავებით, ნაგრიუმის არხის გენის (*SCN5A*) ან კალციუმის არხის გენის (*CACNA1c*) მუტაციები იწვევენ შემაჯავლი პლაგო ნაკადის გაზრდას და განაპირობებენ LQT-ს 3 და 8 ქვეტიპებს, შესაბამისად.

მოლეკულური გენეტიკის კვლევებით დადგენილი იქნა *torsade de pointes* თანდაყოლილი და შექმნილი 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-ის სინდრომის სხვადასხვა ფორმის ზუსტი მოლეკულური მექანიზმის დადგენა განსაზღვრულია 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. საერთაშორისო, *torsade de pointes* საწყისს იღებს გრიგერული აღმავალი იმპულსებიდან, რომელიც აღრულ პოსტგეპოლარიზაციულ პერიოდში აღმოცენდება (სურათი 14-5). ამრიგად, მკურნალობა მიმართული უნდა იყოს ჰიპოკალემიის გამოსწორებისაკენ, გრიგერული აღმავალი იმპულსების თავიდან აცილებისაკენ (მაგ. ბეგა-ბლოკატორების ან მაგნიუმის გამოყენებით), მოქმედების პოტენციალის შემოკლებისაკენ (მაგ. იმოპროგრენოლით ან ხელოვნური პეისმეკერიო გულისცემის სისძირის გაზრდით), ან ყველა შემთხვევაში ჩამოთვლილით.

უკანასკნელ პერიოდში აღმოჩენილი იქნა უეცარ სიკვდილთან დაკავშირებული რამოდენიმე სხვა თანდაყოლილი არითმიის მოლეკულური საფუძვლებიც. დადგენილი იქნა კალიუმის არხის სამ სხვადასხვა გენში (*KCNH2*, *KCNQ1*, და *KCNJ2*) ფუნქციის მომაგების მუტაციებთან დაკავშირებული „ხანმოკლე QT სინდრომის“ სამი ფორმა. კალციუმის უჯრედშია ჰომიოსტაზის მაკონტროლებელი სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ორი სხვადასხვა ცილის გენეტიკური მუტაციით შესაძლოა გამოწვეული იყოს კატეკოლამინერგული პოლიმორფული პარაკუჭოვანი ტაქიკარდია, დაავადება, რომელიც იწვევს სტრესით ან ემოციით განპირობებულ სინკოპსს. „სინუსის კვანძის 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 პარაკუჭოვანი ფიბრილაციასთან ახლავს ST სეგმენტის მყარი ელევაცია, და „გულის გამგარობის პროგრესული დარღვევა“ (PCCD), რომელიც ხასიათდება ჰისის კონის სისტემში გამგარობის დარღვევითა და მარჯვენა ან მარცხენა ფუხის ბლოკადით, რაც საბოლოოდ სრულ აგრიოვენტრიკულურ ბლოკადას იწვევს. ოჯახური წინაგულეუანი ფიბრილაციის მინიმუმ ერთი ფორმა გამოწვეულია კალიუმის არხის გენში (*KCNQ1*) ფუნქციის მომაგებით მიმდინარე მუტაციით.

ცხრილი 14-1. გულის მოგიერთი არითმიის მოლეკულური და გენეტიკური საფუძვლები.

გამი	მონაწილე ქრომოსომა	ლეჟექტური გენი	დაზიანებული იონური არხი ან ცილა	შედეგ <sup>1</sup>
LQT-1 <sup>2</sup>	11	KCNQ1	I <sub>Ks</sub>	LF
LQT-2	7	KCNH2 (HERG)	I <sub>Kr</sub>	LF
LQT-3	3	SCN5A	I <sub>Na</sub>	GF
LQT-4	4	ანკირინი-B	I <sub>Ca</sub> <sup>3</sup>	LF
LQT-5	21	KCNE1 (minK)	I <sub>Ks</sub>	LF
LQT-6	21	KCNE2 (MiRP1)	I <sub>Kr</sub>	LF
LQT-7 <sup>4</sup>	17	KCNJ2	I <sub>Kr</sub>	LF
LQT-8 <sup>5</sup>	12	CACNA1c	I <sub>Ca</sub>	GF
SQT-1 <sup>6</sup>	7	KCNH2	I <sub>Kr</sub>	GF
SQT-2	11	KCNQ1	I <sub>Ks</sub>	GF
SQT-3	17	KCNJ2	I <sub>Kr</sub>	GF
CPVT-1 <sup>7</sup>	1	hRYR2	რიანოდინური რეცეპტორი	GF
CPVT-2	1	CASQ2	კალსეკესტრინი	LF
სინუსის კეანძის სისუსტის სინდრომი	15 ან 3	HCN4 ან SCN5A	I <sub>H</sub> <sup>8</sup>	LF
ბრუვადას სინდრომი	3	SCN5A	I <sub>Na</sub>	LF
PCCD <sup>9</sup>	3	SCN5A	I <sub>Na</sub>	LF
ოჯახური წინაგულოვანი ფიბრილაცია	11	KCNQ1	I <sub>Ks</sub>	GF

<sup>1</sup>LF- ფუნქციის დაკარგვა; GF - ფუნქციის შექნა.

<sup>2</sup>LQT- ავანახვრდლიეებელი QT-ს სინდრომი.

<sup>3</sup>ანკირინები ხხეადახხეა საგრანსპორტო ცილებთან (მათ შორის Na<sup>+</sup>-ის არხები, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPაზა, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> მიომტეკელი, Ca<sup>2+</sup> გამომანიაეისუფლებელი არხი) ახოირეებელი უჯრედშია ცილებია

<sup>4</sup>ცხობილია ავრეიეე, როგორც ახღერხესის სინდრომი.

<sup>5</sup>ცხობილია ავრეიეე, როგორც გიმოთის სინდრომი; მუღიორვანელი დხეუქეეა აეეიმბის ხაიეელი.

<sup>6</sup>SQT- ხანმოკლე QT-ს სინდრომი.

<sup>7</sup>CPVT- კაეეეილამსერეული პოლიმორფული პარეუეოვანი გაეეკარლია; უჯრედშია რიანოდინის Ca<sup>2+</sup>-ის გამომანიაეისუფლებელი არხის ან Ca<sup>2+</sup>-ის ბუფერული ცილის, კალსეკესტრინის, მუეეეეებმა მუეადლია გამოიწეიონ ხარეკოლამზური ბალიდან Ca<sup>2+</sup>-ის გამონიაეისუფლებლის გაბლიერება ან აღრეერეული სგამულირეების Ca<sup>2+</sup>-ის გამონიაეისუფლებლის გაბლიერება, რაე არიომოგენურ გრეეერად გეეეეისება.

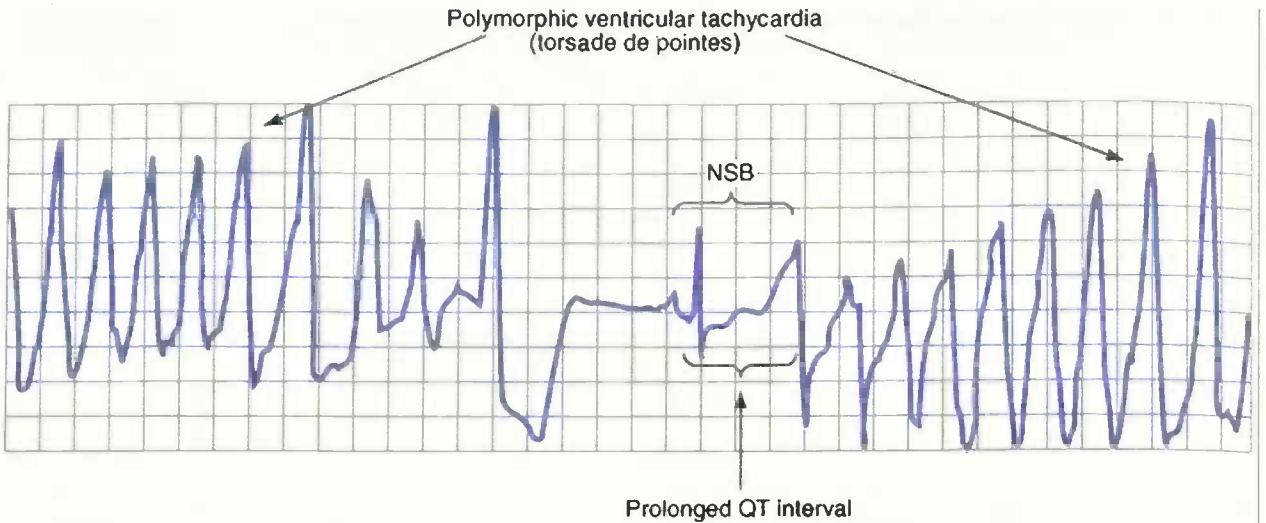
<sup>8</sup>HCN4-ით კოლირეებლია ხსიოგრეული კეანძის უჯრედებში რიომის წამეეეანი ნაკალი; ნაგრეემის არხის გენის (SCN5A) მუეეეეა გამოიწეეუს გამგარებლობის დარღეეეას.

<sup>9</sup>PCCD-გულის გამგარებლობის პროგრეული დარღეეეა.

როგორც ნახეენებია სურათზე 14-6, reentry-ის განვითარებისთვის აუცილებელია სამი პირობის თანაარსებობა: (1) მომეეერეუი გამგარებლობის დაბრკოლება (ანაგომეური ან ფომიოლოეიერი), რაე ხელს უწეკობს წრეული გაღლის ვაერეეეებ-სიათვის აუცილებელი შემოეელითი წრის განვითარებას; (2) წრის რომელიმე მონაკეეეიში ეროიმოართეულიბიანი ბლოკა-დის არსებობა, ანუ გამგარებლობის ერთი მიმართეულებითი შეეერხება, მაგრამ საპირისპირო მიმართეულებითი ვაერეეეეა (როგორც ნახეენებია სურათზე 14-6, ხაბოლიო დაორეუნ-ვამდე, იმპულსი მუეადლია თანადთან შემეირღეს დეპოლარი-

ზებულ ქსოვილში პროგრეულად შეღწეეასთან ეროად, ეს პროეეეი ცხობილია, როგორც დეკრემენტეული გამგარებლობა); და (3) წრის ვარეემო იმპულსის ვაგარებბის დრო სარე მარისად ხანგრბლიეე უნდა იეოს, რათა რეგროგრადული იმპულსი არ შეეიღეს რეფრაქტერულ ქსოვილში, ანუ გამგარე-ბლობის დრო უნდა აღემაკებოდეს ეეექტურ რეფრაქტერულ პერიოდს. მნიშეეელოეანია იმის ცოდნა, რომ ხეეეეებრიე, reentry-ის განვითარება ვანპირობებელია დაზიანებითი ან იმეეე-ითი გამოწეეული გამგარებლობის კრიეეეული ხარისხით დაორ-ეეეეითი, გამგარებლობის სიქეარის ძალიან დეეეეეეებბის შემოს-





სურათი 14-7.

«გახანგრძლივებული QT სინდრომის» მქონე პაციენტის ელექტროკარდიოგრამა, ჩაწერილი *torsade de pointes* ორი ეპიზოდის დროს. ამ ჩანაწერის დასაწყისში აღინიშნება პოლიმორფული პარაკუტოვანი ტაქიკარდია, რაც სპონტანურად წყდება პანელის შუა ნაწილში. მას მოსდევს ერთადერთი ნორმალური სინუსური დარტყმა (NSB) ძლიერ გახანგრძლივებული QT ინტერვალით. რომელსაც დაუყოვნებლივ თან სდევს გონისაღის ტიპის პარაკუტოვანი 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 დასუსტების შემთხვევაში (თითქმის ნორმალურის მსგავსი) შესაძლებელია ცალმხრივი ბლოკადის ნაცვლად ორმხრივი გამგარებლობის არსებობა.

დაბრკოლების გარშემო იმპულსის ძალიან სწრაფად მოძრაობის დროს, ცალმხრივი ბლოკადის შემთხვევაშიც კი, იგი რეფრაქტორული ქსოვილამდე აღწევს. გამგარებლობის შენელება შესაძლოა განპირობებული იყოს ნაგრიუმის ან კალციუმის ნაკადის (ეს უკანასკნელი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია აგროივენტრიკულარ 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.

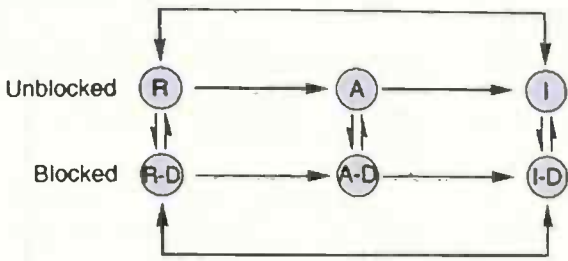
რეფრაქტორული პერიოდის გახანგრძლივება (ან შემოკლება) ამცირებს *reentry*-ს განვითარების ალბათობას. რაც უფრო ხანგრძლივია რეფრაქტორული პერიოდი ბლოკადის მახლობელ ქსოვილში, მით უფრო დიდია შანსი იმისა, რომ *reentry*-ის განვითარებისას ქსოვილი კვლავ რეფრაქტორული იქნება (საპირისპიროდ, რაც უფრო მოკლეა რეფრაქტორული პერიოდი დათრგუნულ უბანში, მით უფრო ნაკლებია ცალმხრივი ბლოკადის განვითარების ალბათობა). ამრიგად, რეფრაქტორობის 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 აქტიუობის დაქვეითება, ან *re-entry* წრეებში გამგარებლობისა თუ რეფრაქტორობის შეცვლა (ავზნების წრიული მოძრაობის თავიდან აცილების მიზნით). ამჟამად, არითმიების სამკურნალო ძირითადი ხელმისაწვდომი მექანიზმებია (1) ნაგრიუმის არხების დათრგუნვა, (2) გულზე სიმპათიკური ავტონომური გეგავლენის დათრგუნვა, (3) ეფექტური რეფრაქტორული პერიოდის გახანგრძლივება და (4) კალციუმის არხების დათრგუნვა.

ანტიარითმული საშუალებები, სინოატორიული კვანძთან შედარებით, უფრო მეტად ექტოპური რითმის წამყვანების ავტომატიზმს აქვეითებენ. აგრეთვე, ისინი ნორმალურად პოლარიზებულ ქსოვილთან შედარებით, დემოლარიზებულ ქსოვილებში უფრო მეტად ამცირებენ გამგარებლობასა და ავზნებალობას და ზრდიან რეფრაქტორულ პერიოდს, რაც ძირითადად, დემოლარიზებული უჯრედების ნაგრიუმისა და კალციუმის არხების სულექციური ბლოკადით არის განპირობებული (სურათი 14-8). არხების დათრგუნველი 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 აქტიუობას თრგუნავენ სწრაფი ტაქიკარდიის (დროის მოცემულ ერთეულში მრავალი არხის



სურათი 14-8.

ნაგრიუმის არხებზე ანტიარითმული საშუალებების სელექციურად დამორგულები მოქმედების მექანიზმის დეტალი. სურათის ზედა ნაწილზე წარმოდგენილია მოქმედების პოტენციალის აქტიუობის ციკლის პერიოდში არხების მოქმედების მოძრაობა წამლის ვარდნილ პირობებში: R (მოსვენების მდგომარეობა) → A (გააქტივებული მდგომარეობა) → I (არააქტიური მდგომარეობა). აღდგენა ხდება I → R გზის გავლით.

ნაგრიუმის არხების დამორგულები ანტიარითმული საშუალებები (D) უკავშირდება არხებში არსებულ თავისთო რეცეპტორებს (რაც უვრტიკალური იხრებით არის აღნიშნული) და წარმოქმნიან წამალი-არხის კომპლექსებს (რაც R-D, A-D და I-D-ით არის აღნიშნული). რეცეპტორისა და წამლის შეკავშირება არხის მდგომარეობაზე დამოკიდებულია. ნაგრიუმის არხების ბლოკატორების შესახებ არსებული მონაცემების თანახმად, მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფი არხების რეცეპტორების შედარებით, პრეპარატები უფრო კარგად უკავშირდებათ აქტიურ და არააქტიურ მდგომარეობაში მყოფი არხების იგივე რეცეპტორებს. უფრო მეტი, I-D მდგომარეობის R-D მდგომარეობაზე აღდგენა ვაცილებით უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, ვიდრე I-ს R-მდე. ამის შედეგად, სწრაფი გააქტიურება (აქტიურ და არააქტიურ მდგომარეობაში მყოფი მრავალი არხი) და მოსვენების პოტენციალის დეპოლარიზაცია (უფრო მეტი არხის I მდგომარეობაში ყოფნა) ხელს უწყობს არხების ბლოკადას და არითმული უჯრედების სელექციურ დათრგუნვას.

უნარსე გაანსია. ბეგა-ადრენოლოკატორები, თრგუნავენ რა ნორეპინეფრინის დადებით ქრონოტროპულ ეფექტს, არაპირდაპირი გზით ამცირებენ ფაზა 4-ის დახრას.

გამტარებლობის კრიტიკული დათრგუნვით განპირობებული *reentry* არითმიების დროს, ანტიარითმული საშუალებების უმრავლესობა კიდევ უფრო ანელებს გამტარებლობას ქვემოთ მოყვანილი ერთი ან ორივე მექანიზმით: (1) ხელმისაწვდომი დათრგუნვა არხების რაოდენობის სტაბილური, სტაციონარული შემცირების გზით, რის შედეგადაც ავსებელი ნაკლებს დონე გაერეკვლებისათვის საჭირო დონისთან შედარებით ვაცილებით დაბალი ხდება (სურათი 14-4, მარჯვენა); და (2) იმ არხების აღდგენის პერიოდს გახანგრძლივებით, რომლებსაც ვერ კიდევ შეუძლიათ მიაღწიონ მოსვენებულ, და შესაბამისად ხელმისაწვდომ, მდგომარეობას. ეს კი იწვევს ეფექტურ რე-ურაქტურულ პერიოდის (სურათი 14-4, მარჯვენა) გაზრდას, რის გამოც ხელი ეშლება ადრეული ექსტრასისტოლების გაერეკვლვას; შეძლოში იმპულსები უფრო სწრაფად გარდება, რაც ორმხრივი ბლოკადის მსგეხს წარმოადგენს.

ანტიარითმული საშუალებები ამ მექანიზმებით დეპოლარიზებულ უჯრედებს ელექტრულად მდგომარეხ ხდიან და თრგუნავენ ექტოპურ აეცტოგამიზმსა და არანორმალურ გამტარებლობას, ხილო ვულის ნორმალურად პოლარიზებულ ნაწილებს ელექტრულ აქტიუობაზე კი მინიმალურ გავლენას ახდენენ. თუმცა, დომის გაზრდასთან ერთად, ისინი იწვევენ ნორმალურ ქსოვილის გამტარებლობის დათრგუნვასაც, რაც საბოლოო ჯამში წამლით განპირობებული არითმიების მიზეზად ვეველინება. უფრო მეტიც, წამლის ის კონცენტრაცია, რომელიც მეურნალობის დახაწვისში თერაპიულად (ანტიარითმული) არის მისხეული, განკვეულ პირობებში – გულსცემის აქტიუობის (იზრდება ბლოკადის განვითარების შესაძლებლობა). აცილობის (მედიკამენტოა უმრავლესობით განპირობებული ბლოკის წელი აღდგენა), შიპერკალიემიისა თუ იმეხის დროს – შესაძლოა „პროარითმულად“ (არითმოგენურად) მოვეველისოს.

გააქტივებისა და ინაქტივირების დროს), ან მოსვენების პოტენციალის მნიშვნელოვანი შემცირების შესახებუაში (მოსვენების პერიოდში მრავალი არხის არააქტიურ მდგომარეობაში ყოფნის გამო). წამლის მოქმედების ამ გიპს სშირად უწოდებენ გამოყენებაზე დამოკიდებულს ან მდგომარეობაზე დამოკიდებულს, რაც იმას ნიშნავს, რომ პრეპარატების დამორგუნული მოქმედება უფრო მეტად იმ არხებზე ვრეულდება, რომელია მოხმარებაც უფრო სშირია, ან რომლებიც არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებიან. სვეულებრივ, ანტიარითმული საშუალებების ზეგავლენა ნორმალური უჯრედების არხების გააქტიურება-ინაქტივირების ციკლებზე სწრაფად წყდება, ციკლის მოსვენების ფაზაში წამლისაგან რეცეპტორების სწრაფად განთავისუფლების გამო (სურათი 14-8). ქრონიკულად დეპოლარიზებული მთოკარდიუმის არხები (ანუ, -75 mV-ზე უფრო მეტად დაღებიით მოსვენების პოტენციალის შემთხვევაში) ძალიან სწრაფად, ან სავრიოდ არ ექვემდებარებიან დათრგუნვული მდგომარეობიდან აღდგენას (იხ. მარჯვენა პანელი, სურათი 14-4).

ნაგრიუმის ან კალციუმის არხების დათრგუნვის გამო, ამ წამლების უმრავლესობა ამცირებს ფაზა 4-ის მრუდის დახრას არანორმალური აეცტოგამიზმის მქონე უჯრედებში, რასაც მოჰყვება ნაგრიუმი (ან კალციუმის)/კალიუმის ვინვლადობის ფარდობის შემცირება, რის შედეგადაც ფაზა 4-ის პერიოდში ხდება მემბრანის პოტენციალი სტაბილიზაცია კალციუმის წონასწორობის პოტენციალისკენ. გარდა ამისა, ზოგიერთ პრეპარატს ზღურბლის გაზრდას (უფრო დაღებითისკენ გადახრის)

## სპეციფიკური ანტიარითმული საშუალებები

ანტიარითმული საშუალებების ეველაზე უართოდ გაერეკვლებული კლასიფიკაცია პრეპარატების მოქმედების მექანიზმებს ეყრდნობა. ამ კლასიფიკაციის მსხეული ანტიარითმული საშუალებები ოთხ ჯგუფად არის წარმოდგენილი:

1. ჯგუფი I-ის მოქმედების მექანიზმი მდგომარეობს ნაგრიუმის არხების დათრგუნვაში. ქვეჯგუფებად წარმოდგენილია მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობისა (APD) და ნაგრიუმის არხების დათრგუნვის კინეტიკის მსხეული. 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 გაერთიანებული პრეპარატები უმნიშვნელოდ მოქმედებენ APD-ზე და ნაგრიუმის არხიდან დისოციაციის წელი კინეტიკა ახასიათებთ.

2. ჯგუფი 2-ს წარმომადგენლებს საშუალოდ-მოქმედება ახასიათებთ. ისინი ამცირებენ გულის ბეგა-ადრენერგულ აქტიუობას.

ცხრილი 14-2. ანტიარითმული საშუალებების მოქმედება მემბრანაზე

პრეპარატი	ნაგრიუმის არხების ბლოკადა		რეურაქტერული პერიოდი		კალციუმის არხების ბლოკადა	რითვის წამყვან აქტიულობაზე გეგაულენა	სიმპაოლიზური აქტიუობა
	ნორმალური უჯრული	დეპოლარიზებული უჯრული	ნორმალური უჯრული	დეპოლარიზებული უჯრული			
აღენოზინი	0	0	0	0	+	0	+
ამიოდარონი	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
ბრეგილიუმი	0	0	↑↑↑	↑↑↑	0	↑↓	++
ლილგიაზემი	0	0	0	0	+++	↓↓	0
ლიმოპირამიდი	+	+++	↑	↑↑	+	↓	0
ლოფეტილიდი	0	0	↑	?	0	0	0
ესმოლოლი	0	+	0	NA <sup>2</sup>	0	↓↓	+++
ფლეკაინიდი	+	+++	0	↑	0	↓↓	0
იბუტილიდი	0	0	↑	?	0	0	0
ლილოკაინი	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
შექსილეგინი	0	+++	0	↑↑	0	↓↓	0
მორიციმინი	+	++	↓	↓	0	↓↓	0
პროკაინამიდი	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
პროპაფენონი	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
პროპრანოლოლი	0	+	↓	↑↑	0	↓↓	+++
ქინილინი	+	++	↑	↑↑	0	↓↓	+
სოგალოლი	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++
ვერაპამიდი	0	+	0	↑	+++	↓↓	+

<sup>1</sup> კატეგორიზაციის განთავსების გამო, ბრეგილიუმს შეხადლოა გამოიწვიოს რითის წამყვანის სიჩქარის ვარდამავალი გამზრა.

<sup>2</sup> მონაცემები არ მოგვეპოვება.

3. ჯგუფი 3 მოქმედება APD-ის გახანგრძლივებით ელინდე-ბა. ამ მოქმედების მქონე პრეპარატების უმრავლესობა თრ-გუნავს კალიუმის დაყოვნებული გამშართული ნაკადის სწრაფ კომპონენტს - IK<sub>r</sub>-ს.

4. ჯგუფი 4-ის მოქმედება კალციუმის ნაკადის დათრგუნ-ვაში მდგომარეობს. ამ შექანიზმით ნელდება გამტარებლობა იმ უბნებში, სადაც მოქმედების პოტენციალის აღმოცენება კალ-ციუმზე და მოკიდებული, მაგ, სინოატრიულ და ატრიოვენტრიკუ-ლურ კეანსებში.

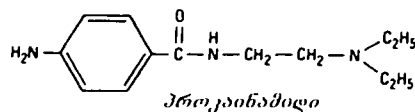
მოვიერთ პრეპარატი რამოდენიმე ჯგუფისათვის დამახა-სიათიებული შექანიზმით მოქმედებს, რაც მათ მემბრანულ და ელექტროკარდიოგრაფულ (ეკგ) ეფექტებზე აისახება (ცხრილები 14-2 და 14-3). მაგ, ამიოდარონის ანტიარითმული სა-შუალებების თთხივე ჯგუფის მოქმედება ახასიათებს. ჩვეუ-ლებრივ, პრეპარატების ამა თუ იმ ჯგუფისადმი მიკუთვნება მათი მოქმედების უპირატესი შექანიზმის მიხედვით ხდება. გარკვეული ანტიარითმული საშუალება, მაგ, აღენოზინი და მაგ-ნიუმი, ამ სქემასი სრულად ვერ თავსდება, ამიტომ ისინი ცალკე განიხილებიან.

## ნატრიუმის არხების ბლოკატორები (ჯგუფი 1)

### პროკაინამიდი (ქვეჯგუფი 1A)

#### მოქმედება გულზე

ნაგრიუმის არხების დათრგუნვის გამო, პროკაინამიდი იწვევს მოქმედების პოტენციალის შენელებას, აქტიუობს გამტარებლობას და ეკგ-ზე ახანგრძლივებს QRS-ს. იგი არასპეციფიკურად აბლოკირებს კალიუმის არხებს, რაც მო-ქმედების პოტენციალის გახანგრძლივებას განაპირობებს. ქინილინიდან (სხ. ქვემოთ) შედარებით, პროკაინამიდი გარკვეულ-წილად ნაკლებად ეფექტურად ექტოპური პეისმეკერის აქტიუ-ობის დათრგუნვის თვალსაზრისით, თუმცა დეპოლარიზებულ უჯრულებში ნატრიუმის არხების დათრგუნვის უნარი მას უფრო მაღალი აქვს.



ცხრილი 14-3. ანტიარითმული საშუალებების კლინიკურ-ფარმაკოლოგიური თვისებები.

პრეპარატი	სინო-ატრიული კვანძის სიჩქარეზე შეგავლენა	AV კვანძის რეფრაქტორულ პერიოდზე შეგავლენა	PR ინტერვალი	QRS ხანგრძლივობა	QT ინტერვალი	არითმიის სამკურნალო გამოყენება		ნახევარ-დაშლის პერიოდი
						სუპრავენტრიკულური	ვენტრიკულური	
აღენოზინი	↓↑	↑↑↑	↑↑↑	0	0	++++	?	<10 წმ
ამიოდარონი	↓↓↓	↑	სხვადასხვა	↑	↑↑↑↑	+++	+++	(კვირები)
ბრეტილიუმი	↑↓2	↑↓2	0	0	0	0	+	
დილტაზემი	↑↓	↑↑	↑	0	0	+++	-	4-8 სთ
დიმორანამიდი	↑↓1,3	↑↓3	↑↓3	↑↑	↑↑	+	+++	7-8 სთ
დოფეტილიდი	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	არ გამოიყ.	7 სთ
ეხმბილიდი	↓↓	↑↑	↓↓	0	0	+	+	10 წთ
ფლეკანიდი	არ აქვს, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	+4	++++	20 სთ
იბუტილიდი	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	?	6 სთ
ლილოკაინი	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

<sup>1</sup> შეიძლება დათრგუნოს დაეკლებული ხსნისური კვანძი.  
<sup>2</sup> ენდოკარული სინოატრიული კვანძის განვითარების შედეგად ხაჭისი სტიმულირება, შეძლების დათრგუნვა.  
<sup>3</sup> ანტიარითმული ეფექტი და პირდაპირი დამთრგუნველი მოქმედება.  
<sup>4</sup> განსაკუთრებით ვოლფ-პარკინსონ-უაიტის სინდრომისას.  
<sup>5</sup> შესაძლოა ეფექტური იყოს დიგიტალისთან განპირობებული წინაგულიანი არითმიებისას.  
<sup>6</sup> აქტიური მეტაბოლიტების ნახევარდაშლის პერიოდი ვარდობით ხანგრძლივია.

პროკაინამიდი პირდაპირ მოქმედებს სინოატრიულ და ატრიოვენტრიკულურ კვანძებზე და თრგუნავს მათ. ეს ეფექტი მცირედ არის დაბალანსებული ცლომილი სერვის პრეპარატით განპირობებული ბლოკადით.

QT ინტერვალის გახანგრძლივება *Torsade de pointes* გიჟის არითმია და სინკოპე. შესაძლოა აღვივლი პქონდეს აგრეგაცე გამაგრებლობის ძლიერ შენელებას. პრეპარატის გამოყენებას თან ახლავს ახალი არითმიის განვითარების რისკი.

**ექსტრაკარდიული მოქმედება**

პროკაინამიდს განვლილბოკატორული თვისება ახასიათებს, რის გამოც ამცირებს სისხლძარღვთა რემისტენციობას და აქვეითებს არტერიულ წნეუას. განსაკუთრებით ინტრავენურად გამოყენებისას. თერაპიულ კონცენტრაციაში პერიფერიულ წინააღმდეგობაზე პროკაინამიდის გავლენა, ქინიდინთან შედარებით, ნაკლებად არის გამოხატული. პროკაინამიდით განპირობებული ჰიპოტენზია წვეულებრივ დაკავშირებულია ან პროკაინამიდის ძლიერ სწრაფ ინჟექციასთან, ან მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის არსებობასთან.

**ემსტრაპარლიუმი**

პროკაინამიდის ხანგრძლივი გამოყენების ეფექტზე სახიფათო გვერდითი ეფექტია წითელი მგლურას მსგავსი სინდრომი, რაც ხშირად ართრალგიითა და ართრიტით ვლინდება. ზოგიერთ პაციენტში სინდრომი პლეურის, პერიკარდიტი, ან ფილგვების პარენქიმული დაავადების სახითაც შესაძლოა გამოვლინდეს. პროკაინამიდი იმპიდაოდ იწვევს «თირკმლისძიერ მგლურას». ხანგრძლივი მკურნალობისას თითქმის ყველა პაციენტს უვითარდება სეროლოგიური დარღვევები (მაგ. ანტი-სკულეური ანტიხეულების გიგრის მომაგება), რაც სიმპტომების არარსებობის შემთხვევაში მკურნალობის შეწყვეტის აუცილებლობას არ წარმოადგენს. წითელი მგლურას მსგავსი შექვევადი სიმპტომები პროკაინამიდით ხანგრძლივად ნამკურნალეე პაციენტთა დაახლოებით ერთი მესამედს აღენიშნება. სხვა გვერდითი ეფექტებიდან აღსანიშნავია გულსრევა და ფალარაი (შემთხვევითა დაახლოებით 10%-ში); გამოხიყარი, სხეულის გემპერაგურის მომაგება, პეპატი (5%) და აგრანულოციტოზი (დაახლოებით 0.2%).

**გოქსიკურობა**

**ქარლიუმი**

პროკაინამიდის კარდიოტოქსიკურ ეფექტებს ეკუთვნის მოქმედების პოტენციალის გადაჭარბებული გახანგრძლივება.

**ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება**

პროკაინამიდი კარგად შეიწოვება ორალურად მიღების დროს, უსაფრთხოა აგრეთვე მისი ორგანიზმში შეყვანა ინტრავენურად და კუნიებში. პროკაინამიდის მეტაბოლიტს (N-აცეტილპროკაინამიდს, NAPA) ჯგუფი 3-ის ანტიარითმული აქტივობა ახასიათებს. პროკაინამიდით მკურნალობის დროს NAPA-ს ჭარბად დაგროვება იწვევს *torsade de pointes*-ის გიპის არითმიას. განსაკუთრებით კი თირკმელების უკმარისობის დროს. ზოგიერთ ორგანიზმში პროკაინამიდი სწრაფად აცეტილირდება, რის გამოც NAPA დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება. ასეთ პაციენტებში წითელი მგლურას მსგავსი შექცევადი სინდრომი შედარებით იშვიათად ვითარდება.

პროკაინამიდის ელიმინაცია ლევილსმიერი მეტაბოლიზმითა (NAPA-მდე) და თირკმლისმიერი ექსკრეციით მიმდინარეობს. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი მხოლოდ 3-4 საათია, რაც აუცილებელს ხდის მის მრავალჯერად მიღებას, ან მისი ნელი-გამოყოფის ფარმაკოკინეტიკის ფორმების გამოყენებას (რაც ჩვეულებრივ ხდება). NAPA თირკმელების მეშვეობით ელიმინირდება. ამრიგად, თირკმელების უკმარისობის დროს პროკაინამიდის დოზა უნდა შექცირდეს. გულის უკმარისობით განპირობებული განაწილების მოცულობისა და თირკმლისმიერი ექსკრეციის დაქვეითება ასევე საჭიროებს დოზის შექცირებას. პროკაინამიდთან შედარებით, NAPA-ს ნახევარდაშლის პერიოდი გაცილებით ხანგრძლივია, ამიტომ მისი დაგროვება 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 დარტყმითი დოზის ინტრავენურად შეყვანა, სიხარით 0.3 მგ/კგ/წთ, ან უფრო ნელა. დარტყმითი დოზის შემდეგ მკურნალობა გრძელდება შემანარჩუნებელი დოზით 2-5 მგ/წთ, პალმამი კონცენტრაციის კონტროლით. პროკაინამიდის საჭმლის მომნელებელ გრაქტზე ან გულზე გოქსიკურობის რისკი იმატებს, როდესაც პალმამი თვითონ პრეპარატის კონცენტრაცია აღემატება 8 მკგ/მლ-ს, ან მისი მეტაბოლიტის NAPA-ს კონცენტრაცია შეგია 20 მკგ/მლ-ზე.

პარაკუტოვანი არითმიების კონტროლისათვის ჩვეულებრივ, საჭირო ხდება პროკაინამიდის 2-5 უ/დღეში ნოტალური დოზის გამოყენება. პროკაინამიდი დოზირების ნაკლები სიხშირით ენიშნებათ იმ იშვიათ პაციენტებს, რომლებსაც გაზრდილი აქვთ NAPA-ს დაგროვების უნარი, აგრეთვე მათთვისაც თირკმელების დააფადების გამო დაქვეითებულია აქვთ პროკაინამიდის ელიმინაციის უნარი.

**თერაპიული გამოყენება**

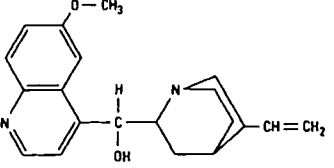
პროკაინამიდი ეფექტურია უმრავლესი წინაგულოვანი და პარაკუტოვანი არითმიების დროს, თუმცა, ხშირი დოზირების საჭიროებისა და წითელი მგლურას მსგავსი ეფექტების ხშირი გამოვლენის გამო, მრავალი კლინიკისტი თავს იკავებს მისი გამოყენებისაგან. უმრავლესი კლინიკების კარდიოლოგურ განყოფილებებში პროკაინამიდი ითვლება მთავარად მისი მწვავე ინფარქტით განპირობებული მღვრადი პარაკუტოვანი არითმიის სამკურნალო მეორე რიგის პრეპარატად (ლიდოკაინის შემდეგ).

**ქინილინი (ქვეჯგუფი 1A)**

**მოქმედება გულზე**

ქინილინის პროკაინამიდის მსგავსი მოქმედება ახასიათებს: ორგანიზმს რა ნაგრიუმის არხებს, ანელებს მოქმედების პოტენციალის აღმასვლასა და გამგარებლობას, ეკგ-ზე კი ზრდის QRS-

ის ხანგრძლივობას. კალიუმის არხების არასპეციფიკური ბლოკირების გამო, ქინილინიც ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციალს. გულზე ანტიმუსკარინული გავლენა ქინილინს, პროკაინამიდთან შედარებით, უფრო მეტად აქვს გამოხატული. ქინილინის კარდიოტოქსიკურ ეფექტებს ეკვთვნის QT ინტერვალის ძლიერი გახანგრძლივება და *torsade de pointes* გიპის არითმია. ქინილინის გოქსიკური კონცენტრაცია იწვევს ნაგრიუმის არხების ჭარბად დათრგუნვასა და გულშიდა გამგარებლობის შეწყვეტას.



ქინილინი

**ექსტრაკარდიული მოქმედება**

პაციენტთა ერთ მესამეს ან ნახევარს აღენიშნება კვხ-ნაწლავის მხრივ ვართოვლებები, რაც ფლარატიის, გულსტრევისა და ლებინების სახით ელინდება. ქინილინის გოქსიკური კონცენტრაციის დროს შეიძლება განვითარდეს სინდრომი (ცინქონიზმი), რომელსაც ახასიათებს თავის ტკივილი, თავბრუსხვევითა და კურებში მუხლი. იშვიათად აღინიშნება იდიოსინკრბული ან იმუნოლოგიური რეაქციები თრომბოციტოპენიის, პეპტიგის, ანგიონევროზული შეშუპების და ცხელების წათვლით.

**ფარმაკოკინეტიკა**

ორალურად მიღებული ქინილინი კარგად შეიწოვება, პალმამი უკავშირდება ალბუმინსა და ალფა-2-კავა გლიკოპროტეინს, ელიმინირდება მეტწილად ლევილსმიერი მეტაბოლიზმით. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 6-8 სთ-ია. ქინილინი, ჩვეულებრივ ორალურად მიიღება, აქტიური სუბსტანციის ნელა გამანთავისუფლებელი გაბლექების სახით (მაგ. გლუკონატის მარილის).

**თერაპიული გამოყენება**

წინაგულელების ორთოლეის/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 ნორმალურ სინუსურ რითმს, თუმცა ქინილინით მკურნალობის ფონზე სიკვდილის რისკიც ორჯერ ან სამჯერ იზრდება. ქინილინი იშვიათად გამოიყენება პარაკუტოვანი გაქიკარდიის სამკურნალოდ. ქინილინი ქინაქინის ოპტიკურ იზომურია და იყო ზოგჯერ მწვავე, მძიმე მალარიის სამკურნალოდ ინიშნება ინტრავენურად (იხ. თავი 53).

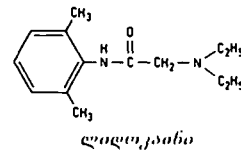
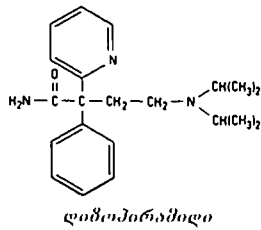
**ლიდოპირამიდი (ქვეჯგუფი 1A)**

**მოქმედება გულზე**

ლიდოპირამიდის ეფექტები ძალიან ჰგავს პროკაინამიდისა და ქინილინის ეფექტებს. ანტიმუსკარინული მოქმედება გულზე მას ქინილინზე კიდევ უფრო მეტად აქვს გამოხატული, ამიტომ



წინაგულების თრიოლვის ან ციმციმის დიზოპირამიდი მკურნალობის დროს აუცილებელია აგროფუნგრიკულური გამგარებლობის შემანელებელი რომელიმე საშუალების გამოყენება.



**გოქსიკურობა**

**პარლიული**

დიზოპირამიდის გოქსიკური კონცენტრაცია ხელს უწყობს ყველა იმ ელექტროფიზიოლოგიური დარღვევის განვითარებას, რაც განხილული იყო ქინილინის 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.

**ექსტრაპარლიული**

დიზოპირამიდის ძირითადი სიმპტომური გვერდითი ეფექტების მიზეზად აგროპინის მაგვარი მოქმედება გვევლინება: მარდის შეკავება (რაც უფრო ხშირად, მაგრამ არა აუცილებლად, პროსტაგის ჰიპერლაბიის მქონე პაციენტებში ვეხვდება), პირის სიმშრალე, მხედველობის დაბნელება, ყაბზობა და გლაუკომის მიმდინარეობის გაუარესება. ამ ეფექტების გამოვლენისას შესაძლოა საჭირო გახდეს პრეპარატის მიღების შეწყვეტა.

**ფარმაკოკინეტიკა და ღებრება**

აშშ-ში, დიზოპირამიდი მხოლოდ ორალური ფორმით არის ხელმისაწვდომი. დიზოპირამიდის ჩვეული ორალური ღება 150 მგ საჩქერ დღეში, თუმცა გამოიყენება აგრეთვე 1 გ/დღეში. თირკმელების ფუნქციის დარღვევის შემთხვევაში ღება უნდა შემცირდეს. გულის უკმარისობის ხელის შემწყობი თვისების გამო, პრეპარატის დარგებითი ღებით გამოიყენება რეკომენდებული არ არის.

**თერაპიული გამოყენება**

მიუხედავად იმისა, რომ დიზოპირამიდი ეფექტურია მრავალი სუპრავენტრიკულური არითმიის დროს, აშშ-ში მისი გამოყენების ჩვენება მხოლოდ პარკუჭოვანი არითმიით შემოიფარგლება.

**ლიდოკაინი (ქვეჯგუში 1B)**

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტიან ასოცირებული არითმიების შემთხვევაში ლიდოკაინის გოქსიკურობის დაბალი ხისშირე და ეფექტურობის მაღალი ხარისხი ახასიათებს. იგი მხოლოდ ინტრავენურად გამოიყენება.

**მოქმედება გულზე**

ლიდოკაინი იწვევს როგორც აქტიურ, ასევე არააქტიურ მღებმარობაში მყოფი სწრაფი კინეტიკის მქონე ნაგრიუმის არხების დათრგუნვას (სურათი 14-9); წინაგულების უჯრედებისაგან განსხვავებით, იგი უფრო მნიშვნელოვნად ითრგუნავს ხანგრძლივი მოქმედების პოტენციალის მქონე უჯრედების, მაგ. პურკინისა და პარკუჭთა უჯრედების, ინაქტიურებულ არხებს. ნორმალური მოხვედრის 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 ხელუქციურ დათრგუნვას.

**გოქსიკურობა**

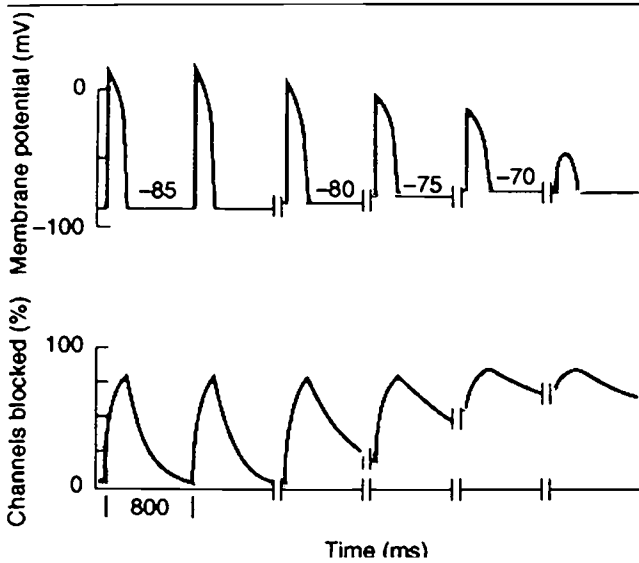
**გული**

ამებმად გამოიყენებულ ნაგრიუმის არხების ბლოკატორებს შორის ლიდოკაინს ყველაზე ნაკლებად ახასიათებს კარდიოტოქსიკურობა. ლიდოკაინის გამოყენების დროს იშვიათია ისეთი პროარითმული ეფექტები, როგორცაა ხისოგრიული კვანძის განერება, დარღვეული გამგარებლობის გაუარესება და პარკუჭოვანი არითმიები. ლიდოკაინის ღებმა ღებებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ჰიპოტონია, განსაკუთრებით გულის უკმარისობის ფონზე, რის ნაწილობრივ მიზეზადაც მიოკარდიუმის კემპვალბის დათრგუნვა გვევლინება.

**ექსტრაპარლიული**

სხვა ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მგავსად, ლიდოკაინის გვერდითი ეფექტებიდან ყველაზე ხშირია ნევროლოგიური გართულებები: პრესიუზიები, გრემორი, ცენტრალური წარმომობის გულისჩევა, თავბრუსხვევა, სმენის დარღვევა, მეგველების მოშლა და კრუნხვები. ეს გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირად ხანდამშულებსა და მათდამი განწყობილ პაციენტებში ვეხვდება, ან ძალიან სწრაფი ინტრავენური ბლოკსინექციის შემთხვევაში. ეფექტები ღება-ღამოკიდებულია და ჩვეულებრივ ხანმოკლე; კრუნხვების დროს რეკომენდებულია დიაბეუმის ინტრავენური ინექცია. ზოგადად, ლიდოკაინი კარგი ამგანობით ხასიათდება, თუ პლაგმაში მისი კონცენტრაცია არ აღემატება 9 მგ/მლ.





სურათი 14-9.

ლილოკაინის 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, ამიგომ მოცემულია ამ პერიოდის 800 მილიწამიანი სეგმენტები. დროის დანარჩენი მონაკვეთი ნახევრება ჩანაწერის შეწყვეტის ნიშნებით. მარცხნივ: სორმალური მოსვენების პოტენციალის დროს -85mV, თითოეული მოქმედების პოტენციალის განმავლობაში პრეპარატი უერთდება როგორც ღია (აქტივირებულ) ისე ინაქტივირებულ არხებს, მაგრამ დიახტოლის პერიოდში ბლოკადა სწრაფად წყდება, რადგან მოსვენების მდგომარეობის დროს, როდესაც პოტენციალი -85mV-მდე ქვეითდება, ლილოკაინის მიმართ რეცეპტორის აფისურობა ძალიან დაბალია; შუაში: მეგაბოლური დაზიანება, მაგ., კორონარული არტერიის ოკლუზიის შედეგად განვითარებული იშემია, დროთა განმავლობაში იწყებს თანდათანობით დეპოლარიზებას. შემდგომი. 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 დიახტოლის პერიოდში დათრგუნვის მოხსნისათვის საჭირო დროს მუდმივად (სურათი 14-4, მარჯვენა) სწრაფად იზრდება; მარჯვნივ: ამ ქსოვილში ლილოკაინის მნიშვნელოვანი შეკავშირების გამო, ადგილი აქვს გამგარებლობის ბლოკადასა და აგზნებადობის დათრგუნვას, რაც იმას ნიშნავს, რომ დაზიანებული (დეპოლარიზებული) ქსოვილის ხელეკიურად ითრგუნება.

**ფარმაკოკინეტიკა და ღობირება**

ძლიერი ლეიდლისმიერი პრესისტემური შეკაბოლიმზის გამო, ორალურად მიღებისას ლილოკაინის მხოლოდ 3% ხვდება პლაზმაში, ამიგომ იგი მხოლოდ პარენტერულად გამოიყენება. ლილოკაინის ნახევარდაშლის პერიოდი 1-2 სთ-ია. ზრდასრულ ადამიანებში ლილოკაინის დამგვირთავი დოზა 150-200 მგ-ია, რომელსაც ერთჯერადი ინფუზიის ან ნედი ბოლუსების თანხმადეერობის სახით შეკავით ორგანიზმში 15 წუთის

განმავლობაში. პლაზმაში ლილოკაინის თერაპიული კონცენტრაციის (2-6 მკგ/მლ) მისაღწევად, მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს შემანარჩუნებელი ინფუზიით, სიხარით 2-4 მგ/წთ. ინფუზიის სიხარის დასადგენად ძალზე მნიშვნელოვანია პლაზმაში ლილოკაინის დონის განსაზღვრა. მთკარდიუმის ინფარქტის ან სხვა მწვავე დაავადების დროს საჭიროა (და კარგი ამგანობით ხასიათდება) უფრო მაღალი კონცენტრაციის მიღწევა, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს პლაზმაში მწვავე ფაზის რეაქტული ცილის, ალფა-2-გლიკოპროტეინის მომატებით, რომელიც ლილოკაინთან შეკავშირების გამო, ამცირებს პრეპარატის თავისუფალ ფრაქციას, რომელიც პასუხისმგებელია ფარმაკოლოგიური ეფექტების განხორციელებაში.

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში დაქვეითებულია, როგორც ლილოკაინის განაწილების მოცულობა, ასევე კლირენსი, ამიგომ ასეთ შემთხვევაში აუცილებელია, როგორც დამგვირთავი, ასევე შემანარჩუნებელი დოზის შემცირება. რადგან ამ ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების ცვლილებებს შორის დამყარებულია ბალანსი, ამიგომ ნახევარდაშლის პერიოდი შესაძლოა იმდენად არც კი გაიზარდოს, რამდენადაც ამას მხოლოდ კლირენსის ცვლილების შემთხვევაში ეხედებით. ლეიდლის დაავადების დროს კლირენსი მკვეთრად შემცირებულია, განაწილების მოცულობა კი ხშირად გაზრდილი; ასეთ შემთხვევებში ნახევარდაშლის პერიოდი შეიძლება სამჯერ, ან უფრო მეტად, გაიზარდოს. ლეიდლის დაავადების ფონზე შემანარჩუნებელი დოზა უნდა გაიზარდოს, დამგვირთავი დოზა კი შესაძლოა იგივე დარჩეს. პლაზმაში სტაციონარული კონცენტრაციის განვითარების დრო ნახევარდაშლის პერიოდზე დამოკიდებულია. ამრიგად, მაშინ, როდესაც სორმალურ ან გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში მუდმივი კონცენტრაციის მისაღწევად საჭიროა 8-10 საათი, ლეიდლის დაავადების ფონზე ეს პერიოდი შესაძლოა 24-36 საათამდე გახანგრძლივდეს. სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც იწყებენ ლეიდლის სისხლმომარაგებას შემცირებას (მაგ., პროპრანოლოლი, ციმტიდინი), ლილოკაინის კლირენსსაც აქვეითებენ, ამიგომ, გოქსიკურობის თავიდან აცილების მიზნით, აუცილებელია ინფუზიის სიხარის შემცირება. თუ ინფუზიის ხანგრძლივობა 24 საათს აღემატება, მაშინ კლირენსის დაქვეითებას და პლაზმაში კონცენტრაციის მომატებას აქვს ადგილი. თირკმელების ფუნქციის დარღვევა ლილოკაინის ელემინაციას მნიშვნელოვნად არ ცვლის.

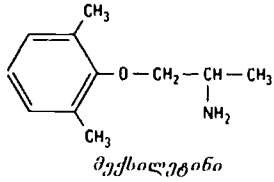
**თერაპიული გამოყენება**

კლინიკების მწვავე იშემიის განყოფილებაში ლილოკაინი კარდიოვერსიის შემდგომი პარკუჭოვანი გაქიკარდიის სამკურნალო და პარკუჭების ფიბრილაციის პრევენციის არჩევის პრეპარატი. თუმცა, სავარაუდოდ, მწვავე იშემიის დროს ლილოკაინის რეგინული, პროფილაქტიკური გამოყენება ზრდის ასიგოლის სისხშირესა და სიკვდილიანობას, ამიგომ მისი გამოყენება მკურნალობის სგანდარტს არ წარმოადგენს. ექიმთა უმრავლესობა ლილოკაინის ინტრავენურად მხოლოდ არითმიის დროს იყენებს.

**მექსილეტინი (ქვეჯგუში 1B)**

მექსილეტინი ლილოკაინის მსგავსი ორალური პრეპარატია. მისი ელექტროფიზიოლოგიური და ანგარიითმული მოქმედებები ჰგავს ლილოკაინისას. (კრუნსხვის საწინააღმდეგო საშუალებებს, ფენიგონისსაც [იხ. თავი 24], მსგავსი ელექტროფიზიოლოგიური ეფექტები ახასიათებს, ამიგომ იგი ანგარიითმულად გამოიყენებოდა.) მექსილეტინი პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალოდ ინიშნება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 8-20 საათი და მისი მიღება ღლეში ორჯერ ან სამჯერ არის შესაძლებელი. მექსილეტინის ჩვეული ხაღვლაძამისი დოზაა 600-

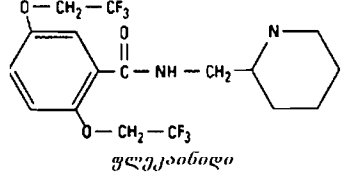
1200 მკ/დლ. დობადამოკიდებული გვერდითი ეფექტები ხშირად თერაპიული დოზებით მკურნალობის დროსაც ვლინდება და მათი უძრავი უსიძველეობა ნეკროლოგიური ხასიათისაა – გრემორი, მხედველობის დაბინდვა და ლეიარგია; ხშირია აგრეთვე გულისრევაც.



ანტიარითმული მოქმედების გარდა მექსილეგინის მნიშვნელოვანი ტოქიკოგამაუმჯობესებელი ეფექტით ახასიათებს. განსაკუთრებით დაბეჭდური ნეკროლოგიური ან ნერვის დაზიანებით განპირობებული ქრონიკული ტკივილის შემთხვევაში. მექსილეგინის ჩვეულებრივი სადღეღამისო დოზაა 450-750 მკ ორთაღმურად მისაღებად. მექსილეგინის გამოყენება ტკივილების მისახსენებლად ნებადართული არ არის.

**ფლეკაინიდი (ქვეჯგუში 1C)**

ფლეკაინიდი ნაგრიუმისა და ნელი კინეგისის მქონე კალიუმის არხების ძლიერი ბლოკატორია. (ალხინიშნაია, რომ მიუხედავად იმისა, რომ პრეპარატი თრგუნავს კალიუმის ზოგადი არხის, იგი არ იწვევს მოქმედების პოტენციალს და QT ინტერვალის გახანგრძლივებას.) ფლეკაინიდი ანტიმუსკარინული მოქმედება არ ახასიათებს. ჩვეულებრივ, ფლეკაინიდი გამოიყენება სუპრავენტრიკულური არითმიის სამკურნალოდ. იმ პაციენტებში, რომლებსაც სხვა თერაპიების ვეღა ჯანმრთელი აქვთ.



ფლეკაინიდი განსაკუთრებით ეფექტურად თრგუნავს პარკუჭოვანი ნაადრევ შეკუმშვებს. თუმცა, გადაგანილი მსოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომი პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის დროს, პარკუჭოვანი ექტოპიის არსებობის შემთხვევაში, პრეპარატის თერაპიულმა დოზაზე კი შეიძლება გამოიწვიოს არითმიის ძლიერი გამოწვევა. ეს ფაქტი გულის არითმიების დათრგუნვის კლასიკური (CAST) იქნა დადგენილი, რომელიც ნაადრევად შეწყდა იმის გამო, რომ ფლეკაინიდისა და ანტიარითმული საშუალებების ჯგუფი 1C-ს წარმომადგენლების გამოყენებისას სიკვდილიანობის მანქანებელი ორნახევარჯერ გაიზარდა. ფლეკაინიდი კარგად შეიწოვება და მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 20 სთ-ია. მისი ელიმინაცია ლეიძლისმიერი მეტაბოლიზმითა და თირკმლისმიერი ექსკრეციით მემდინარეობს. ფლეკაინიდის ჩვეულებრივი დოზაა 100-200 მკ ორჯერ დღეში.

**პროპაფენონი (ქვეჯგუში 1C)**

პროპაფენონი სტრუქტურულად პროპრანოლოლის მსგავსია და სუსტი ბეტა-ადრენობლოკატორული აქტივობით ხასიათდება. მისი მოქმედების საექტრი ქინილის მსგავსია, ნაგრიუმის არხების დათრგუნვის კინეტიკა კი – ფლეკაინიდის. პროპაფენონი ლეიძლში მეტაბოლიზდება. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი საშუალოდ 5-7 სთ-ია. პროპაფენონის ჩვეულებრივი

დღეღამისო დოზაა 450-900 მკ, დაყოფილი სამ მიღებაზე. პროპაფენონი ძირითადად სუპრავენტრიკულური არითმიების დროს გამოიყენება. პრეპარატის ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია ლათონის გემო და ყაბზობა; პროპაფენონმა შესაძლოა გამოიწვიოს არითმიის გამოწვევა.

**მორისიგინი (ქვეჯგუში 1C)**

პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალო პრეპარატი მორისიგინი ფენოთიაზინის ნაწარმია. იგი ნაგრიუმის არხების ძლიერი ბლოკატორია, რომელიც მოქმედების პოტენციალს არ ახანგრძლივებს.

მორისიგინის მრავალი მეტაბოლიტი გაიხსნა, რომელითაც ხაერაულოდ, ზოგიერთი ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე აქტიური ნაერთია. მისი ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია თავბრუსხვევა და გულისრევა. ნაგრიუმის არხების სხვა ძლიერი ბლოკატორების მსგავსად, მასაც შეუძლია არითმიების გამოწვევა. მორისიგინის ჩვეულებრივი დოზაა 200-300 მკ სამჯერ დღეში.

**ბეტა-ადრენორეპტორის ბლოკატორები (კლასი 2)**

**მოქმედება გულზე**

პროპრანოლოლსა და მის მსგავს პრეპარატებს ანტიარითმული მოქმედება ახასიათებს, რაც ძირითადად ბეტა-ადრენორეცეპტორების დათრგუნვისა და უჯრედის შემზრანაზე პირდაპირ ზეგავლენასთან არის დაკავშირებული. როგორც განხილული იყო თავში 10, ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელი სელექციურია გულის ბეტა რეცეპტორების მიმართ. ზოგ მათგანს მინიგანის სიმპათომიმეტიური აქტივობა ახასიათებს. ზოგიერთი პირდაპირ მოქმედებს შემზრანაზე, ზოგი კი გულის მოქმედების პოტენციალს ახანგრძლივებს. ბოლომდე ცნობილი არ არის, თუ ბეტა-ადრენობლოკატორების ანტიარითმულ ეფექტში რა როლს ასრულებს მათი ბეტა-ადრენორეცეპტორების დათრგუნვის უნარი და შემზრანაზე უშუალო შემოქმედება. პაციენტების ამგანობა ბეტა-ბლოკატორების მიმართ საკმაოდ კარგია. ნაგრიუმის არხების ბლოკატორებთან შედარებით, ბეტა-ბლოკატორებს პარკუჭოვანი ექტოპური ლეიძლარითმაციების დათრგუნვის გაძილებით დაბალი უნარი ახასიათებს, თუმცა არსებობს მტკიცებულება, რომ მისი იწვევენ მორეცილივი ინფარქტისა და უეცარი სიკვდილის პრევენციას მსოკარდიუმის მწვავე 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 პოტენციალს გახანგრძლივებას (კლასი 3 მოქმედება).

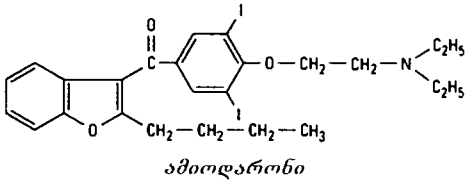
**ანტიარითმული საშუალებები, რომლებიც ახანგრძლივებენ ეუფტურ რეპრატორულ პერიოდს მოქმედების პოტენციალის ბახანგრძლივების გზით (ჯგუფი 3)**

ეს პრეპარატები ახანგრძლივებენ მოქმედების პოტენციალს, იწვევენ რა გულის კუნთის კალსუმის არხების დათრგუნვას, ამ შემთხვევაში ნაკადის გაძლიერებას, მაგ., ნაგრიუმის არხებში. ამ ჯგუფის წარმომადგენლებით განპირობებულ მოქმედების

პოტენციალის გახანგრძლივებას ხშირად თან ახლავს ისეთი არასასურველი მოვლენა, როგორცაა შებრუნებული „ღამოკიდებულია გამოყენებაზე“ გულისცემის მაღალი სიხშირის დროს მოქმედების პოტენციალი ნაკლებად ხანგრძლივდება (როდესაც ეს სასურველია), ხოლო დაბალი სიხშირის დროს კი ძალიან ხანგრძლივდება და იბრუნება *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 არითმია. იგი გამოიყენება როგორც ორალურად, ასევე ინტრავენურად. ამიოლარონს ახასიათებს გულზე მოქმედების ფართო სპექტრი, უჩვეულო ფარმაკოკინეტიკა და მნიშვნელოვანი ექსტრაკარდიული გვერდითი ეფექტები.



**მოქმედება გულზე**

ამიოლარონი თრგუნავს  $I_{Kr}$ -ს, რის შედეგადაც შეეერთად ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციალს (და QT ინტერვალს ეკგ-ზე). ქრონიკული გამოყენებისას  $I_{Kr}$ -ს დათრგუნვისაზე აქვს ადგილი. მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობა ერთგვაროვანად იბრუნება გულისცემის სხვადასხვა სიხშირის პირობებში, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ პრეპარატს არ ახასიათებს „გამოყენებაზე-ღამოკიდებული 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. ამიოლარონის სუსტი ადრენერგული და კალციუმის არხების მადლოკარებელი 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 ინტრავენური გამოყენებისას და შესაძლოა გამხსნელთან იყოს დაკავშირებული.

**გოქსიკურობა**

**გული**

სინუსური ან აგრიოვენტრიკულური კვანძის პათოლოგიური მდგომარეობის დროს ამიოლარონმა შეიძლება გამოიწვიოს სიმპტომური ბრადიკარდია და გულის ბლოკადა.

**ემსტრაპარლიული**

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 ღრმა-ღამოკიდებული გოქსიკური ზეგავლენა ფილტვებზე – დაბალი დოზით გამოყენების დროსაც კი (სადალემის დოზა <200 მგ), პაციენტთა 1%-ს შესაძლოა განვითარდეს ფილტვების ფაგალური ფიბროზი. ამიოლარონით მკურნალობისას ასევე შესაძლებელია გამოვლინდეს ღვიძლის ფუნქციური სინჯების ცვლილებები და ჰეპატიტი. კანში დემონსტრირების გამო ვითარდება ფოტოლენომატიტი და მონაცრისფრო-მთლურჯო შეფერილობის ლაქები შხის სხივების ზემოქმედებისათვის დაუცველ უბნებში, მაგ., ღაწვებზე. ამიოლარონით მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე კვირაში თითქმის ყველა პაციენტს აღენიშნება ასიმპტომური მიკროლემპოციტოზი რქოვანაზე. ზოგ პაციენტს კი მხედველობის პერიფერული ველის ნათება-ჩვეულებრივ, ამ ეფექტების გამოხატვისას არ არის აუცილებელი პრეპარატის მიღების შეწყვეტა. იშვიათად, შესაძლოა ადვილი ჰქონდეს მხედველობის სერვის სერვისის პროგრესირებას სიბრძნეებზე.

ამიოლარონი თრგუნავს თიროქსინის ( $T_4$ ) პერიფერულ გარდაქმნას გრიოლოთირონიზად ( $T_3$ ). იგი აგრეთვე დღი რაოდენობით 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 გააღისინჯოს ამიოლარონით მკურნალობის გაგრძელების საკითხი.

**ფარმაკოკინეტიკა**

ამიოლარონის შეწოვა არაერთგვაროვანია და მისი ბიოშეღწევადობა 35-65%-ს შორის მერყეობს. მისი ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოიქმნება ძირითადი მეტაბოლიტი, ადემეთილამიოლარონი, რომელიც ბიოაქტიურია. ამიოლარონი რთული ნახევარდაშლის პერიოდს ახასიათებს, რომლის სწრაფი კომპონენტი შეადგენს 3-10 ღვეს (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 დოზა კვლავ ექვემდებარება გამოშვას. საერთო დამტვირთავი დოზის, 10 ჯ-ის მისაღწევად, ჩვეულებრივ 0.8-1.2 გ სადალემის დოზა ინიშნება. შექმანარსებული სადალემის დოზა 200-400 მგ-ს გოლია. ფარმაკოლოგიური ეფექტების სწრაფად მიღწევა შესაძლებელია ამიოლარონით ინტრავენური დაგვირთვით. პრეპარატის ამ გზით გამოყენებისას QT-ინტერვალის უმნიშვნელო გახანგრძლივება აქვს ადგილი, მაგრამ მაღალი მნიშვნელოვანი ბრადიკარდიისა და აგრიოვენტრიკულური ბლოკადის განვითარების რისკი.

ამიოლარონის მნიშვნელოვანი წამალთმორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს, ამიგომ მისი გამოყენების დაწყებამდე ან დოზის შერჩევისას აუცილებელია ყველა სხვა დანიშნული მედიკამენტის გადამხიჯვა. ამიოლარონი ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმში მონაწილე ციტოქრომული ფერმენტის CYP3A4-ის სუბსტრატია, ამიგომ ამ ფერმენტის მაინჰიბირებელ პრეპარატებთან (მაგ.,  $H_2$  პოსტამისური რეცეპტორის ბლოკატორი ციმეტიდინი) ერთად გამოყენებისას პლაზმაში ამიოლარონის კონცენტრაცია იბრუნება, CYP3A4-ის ინჰიბიტორებთან (მაგ., რიფამ-

ბინი) ერთად გამოყენებისას კი მცირდება. თვითონ ამიოდარონსაც აქვს ლეიძლის სხვა ციკლოქრომიული ფერმენტების ინჰიბირების უნარი, ამიტომ იწვევს ამ ფერმენტების სუბსტრატ-პრეპარატების კონსენსტრაციის გაზრდას, მაგ., დიგოქსინის და ეარფარინის.

**თერაპიული გამოყენება**

წინაგულების ფიბრილაციის დროს, ნორმალური სინუსური რითმის შეხანარსუნებლად, ეფექტურია ამიოდარონის დაბალი დოზების (სადალდამისო დოზა 100-200 მგ) გამოყენება. პრეპარატი ეფექტურია აგრეთვე მორცილივე პარკუჭოვანი გაქიკარდიის პრევენციისათვის. კორონარული არტერიების დაავადების ან გულის უკმარისობის დროს ამიოდარონის გამოყენება არ იწვევს ლეგალობის სისხლის გაზრდას. მრავალ კლინიკაში, პარკუჭოვანი გაქიკარდიის დროს, მუდკამეხურ მკურნალობაზე მეტად უპირატესობა იმპლანტირებულ კარდიოვერსიულ დეფიბრილატორს (ICD) ენიჭება, თუმცა პარკუჭოვანი გაქიკარდიის ამიოდარონით აღიუქანსური მკურნალობა ICD-ს არაკომფორტული განმუხტვების სისხლის შემცირების საშუალებას იძლევა. ამიოდარონი ზრდის რითმის წამყვან და დეფიბრილაციურ ზღურბლებს, ამიტომ მისი შემანარსუნებელი დოზის მიღწევის შემდეგ აუცილებელია რითმის წამყვანი მოწყობილობების ხელახალი გესტირება.

**ბრეტილიუმი**

თავდაპირველად, კლინიკურ პრაქტიკაში ბრეტილიუმი დაინერგა როგორც ანტიპერტენული საშუალება. იგი ხელს უშლის ნეირონებიდან კატექოლამინების გამონთავისუფლებას, თუმცა პრეპარატს პირდაპირი ანტიარითმიული თვისებებიც გააჩნია.

**გულზე და ექსტრაკარდიული ეფექტები**

ბრეტილიუმი ზრდის მხოლოდ პარკუჭების (და არა წინაგულების) მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობასა და ეფექტურ რეფრაქტერულ პერიოდს, რაც ეფელაზე მეტად გამოხატულია იმეშიურ უჯრედებში, რომლებსაც ხანმოკლე მოქმედების პოტენციალი ახასიათებთ. ამრიგად, ბრეტილიუმი ხსნის მოქმედების პოტენციალის ხანგრძლივობის იმეშიით განპირობებულ დამოკლებას.

საწვის ეტაზე ბრეტილიუმი აძლიერებს კატექოლამინების გამონთავისუფლებას, ამიტომ პირველი მიღებისას გარკვეულ დადებით ინოტროპულ მოქმედებას ამჟღავნებს, რამაც შესაძლოა ხელი შეუწეოს პარკუჭოვანი არითმიის განვითარებას. ზემოთთქმულიდან გამომდინარე, მკურნალობის დაწეებისას აუცილებელია მკაცრი მეთაულეურეობა პაციენტზე.

ბრეტილიუმი სიმპათოლიმურმა ეფექტმა შესაძლოა გამოიწვიოს ორთოსტატული (პოსტურალური) ჰიპოტონია. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტი პროტრიპტილინი მილიანად აბათილებს ამ ეფექტს. ბრეტილიუმი ინტრავენური ბოლუს-ინექციის დროს შესაძლოა განვითარდეს გულისრევა და ლებინება.

**ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება**

ბრეტილიუმი აშშ-ში მხოლოდ ინტრავენური საინექციო ფორმის სახით არის ხელმისაწვდომი. მოზრდილებში ბრეტილიუმი გორბილაციის ხელი ინტრავენური ბოლუსი ინიშნება, დოზით 5 მგ/კგ. ინექციის ხანგრძლივობა 10 წუთია. დასაწყებია დოზის გამეორება 30 წუთის შემდეგ. შემანარსუნებელი მკურ-

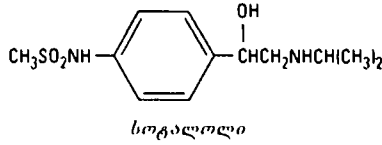
ნალობისათვის რეკომენდებულია მსგავსი ბოლუსის დანიშნა ყოველ 4-6 საათში ერთხელ, ან მუდმივი ინფუზიის სახით გამოყენება, სინქრონი 0.5-2 მგ/წთ.

**თერაპიული გამოყენება**

ბრეტილიუმი იშვიათად გამოიყენება და ისიც მხოლოდ გადაუღებელი თერაპიის განყოფილებებში, ლიდოკაინისა და კარდიოვერსიის მიმართ მღვრადი პარკუჭოვანი ფიბრილაციის დროს. კლინიკათა უმრავლესობა ამ წვენებისათვის ეპირატესობას ამიოდარონს ანიჭებს.

**სოტალოლი**

სოტალოლი, მოქმედების პოტენციალის გამახანგრძლივებელ (ჯგუფი 3) მოქმედებისათვის ერთად, ბეგა-არენსორეცეპტორების მბლოკირებელი (ჯგუფი 2) თვისებაც ახასიათებს. იგი *d*- და *l*-სოტალოლის რაცემული ნარევიია. ბეგა-არენსორეცეპტორების დამორგუნაე მოქმედებაზე მისი *l*-იზომერია პასუხისმგებელი, მოქმედების პოტენციალის გამახანგრძლივებელი ეფექტი კი ორივე, *d*- და *l*-იზომერისათვის არის დამახასიათებელი. სოტალოლის ბეგა-არენსორეცეპტორული აქტიობა არ არის კარდიოსელექტიური და მაცსმბალურად ვლანდება მოქმედების პოტენციალის გასახანგრძლივებლად საჭირო დოზების გამოყენებისას.



ორალური მიღებისას სოტალოლი კარგად შეიწოვება. მისი ბიოშეღწევალობა დაახლოებით 100%-ია. იგი არ უკავშირდება პლაზმის ცილებს და არ მეტაბოლიზდება ლეიძლში. პრეპარატი ითიქმის უცვლელი სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან თირკმელების მეშეობით. სოტალოლის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 12 სა-ია. შედარებით მარტივი ფარმაკოკინეტიკის გამო, მას უმნიშვნელო წამალიშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. გულზე ეფელაზე მნიშვნელოვანი დოზა-დამოკლებული გვერდითი ეფექტი – *torsade de pointes* – მისი ფარმაკოლოგიური ეფექტის გაგრძელებაა. რეკომენდებული დოზის მაქსიმალური დოზის გამოყენებისას ამ გვერდითი ეფექტის ხსნისრე 6%-ს აღწევს. გულის ძლიერი უკმარისობის დროს სოტალოლი იწვევს მარესენა პარკუჭის დისუნქციის ვალრმაეებას.

სოტალოლი გამოიყენება სიცოცხლისათვის საშიში პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალოდ, აგრეთვე სინუსური რითმის შეხანარსუნების მიზნით მოციმციმე არითმიის შემთხვევაში. დასაშეგბია სოტალოლის გამოყენება სუპრავენტრიკულური და პარკუჭოვანი არითმიების სამკურნალოდ პედიატრულ პრაქტიკაში. სოტალოლი ამიერებს გულის დეფიბრილაციის ზღურბლს.

**ლოფეტილიდი**

ლოფეტილიდი ამჟღავნებს ჯგუფი 3-სათვის დამახასიათებელ მოქმედების პოტენციალის გამახანგრძლივებულ ეფექტს, რაც კალაუმის ნაკლის დაყოვნების მაკორევირებულ სწრაფი კომპონენტის, *I<sub>Kr</sub>*-ის, დოზა-დამოკლებული ბლოკადით არის განპირობებული. ლოფეტილიდის მიერ *I<sub>Kr</sub>*-ის დაორგუნვა იწვევს პიპოკალიემიას. ლოფეტილიდი არ მოქმედებს კალაუმის სხვა არხებსა და ნატრიუმის არხებზე. ბლოკადის აღღების ხელი

გემის გამო, დაირგუნეს ხარისხი ნაკლებად და დამოკიდებული სტიმულაციის სისწრაფე, თუმცა, დოფეტილიდი ნაკლებად ახანგრძლივებს მოქმედების პოტენციას გულსისხლძარღვითი სისხლის დროს, რადგან ამ პირობებში კალიუმის სხვა არსებობა (მაგ.  $I_{Ks}$ ) უფრო მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

ორალურად მიღებული დოფეტილიდის ბიომედიკალიზაცია 100%-ია. ვერაპამილი აბსორბირებს ნაწლავების სისხლისძარღვითი ქსოვიდან. ამიგომ ზრდის დოფეტილიდის პიკურ კონცენტრაციას პლაზმაში. დოფეტილიდის ორალურად მიღებული დოზის 80% თირკმლების მეშვეობით უცვლელი სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან; დანარჩენი ნაწილი კი, არააქტიური მეტაბოლიტის სახით, შარდში ელემინირდება. თირკმელების კათიონური სეკრეციის მექანიზმების ინჰიბიტორები (მაგ. ციმეტიდინი) ახანგრძლივებს დოფეტილიდის ნახევარდაშლის პერიოდს. QT-ს გამახანგრძლივებელი ეფექტი და პარკუჭოვანი პროარიითმის რისკი პირდაპირპროპორციულ დამოკიდებულებებშია პრეპარატის კონცენტრაციასთან პლაზმაში. ამიგომ დოფეტილიდის დოზა კრეატინინის კლირენსის მისხვედით უნდა შეირჩეს. დოფეტილიდით მკურნალობა სტაციონარში იწყება, სისხლორეკორექციის (rate-corrected) (QT<sub>c</sub>) QT-ინტერვალისა და შრატში ელექტროლიტების საბაზისო დონის განსაზღვრის შემდეგ. დოფეტილიდის გამოყენების შედარებით უკუჩვენებებს ეკუთვნის QT-ს ბაზისური მაჩვენებელი > 450 მწ (500 მწ პარკუჭოვანი შორის გამგარობის შეფერხების არსებობისას), ბრადიკარდია < 50 დარტყმა/წთ და ჰიპოკალიემია.

დოფეტილიდი გამოიყენება მოციმციმე არითმიის დროს, როგორც ნორმალური სინუსური რითმის შენარჩუნების, ასევე აღდგენის მიზნით.

### იბუტილიდი

იბუტილიდი იწყებს კალიუმის გამმართიანი დაყოფილებული ნაკადის სწრაფი კომონენტის დაირგუნეს და ანელებს გულს რეპოლარიზაციას. საეარაულოდ, მას კიდევ ერთი, დამატებითი მოქმედების მექანიზმი ახასიათებს. კერძოდ კალიუმის უჯრედში შემაჯალი ნელი ნაკადის გააქტივება. ინტრავენურად გამოყენებისას, ლეიქსმიური მეტაბოლიზმის შედეგად სისხლის პლაზმა იბუტილიდისგან სწრაფად იწმინდება. მეტაბოლიტები ორგანიზმიდან თირკმლისმიერი ექსკრეციით გამოიყოფიან. პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდი საშუალოდ 6 სთ-ია.

იბუტილიდი გამოიყენება ინტრავენურად ნორმალური სინუსური რითმის აღსადგენად წინაგულების თრთოლისა და ციმციმის დროს. ციმციმიან შედარებით, პრეპარატი წინაგულების თრთოლის შემთხვევაში უფრო ეფექტურია და არითმიის შეწყვეტას საშუალოდ 20 წთ უსაჭიროება. იბუტილიდის ეფექტურად შენიშნულია გვერდითი ეფექტები QT ინტერვალის ძლიერი გახანგრძლივება და torsade de pointes ტიპის არითმიის განვითარება. აუცილებელია ეკგ-ს უწყვეტი მონიტორინგი იბუტილიდის ინოვაციიდან 4 საათის განმავლობაში, ან QT-ს ბაზისურ დონეზე დაბრუნებამდე.

### კალციუმის არხების ბლოკატორები (კლასი 4)

ანტიარითმული ეფექტის მქონე კალციუმის არხების ბლოკატორების პროტოტიპს ვერაპამილი წარმოადგენს. კალციუმის ანტაგონისტები საშედიცინო პრაქტიკაში პირველად სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალებების სახით იქნენ დანერგული. ამიგომ პრეპარატები დეკალურად განხილული თავში 12. ამ ჯგუფის წარმომადგენლებს ვერაპამილსა და დილგაიბემს ანტიარითმული ეფექტებიც ახასიათებთ.

## ვერაპამილი

### მოქმედება გულზე

ვერაპამილი ორგუნავს როგორც აქტიური, ისე არააქტიური მდგომარეობაში მყოფ L-ტიპის კალციუმის არხებს, ამიგომ მისი მოქმედება უფრო მეტად არის გამოხატული იმ ქსოვილზე, რომელიც ხშირად აქტიურდება, მოხვედრულ მდგომარეობაში სრულად არ პოლარიზდება და გააქტივების პროცესი მხოლოდ კალციუმის ნაკადზე დამოკიდებულია. ასეთ უბნებს ეკუთვნის სინოატრიული და ატრიოვენტრიკულური კვანძები. ვერაპამილის თერაპიული კონცენტრაციები იწყებენ ატრიოვენტრიკულური გამგარებლობისა და ეფექტური რეფრაქტორული პერიოდის ვარიაბელურ გახანგრძლივებას. ჩვეულებრივ, ვერაპამილი, პირდაპირი გემოქმედებით, ანელებს სინოატრიული კვანძის აქტივობას, თუმცა, ჰიპოტენზიური ეფექტის გამო, შესაძლოა გამოიწვიოს სინოატრიული კვანძის სისწრაფის რეფლექსური, უმნიშვნელო გაზრდა.

ვერაპამილი ორგუნავს როგორც ნაღრვე, ასევე დაყოფილებულ მოსტემპლარიზაციებს და ძლიერ დეპოლარიზებულ ქსოვილში ხელს უშლის ნელი საპასუხო რეაქციების აღმოცენებას.

### ექსტრაკარდიული ეფექტები

ვერაპამილი იწყებს პერიფერულ ვაზოდილაციას, რაც დადებითად არტერიული ჰიპერტენზიისა და პერიფერული სისხლძარღვების დაეალებების დროს, მისი ზეგავლენა 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 ეფექტზე ხშირი შეცდომა ვერაპამილის ინტრავენური გამოყენება პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის დროს, იმ პაციენტებში რომლებსაც შეეცდომით დაესვათ სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის დიაგნოზი. ამ შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს ჰიპოტენზია და პარკუჭების ფიბრილაცია. ვერაპამილისათვის ჩვეული უარყოფითი ინოტროპული ეფექტი ზღუდავს მის კლინიკურ სარგებელს გულის დაეალებების მქონე პაციენტებში (იხ. თავი 12). დიდი დოზებით გამოყენებისას ან ატრიოვენტრიკულური კვანძის დაეალებების დროს ვერაპამილმა შეიძლება გამოიწვიოს ატრიოვენტრიკულური ბლოკი, რომლის მოხსნა შეიძლება ატროპინითა და ბეგა-ადრენორეცეპტორების მასტიმულირებული საშუალებებით. დამიანებული სინუსის კვანძის შემთხვევაში ვერაპამილმა შესაძლოა გამოიწვიოს სინუსური კვანძის გაჩერება (arrest).

### ექსტრაკარდიული

ვერაპამილის სხვა გვერდითი ეფექტებს მიეკუთვნება ყაბზობა, მოთენთილობა, ნევროზული მდგომარეობა და პერიფერული შეშუპება.

### ფარმაკოკინეტიკა და დოზირება

ვერაპამილის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 7 სთ-ია. იგი ლეიქსის მიერ აქტიურად მეტაბოლიზდება; ორალურად მიღების შემდეგ მისი ბიომედიკალიზაცია მხოლოდ 20%-ია.

ამიგომ, ლეიძლის ფუნქციის დარღვევის შემთხვევაში ვერაპამილი სიფრთხილით ინიშნება. სუპრავენტრიკულურ ტაქიკარდიის შეწყვეტის მიზნით, ვერაპამილი პარენტერულად ენიშნებათ იმ მობრდილ პაციენტებს, რომლებსაც ანამნეზში არ აღენიშნებათ გულის უკმარისობა, ან სინოატრიული და აგრიოვენტრიკულური კვანძების დაავადება. თუმცა, სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის სწრაფად შეწყვეტის პირველი რიგის პრეპარატად აღენიშნება ალიარბუტი. ვერაპამილის საწყისი დოზაა 5 მგ ნელი ბოლუს-ინექციით, ხანგრძლივობით 2-5 წუთი. საჭიროებისას, რამოდენიმე წუთის შემდეგ, დასაშვებია 5 მგ-იანი მეორე ბოლუს-ინექციის გამოტოვება. მკურნალობა გრძელდება 4-6 საათიანი ინტერვალით 5-10 მგ-ის ორგანიზმში შეყვანით, ან მუდმივი ინფუზიით, რომლის სიჩქარე ტოლი უნდა იყოს 0.4 მკ/კგ/წთ.

ლეიძლში პრესისტემური მეტაბოლიზმის გამო, ორალური დოზა ინტრავენურზე უფრო მაღალია. ორალური ხაზღვრადი-სო დოზა 120-640 მგ-ის ფარგლებში მერეკობს (დაყოფილი სამ ან ოთხ მიღებად).

### თერაპიული გამოყენება

ვერაპამილი, როგორც ანტიარითმული საშუალება, ძირითადად სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის დროს ინიშნება. არითმიის ამ ტიპის შესაწვევად ადრე გამოიყენებულ სხვა სამკურნალო საშუალებებთან შედარებით (პროპრანოლოლი, დიგოქსინი, ედროფონიუმი, ეაზოკოსინგრიტორული საშუალებები და კარდიოლენი) უპირატესობა აღენიშნება ან ვერაპამილს ენიჭება. წინაგულეების ციმციმის ან თრთოლვის დროს ვერაპამილი შეხადლოა შეამციროს პარკუჭების შეკუმშვითა სისხრივ. წინაგულეების ციმციმსა და თრთოლვას ვერაპამილი მხოლოდ იშვიათ შემთხვევაში გარდაქმნის სინუსურ რითმად. იგი ერთიანულ შემთხვევაში გამოიყენება პარკუჭოვანი არითმიების დროს, თუმცა, განხილულიყოფილი პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის დროს ვერაპამილის ინტრავენურად გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰემოდინამიკური კოლაფსი.

### ლიტიაგეში

დიღტიაგემს ვერაპამილის მსგავსი ეფექტურობა ახასიათებს. იგი სუპრავენტრიკულური არითმიების მართვისათვის (მაგ., მიოცემიტი არითმია) ინტრავენურად გამოიყენება. რადგან პიროტონის ან ბრადიარითმიის შედარებით იშვიათად იწვევს.

### სხვადასხვა ანტიარითმული საშუალებები

არითმიის სამკურნალოდ გამოყენებული ზოგიერთი საშუალება კლასიფიკაციის მიხედვით განხილული ოთხი ჯგუფადან არც ერთს არ ეკუთვნის. ასეთი პრეპარატებია დიგოქალინი (განხილული თავში 13), აღენიშნის, მაგნიუმი და კალციუმი.

### აღენიშნის

### მოქმედების მექანიზმი და კლინიკური გამოყენება

აღენიშნის ორგანიზმში არსებული ბუნებრივი ნუკლეოტიდა. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 10 წამია. აღენიშნისის მოქმედების მექანიზმი კალციუმის ვაშმართავი შემაჯავლი ნაკადის გააქროვება და კალციუმის ნაკადის დათრგუნვაში მდგომარეობს, რის გამოც იგი იწვევს გამოხატულ პიპეროლარ-

იზმებსა და კალციუმ-დამოკიდებული მოქმედების პოტენციალების დათრგუნვას. ბოლუსის სახით ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ აღენიშნის ორგუნავს აგრიოვენტრიკულურ გამგარებლობას (უშუალოდ კვანძში) და ზრდის აგრიოვენტრიკულური კვანძის რეფრაქტერულ პერიოდს, თუმცა გაცილებით ნაკლებად მოქმედებს სინოატრიულ კვანძზე. აღენიშნის ახსიათებს მაღალი ეფექტურობა (90-95%) და მოქმედების ძალიან ხანმოკლე პერიოდს. ამგვარად, 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 გამოტოვება. აღენიშნისის მიმართ მგრძობიარეობა პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის იშვიათი ფორმაც, პრეპარატის ეფექტურობა ქვეითდება აღენიშნისური რეცეპტორების ბლოკირებითან ერთად გამოყენებისას (მაგ., თიოფინის ან კოფეინის). აღენიშნისის უკუმიგაყენების ინჰიბიტორები (მაგ., დიპირიდამოლი) კი აღენიშნისის ეფექტურობას ზრდიან.

### გოქსიკურობა

პაციენტთა დაახლოებით 20%-ში აღენიშნის იწვევს წამოხურების შეგრძობას, 10%-ზე მეტში კი სუნთქვის გაძნელებას, ან წვის შეგრძობას გულმკერდის არეში (საეარაულოდ ბრონქოსპაზმის გამო). აღენიშნისის გამოყენებისას შეხადლოა განვითარდეს მაღალი ხარისხის აგრიოვენტრიკულური ბლოკადა, თუმცა ეს ეფექტი ძალიან ხანმოკლეა. შეხადლოა აგრეთვე, მიოცემიტი არითმიის აღმოცენებაც. იშვიათად, გოქსიკურობა ელენდება თავის ტკივილით, პიპოტონით, გულსრფევითა და პარესთეზიებით.

### მაგნიუმი

მაგნიუმი თავდაპირველად დიგოქალისით განპირობებული არითმიების სამკურნალოდ გამოიყენებოდა პაციენტებში, რომლებსაც პიპომაგნიუმი აღენიშნებოდათ. მოგვიანებით დადგინდა იქნა, რომ, შრატში მაგნიუმის ნორმალური შემცველობის პირობებშიც კი, მაგნიუმის ინფუზია აელენს ანტიარითმულ ეფექტს, რომლის მექანიზმზეც ბოლომდე შესწავლილი არ არის, თუმცა ცნობილია, რომ მაგნიუმი გავლენას ახდენს  $Na^+/K^+$  ATP-აზაზე, ნატრიუმის არხებზე, კალციუმის ზოგიერთ არხსა და კალციუმის არხებზე. მაგნიუმი გამოიყენება პიპომაგნიუმის ფონზე განვითარებული დიგოქალისური არითმიის დროს; იგი გამოიყენება *torsade de pointes* ზოგიერთ შემთხვევაში, შრატში მაგნიუმის ნორმალური შემცველობის პირობებშიც. მაგნიუმი (სულფატის სახით) ორგანიზმში ინტრავენურად შეჰყავით, დოზით 1 გ. ინექციის ხანგრძლივობით 20 წუთი. საჭიროებისას დასაშვებია დოზის გამოტოვება. მაგნიუმის, როგორც ანტიარითმული საშუალების, მოქმედების მექანიზმისა და წყენებების სრულად შესწავლა საჭიროებს დამატებით კვლევას.

### კალიუმი

ამ თავის დასაწყისში განხილულია გულის უჯრედის მემბრანის შენით 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 გამრდით არის განპირობებული. პიპოკალიუმია ზრდის ადრეული და გვიანი პოტენციალარაზაციების რისკს და რითმის ექტოპური წამყვანების ბქტიუობას, განსაკუთრებით დიგოქალისით მკურნალობის პერიოდში; პიპერკალიუმია ორგუნავს რითმის ექტოპურ წამყვანებს (სინოატრიული კვან-



ანტიარითმული საშუალებების გამოყენების პრინციპები წინაგულოვანი სიმციმის დროს

ხანგრძლივად მიმდინარე არითმიებს შორის კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირად მოცემი არითმიას ვხვდებით. მისი გავრცელების სიხშირე ასაკთან ერთად მაგულობს - 65 წლამდე დაახლოებით 0.5%-ში გვხვდება, 80 წელს მკვეთრად იზრდება. დიაგნოზი ძირითადად ელექტროკარდიოგრაფული გამოკვლევის საშუალებით ისმება. ეკგ-ს მეშვეობით შესაძლებელია აგრეთვე მთავარი დიაგნოზის გადგანილი ინფარქტის, მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიისა და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლის აღმოჩენა. წინაგულის ციმციმის მნიშვნელოვანი და განსაკუთრებული მიზეზად ხშირი ჰიპერთირეოიდიზმი გვევლინება, ამიგომ დიაგნოზის დიფერენცირების მიზნით, აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის შესწავლა. კლინიკური ანამნეზი და გამოკვლევის ფიზიკური მეთოდები გულის თანხლები დაავადების არსებობისა და ხარისხის დადგენაში გვეხმარება. ამ მხმნით უმჯობესია არაინვაზიური მეთოდების გამოყენება (მაგ. ექოკარდიოგრაფია).

დასაწყისში, მოციმციმე არითმიის მკურნალობა მიმართულია არსებული სიმპტომების მოსხსნისაკენ, თრომბოემბოლიური გართულებებისა და გაქიკარდიით განპირობებული გულის უკმარისობის (რომელიც გულის რითმის სისხშირის ხანგრძლივი, უკონტროლო დარღვევის შედეგად ეითარდება) პრევენციისაკენ. საწყისი მკურნალობის მიზანია პარკუჭების საპასუხო რეაქციის კონტროლი, რისი განხორციელებაც ჩვეულებრივ, შესაძლებელია კალციუმის არსებობის ბლოკატორებით მონოთერაპიით, ან მათი და ბეგადარგნორეცეპტორების ბლოკატორების კომბინირებული

გამოყენებით. გულის უკმარისობის არსებობისას ინჰიბირება დიოციდისი.

მკურნალობის მეორე მიზანია ნორმალური სისუსური რითმის აღდგენა და შენარჩუნება. რამოდენიმე კვლევამ აჩვენა, სიცოცხლის ხანგრძლივობის თვალსაზრისით სარგებელი/რისკი შეფასების მიხედვით, რითმის აღდგენისთან (ნორმალურ სისუსურ რითმად გარდაქმნას) შედარებით გაცილებით უკეთესი გამოსავალი აქვს სისხშირის კონტროლს (პარკუჭთა შეკუმშვების სისხშირის შენარჩუნება 60-80 დარგქმ/წუთში ფარულეებში). თუ მკურნალობის მიზანი რითმის კონტროლია, მისი აღდგენა აშშ-ში ჩვეულებრივ ხდება DC კარდიოვერსიით; მოგიერთი ქვეყანაში თაქვადიპირველად გამოიყენება ჯგუფი 1 ანტიარითმული საშუალებები. პაროქსიშული წინაგულოვანი გაქიკარდიის დროს ნორმალური სისუსური რითმის აღდგენა შესაძლებელია პროპაფენონის ან ფლეკანიდის ერთჯერადი, მაღალი დოზით თრალური მიღებით. ასეთი მკურნალობა გარდება უსაფრთხოდ დაწესებულიებში, სადაც თაქვიდანვე დასაბუთებულია მკურნალობის ეფექტურობა და უსაფრთხოება და სადაც ხდება პაციენტის მონიტორირება. ინჰიბირების 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 დასაბუთებულ საჭიროა ძლიერი ჰიპერკალემია) და ანულებს გამგარებლობას. კალციუმის, როგორც არასაკმარისი, ისე ჭარბი რაოდენობა პოტენციურად არითმოგენურია, ამიგომ კალციუმით მკურნალობა მიმართულია ამ იონის ვრადიენცებისა და ორგანიზმში მისი მარაგების ნორმალიზებისაკენ.

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 პოტენციკატორის დარღვევა, მაგ., ჰიპოქსია ან ელექტროლიტური ცვლის დარღვევა (განსაკუთრებით ჰიპოკალემია ან ჰიპომაგნიემია). გამომწვევი ფაქტორი შესაძლოა

იყოს მედიკამენტური მკურნალობა და თამხსლები დაავადება. მაგ., ჰიპერთირეოიდიზმი ან გულის დაავადებები. მნიშვნელოვანია ამ პათოლოგიური სუბსტრატის ვანცალკეება გრიგერული ფაქტორებისაგან, როგორცაა მთავარი დიაგნოზის იმემა ან გულის მწვავე დილატაცია, რომლებიც ექვემდებარება მკურნალობას და შესაძლოა შექცევედ ხასიათისაგ აგარებდეს.

(2) სწორი დიაგნოზის დასმა. აუცილებელია არითმიის დიაგნოზის მუსგად განსაზღვრა. მაგ., არასწორი ინტერპრეტაციის გამო, პარკუჭოვანი გაქიკარდიის სუპრავენტრიკულურ გაქიკარდიად მიხვევამ და მის საპკურნალოდ ვერაპამილის გამოყენებამ შეიძლება სამედიცინო შეცდომამდე მიგვიყვანოს, რაც ძლიერი ჰიპოტონიისა და გულის გაჩერების მიზეზად შესაძლოა მოგვევლინოს. არითმიის მექანიზმების შემსწავლელმა თანამედროვე, დახვეწილმა მეთოდებმა ხელი შეუწყო უშუალოდ არითმიის მექანიზმისაკენ მიმართული მედიკამენტური მკურნალობის დახერგვას.

(3) ბაზისური მდგომარეობის განსაზღვრა. ნებისმიერი ანტიარითმული ჩარევის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის აუცილებელია ბაზისური მდგომარეობის სწორად შეფასება. ამჟამად, ბაზისური მდგომარეობის შესაფასებლად რამოდენიმე მეთოდი მოწოდებულია. მათ რიცხვს ეკუთვნის ხანგრძლივი ამბულატორიული მონიტორინგი, ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევა, რომლებსაც შეუძლიათ სამიზნე არითმიის გამოწვევა, სამიზნე არითმიის გამოწვევა გრედულის მეშვეობით, ან გრანსტელეფონური მონიტორირება სპორადული, მაგრამ სიმპტომური, არითმიების აღსარისხად.

(4) მკურნალობის საჭიროების საკითხის დაყენება. გულის რითმის დარღვევის აღმოჩენა ჯერ კიდევ არ ნიშნავს იმას,

რომ ეს არითმია საჭიროებს მკურნალობას. კონსერვატიული მკურნალობის საჭიროების დამადასტურებელი საუკეთესო კრიტერიუმები მოწოდებულია გულის არითმიების დათრგუნვის კელეკაში (CAST), რომელიც შემოიყვანა განხილული.

**სარგებელი და რისკი**

ანტიარითმული მკურნალობის სარგებელის დადგენა მწელია. შეიძლება წარმოვიდგინოთ ორი გიპის სარგებელი: არითმიით განპირობებული სიმპტომების (მაგ. გულის ფრიალი, სინკოპე, ან გულის გაჩერება) შემცირება; ან ასიმპტომურ პაციენტში სიკვდილიანობის შემცირება. შემოიყვანა განხილული არითმიის სამკურნალო საშუალებებიდან მხოლოდ ბეგა-ბლოკატორები იწვევენ სიკვდილიანობის სიხშირის სარწმუნო შემცირებას შედარებით ასიმპტომურ პაციენტებში და ამ ეფექტის მექანიზმი ჯერ-ჯერობით დადგენილი 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 გრემბორი, ან ქინიდინით გამოწვეული მოწამვლა). სხვა შემთხვევაში კი გვერდითი ეფექტების გამოვლენა არ არის დამოკიდებული პლაზმაში პრეპარატის მაღალ კონცენტრაციაზე (მაგ. პროკინამიდით განპირობებული ავრანულოციგოზი). ანტიარითმული საშუალებების გამოყენებასთან დაკავშირებული მრავალი სერიოზული არასასურველი რეაქცია გამოწვეულია კომბინირებული მედიკამენტური მკურნალობით, ან გულის თანდართული დაავადებით.

აღმოჩენილია აგრეთვე ანტიარითმული საშუალებებით პროვოცირებული არითმიების სპეციფიკური სინდრომები, რომელთაგან თითოეულს საკუთარი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი და რისკ-ფაქტორები გააჩნია. მაგ. ქინიდინის, სოტალოლის, იბუტილიდისა და დოფეტილიდის მოქმედება ნაწილობრივ მაინც დაკავშირებულია რეპოლარიზაციის შენელებასა და გულის მოქმედების პოტენციალის გახანგრძლივებასთან, რის გამოც ისინი იწვევენ QT ინტერვალის მნიშვნელოვან გახანგრძლივებასა და torsade de pointes-ის გიპის არითმიას. torsade de pointes მკურნალობა საჭიროებს არითმიის ამოცნობას, მდგომარეობის დამამძიმებელი ნებისმიერი პრეპარატის მიღების

შეწყვეტას, პიპოკალიემიის კორექციასა და გულისცემის სიხშირის გამზრდელ სამკურნალო ღონისძიებებს (მაგ. ხელოვნური პეისმეიკერი ან იზოპროტერენოლი); ეფექტურია მაგნიუმის ინტრავენური დანიშვნაც. სისხლში მაგნიუმის ნორმალური კონცენტრაციის პირობებშიც.

პრეპარატებს, რომლებიც ანელებენ გამტარებლობას (მაგ. ფლეკანიდი, ან ქინიდინი), მაღალ კონცენტრაციაში reentry-ის გიპის არითმიების გამოწვევის მაღალი სიხშირე ახასიათებთ. უმეტესად მიოკარდიუმის ვადაგანილი ინფარქტის შემდგომი პარკუტოზის გაქიქარდის დროს, რადგან ასეთი პაციენტებს შესაძლოა გააჩნდეთ reentry-ის წრე. ასეთი შემთხვევების მკურნალობა მოითხოვს არითმიის ამოცნობას, გამოშვები პრეპარატის მიღების შეწყვეტასა და ნატრიუმის ინტრავენურ დანიშვნას.

**ანტიარითმული მკურნალობის ჩატარება**

ანტიარითმული საშუალებით დაგვირთვის სიძვირე და ორგანიზმში მისი შეყვანის გზას კლინიკური მდგომარეობაზე დამოკიდებულია. 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) გოქსინური ეფექტების გამოვლენის გარეშე. და პირიქით, მედიკამენტური მკურნალობა არ ფასდება ეფექტურად, თუ გოქსინური არითმიის დათრგუნვამდე ვლინდება.

ანტიარითმული მკურნალობის მართვისათვის მნიშვნელოვანია პლაზმაში პრეპარატების კონცენტრაციის კონტროლი. პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია როგორც ხანგრძლივი მკურნალობისა და პაციენტის თანხმობის, ასევე წამალითორის ურთიერთქმედების დადგენის თვალსაზრისით, რადგან წამალითორის ურთიერთქმედების გამო პრეპარატის დაბალმა დოზამაც კი შესაძლოა პლაზმაში მაღალი კონცენტრაცია განავითაროს, და პირიქით, მაღალი დოზებით გამოყენების დროსაც კი შესაძლოა პლაზმაში ძალიან დაბალ კონცენტრაციას ჰქონდეს ადგილი.

თავი გრძელდება შემდეგ გვერდზე

პრეპარატები

ნაზრიუმის არხების ბლოკატორები

დიზოპირამიდი (გენერიკი, ნორპასი)  
 ორალური: 100, 150 მგ კაფსულები  
 ორალური, კონტროლირებული გამოყოფის (გენერიკი, ნორპასი CR): 100, 150 მგ კაფსულები  
 ფლეკანიდი (გამბოკორი)  
 ორალური: 50, 100, 150 მგ ტაბლეტები  
 ლილოკანი (გენერიკი, ქსილოკანი)  
 პარენტერული: 100 მგ/მლ კუნთებში ინექციისათვის;  
 10, 20 მგ/მლ ვენაში საინექციო; 40, 100, 200 მგ/მლ ნარევი ვენაში ინექციისათვის;  
 2, 4, 8 მგ/მლ წინასწარ გაზზადებული ხსნარი ვენაში ინექციისათვის (5% D/W)  
 მექსილეგინი (მექსიტილი)  
 ორალური: 150, 200, 250 მგ კაფსულები  
 მორიციზინი (ეითმოზინი)  
 ორალური: 200, 250, 300 მგ ტაბლეტები  
 პროკინამიდი (გენერიკი, პრონესტილი, სხევი)  
 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 (რითიმოლი)  
 ორალური: 150, 225, 300 მგ ტაბლეტები  
 ქინიდიის სულფატი [83% ქინიდიის ფუძე] (გენერიკი)  
 ორალური: 200, 300 მგ ტაბლეტები  
 ორალური, დაყოვნებული გამოყოფის (ქინიდექს ექსტენგაბსი): 300 მგ ტაბლეტები  
 ქინიდიის გლუკონატი [62% ქინიდიის ფუძე] (გენერიკი)  
 ორალური, დაყოვნებული გამოყოფის: 324 მგ ტაბლეტები  
 პარენტერული: 80 მგ/მლ ინექციისათვის  
 ქინიდიის პოლიგალაქტრონატი [60% ქინიდიის ფუძე] (კარდიოქინი)  
 ორალური: 275 მგ ტაბლეტები

არითმიის სამკურნალო ბეტა-აღრეწობლოკატორები

აცებუტოლოლი (გენერიკი, სეკრეტალი)  
 ორალური: 200, 400 მგ კაფსულები  
 ესმოლოლი (ბრევიბლოკი)  
 პარენტერული: 10 მგ/მლ, 250 მგ/მლ ვენაში 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 მოტენიის პამპანობრძლივებელი სუპალეზები

ამიოდარონი (კორდარონი)  
 ორალური: 200, 400 მგ ტაბლეტები  
 პარენტერული: 150 მგ/3 მლ ვენაში ინექციისათვის  
 ბრეგილიუმი (გენერიკი)  
 პარენტერული: 2, 4, 50 მგ/მლ ინექციისათვის  
 დოფეტილიდი (ტიკოზინი)  
 ორალური: 125, 250, 500 მგ კაფსულები  
 იბუგლიდი (კორევერტი)  
 პარენტერული: 0.1 გ/მლ ხსნარი ვენაში ინექციისათვის  
 სოგალოლი (გენერიკი, ბეგაპისი)  
 ორალური: 80, 120, 160, 240 მგ კაფსულები

კალციუმის არხების ბლოკატორები

დილტიამი (გენერიკი, კარდიემი, 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 ვენაში 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

სხეაღსხეა

აღენოზინი (აღენოკარდი)  
 პარენტერული: 3 მგ/მლ ინექციისათვის  
 მაგნიუმის სულფატი  
 პარენტერული: 125, 500 მგ/მლ ვენაში 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 მკურნალობაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თირკმელების მილაკების სპეციფიკური საგრანსპორტო ფუნქციების დამორგუნველი სამკურნალო საშუალებები. შარდის მოცულობის გამზრდელი (შარდმენი) საშუალებების აღწერილობას უძველესი დროიდან ეხელებით, თუმცა პრეპარატის სახით ძლიერი შარდმენი საშუალება (ქლოროთიაზიდი) პრაქტიკული გამოყენებისათვის ხელმისაწვდომი მხოლოდ 1957 წლის შემდეგ გახდა.

გქენიკური თეალსაზრისით, „შარდმენი“ სამკურნალო საშუალებაა, რომელიც შრდის შარდის მოცულობას, „ნაგრიურული“ კი ავტოგენი, რომელიც შრდის ნაგრიუმის თირკმლისმიერ გამოყოფას. ზოგადად, თითქმის ყველა ნაგრიურული საშუალება წყლის გამოყოფასაც შრდის, ამიტომ ჩვეულებრივ მათ შარდმენებს (დიურეზებს) უწოდებენ.

სტრუქტურულად და ფუნქციურად ნეფრონი იყოფა რამოდენიმე სეგმენტად (სურათი 15-1, ცხრილი 15-1). ეს სეგმენტები ამ თავის პირველ ნაწილშია განხილული. მრავალი შარდმენი საშუალება გემოქმედებს ახდენს თირკმელების მილაკების ეპითელიური უჯრედების სპეციფიკურ მემბრანულ საგრანსპორტო ცილებზე (მარეუეოვანი შარდმენები, თიაზიდები, ამილორიდი, გრამაგერენი). ზოგიერთი შარდმენი მოქმედებს ოსმოსური მექანიზმით და ხელს უშლის წყლის რეაბსორბციას (მანიტოლი), ზოგი მათგანი თრგუნავს ფერმენტების აქტივობას (აცეტაზოლამიდი), ნაწილი კი ურთიერთქმედებს თირკმელების ეპითელიურ უჯრედებში ლოკალიზებულ პორმონულ რეცეპტორებთან (ალდოსტერონის რეცეპტორების ანტაგონისტები). ეს უფქებები განხილულია ამ თავის მეორე ნაწილში. ნეფრონის თითოეული სეგმენტის ფიზიოლოგია მჭიდრო კავშირშია ამ სეგმენტზე მოქმედი პრეპარატის ფარმაკოლოგიასთან.

## თირკმელების მილაკების სატრანსპორტო მექანიზმები

### პროქსიმალური მილაკი

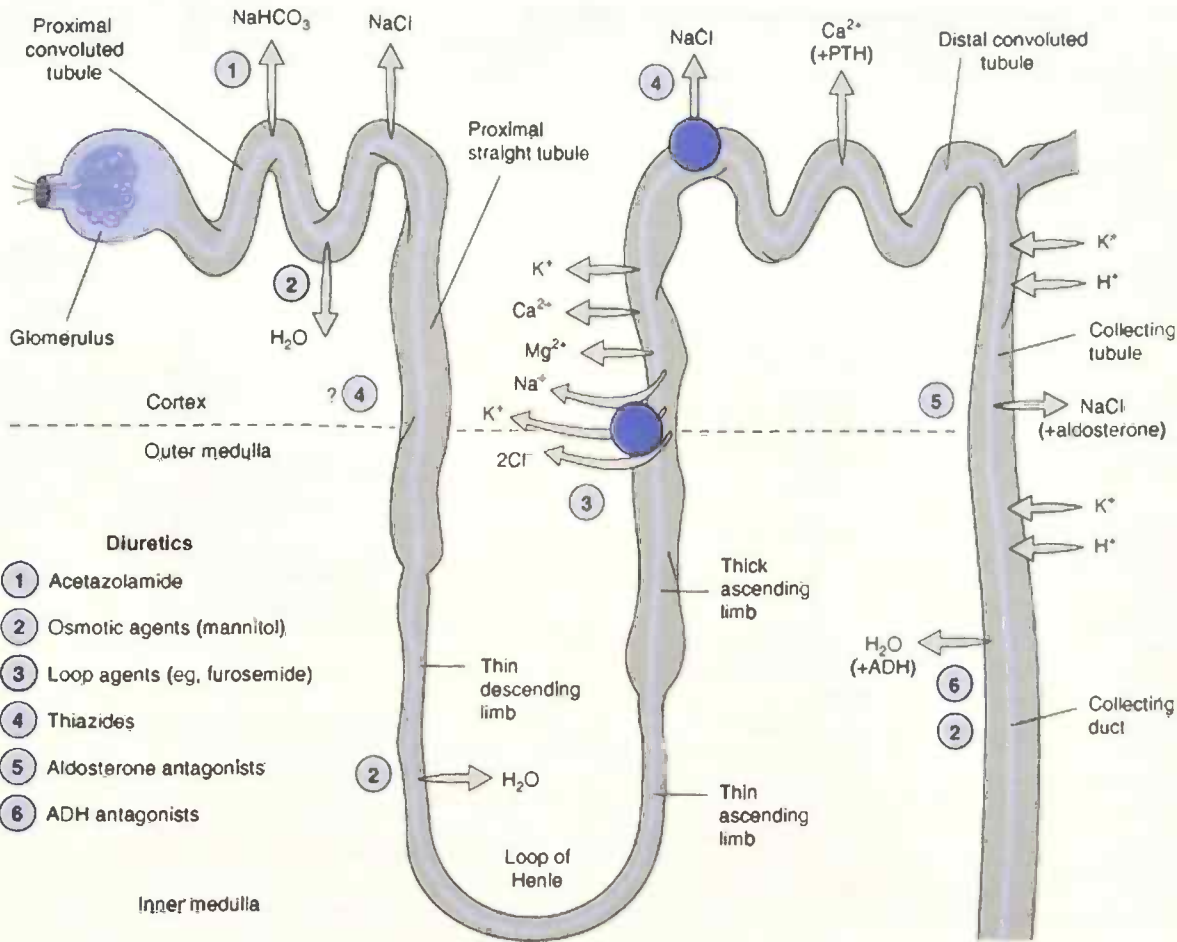
ნაგრიუმის ბიკარბონატის ( $\text{NaHCO}_3$ ), ნაგრიუმის ქლორიდის ( $\text{NaCl}$ ), გლუკოზის, ამინომჟავებისა და სხვა ორგანული ხსნადი ნივთიერებების რეაბსორბცია პროქსიმალური მილაკის ხაწყის ნაწილში (პროქსიმალურ კლანქილ მილაკში, PCT) ხორციელდება, სპეციფიკური საგრანსპორტო სისტემების მეშვეობით. კალციუმის იონები ( $\text{Ca}^{2+}$ ) რეაბსორბცია პარაქელულური გზებით მიმდინარეობს. წყალი პასიურად რეაბსორბირდება, რის გამოც პროქსიმალური მილაკების სანათურში სითხის ოსმოსურობის თითქმის მუდმივ დონეზე შენარჩუნებას უწყობს ხელს. პროქსიმალური ნაწილის სანათურში გავლისას მილაკიდან სითხეში გახსნილი ნივთიერებების კონცენტრაციები თანდათან ქვეითდება, ინჟლისის კონცენტრაციასთან მიმართებაში. ინჟლისი უკ-

პერიმენტული მარკერია, რომელიც ფილტრაციის გზით ხელდება მილაკის სანათურში, მაგრამ შემდგომ სეკრეციას და რეაბსორბციას არ ექვემდებარება. პროქსიმალურ მილაკებში ხდება ფილტრატი არხებული ნაგრიუმის იონების საერთო რაოდენობის 66%-ის ( $\text{Na}^+$ , მაგრამ გაფილტრული  $\text{NaHCO}_3$ -ის 85%),  $\text{K}^+$ -ის 65%-ის, წყლის 60%-ის და გლუკოზისა და ამინომჟავების თითქმის მილიანი რამოდენობის რეაბსორბცია.

პროქსიმალურ მილაკებში ფილტრატიდან რეაბსორბირებული ნივთიერებებიდან შარდმენების გემოქმედება ყველაზე მეტად  $\text{NaHCO}_3$ -სა და  $\text{NaCl}$ -ზე ერეცელდება. ამჟამად არხებული შარდმენების მხოლოდ ერთი ჯგუფი, კარბონატიდრაზას ინჟიბიტორები, მოქმედებს უპირატესად PCT-ზე და თრგუნავენ  $\text{NaHCO}_3$ -ის რეაბსორბციას. გამომდინარე იქიდან, რომ ამ სეგმენტში  $\text{NaCl}$ -ის დიდი რაოდენობა შეიწოვება, პრეპარატი, რომელიც სპეციფიკურად დათრგუნავდა  $\text{NaCl}$ -ის რეაბსორბციას, ძლიერი შარდმენი თვისებით იქნებოდა აღჭურვილი. ჯერჯერობით, ასეთი შარდმენი პრეპარატი ხელმისაწვდომი არ არის.

ნაგრიუმის ბიკარბონატის რეაბსორბცია პროქსიმალურ მილაკებში იწყება მილაკის ეპითელიური უჯრედის მემბრანაზე, სანათურის მხრიდან ლოკალიზებული  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  მიმომცელებით (NHE3) (სურათი 15-2). ეს საგრანსპორტო სისტემა ხელს უწყობს მილაკის ნაგრიუმის შესვლას სანათურიდან უჯრედში და უჯრედიდან პროტონის ( $\text{H}^+$ ) გამოხვლას. ნეფრონის ნებისმიერ ნაწილში ბაზოლაგერალური მემბრანა შეიცავს  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-აზას, რომელიც რეაბსორბირებულ ნაგრიუმს უჯრედიდან ისტერსგციულ სივრცეში გუმბავს, რითაც ხელს უწყობს ნაგრიუმის უჯრედშია დაბალი კონცენტრაციის შენარჩუნებას. სანათურში სეკრეტირებული  $\text{H}^+$  ურთიდება ბიკარბონატის ( $\text{HCO}_3^-$ ) და წარმოქმნის  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -ს (ნახშირმჟავას), რომელიც კარბონატიდრაზას მიერ სწრაფად დეჰიდრირდება და  $\text{CO}_2$ -სა  $\text{H}_2\text{O}$ -ს წარმოქმნის.  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -ის დეჰიდრირებით წარმოქმნილი აირი – ნახშირორჟანგი, მარტივი დიფუზიის გზით შედის პროქსიმალური მილაკის უჯრედში, სადაც შემდგომ კელაზ რეჰიდრირდება  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -ად. ამ პროცესსაც უჯრედშია კარბონატიდრაზა უწყობს ხელს.  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -ის დისოციაციის შემდეგ  $\text{H}^+$  ხელმისაწვდომი ხდება  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  მიმომცელებლისათვის და ბაზოლაგერალური მემბრანის გრანსპორტერის მიერ  $\text{HCO}_3^-$  უჯრედიდან გარეთ გრანსპორტირდება (სურათი 15-2). ამრიგად, პროქსიმალურ მილაკში ბიკარბონატის რეაბსორბცია ფერმენტ კარბონატიდრაზაზეა დამოკიდებული. აცეტაზოლამიდი და მსგავსი საშუალებები აინჟიბირებენ ფერმენტ კარბონატიდრაზას აქტივობას.

პროქსიმალური მილაკის ბოლო ნაწილის სანათურში დარჩენილი მილაკიდან სითხე უპირატესად  $\text{NaCl}$ -ს შეიცავს, რადგანაც  $\text{HCO}_3^-$  და სხვა ორგანული ნივთიერებები მეტწილად უკვე რეაბსორბირებული არიან მილაკიდან სითხეში. ამ პირობებში,  $\text{Na}^+$ -ის რეაბსორბცია გრძელდება, მაგრამ  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  მიმომცელებლის მიერ სეკრეტირებული  $\text{H}^+$  უედარ ებმის  $\text{HCO}_3^-$ -ს, რადგან  $\text{Na}^+$ -ის მიერ ნეიტრალდება. თავისუფალი  $\text{H}^+$  იწყებს სანათურშია pH-ის შემცირებას, რაც ააქტიურებს  $\text{Cl}^-$  ფუძე მიმომცელებელს ( $\text{Cl}^-$ -ისა ფუძის მიმოცელების პროცესი ჯერ-ჯერობით არ არის ბოლომდე შესწავლილი; იხ. სურათი 15-2).  $\text{NaCl}$ -ის რეაბსორბცია ორი პარალელური პროცესის –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  მიმომცელებისა და  $\text{Cl}^-$  ფუძე მიმომცელების 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 გეგავლენას.

პროქსიმალურ მილაკებში წყლის რეაბსორბცია მარილის რეაბსორბციის პირდაპირპროპორციულად მიმდინარეობს. ამიტომ მილის მიუღს სიგრძეზე ხანაურში არსებული სითხის ოსმოსურობა თითქმის უცვლელი რჩება. წყლის რეაბსორბცია ერთად იზრდება მეტმრანაში ძნელად გამავალი ნივთიერებების, მაგ, ინულინის, კონცენტრაცია. მილაკოვან სითხეში ინულინის მაკვარი ნივთიერების, მაგ, მანიტოლის (ოსმოსური შარდმდენი, სხ. ქვეშით), დიდი რაოდენობით მოხვედრის შემთხვევაში, წყლის რეაბსორბციასთან ერთად ადვილი ექნება ამ ნივთიერების კონცენტრაციისა და მილაკოვანი სითხის ოსმოსურობის გაზრდას. რაც საბოლოოდ ხელს შეუშლის წყლის შემდგომ რეაბსორბციას.

ორგანული მეკეების სეკრეტორული სისტემები პროქსიმალური მილაკის სწორი ნაწილის შუა მესამედში (S<sub>2</sub> სეგმენტი) არიან ლოკალიზებული. მათი ფუნქცია სისხლიდან მილაკოვან სითხეში სხვადასხვა ორგანული მეკეების (შარდმეკეას, არასტეროიდული ასიების საწინააღმდეგო საშუალებების [NSAIDs], შარდმდენების, ანტიბიოტიკების და ა.შ.) სეკრეციაში მღგომარეობს. ამრიგად, ეს სეკრეტორული სისტემები უმრავლესი შარდმდენი საშუალების მოქმედების ადგილია, კენ (მალაკის ხანაურისკენ მიმართული მეტამირისაკენ) ვადაგანას განაპირობებენ. პროქსიმალური მილაკის საწყის (S<sub>1</sub>) და შუა

(S<sub>2</sub>) 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 რეაბსორბციაში, თუმცა წყლის რეაბსორბციისათვის მას დიდი მნიშვნელობა გააჩნია. მარეუქის დასწვრივი ნაწილიდან წყლის ექსტრაქცია ამ ოსმოსური ძალების მეშვეობით ხორციელდება, რომელიც შიპეროსმოსურ მეტულარულ ინტერსტიციუმშია განვითარებული. პროქსიმალური მილაკის მსგავსად, მეტმრანაში ძნელად გამავალი ნივთიერებები, მაგ, მანიტოლი, აქცეულობს ხელს წყლის ექსტრაქციას. პენლეს მარეუქის წერილი ასწვრივი ნაწილი შედარებით ნაკლებად გამავალია წყლისათვის.

პენლეს მარეუქის მსხვილ, ასწვრივ ნაწილში (TAL) NaCl აქტიურად რეაბსორბირდება (კაოილტრული Na<sup>+</sup>-ის დაახლოებით 25%). წყლისთვის კი იგი თითქმის გაუვალია (პროქსიმალური მილაკისა და პენლეს მარეუქის წერილი ნაწილისგან განსხვავებით). პენლეს მარეუქის მსხვილ ასწვრივ ნაწილში, მარილის რეაბსორბციის გამო, ადვილი აქვს მილაკოვანი სითხის



ცხრილი 15-1. ნეფროზის ძირითადი სევმენტები და მათი ფუნქციები

სეპენტი	ფუნქცია	წყლის განვალგება	საბრანსპორტო ძირითადი სისტემა და წამლის სამიზნეობა, რომელიმე აკისპულ მემბრანაზე არიან ლოკალიზებული	სეპენტიზე მოქმედი მარდმენი
გლომერულა	გლომერულური ფილტრაციის წარმოქმნა	უაღრესად მაღალი	არცერთი	არცერთი
პროქსიმალური კლასილი მილაკი (PCT)	ფილტრაციიდან რეაბსორბცია: Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> და Mg <sup>2+</sup> -ის 65%-ის, NaHCO <sub>3</sub> -ის 85%-ის და გლუკოზისა და ამინომჟავების თითქმის 100%-ის; წყლის იზოსმოტური რეაბსორბცია	ძალიან მაღალი	Na/H <sup>+</sup> (NHE3), კარბონიკილრაზა	კარბონიკილრაზას ინჰიბიტორები
პროქსიმალური მილაკი, სწორი სევმენტი	ორგანული მჟავებისა და ფუქციების (მათ შორის შარდმჟავასა და უმრავლესი შარდმენი საშუალების) სეკრეცია და რეაბსორბცია	ძალიან მაღალი	მჟავებისა (მაგ. შარდმჟავას) და ფუქციების ვადამგანები (გრანსპორტერები)	არცერთი
ჰენლეს მარყუვის წერილი დასწერივი ნაწილი	წყლის პასიური რეაბსორბცია	მაღალი	წყლის ფორები	არცერთი
ჰენლეს მარყუვის სქელი ასწერივი ნაწილი (TAL)	ფილტრაციიდან აქტიური რეაბსორბცია: Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> -ის 15-25%-ის; მეორადი რეაბსორბცია: Ca <sup>2+</sup> -სა და Mg <sup>2+</sup> -ის	ძალიან დაბალი	Na/K/2Cl (NKCC2)	მარყუკოვანი შარდმენები
დისტალური დაკლასილი მილაკი (DCT)	ფილტრაციიდან აქტიური რეაბსორბცია: Na <sup>+</sup> -სა და Cl <sup>-</sup> -ის 4-8%-ის; პარათირონიის კონტროლით მიმდინარე Ca <sup>2+</sup> -ის რეაბსორბცია	ძალიან დაბალი	Na/Cl (NCC)	თიაზიდები
ქერქული შემკრები მილაკი (CCT)	Na <sup>+</sup> -ის რეაბსორბცია (2-5%), შეწყვილებული K <sup>+</sup> -ისა და H <sup>+</sup> -ის სეკრეციასთან	სხვადასხვა <sup>1</sup>	Na არხები (ENaC), K არხები, <sup>1</sup> H საგრანსპორტო სისტემები, <sup>1</sup> წყლის ფორები	K <sup>+</sup> -შემსახველი შარდმენები
გეინოვანი შემკრები სადინარი	წყლის რეაბსორბცია ეაზოპრესინის კონტროლით	სხვადასხვა <sup>2</sup>	წყლის ფორები	ეაზოპრესინის ანტაგონისტები

<sup>1</sup> ამჟამად ხელმისაწვდომი პრეპარატებისათვის სამიზნეს არ წარმოადგენს. <sup>2</sup> კონსტრუქცია ეაზოპრესინის მოქმედებით.

განზავებას, ამიტომ მას „განზავებული სევმენტი“ ეწოდება. მსხვილი ასწერივი ნაწილის გეინოვანი უბანი შედარებულ პიპერტონულობას ხელს უწყობს, რის გამოც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს შემკრები სადინარის მიერ შარდის კონცენტრირების პროცესში.

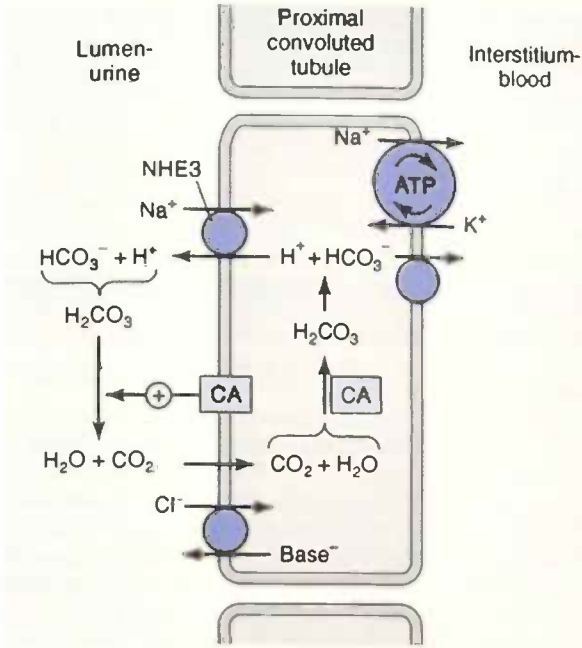
მსხვილი ასწერივი ნაწილის სანათურისკენ მიმართული მედაპირის მემბრანაში NaCl-ის გრანსპორტს Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> თანაგადამგანი (ე.წ. NKCC2 ან NK2CL) ემსახურება (სურათი 15-3). „მარყუკოვანი“ შარდმენების სახელით ცნობილი დიურეტიკული საშუალებები სწორედ ამ საგრანსპორტო სისტემის სელექტიურად დათრგუნვას (იხ. ქვემოთ) იწვევენ. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> საგრანსპორტო სისტემა თავისთავად ელექტრულად ნეიტრალურია (თანაგრანსპორტირდება ორი კათიონი და ორი ანიონი), მაგრამ იგი ხელს უწყობს უკრულში K<sup>+</sup>-ის ჰარბად და ვროტებას, რადგან ბაზოლატერალური მხრიდან K<sup>+</sup>-ის უკრულში შემოგანას Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-აგუ-აზაჟ ემსახურება. ეს იწვევს K<sup>+</sup>-ის უკან, მილაკის სანათურისაკენ, დიფუზიას, რაც სანათურის დადებით ელექტრულ პოტენციალს განაპირობებს. ეს პოტენციალი ხელს უწყობს კათიონების (მათ შორის მაგნიუმისა და კალციუმის) პარაპორტული გზებით რეაბსორბციისათვის საჭირო

მაშობრავებული ძალების წარმოქმნას. ამრიგად, ჰენლეს მარყუკის მსხვილ აღმავალ ნაწილში მარყუკოვანი შარდმენების მიერ შარდის გრანსპორტის დათრგუნვა იწვევს სანათურის დადებითი პოტენციალის შემცირებას, რაც NaCl-თან ერთად ორვალენტური კათიონების ექსკრეციის გაძლიერებას განაპირობებს.

**დისტალური კლასილი მილაკი**

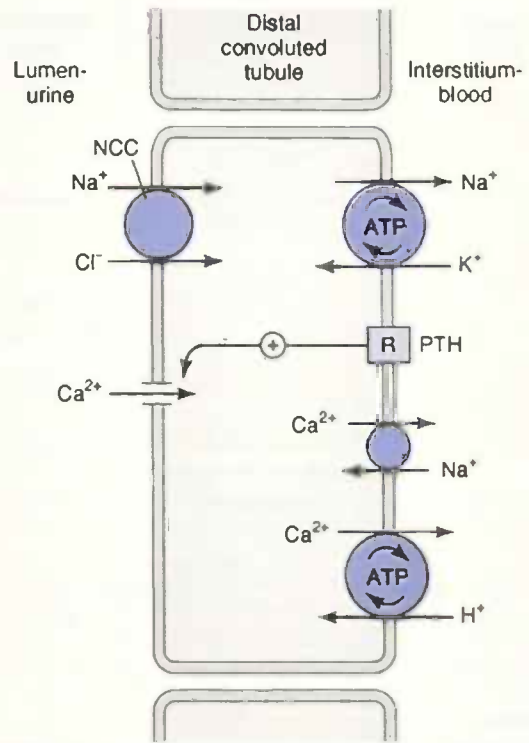
დისტალურ კლასილ მილაკში (DCT) ფილტრაციიდან NaCl-ის მხოლოდ 10% რეაბსორბირდება. ჰენლეს მარყუკის მსხვილი ასწერივი ნაწილის მსგავსად, ეს სევმენტი შედარებით გაუქვლია წყლისთვის, ამიტომ NaCl-ის რეაბსორბცია მილაკოვან სითხეს კიდევ უფრო ანზავებს. დისტალურ კლასილ მილაკში NaCl-ის საგრანსპორტო ფუნქციას ელექტრულად ნეიტრალური, თიაზიდების მიმართ მგრძობიარე, Na<sup>+</sup>-ისა და Cl<sup>-</sup>-ის თანაგადამგანები ასრულებენ (NCC, სურათი 15-4).

ჰენლეს მარყუკის ასწერივი ნაწილისაგან განსხვავებით, დისტალურ კლასილ მილაკში K<sup>+</sup> აკისპული მემბრანის გარე



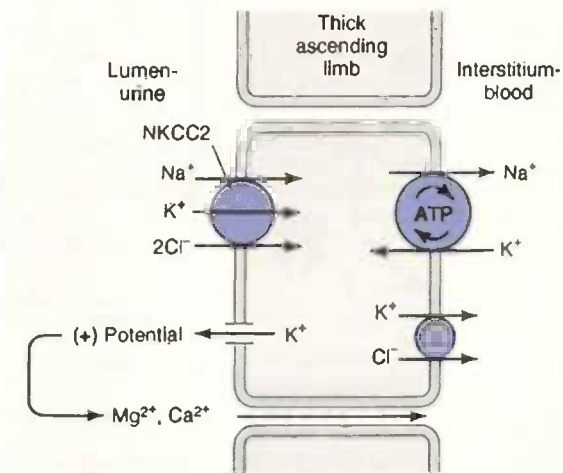
სურათი 15-2.

პროქსიმალური კლასილი მილაკის უჯრედში  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  მ-მოცელა აპიკალურ მემბრანაზე (NHE3-ის გავლით) და ბიკარბონატის რეაბსორბცია. ბაზოლატერალურ მემბრანაზე ლოკალიზებულია  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPაზა, რომელიც ხელს უწყობს უჯრედშიდა ნაგრიუმისა და კალიუმის დონეების სორმალური დიაგრამონის შენარჩუნებას. წონასწორობის სწრაფად აღდგენის გამო, ინტენსიტიული სიოხეხა და სისხლში სიეიოერებების კონცენტრაციები თითქმის თანაბარია. სანაიურის მემბრანის ხაოიანი ზეღამირის გარდა, კარბონ-პიდრამზ (CA) სხეა ლოკალიზაციის ადგილებზე არის აღმოსენილი.



სურათი 15-3.

იონების გრანსპორტი დისგალური კლასილი მილაკების უჯრედების სანაიურისკენა და ბაზოლატერალურ მემბრანებში. ისევე, როგორც ყველა მილაკოვანი უჯრედში,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPაზა წარმოლგენილია ბაზოლატერალურ მემბრანაზე. სანაიურისკენა მემბრანაში NCC ნაგრიუმისა და ქლორის ძირითად გაღამგანს წარმოაღვეს. (R, - პარათიროიდული ჰორმონის [PTH] რეცეპტორი.)



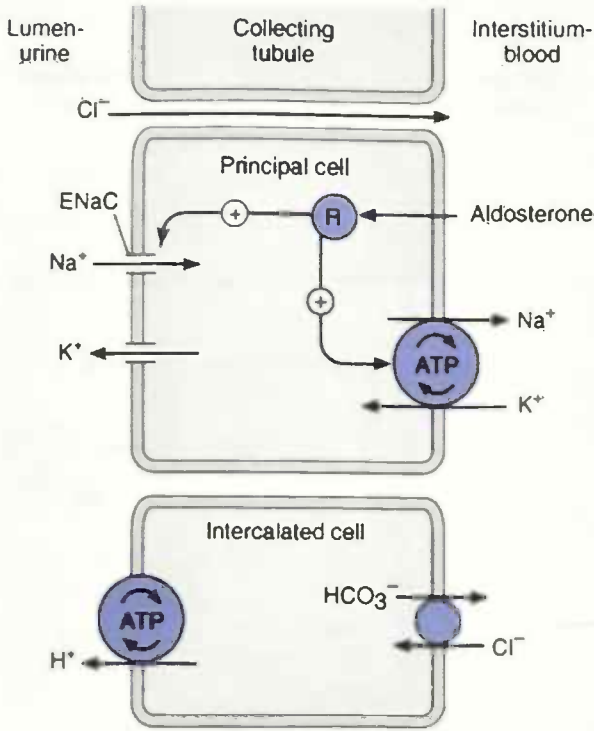
სურათი 15-4.

იონების გრანსპორტი მსხვილი ასწერივი ნაწილის უჯრედების სანაიურისკენა და ბაზოლატერალურ მემბრანებში.  $\text{K}^+$ -ის უკან დიფუზიით გამოწვეული სანაიურის დაღებითი ელექტრული პოტენციალი იწვევს ორეოლენგაიანი (და ეროიულენგაიანი) კაიიონების რეაბსორბციას პარაუჯრედული გზებით. სანაიურისკენა მემბრანაში NKCC2 ძირითად გაღამგანს წარმოაღვეს.

ლით უკან არ ბრუნდება, ამიგომ ამ სეგმენტში დაღებითი პოტენციალი არ იქსენება და  $\text{Ca}^{2+}$  და  $\text{Mg}^{2+}$  ელექტრული ძალების მეშვეობით მილაკის სანაიურისკენ არ გამოძეველებიან. პირიქით, დისგალურ კლასილი მილაკის ეპიოილური უჯრედებში  $\text{Ca}^{2+}$ -ის აქტიურ რეაბსორბციას აქვს ადგილი, რაც  $\text{Ca}^{2+}$ -ის აპიკალური არხებისა და ბაზოლატერალური  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  მიომეცელის მეშვეობით მიმდინარეობს (სურათი 15-4). ეს პროცესი პარათიროიდული ჰორმონით რეგულირდება.

**შემკრები მილაკი**

შემკრები მილაკი (CCT) თირკმელების ძირე რეაბსორბირებული  $\text{NaCl}$ -ის საერთო ოდენობის მხოლოდ 2-5%-ზე არის პასუხისმგებელი. მიუხედავად ამ მცირე წილისა, შემკრები მილაკი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს თირკმელების ფიზიოლოგიასა და შარდმდენების მოქმედებაში. ეს სეგმენტი  $\text{NaCl}$ -ის რეაბსორბციის ბოლო წერტილს წარმოადგენს. ამიგომ მას დიდი პასუხისმგებლობა აქვს ორგანიზმის სიოხის მოცულობის ზუსტ რეგულირებასა და შარდში  $\text{Na}^+$ -ის საბოლოო კონცენტრაციის განსაზღვრაში. უფრო მეტიც, მინერალოკორტიკოიდების ზეგავლენა სწორედ შემკრებ მილაკებზე ვრცელდება. და ბოლოს, შემკრები მილაკი  $\text{K}^+$ -ის თირკმლისძირე სეკრეციის ყველაზე მთავარი ადგილია, ამიგომ  $\text{K}^+$ -ის ბალანსის შარდმდენებით განპირობებული ყველა ცვლილება პრაქტიკულად ამ სეგმენტში ხორციელდება.



სურათი 15-5.

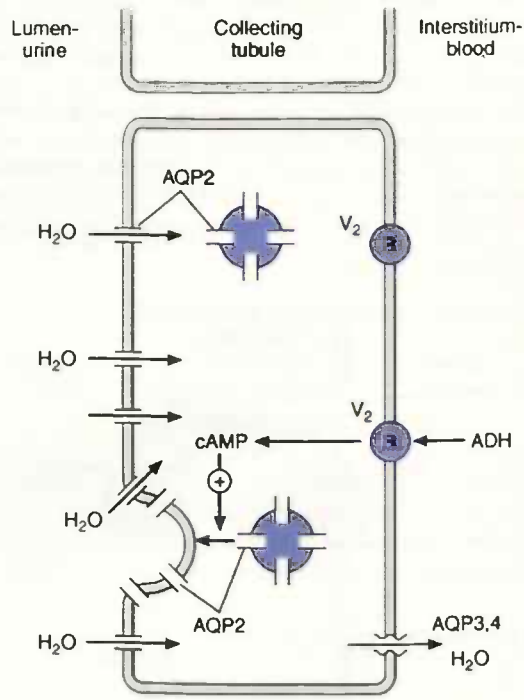
იონების გრანსპორტი შემკრები ძილაკის და შემკრები სადინრის უჯრედების სანათურისკენ და ბაზოლაგერალურ მემბრანებში. ეპითელური ნაგრიუმის არხით (ENaC) Na<sup>+</sup>-ის ღიფუბია სანათურის უარყოფით პოტენციალს განაპირობებს, რაც ხელს უწყობს Cl<sup>-</sup>-ის რეაბსორბციას და K<sup>+</sup>-ის გამოძევებას. (R-ალდოსგერონის რეცეპტორი; ADH-ანგიდიურეზული ჰორმონი.)

შემკრებ ძილაკში NaCl-ის რეაბსორბციის მექანიზმი მკვეთრად განსხვავდება სხვა ძილაკოვან სეგმენტებში მოქმედი მექანიზმებისგან. Na<sup>+</sup>-ის, K<sup>+</sup>-ისა და წყლის გრანსპორტი ძირითად უჯრედებში მიმდინარეობს (სურათი 15-5), ჩართული უჯრედები კი H<sup>+</sup>-ის სეკრეციას ემსახურებიან. ნეფრონის სხვა სეგმენტების უჯრედებისაგან განსხვავებით, ძირითადი უჯრედების აპიკალური მემბრანები არ შეიცავენ თანასაგრანსპორტო სისტემებს (რომლებიც Na<sup>+</sup>-თან ერთად სხვა იონების გრანსპორტსაც ემსახურება). ძირითადი უჯრედების შემბრანამე ლოკალიზებული Na<sup>+</sup>-ისა და K<sup>+</sup>-ის იონური არხების მეშვეობით მხოლოდ ამ იონების გრანსპორტი მიმდინარეობს. არხები გაუვალნი არიან ანიონებისათვის, ამიგომ Na<sup>+</sup>-ის, ან K<sup>+</sup>-ის გრანსპორტი იწვევს მემბრანაში მუხგის გადატანას. ძირითად უჯრედში Na<sup>+</sup>-ის შესვლა გაცილებით აჭარბებს K<sup>+</sup>-ის სეკრეციას, ამიგომ იქმნება სანათურის უარყოფითი ელექტრული პოტენციალი 10-50 mV. ძილაკოვანი სითხიდან ძირითად უჯრედში შესული Na<sup>+</sup>, ბაზოლაგერალური Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზს მეშვეობით უკანსისხლში გრანსპორტირდება (სურათი 15-5). სანათურის 10-50 mV-ის გოლი უარყოფითი პოტენციალი ხელს უწყობს პირაუჯრედული გებებით Cl<sup>-</sup>-ის სისხლში გადატანას, აგრეთვე K<sup>+</sup>-ის ონის უჯრედიდან გამოსვლას აპიკალური მემბრანის K<sup>+</sup>-ის არხების მეშვეობით. ამრიგად, შემკრებ ძილაკებში Na<sup>+</sup>-ის შესვლასა და K<sup>+</sup>-ის სეკრეციას შორის მნიშვნელოვანი ურთიერთკავშირი არსებობს. შარდმღენები, რომლებიც მოქმედებენ შემკრები ძილაკების ზემოთ, შრდიან ამ ადვილზე Na<sup>+</sup>-ის მიწოდებას და აძლიერებენ K<sup>+</sup>-ის სეკრეციას. თუ ადვილი აქვს Na<sup>+</sup>-თან ერთად ისეთი ანიონიც მიწოდებასაც, რომელიც Cl<sup>-</sup>-ის მსგავსად

ადვილად ვერ რეაბსორბირდება (მაგ., HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), მაშინ სანათურის უარყოფითი მუხგი გაიზრდება და K<sup>+</sup>-ის სეკრეციაც გაძლიერდება. ამ მექანიზმისა და სითხის მოცულობის შემცირებით განპირობებული ალდოსგერონის სეკრეციის გაძლიერების ერთობლიობა უმრავლესი შარდმღენით გამოწვეული K<sup>+</sup>-ის კარგვის ძირითად საფუძველს წარმოადგენს.

ეპითელური Na<sup>+</sup>-ის არხებით (ENaC) Na<sup>+</sup>-ის რეაბსორბცია და ამ პროცესთან შეწყვეილებული K<sup>+</sup>-ის სეკრეცია ალდოსგერონით რეგულირდება. ეს სგეროიული ჰორმონი, ვარდა გენის გრანსკრიფციაზე ზემოქმედებს. იწვევს აგრეთვე აპიკალური მემბრანული არხებისა და ბაზოლაგერალური Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-აზს აქტივობის მომაგებას, რის შედეგადაც იზრდება გრანსკრიფტული ელექტრული პოტენციალი, რაც თავის მხრივ Na<sup>+</sup>-ის რეაბსორბციისა და K<sup>+</sup>-ის სეკრეციის მნიშვნელოვან მაგებას განაპირობებს.

შემკრები ძილაკი ის ადვილია, 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 ძილაკი (და სადინარი) წყლისათვის გაუვალნი ხდება, რაც ხელს უწყობს განზავებული შარდის წარმოქმნას. ანგიდიურეზული ჰორმონი მკვეთრად შრდის წყლის განვალაობას, რაც იწვევს უკრო კონცენტრირებული საბოლოო



სურათი 15-6.

წყლის გრანსპორტი შემკრები სადინრის უჯრედების სანათურისკენა და ბაზოლაგერალური მემბრანების გავლით. ზემოთ, ანგიდიურეზული ჰორმონის (ADH) არარსებობის პირობებში წყლისათვის გამავლობა დაბალია. ქვემოთ, ADH-ის არსებობისას, ადვილის აქვს აპიკალური მემბრანების წყლის ფორუბის (აქვაფორინები) ჩართვას, რაც მნიშვნელოვნად შრდის წყლის გამავლობას. (V<sub>2</sub> - ვაზოპრესინის მიმართ მგრძინობიარე V<sub>2</sub> რეცეპტორი; AQP2 - აპიკალური წყლის არხები (აქვაფორინი); AQP 3, 4 - ბაზოლაგერალური აქვაფორინული წყლის არხები).

შარღის წარმოქმნას. ანტიდურეზული ჰორმონი ასევე უზღუდებს აგრეთვე შარღლივანას საგრანსპორტო მოლეკულის (UT1) გვიწონიანი შემკრები მილაკების უჯრულების აბიკალურ შემზრანებში. შარღლივანას კონცენტრაცია, რომელიც იქმნება გვიწონიანი შრეში, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამ სეგმენტში მაღალი ოსმოლარობის შენარჩუნებასა და შარღის კონცენტრირებაში. ანტიდურეზული ჰორმონის სეკრეციის რეგულაცია შრავის მოცულობასა და ოსმოლარობაზე დამოკიდებული.

## შარღმენი საშუალებების ბაზისური ფარმაცოლოგია

### პარპონაჰილოზას ინჰიბიტორები

ფერმენტ კარბონჰიდრებას ნეფრონის შრავალ ადგილას ეხვლებით, მაგრამ ამ ფერმენტის უპირატესი ლოკალიზაცია პროქსიმალური კლასილი მილაკის ხაზიურის კენა შემზრანია (სურათი 15-2), სადაც იგი  $H_2CO_3$ -ის დეჰიდრატაციის კატალიზატორის ფუნქციას ასრულებს, რაც გემით უკვე იყო აღწერილი. კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები იწვევენ  $NaHCO_3$ -ის რეაბსორბციის დათრევენებას და დურემის ვაღდურებას.

კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები თანამედროვე შარღმენების წინამორბედებს წარმოადგენდნენ. ისინი სულფანილამიდების ნაწარმებს ეკუთვნის და მათი აღმოჩენა მას შემდეგ მოხდა, რაც შემწეულ იქნა, რომ ბაქტერიოსტატური სულფონამიდები იწვევენ გუკე დურემსა და ჰიპერქლორემიულ მეტაბოლურ აციდოზს. შედარებით ახალი საშუალებების აღმოჩენასთან ერთად კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორების შარღმენალ გამოყენება იშვიათად ხდება, თუმცა მათ გამოყენების სპეციფიკური ჩვენებები გააჩნიათ, რაც ქვემოთ იქნება განხილული. კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორების პროტოგოპალ დეგამოლაჰიდი არის მისწეული.

### ფარმაცოკინეტიკა

ორალურად მიღებისას კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები ადვილად შეიწევიან. ერთჯერადი ღოზის მიღებდან 30 წუთში ადგილი აქვს  $HCO_3^-$ -ის დურეზით განპრობებულ შარღის pH-ის გაზრდას, რაც მაქსიმუმ აღწევს 2 ხაითი და 12 ხაითის განმავლობაში გრძელდება. პრეპარატის ექსკრეცია პროქსიმალური მილაკის  $S_2$  სეგმენტის სეკრეციის გზით ხორციელდება, ამიტომ თირკმელების უკმარისობის დროს ღოზა უნდა შემცირდეს.

### ფარმაცოლინამიკა

კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები იწვევენ პროქსიმალურ კლასილ მილაკში  $HCO_3^-$ -ის რეაბსორბციის მნიშვნელოვან დათრევენებას. მისი მაქსიმალურად უსაფრთხო ღოზა პროქსიმალური კლასილი მილაკის ზედაპირის  $HCO_3^-$ -ის შეწევის შესაძლებლობის 85%-ით დათრევენებას განაპრობებს. ნეფრონის ხევა ადგილებში, კარბონჰიდრებასივან დასოკიდებული მექანიზმების შემეცობით,  $HCO_3^-$ -ის გარკვეული ნაწილი მათე რეაბსორბირდება, ამიტომ აცეგამოლაჰილის მაქსიმალური ღოზა  $HCO_3^-$ -ის რეაბსორბციას დაახლოებით 45%-ით ამცირებს. მიუხედავად ამისა, კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები იწვევენ  $HCO_3^-$ -ის მნიშვნელოვანი რაოდენობით კარგვას და ჰიპერქლორემულ მეტაბოლურ აციდოზს (ცხრილი 15-2). რამოდენიმე დღის განმავლობაში გამოყენებისას აცეგამოლაჰილის შარღმენი ევექ

ცხრილი 15-2. შარღის ელექტროლიტური თვისებებისა და ორგანიზმის  $\text{pH}$ -ის ცვლილებები სხვადასხვა შარღმენის გამოყენებისას

შარღმენების ფარმაცოლ. ჯგ.	შარღის ელექტროლიტები			pH
	NaCl	NaHCO <sub>3</sub>	K	
კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები	+	+++	+	-
მარეკუოვანი შარღმენები	+++	0	+	+
თიაზიდები	++	+	+	+
მარეკუოვანი + თიაზიდური შარღმენები	+++	+	++	+
K <sup>+</sup> შემნახველი აგენტები	+	(+)	-	-

- გამრღა: - დეკეითობა; 0 - არ იცვლება.

გი მნიშვნელოვნად მცირდება, რაც დეკემინებულია ვლომერულურ ფილტვრატში  $HCO_3^-$ -ის შემცირებასთან და იმ ფაქტთან, რომ  $HCO_3^-$ -ის კარგვა იწვევს NaCl-ის გაძლიერებულ რეაბსორბციას ნეფრონის დანარჩენ სეგმენტებში ამჟამად, აცეგამოლაჰილის ძირითადი კლინიკური გამოყენებაა  $HCO_3^-$ -ის და სითხის კარბონჰიდრება-დამოკიდებული გრანსპორტი (სხვადასხვა უბნებისკენ, გარდა თირკმელებისა). სისხლიდან თვალის ნაშში  $HCO_3^-$ -ის სეკრეცია წამწამოვანი სხეულის მიერ ხორციელდება. ამის მგავასა, სისხლძარღვოვანი ვარსის წნულის მიერ თაე-ზურე გვიწის სითხის წარმოქმნა  $HCO_3^-$ -ის სეკრეციასთან არის დეკემინებული, მართალია, ეს პროცესები უზრუნველყოფენ  $HCO_3^-$ -ის ვადაგანას სისხლიდან სხვა უბნებისაკენ (რაც პროქსიმალურ მილაკებში მომდინარე პროცესის ხაპირისპირო მამართელებია). მაგრამ კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები მათ დათრევენებას განაპრობებს.

### გამოყენების კლინიკური ჩვენება და ღოზირება

#### გლაჰკომა

(იხ. ცხრილი 15-3) კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორები ამცირებენ თვალის ნაშის წარმოქმნას და იწვევენ თვალში ვწევის დეკეითობას. ამ ევექტს დიდი მნიშვნელობა აქვს გლაჰკომის მართვისათვის, ამიტომ ეს დაეელება კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორების გამოყენების ეველაზე ხშირ ჩვენებად ევექტება. დორბოლაჰიდი და ბრინზოლაჰიდი ადვალობრივი გამოყენებისას აქტურად აინჰაბირებენ კარბონჰიდრებას და ამცირებენ თვალში ვწევის, თუმცა პლაჰმაში მათი დონე ითიქმის არ ისაბლდება. ამრიგად, კარბონჰიდრებას

ცხრილი 15-3. ორალურად აქტიური კარბონჰიდრებას ინჰიბიტორების გამოყენება გლაჰკომის საპურნალოდ.

პრეპარატი	ჩვეული ორალური ღოზა
აიცეგამოლაჰიდი	250 მგ 1-4-ჯერ დღეში
დიქლორფენამიდი	50 მგ 1-3-ჯერ დღეში
მეთაბოლაჰიდი	50-100 მგ 2-3-ჯერ დღეში

ინჰიბიტორების ადვილობრივი 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 (ცისტინურის დროს) და სხვა სუსტი მჟავების თირკმლისმიერი ექსკრეცია. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ის მუდმივად მიღების გარეშე აცეგამოლაშიდის ეს ეფექტი მხოლოდ 2-3 დღე გრძელდება. უფრო ხანგრძლივი მკურნალობისას საჭირო ხდება HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ის დანიშვნა.

### მეტაბოლური ალკალოზი

ჩვეულებრივ, მეტაბოლური ალკალოზის მკურნალობა მთავარია ორგანიზმის საერთო K<sup>+</sup>-ის ან სისხლძარღვთაში და მოცულობის შეცვლის ან მინერალკორტიკოიდების მომატებული დონის კორექციებისაკენ. იუქმა, გასათიჟალისწინებელია, რომ გულის მძიმე უკმარისობის ფონზე შარდმდენების ჭარბი გამოყენებით განპირობებული ალკალოზის დროს სისხლძარღვების შიდა მოცულობის შეცვლა შესაძლებელია უკუხაჩევენბი იყოს. ასეთ შემთხვევებში, ალკალოზის კორექტირებისთვის ხელსაყრელია აცეგამოლაშიდის გამოყენება, რომლის უმნიშვნელო შარდმდენი ეფექტი მოცულობით გადატვირთვასაც ამცირებს. პრეპარატი ეფექტურია აგრეთვე რესპირატორული აციდოზის პირობებში განვითარებული მეტაბოლური ალკალოზის სწრაფად გამოსასწორებლად.

### მთის მწვანე ლაავალება

3000 მ სიმაღლეზე სწრაფად ასვლის დროს მთამსვლელს შესაძლებელია განუვითარდეს სისუსტე, თავბრუსხვევა, უძილობა, თავის ტკივილი და გულისრევა. სიმპტომები ჩვეულებრივ მსუბუქია და შესაძლოა გაგრძელდეს რამდენიმე დღე. უფრო მძიმე შემთხვევაში ვითარდება სიცოცხლისაივის საშიში, სწრაფად პროგრესირებადი ფილგეებისა და გეინის შეშუპება. აცეგამოლაშიდი, ამცირებს რა თავ-ზურგ გეინის სითხის წარმოქმნას, აგრეთვე თავ-ზურგ გეინის სითხისა და თავის გეინის pH-ს. ზრდის ენგილაიციას და ამცირებს მთის დათვლების სიმპტომებს.

### სხვა გამოყენება

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორები გამოიყენებიან აგრეთვე ეპილეფსიის სამკურნალოდ, როგორც დამხმარე საშუალებები; რეკომენდებულია მათი გამოყენება ჰიპოკალიემიით განპირობებული პერიოდული დამბლის ზოგერთი ფორმის სამკურნალოდ; კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორები ინიშნება ძლიერი ჰიპერფოსფატემიის შემთხვევაში. შარდთან ერთად ფოსფატების ექსკრეციის გასაძლიერებლად.

### გოქსიკურობა

### ჰიპერქლორემული მეტაბოლური ანილოზი

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების გამოყენებისას ადვილი აქვს ორგანიზმში HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ის მარაგის ქრონიკულ დაქვეითებას, რის გამოც მოხალდნელია აციდოზის განვითარება (იხ. ცხრილი 15-2). ჰიპერქლორემიის მარაგის შემცირების გამო პრეპარატის შარდმდენი ეფექტი 2-3 დღით შემოიფარგლება.

შარდმდენი ეფექტისგან განსხეეებით, აციდოზი პრეპარატის გამოყენების შეწყვეტამდე გრძელდება.

### თირკმლის კენჭები

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების გამოყენებისას ადვილი აქვს ბიკარბონატური ეფექტის საპასუხო ფოსფატურისა და ჰიპერკალიემიის. ქრონიკული გამოყენებისას გამხსნელი ეფექტების თირკმლისმიერი ექსკრეციაც (მაგ., ციტრატის) ქვეითდება. გუჯე pH-ის პირობებში კალიუმის მარილები შედარებით უხსნაღია, რაც ზრდის ამ მარილებისაგან თირკმლებში კენჭების წარმოქმნის რისკს.

### კალიუმის თირკმლისმიერი გამოშვება

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების გამოყენების დროს შესაძლებელია ადვილი ჰქონდეს ორგანიზმის გამოყვება კალიუმისგან, რადგან შემტრებ მილაკებში არსებული Na<sup>+</sup> ნაწილობრივ რეაბსორბირდება, რაც ზრდის ამ სეგმენტის სანათურის უარყოფით ეფექტურ პოტენციალს და აძლიერებს K<sup>+</sup>-ის სეკრეციას. ამ ეფექტის თავდდან ასაცილებლად რეკომენდებულია კალიუმის ქლორიდის მიღება.

### სხვა ტოქსიკორობები

აცეგამოლაშიდის დიდი დოზით გამოყენებისას ხშირია ძილიანობა და პარესთეზიები. თირკმლების უკმარისობის დროს შესაძლოა მოხდეს კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორების დაგროვება, რაც გოქსიკურად მოქმედებს ნერვულ სისტემაზე. ჰიპერმგრძობელობით განპირობებული რეაქციებიც (ცხელეება, გამონაყარი, ძელის გეინის დათრგუნვა და ინტერსტიციული ნეფრიტი) შესაძლოა გამოვლინდეს.

### უკუჩვენებები

კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორებით განპირობებული შარდის ალკალიზაცია ამცირებს NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-ის ექსკრეციას, ამიტომ ღვიძლის ციროზის დროს იზრდება ჰიპერამოტემიისა და ღვიძლისმიერი ენეეფალოპათიის განვითარების რისკი.

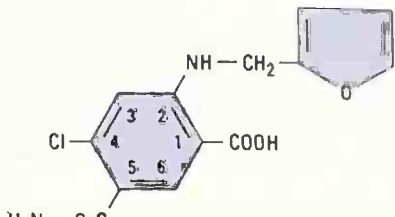
### მარყუქოვანი შარდმდენები

მარყუქოვანი შარდმდენები სელექციურად თრგუნავენ NaCl-ის რეაბსორბციას ჰენდეს მარყუქის ასწერივ ნაწილში ნეფრონის ამ სეგმენტს NaCl-ის აბსორბციის დიდი შესაძლებლობა აქვს, გარდა ამისა, კარბონჰიდრაზის ინჰიბიტორებისაგან განსხეეებით, აციდოზის დროს მარყუქოვანი შარდმდენების დიურეტიკული ეფექტი არ მცირდება, ამიტომ ამქამად არსებულ შარდმდენებს შორის მარყუქოვანი შარდმდენები ყველაზე ეფექტურ საშუალებებად ითვლებიან.

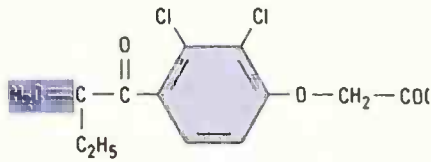
### ქიმიური თვისებები

ფუროსემიდი და ეთაკრინის მჟავა მარყუქოვანი შარდმდენების პროტოტიპული პრეპარატებია. მათი სტრუქტურა მოცემულია სურათზე 15-7. ფუროსემიდი, ბუქმეგანიდი და გლოსემიდი სულფონამიდურ მარყუქოვანი შარდმდენებს წარმოადგენენ. არასულფონამიდური ბუნების პრეპარატი ეთაკრინის მჟავა ფენოქსიმარმჟავას ნაწარმია. იგი შეიცავს მოსაზღვრე კეტონურ და მეთილენის ჯგუფებს (სურათი 15-7). მეთილენის ჯგუფი (მუქი ფერით აღნიშნული) უერთდება ცისტინის თავისუ-





Furosemid



Ethacrynic acid

**სურათი 15-7.**

ორი მარყუკიანი შარღმდენი. ვითარების შედეგად სტრუქტურაში მუქი ფერის მეთილენის ჯგუფი რეაქტიურია და თავისუფალ სულფიდრის ჯგუფთან შეერთების უნარი გააჩნია.

ფალ სულფიდრის ჯგუფს, რის შემდეგაც წამალი აქტიურ ფორმად გარდაიქმნება.

ჰენლეს მარყუკის ასწერივ ნაწილში მარილის გრანსპორტს ორგანული ვერცხლისწყლის ნაწარმი შარღმდენებიც აინჰიბირებენ, თუმცა, მაღალი ტოქსიკურობის გამო, ისინი აღარ გამოიყენებიან.

**ფარმაკოკინეტიკა**

მარყუკიანი შარღმდენებს სწრაფი აბსორბცია ახასიათებთ. მათი თირკმლისმიერი ელიმინაცია გლსომერულური ფილტრაციითა და მილაკოგინი სეკრეციით ხორციელდება. ორალურად მიღების შემთხვევაში გორსემიდის აბსორბცია უფრო სწრაფია (1 საათი), ვიდრე ფუროსემიდისა (2-3 საათი). გარდა ამისა ორალურად მიღებული გორსემიდის შეწოვა იმდენად სრულია, რომ თითქმის ინტრავენური ინექციის ტოლფასია. ჩვეულებრივ, ფუროსემიდის ეფექტის ხანგრძლივობა 2-3 სთ-ია, გორსემიდისა კი 4-6 სთ. პრეპარატების ნახევარდაშლის პერიოდის ხანგრძლივობა თირკმლების ფუნქციაზე დამოკიდებულია. მარყუკიანი შარღმდენების მოქმედების ადგილი მილაკების სანაირის კენაზე ზედაპირია, ამიტომ მათი შარღმდენი აქტივობა კორულაციურ კაემინში პროქსიმალურ მილაკების მიერ მათი სეკრეციისთან. მარყუკიანი შარღმდენების სეკრეცია ქვეითდება ისეთ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც კონკურენტულად უწევენ სუსტი შედეგების სეკრეციას პროქსიმალურ მილაკებში, მაგ., პრობენეციდი და NSAID-ები. ვითარების შედეგად და ფუროსემიდის მეტაბოლიტები აღმოჩენილია, თუმცა მათი დიურეზული აქტივობა დაღვნილი არ არის. გორსემიდს სულ ცოტა ერთი აქტიური მეტაბოლიტი მისცა გააჩნია, რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი გაცილებით უფრო ხანგრძლივია საწყისი ნივთიერების იგივე პარამეტრთან შედარებით.

**ფარმაკოდინამიკა**

მარყუკიანი შარღმდენები აინჰიბირებენ NKCC2-ს – ჰენლეს მარყუკის მსხვილი ასწერივი ნაწილის სანაირის  $Na^+$

$K^+/2Cl^-$  საგრანსპორტო სისტემას, რის გამოც ამცირებენ  $NaCl$ -ის რეაბსორბციას და სანაირის,  $K^+$ -ის რეიტირ კულირების შედეგად შექმნილ, დაღვნილ პოტენციალს (იხ. სურათი 15-3). ჩვეულებრივ, ამ დაღვნილ პოტენციალზე დამოკიდებული ორგანული კათიონების რეაბსორბცია მარყუკი (იხ. სურათი 15-3), ამიტომ მარყუკიანი შარღმდენების ზეგავლენით პოტენციალის შემცირება იწვევს  $Mg^{2+}$ -ისა და  $Ca^{2+}$ -ის ექსკრეციის გაზრდას. ზოგიერთი პაციენტში პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენება მნიშვნელოვან ჰიპომაგნიემიას განაპირობებს. ჩვეულებრივ მარყუკიანი შარღმდენები 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 გველინება. თუმცა, ჰიპერკალემიის გამოწვევი დაავადებების დროს, მარყუკიანი შარღმდენებისა და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრავენური ინფუზიის ერთდროული გამოყენებისას, შესაძლოა  $Ca^{2+}$ -ის ექსკრეცია საგრძობლად გაიზარდოს, რასაც დაღვი მნიშვნელობა აქვს ჰიპერკალემიის მკურნალობისათვის.

მარყუკიანი შარღმდენები ხელს უწყობენ თირკმლების პროსტაგლანდინების სინთეზს, პროსტაგლანდინები კი გარკვეულ როლს ასრულებენ ამ შარღმდენების თირკმლებზე შემოქმედებაში. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAID's), მაგნიტომეტაციის ამცირებს რა თირკმლებში პროსტაგლანდინების სინთეზს, ამცირებს მარყუკიანი შარღმდენების ეფექტურობას. ჯანმრთელ ადამიანებში ეს ზეგავლენა უმნიშვნელოა, თუმცა ნეფროზული სინდრომის ან დეიდის ციროზის დროს კი ძალზე გამოხატულია.

დიურეზული აქტივობის გარდა, მარყუკიანი შარღმდენებს ახასიათებთ აგრეთვე სისხლის ნაკაღზე ჰირდაირი ზემოქმედება რამდენიმე სისხლძარღვოვან კალაოტში. ამ მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ფუროსემიდი იწვევს თირკმლისმიერი სისხლის ნაკადის გაზრდას. გულის შეტევებითი უკმარისობის დროს ფუროსემიდი და ეტაკრინის შედეგად მანამდე იწვევენ ფილტვების შეკუმშვისა და მარცხენა პარკუტის ავების წნევის შემცირებას, სანამ მათი დიურეზული ეფექტის გამო მნიშვნელოვნად გაიზარდება შარდის გამოყოფა (ანალიტიკური ეფექტი აღინიშნება თირკმლის არმქონე პაციენტებში).

**კლინიკური ჩვენებები და ღოზირება**

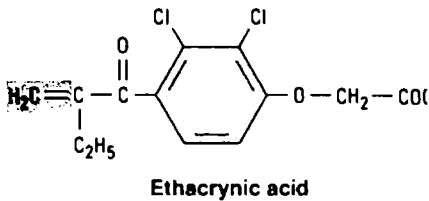
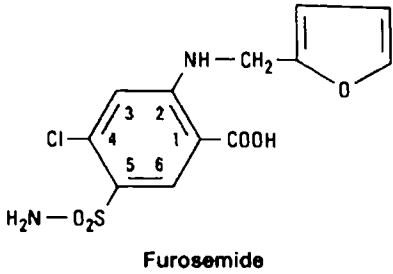
მარყუკიანი შარღმდენების ყველაზე მნიშვნელოვანი გამოყენების ჩვენებაა ფილტვების მწვავე შეშუპება, შეშუპებებით მიმდინარე სხვა დაავადებები და მწვავე ჰიპერკალემია (იხ. ცხრილი 15-4). ამ მდგომარეობების დროს მარყუკიანი შარღმდენების გამოყენება განსილულია კლინიკური ფარმაკოლოგის ნაწილში. მარყუკიანი შარღმდენების გამოყენების სხვა ჩვენებებს ეკუთვნის ჰიპერკალემია, თირკმლების მწვავე უკმარისობა და ანიონების ღოზის გალაჰარება.

ცხრილი 15-4. მარყუკიანი შარღმდენების ჩვეული ღოზები.

პრეპარატი	ორალური ნაღვლეზის ღოზა <sup>1</sup>
ბუმეტანიდი	0.5 – 2 მგ
ვითარისის შედეგად	50 – 200 მგ
ფუროსემიდი	20 – 80 მგ
გორსემიდი	5 – 20 მგ

<sup>1</sup>ერთჯერადლ მსიღები ან ვაყოფილი ორ მსიღებზე.





**სურათი 15-7.**

ორი მარყუევანი შარდმდენი. ეთაკრინის შეყვას სტრუქტურაში მუქი ფერით მეთილენის ჯგუფი რეაქტიურია და თავისუფალ სულფიდრილურ ჯგუფებთან შეერთების უნარი გააჩნია.

ფალ სულფიდრილურ ჯგუფს, რის შემდეგაც წამალი აქტიურ ფორმად გარდაიქმნება.

ჰენლეს მარყუევის ასწვრივ ნაწილში მარილის გრანსპორტს ორგანული ვერცხლისწყლის ნაწარმი შარდმდენებიც აინჰიბირებენ, თუმცა, მაღალი გოქსიკურობის გამო, იხინი აღარ გამოიყენებია.

**ფარმაკოინეტიკა**

მარყუევანი შარდმდენებს სწრაფი აბსორბცია ახასიათებთ. მათი თირკმლისმიერი ელიმინაცია გლმერულური ფილტრაციითა და მილაკოვანი სეკრეციით ხორციელდება. ორალურად მიღების შემთხვევაში გორსემიდის აბსორბცია უფრო სწრაფია (1 საათი), ვიდრე ფუროსემიდისა (2-3 საათი). ვარდა 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 თირკმელების ფუნქციაზე დამოკიდებულია. მარყუევანი შარდმდენების მოქმედების ალგული მილაკების ხანაიურისკენა ზედაპირია, ამიტომ მათი შარდმდენი აქტივობა კორულაციურ კავშირშია პროქსიმალური მილაკების მიერ მათ სეკრეციასთან. მარყუევანი შარდმდენების სეკრეცია ქვეითდება ისეთ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც კონკურენციას უწევენ სუსტი შეყვების სეკრეციას პროქსიმალურ მილაკებში, მაგ., პრობენეციდი და NSAID-ები. ეთაკრინის შეყვანა და ფუროსემიდის მეტაბოლიტები აღმოჩენილია, თუმცა მათი დიურეზული აქტივობა დაღვნილი არ არის. გორსემიდს სულ ცოტა ერთი აქტიური მეტაბოლიტი მისივე გააჩნია, რომლის ნახევარდაშლის პერიოდი ვაცილებით უფრო ხანგრძლივია საწყისი ნივთიერების იგივე პარამეტრიონ შემდარებით.

**ფარმაკოდინამიკა**

მარყუევანი შარდმდენები აინჰიბირებენ NKCC2-ს – ჰენლეს მარყუევის მსხვილი ასწვრივი ნაწილის ხანაიურის Na<sup>+</sup>

K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> საგრანსპორტო სისტემას, რის გამოც ამცირებენ NaCl-ის რეაბსორბციას და ხანაიურის, K<sup>+</sup>-ის რეეირკულირების შედეგად მექნილ, დაღებით პოტენცილას (იხ. სურათი 15-3). ჩვეულებრივ, ამ დაღებით პოტენციალზე დამოკიდებული ორგანულენტიანი კათიონების რეაბსორბცია მარყუეში (იხ. სურათი 15-3). ამიტომ მარყუევანი შარდმდენების შეყვალენით პოტენციალის შემცირება იწვევს Mg<sup>2+</sup>-ისა და Ca<sup>2+</sup>-ის ექსკრეციას გაზრდას. ზოგიერთი პაციენტში პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენება მნიშვნელოვან ჰიპოკალციემიას განაპირობებს. ჩვეულებრივმარყუევანი შარდმდენები არ იწვევენ ჰიპოკალციემიას, რის მიზეზადაც ერთი მხრივ Ca<sup>2+</sup>-ის ვიგამის D-ით განპირობებული ნაწლავერი რეაბსორბციის გაზრდა, მეორე მხრივ კი დისტალურ მილაკებში Ca<sup>2+</sup>-ს აქტიური რეაბსორბცია გვევლინება. თუმცა, *ჰიპერკალციემიის* გამოწვევი დაავადებების დროს, მარყუევანი შარდმდენებისა და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინტრავენური ინფუზიის ერთდროულ გამოყენებისას, შესაძლოა Ca<sup>2+</sup>-ის ექსკრეცია საგრძობლად გაიზარდოს, რასაც დადი მნიშვნელობა აქვს ჰიპერკალციემიის კურნალობისათვის.

მარყუევანი შარდმდენები ხელს უწყობენ თირკმელების პროსტაგლანდინების სინთეზს, პროსტაგლანდინები კი გარკვეულ როლს ასრულებენ ამ შარდმდენების თირკმელებზე ზემოქმედებაში. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები (NSAID's), მაგ. ინდომეტაცინი ამცირებს რა თირკმელებში პროსტაგლანდინების სინთეზს, ამცირებს მარყუევანი შარდმდენების ეფექტურობას. ჯანმრთელ ადამიანებში ეს გეგავენა უმნიშვნელოა, თუმცა ნეფროზული ხინდრომის ან დეიდის ციროზის დროს კი ძალზე გამოხატულია.

დიურეზული აქტივობის ვარდა, მარყუევანი შარდმდენებს ახასიათებთ აგრეთვე სისხლის ნაკაღე პირდაპირი ზემოქმედება რამდენიმე სისხლძარღვოვან კალაპოტში. ამ მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ფუროსემიდი იწვევს თირკმლისმიერი სისხლის ნაკადის გაზრდას. გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს ფუროსემიდი და ეტაკრინის შეყვანა მანამდე იწვევენ ფილტვების შეგუბებისა და მარცხენა პარკუჭის ავების წნევის შემცირებას, სანამ მათი დიურეზული ეფექტის გამო მნიშვნელოვნად გაიზარდებო შარდის გამოყოფა (ანალოგიური ეფექტი აღინიშნება თირკმელის არმქონე პაციენტებში).

**კლინიკური ჩვენებები და დოზირება**

მარყუევანი შარდმდენების ყველაზე მნიშვნელოვანი გამოყენების ჩვენებაა ფილტვების მწვავე შემუშება. შემუშებებით მიმდინარე სხვა დაავადებები და მწვავე ჰიპერკალციემია (იხ. ცხრილი 15-4). ამ მდგომარეობების დროს მარყუევანი შარდმდენების გამოყენება განსილულია კლინიკური ფარმაკოლოგიის ნაწილში. მარყუევანი შარდმდენების გამოყენების სხვა ჩვენებებს ეკუთვნის ჰიპერკალიემია, თირკმელების მწვავე უკმარისობა და ანთების დოზის გადაჭარბება.

*ცხრილი 15-4. მარყუევანი შარდმდენების ჩვეული დოზები.*

პრეპარატი	ორალური სადღეღამისო დოზა <sup>1</sup>
ბუმეტანიდი	0.5 – 2 მგ
ეთაკრინის შეყვა	50 – 200 მგ
ფუროსემიდი	20 – 80 მგ
გორსემიდი	5 – 20 მგ

<sup>1</sup>ერთჯერადლ მსხიღები ან ვაციოფილი ორ ძიღებზე.

### ჰიპერკალიემია

მსუბუქი ჰიპერკალიემიის დროს, ან მძიმე ჰიპერკალიემიის მწვავე, გადაუღებელი მართვის შემთხვევაში მარყუჟოვანი შარდმდენები მნიშვნელოვნად აძლიერებენ  $K^+$ -ის გამოყოფას შარდთან ერთად. ეს ეფექტი კიდევ უფრო ძლიერდება მარყუჟოვან შარდმდენებთან ერთად ორგანიზმში  $NaCl$ -ისა და წყლის შეყვანით.

### თირკმელების მწვავე უკმარისობა

თირკმელების მწვავე უკმარისობის დროს მარყუჟოვანი შარდმდენები ზრდიან შარდის ნაკადის სინქარეს და აძლიერებენ  $K^+$ -ის ექსკრეციას. თუმცა, ისინი ვერ ამოკლებენ თირკმელების უკმარისობის ხანგრძლივობას. პიკეტის სიჭარბით განპირობებული თირკმელების მწვავე უკმარისობის დროს (ან თირკმელების მწვავე უკმარისობა ჯერ არ არის გამოვლენილი. მაგრამ არსებობს მისი განვითარების საშიშროება) მარყუჟოვანი შარდმდენები ხელს უწყობენ მილაკების სანაირიდან ნალექის გამოთქმას, რითაც ამცირებენ მილაკების ობსტრუქციის რისკს. მეორე მხრივ, თეორიულად, მიკროსისა და ნეფროპათიის დროს მარყუჟოვანმა საშუალებებმა შეიძლება გააუარესონ ნალექის წარმოქმნის პროცესი.

### ანიონების ღრვის ბალანსი

ბრომიდები, ფორიდები და იოდიდები ჰენლეს მარყუჟის მსხვილ ასწვრივ ნაწილში რეაბსორბირდებიან, ამიტომ მარყუჟოვანი შარდმდენები ამ ანიონებით ინტოქსიკაციის შემთხვევაში გამოიყენებიან. შარდთან ერთად დაკარგული  $Na^+$ -ის შესაბამისად,  $Cl^-$ -ის მიწოდების გასაზრდელად და უკრძალავარეა სითხის გამოფიტვისაგან დაცვის მიზნით. აუცილებელია ფიზიოლოგიური ხსნარის დანიშნა.

### გოქსიკურობა

### ჰიპოკალიემიური მებაბოლური ალკალოზი

მარყუჟოვანი შარდმდენები იწვევენ მარდის რეაბსორბციის დაბრუნებას ჰენლეს მარყუჟის ასწვრივ ნაწილში, ამიტომ ზრდიან მარდისა და წყლის მიწოდებას შემკრები მილაკებისაკენ 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 გამოვლენებაა და მისი თავიდან აცილება  $K^+$ -ის ჩანაცვლებითა და ჰიპოკალიემიის კორექტირებით არის შესაძლებელი.

### ოტოტოქსიკურობა

ზოგჯერ მარყუჟოვანი შარდმდენები ხშენის დოზა-დამოკიდებულ დაქვეითებას იწვევენ, რაც ზვეულებრივ შექცევადია. ეს გოქსიკური ეფექტი უფრო ხშირად თირკმელების დაქვეითებული ფუნქციის ან მარყუჟოვან შარდმდენებთან ერთად სხვა ოტოტოქსიკური მედიკამენტების (მაგ., ამინოგლიკოზიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკები) გამოყენების შემთხვევაში გვხვდება.

### ჰიპერურიკემია

მარყუჟოვანი შარდმდენები იწვევენ ჰიპერურიკემიას და ხელს უწყობენ ნიკრისას ქარის (პოლაგრის) შეკვების განვითარებას. ეს გამოწვეულია პროქსიმალურ მილაკებში ჰიპოკალიემიით განპირობებული შარდმდენების რეაბსორბციის გაძლიერებით. შარდმდენის მცირე დოზებით გამოყენება ჰიპოკალიემიის განვითარების თავიდან აცილებისა და ჰიპერურიკემიის პრევენციის საშუალებას იძლევა.

### ჰიპომაგნიემია

მარყუჟოვანი შარდმდენების ქრონიკული გამოყენებისას მოსალოდნელია ორგანიზმის გამოფიტვა მაგნიუმისაგან, განსაკუთრებით დიეტით განპირობებული მაგნიუმის დეფიციტის მქონე პაციენტებში. მაგნიუმის პრეპარატების ორალური გამოყენება ამ პროცესის უკუგანვითარებას უწყობს ხელს.

### ალერგიული და სხვა რეაქციები

ეთაკრისის მკავეს გარდა, ყველა მარყუჟოვანი შარდმდენი სულფანილამიდი. ამიტომ მათ ახასიათებთ ისეთი გვერდითი ეფექტები, როგორცაა კანზე გამონაყარი, ეოზინოფილია და, შედარებით იშვიათად, ინტერსტიციული ნეფრიტი. ნეკულებრივ, პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ ეს გოქსიკური ეფექტები სწრაფად განიცდიან უკუგანვითარებას. ეთაკრისის მკავეს გამოყენების შემთხვევაში ალერგიული რეაქციები გაცილებით იშვიათად ელსდება.

მარყუჟოვანმა შარდმდენებმა შეიძლება გამოიწვიონ ძლიერი დეჰიდრატაცია, რადგან სწორედ ჰენლეს მარყუჟში ხდება დიდი რაოდენობით მარდისა და წყლის რეაბსორბცია. თიაზიდურ შარდმდენებთან შედარებით, მარყუჟოვანი შარდმდენები უფრო იშვიათად იწვევენ ჰიპონატრემიას (იხ. ქვემოთ). მაგრამ ჰიპოკალიემიით განპირობებული წყურვილის გამო წყლის გაძლიერებული მიღება ხელს უწყობს მნიშვნელოვანი ჰიპონატრემიის განვითარებას. ზოგჯერ, მარყუჟოვანი შარდმდენები კალციური ეფექტის გამოც იწვევს მარდის რეაბსორბციის დაზიანებას, რამაც ჰიპოკალიემიის ფონზე, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰიპერკალიემიის სხვა, მანამდე უარული მიზეზი აღენიშნებათ (მაგ., სარძევე ჯირკვლის კბობს მეტასტაზები ან ფილტვების ბრტყელებითიულური კარცინომა), შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ჰიპერკალიემიის განვითარებას.

### უკუგნებები

ძალზე იშვიათად, სხვა სულფანილამიდების მიმართ მგრძობიარე პაციენტებში უროსემიის, ბუმეგანიდისა და გორსემიის გამოყენებამ შეიძლება ჯვირდინი ალერგიულ რეაქციებში გამოიწვიოს, დიდი რაოდენობით, თირკმელების ზღვრული უკმარისობის ან გულის უკმარისობის დროს საშიშროება წების-მერი შარდმდენის ჭარბი გამოყენება (იხ. ცხრილები ქვემოთ).

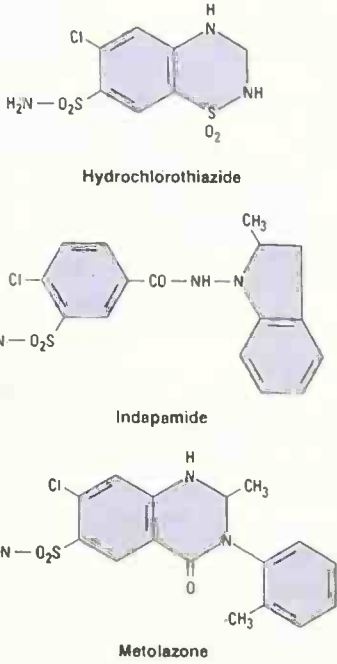
### თიაზიდები

კარბონპიდრაზას უფრო ძლიერი ინჰიბიტორების სინთეზის შედეგად დროს მიღებულ იქნა თიაზიდური შარდმდენები. შემდგომში ნათელი გახდა, რომ თიაზიდები უპირატესად დისტალურ კლაკილ მილაკში ორგანიზაციას  $NaCl$ -ის გრანსპორტს, თუმცა, შარდმდენების ამ ჯგუფის ზოგიერთი წარმომადგენელს შენარსუნებული აქვს კარბონპიდრაზას ინჰიბიტორის თვისებებიც. თიაზიდების ჯგუფის პროტოტიპური პრეპარატია ჰიდროქლოროთიაზიდ.

### ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

კარბონპიდრაზას ინჰიბიტორებისა და მრავალი მარყუჟოვანი შარდმდენის მსგავსად, თიაზიდებსაც გააჩნიათ ნაწინაქლებული სულფანილამიდური ჯგუფი (იხ. სურათი 15-8).

ორალურად მიღებისას ყველა თიაზიდი კარგად შეიწოვება, თუმცა მათი მეტაბოლიზმი სხვადასხვანაირად მიმდინარეობს. ამ ჯგუფის მამამთავარი ნივთიერება, ქლოროთიაზიდო, ცხიმში კარგად არ იხსნება, ამიტომ იგი ძალიან დოზებით გამოიყენება. არსებულ თიაზიდებს შორის მხოლოდ ქლოროთიაზიდის პარენტერული ფარმაკოკინეტიკა უფრო მაკა ხელმისაწვდომია.



სურათი 15-8.

ჰიდროქლოროთიაზიდი და მსგავსი საშუალებები.

ქლოროთალიდონის ნელი აბსორბცია და ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებს. ინდაპამიდი ძირითადად ბილიარული სისტემით გამოიყოფა, თუმცა დიურეზული ეფექტის განსახორციელებლად, თირკმელების დისტალურ კლაკნულ მილაკში პრეპარატის აქტიური ფორმის საკმარის რაოდენობა ხელდება.

ყველა თიაზიდის სეკრეცია პროქსიმალურ მილაკებში მმდინარეობს. ორგანული შედეგების სეკრეტორული სისტემების შეშუებობით და ისინი შარდშეკავს სეკრეციას უწევენ კონკურენტობას. ამიტომ თიაზიდების გამოყენებამ შესაძლოა დააქვეითოს შარდშეკავს სეკრეცია და გაზარდოს მისი შრატისმიერი კონცენტრაცია.

**ფარმაკოდინამიკა**

დისტალურ კლაკნულ მილაკში თიაზიდები თრეფუნავენ Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> ხაგრანსორტი სისტემას (NCC) და აინჰიბირებენ სანაბურის ეპითელური უჯრედების მიერ NaCl-ის რეაბსორბციის პროცესს.

მარეკოვანი შარდშეკავსგან განსხვავებით (რომლებიც თრეფუნავენ მარეკოვის აღმაჯალ ნაწილში Ca<sup>2+</sup>-ის რეაბსორბციას), თიაზიდები აძლიერებენ Ca<sup>2+</sup>-ის რეაბსორბციას. ეს ეფექტი განპირობებულია მათი მოქმედებით როგორც პროქსიმალურ, ისე დისტალურ კლაკნულ მილაკებზე. თიაზიდებით გამოწვეული სითხის მოცულობის გამოფიტვა მრდის პროქსიმალურ მილაკში Na<sup>+</sup>-ის უკუმწოვრებას და Ca<sup>2+</sup>-ის პასიურ რეაბსორბციას. დისტალური კლაკნული მილაკებში მცირდება უჯრედშია Na<sup>+</sup>-ის რაოდენობა, რის მიზეზადაც თიაზიდებით განპირობებული Na<sup>+</sup>-ის რეაბსორბციის ბლოკად გვექვს. Na<sup>+</sup>-ის უჯრედშია რაოდენობის შეცირების შედეგად ძლიერდება Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> მიმთეკვლა ბაზოლაგერალურ მემბრანაში (იხ. სურათი 15-4). ეს კი ხელს უწყობს Ca<sup>2+</sup>-ის რეაბსორბციას. Ca<sup>2+</sup>-ის გაძლიერებული რეაბსორბცია იშვითად გვექვსება ჰიპერკალციემიის მიზეზად, თუმცა თიაზიდებს შეუძლიათ გამოავლინონ სხვა მიზეზებით განპირობებული ჰიპერკალციემია (მაგ., ჰიპერპარათირეოიდიზმით, კარცინომით, ხარკოიდიზმით).

თიაზიდები გამოიყენება ჰიპერკალციემიით განპირობებული შარდშეკავსი დაავადების სამკურნალოდ.

თიაზიდების მოქმედება ნაწილობრივ დამოკიდებულია თირკმლისმიერი პროსტაგლანდინების სინთეზზე, ამიტომ. როგორც ჰემოთ უკვე იყო აღწერილი, მარეკოვანი შარდშეკავსის მსგავსად, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებთან (NSAID's) ერთად გამოყენებისას თიაზიდებს უეფექტურობაც ქვეითდება.

**კლინიკური ჩვენებები და ღობირება**

თიაზიდური შარდშეკავსის გამოყენების ძირითადი ჩვენებებია : (1) ჰიპერტონია, (2) გულის უკმარისობა, (3) იდიოპათური ჰიპერკალციემიით გამოწვეული ნეფროლითიაზი და (4) ნეფროგენური უმაქრო დიაბეტი (იხ. ცხრილი 15-5). თიაზიდების გამოყენება აღწერილია კლინიკური ფარმაკოლოგიის ნაწილში.

**გოქსიკურობა**

**ჰიპოკალიემიური მებაბოლური ალკალოზი და ჰიპერურიკემია**

თიაზიდებს მარეკოვანი შარდშეკავსის მსგავსი ჰიპოკალიემიური მეტაბოლური ალკალოზი და ჰიპერურიკემია ახასიათებს (იხ. ჰემოთ და ცხრილი 15-2).

**ნახშირწყლებისაღმი ტოლერანტობის დარღვევა**

დიაბეტის ან გლუკოზისაღმი გოლერანტობის დარღვევის შემთხვევაში თიაზიდები იწვევენ ჰიპერგლიკემიას, რაც განპირობებულია როგორც პანკრეასის მიერ ინსულინის გამოყოფის დარღვევით. ასევე ქსოვილების მიერ გლუკოზის უტილიზაციის დაქვეითებით. ჰიპოკალიემიის კორექციის შემთხვევაში შესაძლებელია ჰიპერგლიკემიის ნაწილობრივი გამოსწორება.

**ჰიპერლიპიდემია**

თიაზიდები იწვევენ შრატში საერთო ქოლესტერინისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LDL) შემცველობის 5-15%-ით გაზრდას. ხანგრძლივი გამოყენებისას შესაძლებელია ეს მანქენებლები ბაზისურ დონეს დაუბრუნდნენ.

ცხრილი 15-5. თიაზიდები და მათი მსგავსი შარდშეკავსი

პრეპარატი	ორალური ხაღმდამისო ღობა	მიღებითა სისმირე
ბენდროფლუმეითიაზიდი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
ქლოროთიაზიდი	0.5 - 2 გ	გაციფილი ორ მიღებაზე
ქლოროთალიდონი	25 - 50 მგ	ერთჯერადად
ჰიდროქლოროთიაზიდი	25 - 100 მგ	ერთჯერადად
ჰიდროფლუმეითიაზიდი	12.5 - 50 მგ	გაციფილი ორ მიღებაზე
ინდაპამიდი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
მეტილკლოროთიაზიდი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
მეტოლაზონი	2.5 - 10 მგ	ერთჯერადად
პოლითიაზიდი	1 - 4 მგ	ერთჯერადად
ქსინეითიაზონი	25 - 100 მგ	ერთჯერადად
ტოქლორომეთიაზიდი	1 - 4 მგ	ერთჯერადად

*სარ არის თიაზიდი. თუმცა სულფინილაზიდი, რომელიც აციხობრუ ვად თიაზიდების მსგავსია.*

**ჰიპონატრიემია**

თიაზიდების მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტია ჰიპონატრიემია, რაც ჯამური შედეგია ჰიპოვოლემიით განპირობებული ანგიდიურეზული ჰორმონის (ADH) დონის 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 მშის სხივების მიმართ მგრძობილობის მომატებას ან გენერალიზებული დერმატიტი. ძალიან იშვიათად კი, მძიმე ალერგიულ რეაქციებს. როგორცაა ჰემოლიზური ანემია, თრომბოციტოპენია და მწვავე მანეროზებულ პანკრეატიტი.

**სხვა ტოქსიკორობები**

კარბონპილრაზის ინჰიბიტორების მსგავსად, თიაზიდები იწვევენ სისუსტეს. დაღლილობას და პარესთეზიებს. აღწერილია იმპოტენციის შემოხვევებიც, თუმცა საყარაულოდ, ეს სიხის მოცულობის გამოფიტვისთან არის დაკავშირებული.

**უკუჩვენებები**

ღვიძლის ციროზის, თირკმელების მღვრული უკმარისობის ან გულის უკმარისობის დროს საშიშა ნებისმიერი შარდმდენის ჭარბად გამოყენება (იხ. ცნობები ქვემოთ).

**კალიუმის შემნახველი შარდმდენები**

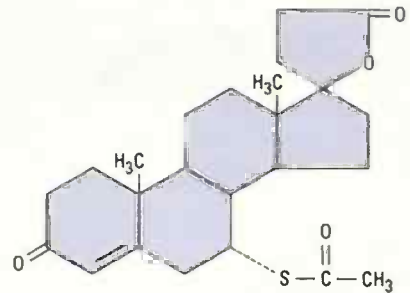
კალიუმის შემნახველი შარდმდენები მოქმედებენ საბოლოო დისტალურ და ქერქოვანი შრის შემკრებ მილაკებზე და ხელს უშლიან K<sup>+</sup>-ის სეკრეციას. ზოგიერთი მათგანი მინერალოკორტიკოიდების რეცეპტორების პირდაპირი ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტია (სპირონოლაქტონი, ეპლერენონი), ზოგი კი მეტბრანის სანათურისკენ მიმართული მედაპირის Na<sup>+</sup>-ის იონური არხების ინჰიბიტორი (ამილორიდი, გრიამგერენი).

**ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა**

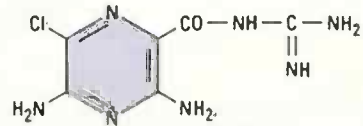
სპირონოლაქტონისა და ამილორიდის სტრუქტურა მოცემულია სურათზე 15-9.

სპირონოლაქტონი სინთეზური სტეროიდია და ადლოსტერონის კონკურენტულ ანტაგონისტს წარმოადგენს. პრეპარატის მოქმედების დაწყება და ხანგრძლივობა სამიზნე ქსოვილში ადლოსტერონის საპასუხოდ განვითარებული რეაქციის კინეტიკაზეა დამოკიდებული. სპირონოლაქტონის მნიშვნელოვანი ნაწილი ღვიძლში ინაქტივირდება. სპირონოლაქტონისათვის დამახასიათებელია მოქმედების ნელი დასაწყისი, ამიტომ მისი თერაპიული სრული ეფექტის განვითარებას რამოდენიმე დღე ესაჭიროება. სპირონოლაქტონის ანალოგი, ეპლერენონი, ადლოსტერონის რეცეპტორების მიმართ უფრო მაღალი სელექციურობით ხასიათდება.

ამილორიდი და გრიამგერენი შემკრებ მილაკებზე მოქმედებენ და Na<sup>+</sup>-ის შემავალი ნაკადის პირდაპირ ინჰიბიტორებს წარმოადგენენ. გრიამგერენი ღვიძლში მეტაბოლიზდება, თუმცა მისი აქტიური ფორმისა და მეტაბოლიტების ულმინირების ძირითადი გზა თირკმლისმიერი ექსკრეციიაა. გრიამგერენი აქტიურად მეტაბოლიზდება და ხანმოკლე ნახევარდაშლის პე-



**Spironolactone**



**Amiloride**

სურათი 15-9.

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები.

რიოდი ახასიათებს, ამიტომ, ამილორიდთან (რომელიც არ მეტაბოლიზდება) შედარებით, მისი მიღება უფრო ხშირად ხდება.

**ფარმაკოდინამიკა**

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები ამცირებენ Na<sup>+</sup>-ის რეაბსორციას შემკრებ მილაკებსა და სადინრებში. როგორც მემოთ იყო აღწერილი, Na<sup>+</sup>-ის შეწოვას ნეფრონის ამ სეგმენტში (და K<sup>+</sup>-ის სეკრეციას) ადლოსტერონი არეგულირებს. ადლოსტერონის ანტაგონისტები თრვუნავენ ამ პროცესს. მსგავსი ეფექტები აღინიშნება შემკრები მილაკების ჩანართი უჯრედების მიერ H<sup>+</sup>-ის რეგულირების მხრივაც, რითიც ნაწილობრივ აიხსნება მეტაბოლური აციდოზი, რომელიც თან ახლავს ადლოსტერონის ანტაგონისტების გამოყენებას (იხ. ცხრილი 15-2).

სპირონოლაქტონი და ეპლერენონი უკავშირდებიან ადლოსტერონის რეცეპტორებს. მათ შეუძლიათ აგრეთვე ადლოსტერონის აქტიური მეტაბოლიტების უჯრედშია წარმოქმნის შემცირება. ამილორიდი და გრიამგერენი არ თრვუნავენ ადლოსტერონის რეცეპტორებს, არამედ ისინი უშუალოდ მოქმედებენ შემკრები მილაკის აპიკალური მეტბრანის ეპითელურ იონურ არხებზე (ENaC) და ხელს უშლიან Na<sup>+</sup>-ის შესვლას. ნეფრონის ამ სეგმენტში K<sup>+</sup>-ის სეკრეცია Na<sup>+</sup>-ის რეაბსორციასთან არის შეწყვილებული, ამიტომ ეს პრეპარატები კალიუმის შემნახველ ეფექტურ შარდმდენებადაც გვევლინებიან.

ადლოსტერონის ანტაგონისტების მოქმედება თირკმლისმიერი პროსტაგლანდინების წარმოქმნაზეა დამოკიდებული. მარყუკოვანი და თიაზიდური შარდმდენების მსგავსად, გარკვეულ პირობებში კალიუმის შემნახველი შარდმდენების ეფექტს ხსტგება ანთების საწინააღმდეგე არასტეროიდული საშუალებებთან (NSAID's) ერთად გამოყენებისას.

**კლინიკური ჩვენებები და ღმირება**

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები ყველაზე მეტად ეფექტურნი არიან მინერალოკორტიკოიდების სიჭარბის, ან ჰიპერადლოსტერონიზმის დროს (იგივე ადლოსტერონიზმის), რომელიც შესაძლოა გამოწვეული იყოს ჰორმონის პირველადი ჰიპერსეკრეციით (კონის სინდრომი, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ექტოპური პროდუქცია) ან მეორადი ჰიპერადლოსტერონიზმით, (რომელიც განპირობებულია გულის უკმარისო-

ცხრილი 15-6. კალიუმის შემნახველი შარდმდენები და მათი კომბინირებული პრეპარატები

საპარკო სახელი	კალიუმის შემნახველი შარდმდენი	ჰიდროკლო-როთიამიდი
აღლაქტამიდი	სპირონოლაქტონი 25 მგ	50 მგ
აღლაქტონი	სპირონოლაქტონი 25, 50 ან 100 მგ	---
ლიამიდი	გრიამტერენი 37.5 მგ	25 მგ
ლირენიუმი	გრიამტერენი 50 ან 100 მგ	---
ინსრა <sup>1</sup>	ელეკრენონი 25, 50 ან 100 მგ	---
მაქსმიდი	გრიამტერენი 75 მგ	50 მგ
მაქსმიდი-25 მგ	გრიამტერენი 37.5 მგ	25 მგ
მიდამორი	ამილორიდი 5 მგ	---
მოლერეტიკი	ამილორიდი 5 მგ	50 მგ

<sup>1</sup>ელეკრენონი ამჟამად ჰიპერტონიის სამკურნალოდ გამოიყენება.

ბით, ღვიძლის ციროზით, ნეფროზული სინდრომით ან სხვა მდგომარეობებით, რომელიც დროსაც ადგილი აქვს სისხლძარღვოვანი სითხის მოცულობის შემცირებას (იხ. ცხრილი 15-6). თიაზიდები ან მარეუკოვანი შარდმდენები იწვევენ ჰიპოთალემიას, ან ამძიმებენ უკვე არსებული ჰიპოთალემიის მძიმინარეობას, ეს კი მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმის მიზეზი შეიძლება გახდეს. მინერალოკორტიკოიდების გაძლიერებული სეკრეციისა და ნეფრონის დისტიკალურ ნაწილში Na<sup>+</sup>-ის ჭარბად მიწოდების გამო, ადგილი აქვს თირკმლისშიერი K<sup>+</sup>-ის გამოყოფას. ასეთ შემთხვევაში, K<sup>+</sup>-ის სეკრეტორული პასუხის შემცირებისა და უკრეფშიდა K<sup>+</sup>-ის მარაგის გამოყოფის თაიდან აცილების მიზნით, ნებისმიერი გიპის კალიუმის შემნახველი შარდმდენის გამოყენება რეკომენდებულია.

**გოქსიკურობა**

**ჰიპერკალიემია**

სხვა შარდმდენებისაგან განსხვავებით, კალიუმის შემნახველი შარდმდენები იწვევენ მსუბუქ, საშუალო და მძიმე, სიცოცხლისათვის საშიშ ჰიპერკალიემიას (იხ. ცხრილი 15-2). ამ ვარიეტეტის რისკი მკვეთრად იზრდება თირკმლების დაავადების დროს (როდესაც K<sup>+</sup>-ის ექსკრეცია მაქსიმალურად შემცირებულია) ან ისეთი სამკურნალო საშუალებებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც ამცირებენ რენინის (ბეტა-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 სარეგული თიაზიდებით განპირობებული ჰიპოკალიემიისა და მეტაბოლური ალკალოზის კორექციაში მდგომარეობს. თუმცა, კომბინირებულ პრეპარატებში შემავალი კომპონენტების სხვადასხვა ბიომედიკალური გამო, ხშირად თიაზიდებთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტები (მეტაბოლური ალკალოზი, ჰიპონატრემია) უფრო დომინირებენ, ამიტომ უპრეფერენციული პრეპარატების დოზები ცალ-ცალკე იქნას შერჩეული.

**ჰიპერკლორემიული მეტაბოლური აციდოზი**

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები K<sup>+</sup>-ის სეკრეციის პარალელურად თრგუნავენ H<sup>+</sup>-ის სეკრეციასაც, რის გამოც IV გიპის თირკმლისშიერი მილაკოვანი აციდოზის მსგავსი აციდოზი ვითარდება.

**ბინემომასტია**

სინთეტიკური სტეროიდები მოქმედებენ სტეროიდულ რეცეპტორებზე და ენდოკრინულ დარღვევებს იწვევენ. სპირონოლაქტონის გამოყენებისას შეიძლება განვითარდეს გინეკომასტია, იმპოტენცია და პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია. ელექტრონის მსგავსი ეფექტები არ ახასიათებს.

**თირკმლის მწვავე უკმარისობა**

დადგენილია, რომ გრიამტერენისა და ინდომეტაციინის ერთად გამოყენება იწვევს თირკმელების მწვავე უკმარისობას. კალიუმის შემნახველი სხვა შარდმდენების შემთხვევაში იგივე ეფექტი აღწერილი არ არის.

**თირკმლის კანკები**

გრიამტერენი ცუდად ხსნადი ნაერთია, ამიტომ შეიძლება გამოიწვიოს შარდში ნალექის წარმოქმნა, რაც თირკმელების კენჭების განვითარებას უწყობს ხელს.

**უკუჩვენებები**

მგრძობობიარე პაციენტებში კალიუმის შემნახველი შარდმდენები იწვევენ მძიმე, ზოგჯერ ფატალურ ჰიპერკალიემიას. მათთან ერთად დაუშვებელია კალიუმის მიღება. თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტები განსაკუთრებით მიდრეკილნი არიან ჰიპერკალიემიისადმი და მათ ამ გიპის შარდმდენები ძალზე იშვიათად, გამოსაკლის შემთხვევაში ენიშნებათ. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის დამორგუნავ საშუალებებთან (ბეტა-ბლოკატორები ან ატვ 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, იტრაკონაზოლი) მკვეთრად ზრდიან ელექტრონის კონცენტრაციას პლაზმაში.

**საშუალებები, რომლებიც არღვივენ წყლის მსპრენიას**

**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 თირკმელების მიერ გოქსინების სწრაფად გამოყოფის მიზნით გამოიყენება. მანიტოლი ოსმოსური შარდმდენის პროტოტიკურ 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 მილაკოსა და ჰენლეს მარეყვის დასწყირე ნაწილზე მოქმედებენ. ოსმოსური ეფექტების გამო, ისინი შექმნიან მილაკებში ანტიდიურეზული ჰორმონის საწინააღმდეგოდაც მოქმედებენ. მანიტოლის მსგავსი ძნელად რეაბსორბირებადი ნივთიერებები ხელს უშლიან დამაბალანსებელი ოსმოსური ძალების მიერ წყლის სორმალურ 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 კარგებასა და ჰიპონატრემიას განაპირობებს.

**კლინიკური ჩვენებები და დოზირება**

**შარდის მოცულობის გაზრდა**

ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები იმ შემთხვევაში გამოიყენება, როდესაც საჭიროა წყლის ექსკრეციის გაზრდა. ნაგრიურების ექსკრეციის გაზრდის გარეშე, მაგ., როდესაც  $Na^+$ -ის ძლიერი შეკავება იწვევს სხვადასხვა სამკურნალო საშუალების მიმართ რეაქციის შეზღუდვას. დასაშვებია ოსმოსურად აქტიური შარდმდენების გამოყენება დიდი რაოდენობით პიკეტაგით თირკმელების დაგვირავის შემთხვევაში (მაგ., ჰემოლიზის ან რადიოიოდის გამოსხივების გამო). შარდის მოცულობის შენარჩუნებისა და ანუროსის რევერსიის მიზნით, ოლიგურიის ზოვიური შემთხვევა არ რეკომენდებულია ოსმოსურ შარდმდენებზე. ამიტომ ხანგრძლივი ინფუზიის დაწყებამდე საჭიროა მანიტოლის ხანგრძლივი დოზის (12.5 გ ინტრავენურად) შეყვანა ორგანიზმში. თუ ხანგრძლივი დოზის შემდეგ 3 სთ-ის განმავლობაში შარდის გამოყოფის ხინჯარე 50 მლ/სთ-ზე მეტად არ იზრდება, მაშინ მანიტოლის მიღება უნდა შეწყდეს. შარდის ნაკადის 100 მლ/სთ-ზე მაღალი ხინჯარის შენარჩუნების მიზნით, დასაშვებია მანიტოლის (12.5 - 25 გ) გამოყენება ყოველ 1-2 საათში ერთხელ. მანიტოლის ხანგრძლივი გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

**ქალასშიდა და თვალშიდა წნევის დაქვეითება**

ოსმოსურად აქტიური შარდმდენები ცელიან სტარლინგის ძალებს იხე, რომ წყალი გოვებს უჯრედებს, რის გამოც უჯრედშიდა მოცულობა მცირდება. ეს ეფექტი გამოიყენება ნეფროლოგიური მდგომარეობების დროს ქალასშიდა წნევის დასაქვეითებლად და ოფთალმოლოგიური პროცედურების წინ თვალშიდა წნევის შესამცირებლად. მანიტოლის ინტრავენური დოზაა 1-2 გ/კგ. მანიტოლის გამოყენებისას აუცილებელია ქალასშიდა 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 ჰიპონატრემიას. ეს ეფექტი ართულებს გულის უკმარისობის მიმდინარეობას და შესაძლებელია ფილტვების მწვავე შეშუპებაც კი გამოიწვიოს. ოსმო-

სური შარდმდენების მიღებისას პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ თავის ტკივილი, გულისრევა და ღებინება.

**დეჰიდრატაცია, ჰიპერკალიემია და ჰიპონატრემია**

წყლის აღქვებური მოცულობის შევსების გარეშე მანიტოლის ჭარბად გამოყენება საბოლოოდ იწვევს ლევიტრატაციას, თავისუფალი წყლის კარგებასა და ჰიპონატრემიას. უჯრედებიდან წყლის გამოძევების გამო იზრდება  $K^+$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაცია, რაც უჯრედების კარგებასა და ჰიპერკალიემიას განაპირობებს. ამ გართულების თავიდან აცილების მიზნით აუცილებელია შრატში იონების შექვევლობისა და ორგანიზმის სითხის ბალანსის მონიტორინგი.

**ანტიდიურეზული ჰორმონის (ADH) ავონისგები**

ვაზოპრესინი და დესმოპრესინი ცენტრალური წარმოშობის უმაქრო დიბუტის სამკურნალო გამოიყენებიან, ისინი განხილულია თავში 37. მათი ზეგავლენა თირკმელებზე ძირითადად  $V_2$  რეცეპტორებით არის განპირობებული. თუმცა  $V_{1a}$  რეცეპტორების მონაწილეობაც არ არის გამოირიცხული.

**ანტიდიურეზული ჰორმონის (ADH) ანტაგონისგები**

სხვადასხვა საშუალებით მდგომარეობების დროს (მათ შორის გულის შევლებებითი უკმარისობა და SIADH-შესაბამის ADH სინდრომი) ადგილი აქვს წყლის შეკავებას, რაც ანტიდიურეზული ჰორმონის ჭარბი სეკრეციით არის განპირობებული. ახეთ შემთხვევაში საშისა მძიმე ჰიპონატრემიის განვითარება. ADH რეცეპტორების რასოლენისე არაიპეტილური ანტაგონისგების (ვაპატანები) კვლევის შედეგები იმედის მომცემია, თუმცა ჯერ-ჯერობით მხოლოდ კონიეაპტანის კლინიკური გამოყენებაა ნებადართული. ორ არახელექტიურ საშუალებას, ლითიუმსა და დემექლოციკლისს (გეტრაციკლინების ჯგუფის ანტიბიოტიკი), ანტიდიურეზული ჰორმონის საწინააღმდეგო მოქმედებაც ახასიათებთ.

**ფარმაკოკინეტიკა**

კონიეაპტანი, ლითიუმი და დემექლოციკლისი აქ გიურები არიან ორალურად მიღებისას. კონიეაპტანისა და დემექლოციკლისის ნახევარდაშლის პერიოდი 5-10 სთ-ია. ლითიუმი (დეტალურად განხილულია თავში 29), როგორც ADH ანტაგონისგები, არახილდეს არ გამოიყენება.

**ფარმაკოდინამიკა**

ანტიდიურეზული ჰორმონის ანტაგონისგები ორგანიზმში ADH-ის ზეგავლენის შემკრებ მილაკებ, კონიეაპტანი  $V_{1a}$  და  $V_2$  რეცეპტორების ფარმაკოლოგიურ ანტაგონისგება. ლითიუმი და დემექლოციკლისი კი ამცირებენ ციკლური აღნიზმის მონოფოსფატის (cAMP) ADH-ის საპიჯობა წარმოქმნას, რითაც ხელს უშლიან შემკრების მილაკების უჯრედებში cAMP-ს მოქმედებას, თუმცა ამ ეფექტების მექანიზმები ჯერ-ჯერობით უცნობია.



### კლინიკური ჩვენებები და ღირებულება

#### ADH-ის შეუსაბამო სეკრემიის სინდრომი (SIADH)

SIADH-ის მართვისას, თუ წყლის შეზღუდვით ვერ ხერხდება არსებული მდგომარეობის გამოსწორება, ანტიდიურეტიკული პორმოსის ანტიგონისტების გამოყენებას მიმართავენ. ზვეკულბრიფი ეს დარღვევა ამბულატორიული მკურნალობის დროს წყლის შეზღუდვის კონტროლის გაძნელების გამო ვითარდება. სტაციონარულად კი ამა-თუ იმ მისემის გამო ვენაში დიდი რაოდენობით სითხის გადახმის დროს, ადრე, ამ სინდრომის სამკურნალოდ ლითიუმის კარბონატი გამოიყენებოდა, მაგრამ პრეპარატის საბაზო რეაქციის წინააღმდეგ განსაზღვრა ძალიან რთულია. დემექლოციკლის, დიური ღობით 600-1200 მგ-ის, გამოყენებისას უფრო იოლია შედეგის წინასწარ განსაზღვრა, ვარდა 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.

#### ანტიდიურეტიკული პორმონის (ADH) ღონის მრეგულირება სხვა მიზეზები

ეუქსტური ცირკულაციაში მყოფი სისხლის მოცულობის დაქვეითების საპასუხოდ ავტილი აქვს სისხლში ანტიდიურეტიკული პორმონის დონის გაზრდას, რაც ხშირია გულის შეზღუდვითი უკმარისობის დროს. როდესაც მდგომარეობის გამოსწორების მომენტი სითხის მოცულობას ვერ ვაყვებთ თანამდებობა დაავადების თუ მდგომარეობის (გულის შეზღუდვითი უკმარისობა, ღვიძლის დაავადებები)

მოსალოდნელი დამძიმების გამო, შეიძლება განვითარდეს ჰიპონატრემია. SIADH-ის მსგავსად ასეთ შემთხვევაში მკურნალობის არჩევანი წყლის მიღების შეზღუდვით შემოიფარგლება. მკურნალობის ამ მეთოდის წარუმატებლობის შემთხვევაში დასაშვებია დემექლოციკლის ან კონივაგანის გამოყენება.

#### გოქსიკურობა

#### ნაფროგენური უმაქრო ღიააბი

სისხლის შრატში Na<sup>+</sup>-ის მონიტორინგის ვარეშე ADH ანტიგონისტების გამოყენებას შესაძლებელია მნიშვნელოვანი ჰიპონატრემია და ნეფროგენური უმაქრო დაბეგის მოპყვეს, თუ ფსიქოტროპული დაავადება სამკურნალოდ ლითიუმით დანიშნული, მაშინ ნეფროგენური უმაქრო დაბეგის სამკურნალოდ თიაზიდური შარღმდენები ან ამილორიდი გამოიყენება (იხ. ცნობები ქვემოთ).

#### თირკმელების უკმარისობა

ლითიუმის და დემექლოციკლის იწვევენ თირკმელების მწვავე უკმარისობას. ლითიუმით ხანგრძლივად მკურნალობამ შესაძლოა ქრონიკული ინტერსტიციული ნეფრიტი გამოიწვიოს.

#### სხვა და სხვა

ლითიუმით მკურნალობისთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტები განხილულია თავში 29. დაუშვებელია დემექლოციკლის გამოყენება ღვიძლის დაავადების დროს (იხ. თავი 44) და 12 წლამდე ასაკის ბავშვებში.

### კომბინირებული შარღმენები

#### მარყუქოვანი და თიაზიდური შარღმენები

მარყუქოვანი შარღმდენების ზვეული ღობების მიმართ ზოგი პაციენტი რეფრაქტორულია, ან რეფრაქტორული ხდება ნაწილობრივ რეაქციის შემდეგ. ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის გამო (2-6 სთ), რეფრაქტელობის მიზეზად შესაძლოა მიღებებს შორის დიდი ინტერვალი მოგვევლინოს. ნატრიუმის შეკავება მკვეთრად იზრდება დროის იმ მონაკვეთში, როდესაც პრეპარატი აღარ არის აქტიური. მარყუქოვანი შარღმდენების ღობებს შორის ინტერვალის მინიმუმამდე შემცირების, ან ღობის მაქსიმუმამდე გაზრდის შემდეგ, ნეფრონის სხედასხვა უბანზე მოქმედი ორი პრეპარატის ერთად გამოყენებამ შესაძლოა შესაძინევი სინერგიში გამოაყვლინოს. მარყუქოვანი შარღმდენებისა და თიაზიდების ერთად გამოყენება იმ შემთხვევაში კი ხშირად იწვევს დიურეზის გაძლიერებას, როდესაც ცალცალკე თითოეულის ეფექტობა მინიმალურია. ამ მოვლენას რამოდენიმე მიზეზი აქვს: პირველი, ნეფრონის ერთ-ერთი უბნის ბლოკირების შემთხვევაში, შარღმდენისა და წყლის რეაბსორბცია ნეფრონის რომელიმე სეგმენტში (პენლეს მარყუქის აღმაგულ ნაწილში ან დისკალურ კლასილ მალაქში) მათზე გაიზრდება, ამიგომ ორივე უბნის ერთდროულად დაორგუნვა ადგიურზე მეტ საპასუხო რეაქციას განაპრობებს; მეორე, პროქსიმალურ მალაქებში თიაზიდური შარღმდენები ხშირად იწვევენ მსუბუქ ნატრიურეზს, რაც ზვეკულბრიფი, პენლეს მარყუქის აღმაგულ ნაწილში ნატრიუმის გაბრდილი რეაბსორბციით ინიღბება. მარყუქოვანი შარღმდენებისა და თიაზიდების ერთდროულმა გამოყენებამ კი შეიძლება ნეფრონის სამივე სეგმენტში დაორგუნოს ნატრიუმის რეაბსორბცია გარკვეული ხარისხით.

მეტოლაზონი თიაზიდის მსგავსი შარღმდენია, რომელიც მხოლოდ მარყუქოვანი შარღმდენების მიმართ რეფრაქტორულ პაციენტებს ენიშნებათ. თუმცა, სტაგარაულოდ ასეთ შემთხვევებში სხვა თიაზიდების გამოყენებაც ეუქსტური უნდა იყოს. უფრო მეტიც, მეტოლაზონის მხოლოდ ორალური ფორმაცევკული ფორმა ხელმისაწვდომი, მაშინ როდესაც ქლოროთიაზიდის გამოყენება პარენტერულად არის შესაძლებელი.

მარყუქოვანი შარღმდენებისა და თიაზიდების ერთად გამოყენება სითხის დიდი მოცულობის მობილიზების საშუალებას იძლევა, იმ პაციენტებში კი, რომლებიც ცალკეული პრეპარატის მიმართ დაბალი მგრძნობელობით გამოიჩინეს, ამიგომ აუცილებელია ჰემოდინამიკის მონიტორინგი. კომბინირებული პრეპარატების ამბულატორულ პრაქტიკაში რუტინული გამოყენება რეკომენდირებული არ არის. უფრო მეტიც, ხშირია K<sup>+</sup>-ის კარგის შემთხვევებიც, რაც საჭიროებს კალიუმის პარენტერულად შეყვანას, სითხისა და ელექტროლიტური სტატუსის მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ.

#### კალიუმის შეზღუდვითი შარღმენები და მარყუქოვანი შარღმენები ან თიაზიდები

ხშირად, მარყუქოვანი შარღმდენებით ან თიაზიდებით მკურნალობის პერიოდში ვითარდება ჰიპოკალციემია. ზვეკულბრიფი, ამ მდგომარეობის გამოსწორება NaCl-ის მიღების შემზღუდვით ან KCl-ის მიღების გაზრდით არის შესაძლებელი. თუ ამ გზით ჰიპოკალციემიის გამოსწორება ვერ ხერხდება, მაშინ დასაშვებია K<sup>+</sup>-შემსახველი შარღმდენის დამატებაც, რაც

მნიშვნელოვნად ამცირებს  $K^+$ -ის ექსკრეციას. ეს მიდგომა ჩვეულებრივ უსაფრთხოა, თუმცა დაუშვებელია მისი გამოყენება თირკმელების უკმარისობის ან ანგიოტენზინის დრეგაციისგან (მაგ., აგუ ინჰიბიტორები) მკურნალობის დროს. ასეთ პაციენტებს,  $K^+$ -ის შემნახველი მარდმენების საპასუხოდ, შეიძლება სიცოცხლისთვის საშიში ჰიპერკალიემია განუვითარდეთ.

## მარდმენების კლინიკური მარკერები

ელექტროლიტების ექსკრეციამდე მარდმენების შევსების მოკლე მიმოხილვა მოცემულია ცხრილში 15-2.

### შეშუაებითი (ელეაბოგური) მდგომარეობები

ჩვეულებრივ, მარდმენები ყველაზე ხშირად პერიფერული ან ფილტვების შემუშების შესამცირებლად გამოიყენებიან. შემუშების მიზნად თირკმელების სისხლის ნაკადის შემცირება გველინება, რაც გულის, თირკმელების ან სისხლძარღვების დაზიანებით არის განპირობებული. თირკმელების სისხლით მომარაგების დაქვეითება არასაკმარისად „ეფექტურ“ არტერიული წნეხად განისაზღვრება და მარილისა და წყლის შეკავებასა და შემუშებას იწვევს. მარდმენების რაციონალური გამოყენების შემთხვევაში შესაძლებელია ინტერსტიციული შემუშების მობილმება. პლაზმის მოცულობის მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე, თუმცა, მარდმენებით გადაჭარბებული მკურნალობა იწვევს ეფექტური არტერიული წნეხის კიდევ უფრო შემცირებას და სასიცოცხლო ორგანოების პერფუზიის დაქვეითებას. ამიტომ, შემუშების მოხსნის მიზნით მარდმენების გამოყენება პაციენტის ჰემოდინამიკური სტატუსის ყურადღებით შეფასებასა და გამომწვევი დაავადების პათოფიზიოლოგიის დეტალურ ცოდნას საჭიროებს.

### ბულის შეშუაებითი უკმარისობა

გულის უკმარისობის დროს, წუთმოცულობის დაქვეითებით განპირობებული არტერიული წნეხისა და თირკმელების სისხლმომოქცევა ცვლილება 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 მოგვარებს გულის წუთმოცულობის ნაწილობრივ აღდგენასაც იწვევს. იმეათად თითქმის ნორმალურ მანევრებად (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 შემუშებას. ამ ეტაპზე, შემუშების შემცირების მიზნით (განსაკუთრებით ფილტვების), აუცილებელი ხდება მარდმენების გამოყენება. ფილტვის სისხლძარღვოვანი შეგუბების მარდმენებით განპირობებული შემცირება აუქობსებს ოქსიგენაციას და, შესაბამისად, მთოკარდიუმის ფუნქციასაც. პრედაგვირთის დაქვეითება ამცირებს გულის ზომას, რაც გულის ბოჭკოების უფრო ეფექტური ხიგრძის პრობებში შემოაბის საშუალებას აძლევს. ჩვეულებრივ, გულის უკმარისობასთან დაკავშირებული შემუშების მართვა მარყუევოვანი მარდმენებით ხორციელდება. ზოგჯერ, მარილისა და წყლის შეკავება იმდენად მძიმეა, რომ საჭირო ხდება თიაზიდებისა და მარყუევოვანი მარდმენების ერთდროული გამოყენება.

გულის უკმარისობის დროს მარდმენების გამოყენებისას აუცილებელია გვახსოვდეს, რომ ასეთ პაციენტებს ავსების

მაღალი წნეხის ხარჯზე აქეთ გულის წუთმოცულობა ნაწილობრივ შენარჩუნებული. მარდმენებმა კი შესაძლოა შეამცირონ ენური სისხლის მიწოდება გულში და კიდევ უფრო გააუარესონ გულის წუთმოცულობა. ამას განსაკუთრებულად კრიტიკული მნიშვნელობა გააჩნია მარჯვენა პარკუჭის შეგუბებით უკმარისობის შემთხვევაში. უკმარისობის ამ გი პისათვის დამახასიათებელია სისტემური, და არა ფილტვების სისხლძარღვოვანი შეგუბება. მარდმენები იწვევენ მოცულობის შემცირებას და აქვეითებენ გულისაკენ ენური სისხლის მიწოდებას, რაც მნიშვნელოვნად შეამცირებს გულის წუთმოცულობას, თუ მარცხენა პარკუჭის ავსების წნეხი 15 mmHg-ზე მეტად დაქვეითდება (იხ. თავი 13).

მარდმენების კიდევ ერთი არასასურველი ეფექტია მეტაბოლური ალკალოზი, რომელმაც შესაძლოა კიდევ უფრო დაამძიმოს გულის ფუნქციის დარღვევა. ჩვეულებრივ, ამ გართულების სამკურნალოდ  $K^+$ -ით შევება და სისხლძარღვშია მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარით აღდგენაა მოწოდებული, თუმცა, გულის მძიმე უკმარისობის დროს ფიზიოლოგიური ხსნარით დაგვირთვა ძალზე სახიფათოა, იმ პაციენტებისაკენ, რომლებიც გადაჭარბებულად იღებენ მარდმენებს. ასეთ შემთხვევაში ანეგამოლამიდის დამატებითი გამოყენება ხელს უწყობს ალკალოზის კორექციას.

ჰიპოკალიემია მარდმენების კიდევ ერთი სერიოზული გოქსიკური ეფექტია. განსაკუთრებით გულის დაავადების დროს. ჰიპოკალიემია აუარესებს გულის არითმიების მიმდინარეობას და ხელს უწყობს დიგიტალისის გოქსიკურობას. ჰიპოკალიემიის თავედან აცილება შეიძლება  $Na^+$ -ის მიღების შემუღვეით, რის შედეგადაც მცირდება  $Na^+$ -ის მიწოდება  $K^+$ -ის მასეკრეციაციული მცირეები შილაკებისაკენ. პაციენტებს, რომლებიც ვერ ზღუდავენ  $Na^+$ -ის მიღებას, ორალურად ენიშნებათ  $KCl$ -ის შემუღველი საკვები დანიამაგი ან კალიუმის შემნახველი მარდმენი.

### თირკმელების დაავადებები

თირკმელების მრავალი დაავადების დროს ირლევია ამ ორგანოს მოცულობითი ჰომეოსტაზის შემანარჩუნებელი უმნიშვნელოვანესი ფუნქცია. თირკმელების ზოგ დაავადებას მარილისაგან ორგანიზმის გამოფიგვა ახასიათებს, თუმცა, უმრავლესი მათგანი ორგანიზმში მარილისა და წყლის შეკავებით მიმდინარეობს. თირკმელების ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევის დროს მარდმენების ეფექტურობა ქვეითდება, რაც ნაგრიუზული რეაქციის შემანარჩუნებელი პროცესის – გლომერული ფილტრაციის დეფიციტით აისხნება. თუმცა, თირკმელების უკმარისობის შედარებით მსუბუქი ფორმების დროს, ნაგრიუმის შეკავების შესამცირებლად, უმრავლესი შემთხვევაში მარდმენები გამოიყენება.

თირკმელების გორგლოვანი აპარატის მრავალი პირველადი თუ მეორადი დაავადების დროს (მაგ., მაქიანი დიაბეტი ან სისტემური წითელი მელურა), ორგანიზმში მარილისა და წყლის თირკმლისმიერ შეკავებას აქვს ადგილი. ნაგრიუმის შეკავების მიზნით ბოლომდე შესწავილი არ არის, საფარულოდ ის თირკმელების მიკროცირკულაციის რეგულირებისა და შილაკოვანი ფუნქციის დარღვევაში მდგომარეობს, რაც ეაზოკონსტრიქტორების, პროსტაგლანდინების, ციგოკინებისა და სხვა მედიკამენტების გამოთიავისუფლებით არის განპირობებული. ამ დროს განვითარებული შემუშება ან ჰიპერტენზია კარგად ქვემდებარება მარდმენებით მკურნალობას. ამ მდგომარეობაზე გულის უკმარისობის თანდართვის შემთხვევაში, იხ. ზემოთ განხილული გაფრთხილება.

ხშირად, თირკმელების დაავადების ზოგიერთი ფორმის დროს (კერძოდ დიაბეტიკური ნეფროპათია), ქრონიკული უკმარისობის განვითარების შედარებით ადრეულ სტადიაზე ჰიპერკალიემია ვითარდება. ასეთ შემთხვევებში თიაზიდები ან მარყუევოვანი მარდმენები, მრდიან რა მარილის მიწოდებას შემცირებს შილაკებისაკენ, აძლიერებენ კალიუმის გამოყოფას.

ნეფროზული სინდრომით მიმდინარე თირკმელების დაავადების დროს ხშირია მოცულობის მართვის კომპლექსური

პრობლემები. სითხის შეკავება ასეთი პაციენტებს შეიძლება ასციტის ან შეშუპების სახით გამოვლინდეს. ონკოგური წნევის დაქვეითების გამო მათ შემცირებული აქვთ პლაზმის მოცულობა. ამ მოვლენას ძალზე ხშირად ვხვდებით „მცირე ცელილებებით“ მიმდინარე ნეფროპათიის დროს. ამ პაციენტების მარდმდენებით მკურნალობის შემთხვევაში კიდევ უფრო შემცირდება პლაზმის მოცულობა, რაც გლომერულური ფილტრაციის სინქარის დარღვევის გამო ორთოსტატურ ჰიპოტონიას გამოიწვევს. ნეფროზული სინდრომის სხვა მრავალი შემთხვევა ასოცირებულია მარილისა და წყლის პირველად, აუხსნელ შეკავებასთან, რაც პლაზმის მოცულობის გაზრდასა და ჰიპერტონიას იწვევს, მიუხედავად პლაზმის დაბალი ონკოგური წნევისა. ასეთ შემთხვევაში, ჰიპერტენზიის მოცულობა-დამოკიდებული კომპონენტის კონტროლისათვის, დიდი მნიშვნელობა აქვს მარდმდენების გამოყენებას.

თირკმელების დაავადების მქონე პაციენტისათვის მარდმდენი საშუალების შერჩევისას მრავალ შემდგომ ეაქვლებით. ჩვეულებრივ, აციტომის მიმდინარეობაზე უარყოფითი გეგაელენის გამო, აცეტამოლამიდის გამოყენება რეკომენდებული არ არის. კალიუმის შემცირებული მარდმდენები იწვევენ ჰიპოკალიემიას. ჩვეულებრივ, გლომერულური ფილტრაციის სინქარის 30 მგ/წთ-ზე მეტად დაქვეითებისას თიაზიდების ეფექტურობა სუსტდება. ამრიგად, თირკმელების დაავადებით განპირობებული შეშუპების სამკურნალოდ ხშირად საუკეთესო არჩევანია მარეკოვანი მარდმდენები. და ბოლოს, მიუხედავად იმისა, რომ მარდმდენების ჭარბად გამოყენებამ შესაძლოა უარყოფითად იმოქმედოს ნებისმიერი პაციენტის თირკმელების ფუნქციაზე, ეს რისკი განსაკუთრებულად მაღალია თირკმელების დაავადების შემთხვევაში.

### ღვიძლის სინდრომი

ხშირად, ღვიძლის დაავადებების ფონზე ვითარდება შეშუპება და ასციტი, რასაც თან ერთვის პორტული ჰიდროსტატური წნევის მომატება და პლაზმის ონკოგური წნევის დაქვეითება. ასეთ შემთხვევებში ორგანიზმში ნატრიუმის შეკავების შექანობებია: თირკმელების პერფუზიის დაქვეითება (სისხლძარღვების სისტემური ცელილებების გამო), პლაზმის მოცულობის შემცირება (ასციტის განვითარების გამო) და ონკოგური წნევის დაქვეითება (ჰიპოალბუმინემიის გამო). ვარდა ამისა, პლაზმაში ალდოსტერონის დონის გაზრდის გამო, ნატრიუმის პირველად შეკავებასაც შეიძლება ჰქონდეს ადგილი.

მნიშვნელოვნად გამოხატული ასციტისა და შეშუპების შემთხვევაში მარდმდენებით მკურნალობა შეიძლება ძალიან ეფექტური იყოს. თუმცა, ხშირად, ციროზიანი პაციენტები რებოსტენგულნი არიან მარეკოვანი მარდმდენების მიმართ, რაც ნაწილობრივ ამ პრეპარატების მილაკოვან სითხეში სეკრეციის შემცირებით, ნაწილობრივ კი ალდოსტერონის მაღალი დონით აიხსნება. ჩვეულებრივ, ციროზული შეშუპება კარგად ექვემდებარება სპირონოლაქტონითა და ეპლერენონით მკურნალობას. ზოგიერთ შემთხვევაში მარეკოვანი მარდმდენისა და ალდოსტერონული რეცეპტორის ანტაგონისტის კომბინირებული დასინქანა შეიძლება ძალიან კარგი შედეგი გამოიღოს.

უნდა აღინიშნოს, რომ ამ სიტუაციაში მარდმდენების ვადაჭარბებული გამოყენება კიდევ უფრო სახიფათოა, ვიდრე გულის უკმარისობის დროს, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს სისხლძარღვშია მოცულობის ძლიერი შემცირება. ჰიპოკალიემია და მეტაბოლური ალკალოზი, ღვიძლის ციროზის დროს მარდმდენების ვადაჭარბებული გამოყენების სამწუხარო შედეგია ჰეპატორენული სინდრომი და ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია.

### ილიოპათური შეშუპება

მიუხედავად ინტენსიური შესწავლისა, ამ დარღვევის (მარილის პერიოდული, მერყევი შეკავება და შეშუპება, სინდრომს

უფრო ხშირად ქალებში ვხვდებით) პათოფიზიოლოგია ჯერ-ჯერობით დადგენილი არ არის. ზოგიერთი კვლევის (მაგრიამ არა ყველა), მიხედვით სინდრომის განვითარებას ხელს უწყობს მარდმდენების ხანგამომშევიბითი გამოყენება. საუარაულოდ, ოლიოპათური შეშუპების მართვა მხოლოდ სუფრის მარილის მიღების ზომიერი შემზღვევით უნდა შემოიფარგლოს.

### არაშეშუპებითი (არაელემბტოზური) მღკმ-მარეკოვანი

#### არტერიული ჰიპერტენზია

დიურეტიკული და მსუბუქელ გამოხატული ეაზოლიდაგაციური ეფექტების გამო, თიაზიდებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ ესენციური ჰიპერტენზიის თითქმის ყველა შემთხვევის მკურნალობაში, ძალიან ხშირად კი თიაზიდებით მკურნალობა სრულიად საკმარის მეთოდად გვევლინება. ჩვეულებრივ, ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ მარეკოვანი მარდმდენები მხოლოდ თირკმელების ან გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებს ენიშნებათ. ესენციური ჰიპერტენზიის დროს საკვებთან ერთად Na<sup>+</sup>-ის მიღების ზომიერი შემზღვევა (60-100 მგ/წლ) აძლიერებს მარდმდენების ეფექტურობას და ამცირებს კალიუმის კარგვას.

უკანასკნელი ფართომასშტაბიანმა კვლევის (30000-ზე მეტი მონაწილე) მიხედვით, იაფი მარდმდენებით – თიაზიდებით მკურნალობა იცავს, ზოგ შემთხვევაში კი უკეთეს შედეგს იძლევა, ვიდრე აფუ ინჰიბიტორებით ან კალიუმის არხების ბლოკატორების გამოყენება. ეს მნიშვნელოვანი დასკვნა კიდევ ერთხელ ადასტურებს თიაზიდებით არგერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის მნიშვნელობას.

მარდმდენებით მონოთერაპია ხშირად წარმატებულია. მნიშვნელოვანია აგრეთვე მათი ჩართვა იმ პაციენტების მკურნალობის რეჟიმში, რომლებიც არგერიული წნევის საკონტროლოდ რამდენიმე მედიკამენტს საჭიროებენ. მარდმდენები აძლიერებენ მრავალ პრეპარატებს ეფექტურობას, განსაკუთრებით კი აფუ ინჰიბიტორების. ეაზოლიდაგატორები იწვევენ ორგანიზმში მარილისა და წყლის მნიშვნელოვან შეკავებას, ამიგომ ძლიერი ეაზოლიდაგატორებით, მაგ, ჰიდრალაზინით ან მინოქსილილით მკურნალობისას, საჭირო ხდება მარდმდენების დანიშნენა.

#### ნეფროლითიაზი

თირკმელების კენჭების დაახლოებით ორი მესამედი Ca<sup>2+</sup>-ფოსფატს ან ოქსალატს შეიცავს. ხშირად, ასეთი გიპის კენჭების არსებობისას ადგილი აქვს პროქსიმალურ მილაკებში ჰიპერკალციემიის გამოწვევას Ca<sup>2+</sup>-ის რეაბსორბციის დეფექტის არსებობაში. ჰიპერკალციემიის მკურნალობა შესაძლებელია თიაზიდებით მარდმდენებით, რადგან ისინი აძლიერებენ კალციუმის რეაბსორბციას დისტალურ კლასილ მილაკებში, რის შედეგადაც ამცირებენ კალციუმის კონცენტრაციას მარდში. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია სუფრის მარილის მიღების შემზღვევა, რადგან საკვებში NaCl-ის ჭარბი შემცველობა იწვევს თიაზიდების ჰიპოკალციემიური ეფექტის შენიღბვას. კალციუმის შემცველი კენჭების არსებობა კალციუმის ნაწლავური შეწოვის გაზრდითაც შეიძლება იყოს გამოწვეული. იგი შესაძლოა ილიოპათურ ხასიათისაგ აგარებდეს. თიაზიდები ასეთი სიტუაციაში არიან ეფექტური, თუმცა გამოიყენებინ, როგორც დამატებითი თერაპია, კალციუმის მიღების შემზღვევასა და სხვა დონისძიებებითან ერთად.

#### ჰიპერკალციემია

ჰიპერკალციემია ზოგჯერ შეიძლება გადაუღებელ მდგომარეობად მოგვევლინოს. მარეკოვანი მარდმდენები მნიშვნელოვნად ამცირებენ კალციუმის რეაბსორბციას, ამიგომ საკ

მათი ეფექტურად აბლიერებენ 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, ფურთოსმიდთან (80-120 მგ) ერთად ვენაში ფიზიოლოგიური ხსნარის ინფუზიაც ინიშნება. დიურეზის დაწყების შემდეგ, სითხის მოცულობის გამოფიგვის თავიდან აცილების მიზნით, ფიზიოლოგიური ხსნარის ინფუზიის სიჩქარე შარდის სიჩქარეს უნდა შეესაბამებოდეს. საჭიროების მხედველით ფიზიოლოგიურ ხსნარს შეიძლება კალციუმის ქლორიდით დაემატოს.

**უშაქრო ღიაებში**

უშაქრო ღიაბეგის გამოწვევი მძიმე შეიძლება იყოს ADH-ის პროდუქციის დეფიციტი (ნეუროგენური ან ცენტრალური უშაქრო ღიაბეგ) ან ADH-ზე არაადექვატური რეაქცია (ნეუროგენური უშაქრო ღიაბეგ). დამატებით ADH-ის ან მისი რომელიმე ანალოგის შეყვანა ეფექტურია მხოლოდ ცვტ-

ნრალური უშაქრო ღიაბეგის შემთხვევაში. ორივე ტიპის უშაქრო ღიაბეგის დროს თიაზიდური შარდმდენები ამცირებენ პოლიურიასა და პოლიდიფიას. ეს ერთი მხედველით პარადოქსული ეფექტი განპირობებულია პლაზმის მოცულობის შემცირებით, რასაც მოსდევს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის დაქვეითება. პროქსიმალურ მილაკებში NaCl-ისა და წყლის რეაბსორბციის გაძლიერება და დაძაველ განსაზაველებელ სეგმენტებში სითხის მიწოდების შემცირება. ამრიგად, მცირდება განსაზაველებელი შარდის შესადლო შაქსიმალური მოცულობა და თიაზიდები მკვეთრად ამცირებენ შარდის ნაკალს პოლიურიულ პაციენტებში. ასეთ პირობებში თიაზიდების დაღებით ეფექტებს აძლიერებს ნაგრიუმის მიღების შემდეგ. ლითიუმის (Li<sup>+</sup>), რომელიც გამოიყენება მანიაკალურ-დეპრესიული ხსნარის სამკურნალოდ, წარმოადგენს ნეუროგენური უშაქრო ღიაბეგის ხშირ მიზეზს და მის სამკურნალოდ იყენებენ თიაზიდურ შარდმდენებს. ასეთ პაციენტებში უნდა წარმოებდეს შარდში ლითიუმის დონის ყურადღებით მონიტორირება, რადგან შარდმდენებმა შეიძლება შეამცირონ თირკმლის მიერ ლითიუმის კლირენსი და გოქსიკურ მანუენდლებამდე გაზარდონ პლაზმაში ლითიუმის დონე (მ. თავე 29). ლითიუმით გამოწვეული პოლიურიის გაქრობა შეიძლება ამილორიდითაც, რომელიც ორგენუანს როგორც ლითიუმის, ისევე ნაგრიუმის შეღწევის შემკრები სადინრების უკრელებში.

**ხელმისაწვლიმი პრეპარატები**

<p><b>აცეტაზოლამიდი</b> (გენერიკი, დიამოქსი)                  ორალური: 125, 250 მგ გაბლეგები                  ორალური: დაყენებული გამოყოფის: 500 მგ კაფსულები                  პარენტერული: 500 მგ ფხვნილი ინექციისათვის  <b>ამილორიდი</b> (გენერიკი, მிடამორი, კომბინირებული მედიკამენტები)                  ორალური: 5 მგ გაბლეგები  <b>ბენდროფლუმეთიაზიდი</b> (ნაგურეგისი, კომბინირებული მედიკამენტები)                  ორალური: 5, 10 მგ გაბლეგები  <b>ბრინზოლამიდი</b> (ამოპი) (თეალის დააველებებისთვის)                  თეალმოლოგიური: 1% სუსპენზია  <b>ბუმეტანიდი</b> (გენერიკი, ბუმექსი)                  ორალური: 0.5, 1, 2 მგ გაბლეგები                  პარენტერული: 0.5 მგ/2 მლ საინექციო ხსნარი ამპულებში (ინგრავენური ან ინგრამუსკული ინექციისათვის)  <b>დიქლოფენამიდი</b> (დარანიდი)                  ორალური: 50 მგ გაბლეგები  <b>ქლოროთიაზიდი</b> (გენერიკი, დიურილი)                  ორალური: 250, 500 მგ გაბლეგები; 250 მგ/5 მლ სუსპენზია                  პარენტერული: 500 მგ საინექციო  <b>ქლორთალიდონი</b> (გენერიკი, პიგროგონი, თალიგონი, კომბინირებული მედიკამენტები)                  ორალური: 25, 50, 100 მგ გაბლეგები  <b>კონივაპტანი</b> (ვაპრომოლი)                  პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი (ინგრავენური)  <b>დემეკლოციკლინი</b> (დეკლომიცინი)                  ორალური: 150 მგ გაბლეგები და კაფსულები; 300 მგ გაბლეგები</p>	<p><b>დორზოლამიდი</b> (გრესოპი) (თეალის დააველებებისთვის)                  თეალმოლოგიური: 2% ხსნარი  <b>ეპლერენონი</b> (ინსპრა)                  ორალური: 25, 50 მგ გაბლეგები  <b>ეთაკინისი</b> მეავე (ელეკრინი)                  ორალური: 25, 50 მგ გაბლეგები                  პარენტერული: 50 მგ საინექციო ხსნარი (ინგრავენური)  <b>ფუროსემიდი</b> (გენერიკი, ლაზიქსი, სხეები)                  ორალური: 20, 40, 80 მგ გაბლეგები; 8, 10 მგ/მლ შივნით მისაღები ხსნარი                  პარენტერული: 10 მგ/მლ კენიში და ვენაში საინექციო ხსნარი  <b>ჰიდროქლოროთიაზიდი</b> (გენერიკი, ესდრიქსი, ჰიდროლიურილი, კომბინირებული მედიკამენტები)                  ორალური: 12.5 მგ კაფსულები; 25, 50, 100 მგ გაბლეგები; 10, 100 მგ/მლ ხსნარი  <b>ჰიდროფლუმეთიაზიდი</b> (გენერიკი, სალურონი)                  ორალური: 50 მგ გაბლეგები  <b>ინდაპამიდი</b> (გენერიკი, ლოზოლი)                  ორალური: 1.25, 2.5 მგ გაბლეგები  <b>მანიტოლი</b> (გენერიკი, ოსმიგროლი)                  პარენტერული: 5, 10, 15, 20 საინექციო  <b>მეთაზოლამიდი</b> (გენერიკი, ნეპტაზანი) (თეალის დააველებებისათვის)                  ორალური: 25, 50 მგ გაბლეგები  <b>მეთიკლოთიაზიდი</b> (გენერიკი, ბექვაგენსენი, ენდერონი)                  ორალური: 2.5, 5 მგ გაბლეგები  <b>მეტოლამონი</b> (მაკროქსი, მაროქსოლინი) (შენიშნა: მიკროქსის ბიომელწვეადობა უფრო მაღალია, ვიდრე მაროქსოლინის.)</p>
---	---

<p>ორალური: 0.5 (მიკროქსი); 2.5, 5, 10 მგ (ზაროქსო-ლინი) ტაბლეტები</p> <p>პოლითიოზიდი (რენეტი, კომბინირებული პრეპარატი)</p> <p>ორალური: 1, 2, 4 მგ ტაბლეტები</p> <p>ქენეტაზონი (პიდროქსი)</p> <p>ორალური: 50 მგ ტაბლეტები</p> <p>სპირონოლაქტონი (გენერეტი, ალდაქტონი)</p> <p>ორალური: 25, 50, 100 მგ ტაბლეტები</p>	<p>ტორსემიდი (დემადექსი)</p> <p>ორალური: 5, 10, 20, 100 მგ ტაბლეტები</p> <p>პარეტეტრული: 10 მგ/მლ საინექციო ხსნარი</p> <p>გრიბეტერენი (დარენიუმი)</p> <p>ორალური: 50, 100 მგ კაფსულა</p> <p>გრიქლორმეთიაზიდი (გენერეტი, დურეტი, ნაქვა, სხვები)</p> <p>ორალური: 2, 4 მგ ტაბლეტები</p>
--	--

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<sup>+</sup> 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 Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> 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<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> and Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> 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]

ბიოლოგიურად აქტიური ამინები ჰისტამინი და სეროტონინი (5-ჰიდროქსიტრიპტამინი) ძირითადად ნეირომედიატორულ ფუნქციას ასრულებენ, თუმცა ხშირად ისინი ადგილობრივად გამოიყოფიან და მათ ნერვული ქსოვილის გარეთაც ვხვდებით. რეცეპტორების მრავალ ქვეგუბანს 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 დაბალი დოზის სამკურნალოდ არ გამოიყენება, თუმცა კლინიკური გამოყენება ჰქონდა იმ ნაერთებში, რომლებსაც მათი რეცეპტორების ქვეგუბანების მიმართ *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 მიმართ ნაწილობრივი აგონისტური თვისების მქონე ჭვავის რქის ალკალოიდებს.

#### ჰისტამინი

ჰისტამინის სინთეზი პირველად 1907 წელს განხორციელდა, უფრო მოგვიანებით კი სვეტლანა ჯანსონი ქსოვილებიდან იქნა გამოყოფილი. ადრეული ჰიპოთეზები ქსოვილებიდან ჰისტამინის შესაძლო ფიზიოლოგიური როლის შესახებ ინტრავენურად შეყვანილი ჰისტამინის ეფექტებს (ანაფილაქსიური შოკ-

ისა და ქსოვილების დაზიანების სიმპტომებს) ეფუძნებოდა. ჰისტამინის მიმართ მგრძობილობის მნიშვნელოვან ვარიანტულურობას აქვს ადგილი ტუტემწოვართა სასუნთქ სისტემის რეაქციების მნიშვნელოვან მედიატორად გვევლინება, მიუხედავად იმისა, რომ ანაფილაქსიაში მისი წვლილი არც თუ დიდია. ჰისტამინის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუჭის პარიეტული უჯრედების მიერ მარილმჟავას სეკრეციაში (იხ. თავი 63) და მოქმედებს, როგორც ნეიროტრანსმიტერი და ნეირომოდულატორი (იხ. თავი 6, 21). ახალი მონაცემების მიხედვით, ჰისტამინის ლეიკოციტების ქემოტაქსისში იღებს მონაწილეობას.

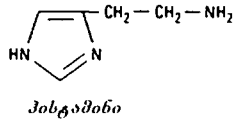
#### ჰისტამინის ბაზისური ფარმაკოლოგია

##### ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა

ჰისტამინს ხვდებით მცენარეებისა და ცხოველების ქსოვილებში. სვე ზოგიერთი შხამისა თუ მწერის სეკრეციის კომპონენტებია.

ჰისტამინი წარმოიქმნება ამინომჟავა L-ჰისტიდინის დეკარბოქსილირების გზით, რეაქციით, რომელსაც ტუტემწოვართა ქსოვილებში აკატალიზებს ფერმენტი ჰისტიდინ დეკარბოქსილაზა. წარმოქმნის შემდეგ ჰისტამინი ან ინახება, ან სწრაფადვე ინაქტივირდება. ჰისტამინის ძალიან მცირე რაოდენობა უცელქეული სახით გამოიყოფა ორგანიზმიდან. ჰისტამინის მეტაბოლური გზები ძირითადად მოიცავს მის გარდაქმნას N-მეთილჰისტამინად, მეთილიმიდაზოლმმარმეავად და იმიდაზოლმმარმეავად (IAA). ზოგიერთი სიმსივნური პროცესის (სისტემური მასტოციტოზი, პიგმენტური ურტიკარია, კუჭის კიბო და იშვიათად, მიელოგენური ლეიკემია) დროს იზრდება პოხიური უჯრედების ან ბაზოფილების რაოდენობა, შესაბამისად ჰისტამინისა და მისი მეტაბოლიტების ექსკრეციაც.





ქსოვილოვანი ჰისტამინის უქვეყნო ნაწილი სეკვესტრირებულია და შეკავშირებულია პოხიური უჯრედების ან ბაზოფილების გრანულულებთან (ბუტკეკლებთან): ქსოვილოვანი ჰისტამინის კონცენტრაცია პირდაპირ კავშირშია პოხიური უჯრედების შემცველობასთან. ჰისტამინის შეკავშირებულ ფორმას ბიოლოგიური აქტივობა არ ახასიათებს, მაგრამ როგორც ქვემოთ არის აღნიშნული, მრავალი სტამული იწვევს პოხიური უჯრედებიდან ჰისტამინის გამოთავისუფლებას, თავისუფალი ამინი კი ზეგავლენას ახდენს მიმდებარე ქსოვილებზე. პოხიური უჯრედებით განსაკუთრებით მდიდარია ქსოვილოვანი დაზიანების პოტენციური ადგილები – ცხვირისა და პირის ღრუები, გრუფები, ორგანიზმის შევითა შეღებვები და სისხლძარღვები, განსაკუთრებით მაღალი წნევისა და ბიურეკციის მიდამოები.

პოხიური უჯრედების გარდა ჰისტამინი რამდენიმე ქსოვილშიც არის წარმოდგენილი, მათ შორის თავის გეინშიც. სადაც მას ნეიროტრანსმიტის როლი აკისრია. იგი მონაწილეობს იღებს გეინის ისეთ უუნქებებში, როგორცია ნეირონ-დოკრინული და გულ-სისხლძარღვითა სისხტემის კონტროლი, სხეულის წონისა და თერმული რეგულაცია, აგრეთვე ღვიძლი (იხ. თავი 21).

კუჭის უსკერის ენკეროქრომაფინის მსგავსი (ECL) უჯრედები ჰისტამინის შენახვისა და გამონთავისუფლების მთავრე მნიშვნელოვანი არა-ნეირონული ადგილია. ECL უჯრედების მთავრე გამოყოფილი ჰისტამინი კუჭის წვევის სეკრეციის ერთ-ერთი პირდაპირი სტიმულატორია, რადგან იგი იწვევს კუჭის ლორწოვანი გარსის მარილმკვავას გამომყოფი 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 ყველაზე მნიშვნელოვან პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებს იმუნოლოგიური საფუძველი აქვთ. ამ უჯრედების სენსიბილიზაციის შემთხვევაში ადგილი აქვს მემბრანებზე მიმაგრებული IgE გიპის ანგისხეულებისა და ანტიგენის ურთიერთქმედებას, რის შედეგადაც ხდება მათი ლეგრანულირება (იხ. ხურათი 56-5, ეფექტორული ფაზა). ეს პროცესი ენერგეტიკული და კალციუმის საჭიროებს. ლეგრანულირების შედეგად ჰისტამინისადენოზის გრიფოსფატის (ATP) და გრანულაში ლეონირებული სხვა მედიატორების ერთდროულ გამოყოფილას აქვს ადგილი. ამ მექანიზმით გამონთავისუფლებული ჰისტამინი დაუყოვნებელი გიპის ალერგიული რეაქციების (I გიპის) მედიატორად გვექმნება. პოხიური უჯრედებიდან და ბაზოფილებიდან ჰისტამინის გამონთავისუფლებას ხელს უწყობენ აგრეთვე კომპლემენტური კასკადის გამააქტივებელი ნივთიერებები, რომლებიც IgG- ან IgM-ით განპირობებული იმუნური რეაქციების დროს თავისუფლდებიან.

ზოგიერთი ქსოვილის სენსიბილიზებული პოხიური უჯრედებიდან ჰისტამინი თვითონ იწვევს მოდულირებას თავის, აგრეთვე სხვა მედიატორების გამოყოფას. ეს პროცესი უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულირდება H<sub>2</sub> რეცეპტორების მეშვეობით. 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 შეკვლია ალერგიული რეაქციის ინტენსივობის შემცირება.

ენდოგენური ჰისტამინი მრავალი ანთიბიოტი და იმუნური რეაქციების მოდულიატორია. ქსოვილის დაზიანების დროს განთავისუფლებული ჰისტამინი იწვევს ადგილობრივ ვაზოდილატაციას, აგრეთვე იწვევს ანთიბიოტის მედიატორებისა (კომპლემენტი, C-რეაქტული ცილა) და ანგისხეულების გამოყოფას. ანთიბიოტი უჯრედების (ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, ბაზოფილების, მონოციტებისა და ლიმფოციტების) მიმართ ჰისტამინის აქტიური ქემოტაქსური მიმდებლობა ახასიათებს. ჰისტამინი აინჰიბირებს ლიმფოსიტების შიგთავის გამონთავისუფლებას და ზოგიერთი T- და B-ლიმფოციტების უუნქიბას, რასაც H<sub>1</sub> ან H<sub>2</sub> რეცეპტორებზე ზეგავლენით ახორციელებს. საეარაულოდ, ანთიბიოტის საპასუხოდ ნერვებიდან პეპტიდების გამოყოფის მოდულირებაშიც ჰისტამინი იღებს მონაწილეობას, პრინციპული H<sub>1</sub> რეცეპტორების მეშვეობით.

**ჰისტამინი და მემბრანული ზემონთავისუფლება**

ზოგიერთი ამინი და სამკურნალო საშუალება, როგორცია მორფინი და გუბოკურანისი, უჯრედების შიგნით იწვევენ ჰეპარინ-ცილოვანი კომპლექსიდან ჰისტამინის გამოყოფებას. ჰისტამინის განთავისუფლების ეს მექანიზმი ენერგეტიკულად არ საჭიროებს და პოხიური უჯრედების დაზიანებასა და ლეგრანულირებასთან არ არის დაკავშირებული. პოხიური უჯრედების გრანულაების კარგად უწყობს ხელს ჰისტამინის განთავისუფლებას, რადგან უჯრედგარეთა სითხეში არსებული ნატრიუმის იონები იწვევენ კომპლექსიდან ამინის სწრაფ მოცილებას. პოხიური უჯრედების ქიმიური და მექანიკური დაზიანება იწვევს ლეგრანულირებასა და ჰისტამინის განთავისუფლებას. ნივთიერება 48/80 ექსპერიმენტული მელიკამენგია, რომელიც იწვევს ჰისტამინის სელექციურ განთავისუფლებას ქსოვილოვანი პოხიური უჯრედებიდან ენერგეტიკული და კალციუმ-დამოკიდებული ეგზოციტოზური ლეგრანულირაციური პროცესის მეშვეობით.

**ფარმაკოლოგიური მექანიზმი**

**მომკვლევის მექანიზმი**

ჰისტამინის ბიოლოგიურ მოქმედებას საფუძველად უდევს უჯრედული მემბრანის ზედაპირზე ლოკალიზებული სპეციფიკური რეცეპტორების ურთიერთქმედება. დღესდღეობით ჰისტამინის მიმართ მგრძნობიარე ოთხი სხვადასხვა რეცეპტორია (H<sub>1</sub> და H<sub>2</sub> მდ) აღმოჩენილი, რომელთა დაზიანება მოქმედობა ცხრილში 16-1. სხვა, უკვე განხილული, ამინური მედიატორების მიმართ მგრძნობიარე რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, ჰისტამინური რეცეპტორების ძირითად გიპებს ქვეუჯრედები არ ახასიათებთ, თუმცა აღმოჩენილია ზოგიერთი რეცეპტორი, რომელიც რეცეპტორთა სხვადასხვა გიპების შეერთებულ ვარიანტს წარმოადგენს.

ჰისტამინური რეცეპტორების ოთხივე გიპი იქნა კლონირებული. ისინი შეკავშირებულია რეცეპტორთა დიდ სუპეროჯახს, რომლებსაც მემბრანის გამჭოლი შეიბი უბანი აქვთ და შეწყვეტილებით არიან G ცილასთან (GPCR). სტრუქტურის მიხედვით H<sub>1</sub> და H<sub>2</sub> რეცეპტორები ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან და ერთმანეთზე მეტად მუსკარინულ ქოლინორეცეპტორსა და 5-HT<sub>1</sub> რეცეპტორს ემსგავსებიან. შესაბამის-

ცხრილი 16-1. ჰისტამინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების ქეეტიკები.

რეცეპტორის ქეეტიკი	ლოკალიზაცია	პოსტრეცეპტორული ქეეტიკი	ნაწილობრივ სპეციფიკური ანონისტი	ნაწილობრივ სპეციფიკური ანტაგონისტი
H <sub>1</sub>	გლუვი კუნთი ენდოთელუმი თავის გეისი	G <sub>q</sub> , ↑IP <sub>3</sub> , DAG	ჰისტაპროლოფენი	მეპირაზინი, ტრიპროლიდინი
H <sub>2</sub>	კუჭის ლორწოვანი გარსი გლუვი კუნთი პიხიური უჯრედები თავის გეისი	G <sub>s</sub> , ↑cAMP	ამოამინი	რასტიგლინი, თიოგაინი
H <sub>3</sub>	პრეინაფურე : თავის გეისი, მუსკულური წსულა, სხვა ნეირონები	G <sub>i</sub> , ↓cAMP	R-ალფა-მეთილჰისტამინი იმეტიტი იმეპისი	თიოტერამიდი, თიოტერამიდი, კლობენპროპიტი
H <sub>4</sub>	ეოზინოფილები, სეიგროფილები, CD4 T უჯრედები	G <sub>i</sub> , ↓cAMP	კლობენპროპიტი იმეტიტი კლონაზინი	თიოტერამიდი

სებრუნებული აგონისტი

ად. H<sub>2</sub> და H<sub>3</sub> რეცეპტორები თითქმის 40%-ით ერთმანეთის ჰომოლოგიურნი არიან. სხვა ჰისტამინური რეცეპტორების მიმართ კი მსგავსებას არ აქვს. ზოგიერთ სისტემაში თითქმის ჰისტამინური რეცეპტორი ამჟღავნებს კონსტიტუციურ აქტივობას.

ამრიგად, ზოგიერთი „ანტიჰისტამინური“ საშუალება, რომელიც ადრე გრადიციულ ფარმაკოლოგიურ ანტიჰისტამინურად ითვლებოდა, ამჟამად განიხილება, როგორც შესაძლო მებრუნებელი აგონისტი (თავი 2). მართლაც, მრავალი პირველი და მეორე თაობის H<sub>1</sub> ბლოკატორები (თხ. ქექსითი) სავარაუდოდ მებრუნებელი აგონისტები არიან. უფრო მეტიც, ერთი და იგივე მოლეკულა ერთ-ერთი ჰისტამინური რეცეპტორის მიმართ შეიძლება იყოს აგონისტი, მეორეს მიმართ კი ანტიჰისტამინი. მაგ., კლობენპროპიტი, H<sub>2</sub> რეცეპტორების აგონისტი, H<sub>3</sub> რეცეპტორებისათვის კი ანტიჰისტამინი, ან მებრუნებელი აგონისტი (თხ. ცხრილი 16-1).

თავის გეისის H<sub>1</sub> და H<sub>2</sub> რეცეპტორები პოსტინაფურე მემბრანებზე არიან ლოკალიზებული. H<sub>3</sub> რეცეპტორები კი უპირატესად პრეინაფურადაა წარმოდგენილი. ჩვეულებრივ, ენდოთელუმი, გლუვი კუნთების უჯრედებისა და ნერვული დაბოლოებების H<sub>1</sub> რეცეპტორების გააქტივება იწვევს ფოსფოინოზიტოლის ჰიდროლიზს და ზრდის კალციუმის უჯრედშია კონცენტრაციას. კუჭის ლორწოვანი გარსის, გლუვი კუნთის და ზოგიერთი იმუნური უჯრედის H<sub>2</sub> რეცეპტორების აგზნება კი იწვევს უჯრედშია ციკლური დენოზინის მონოფოსფატის (cAMP) კონცენტრაციის G<sub>s</sub>-დამოკიდებულ გაზრდას. ვარკვეულ პირობებში H<sub>2</sub> რეცეპტორი, ბეტი, ადრენორეცეპტორის მსგავსად, G<sub>q</sub> ცილას უკავშირდება და IP<sub>3</sub>-DAG-ის (ინოზიტოლ 1, 4, 5-ტრიფოსფატი-დიფოსფატი) კასკადს ააქტიურებს. H<sub>3</sub> რეცეპტორების აგზნება ამცირებს ჰისტამინურული და სხვა ნეირონებიდან გრანოსინიგერების გამოყოფას, რაც სავარაუდოდ ნერვულ დაბოლოებების N-გემის არხებში კალციუმის ნაკადის შესვლის შეფერხებით განპირობებული. H<sub>4</sub> რეცეპტორები ძირითადად ძეის გეისისა და პერიფერიულ სისხლის ლეიკოციტებზე აღმოჩენილია და სავარაუდოდ მათ ეოზინოფილებისა და პიხიური უჯრედების მიმართ ძალზე მნიშვნელოვანი ქემოტაქსისური ეფექტები ახასიათებთ, რის გამოც დიდი წილი შეაქვთ ანთებითა და ალერგიულ რეაქციების განვითარებაში. H<sub>4</sub> რეცეპტორები მონაწილეობენ ეოზინოფილებისა და პიხიური უჯრედების წარმოქმნის მოვლარებაში და შესაძლოა ციკლოკინების წარმოქმნაზე ჰისტამინის გავლენაზე წაწილობრივ ამ რეცეპტორებზე იყოს დამოკიდებული.

ჰისტამინის გავლენა ქსოვილებსა და ორგანო-თა სისტემაზე

ჰისტამინი ძლიერ ზეგავლენას ახდენს გლუვი და გლუვი კუნთებზე, ზოგიერთი ენდოთელურ და ნერვულ უჯრედებსა და კუჭის სეკრეტორულ უჯრედებზე. თუმცა, ჰისტამინის მიმართ მგრძობიარეობა სახეობებს შორის განსხვავდება: ზღვის ვოჭებში ძალზედ მგრძობიარე არიან ჰისტამინის მიმართ; ადამიანები, ძაღლები და კატები შედარებით მცირედ, თაგვები და ვირთაგვები კი ყველაზე ნაკლები მგრძობიარეობით გამოირჩევიან.

ნერვული სისტემა

ჰისტამინი სენსორული ნერვული დაბოლოებების (განსაკუთრებით გაცივლისა და ქაილის შეგრძნების ფორმირებაში არიან ჩართულნი) ძლიერი სტიმულატორია. H<sub>1</sub> რეცეპტორებით განპირობებული ეს ეფექტები მწერების ნაკბენით და ჭინჭრით დასუსხვით განპირობებული რეაქციის – ჭინჭრის ცივების (ურტიკარიის) მნიშვნელოვან კომპონენტებს წარმოადგენენ. ზოგიერთი მკვებულების მიხედვით ეფერენტული (აქსონური) ნერვული დაბოლოებების დეპოლარიზება ჰისტამინის მაღალი ადგილობრივი კონცენტრაციითაც არის შესაძლებელი (თხ. „სამ-მაგი რეაქცია“, ქექსითი). თაგვებში, და სავარაუდოდ ადამიანებშიც, ჩასუნთქვისა და ამოსუნთქვის სისივანლო რესპირატორული ნეირონების მოვლარებაში H<sub>2</sub> რეცეპტორები იღებენ მონაწილეობას. პრეინაფურე H<sub>3</sub> რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნერვულ სისტემაში გრანოსინიგერების გამოყოფის მოვლარებაში. H<sub>4</sub> აგონისტები ამცირებენ აცეტილქოლისის, ამისური და პეტიდური გრანოსინიგერების გამოყოფას თავის გეისის სხედასხვა უბნებსა და პერიფერულ ნერვებში.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

ჰისტამინის იმეტიტი ან იმუნოზა ადამიანებში იწვევს სისკოლური და დიასკოლური წსევის დაქვეითებასა და გულისცემის სახშირის გაზრდას. სისხლის წსევის ცელებების მიშეზად არტერიოლებსა და პრეკაპილარულ სფინქტერებზე ჰისტამინის პირდაპირი ეზმოლაგაციური მოქმედება გვიწლისება; გულსცემის სახშირის გაზრდას კი ორი მიშეზად აქვს: გულზე ჰისტამინის მასკომულარული ზეგავლენა და რეფლექსური გაქიკარდა. ჰისტამინის იწვევს სისხის წამოწილებას, სისხის შეგრძნებასა და თავის გაცივლს, რაც ახვევ ვაზლო-

ლაგაციასთან არის დაკავშირებული. ჰისტამინის მცირე დოზით განპირობებული ვაზოდილატაცია H<sub>1</sub>-რეცეპტორების გააქტივებით აიხსნება და ძირითადად ენდოთელიუმიდან აზოტის ოქსიდის განთავისუფლების შედეგია (იხ. თავი 19). სისხლის წნევის დაქვეითებას ჩვეულებრივ თან ახლავს რეფლექსური ტაქიკარდია. ჰისტამინის უფრო მაღალი დოზები ააქტივებენ H<sub>2</sub> რეცეპტორებს და ზრდიან cAMP-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციას, რაც იწვევს ვაზოდილატაციასა და გულის პირდაპირ სტიმულაციას. ადამიანებში, გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე ჰისტამინის დაბალი დოზით განპირობებული ეფექტების გაბათილება შესაძლებელია H<sub>1</sub>-რეცეპტორების ანტაგონისტებით მონოთერაპიით.

ჰისტამინის გემოქმედება მიკროცირკულაციის სისხლძარღვების (განსაკუთრებით პოსტკაპილარულის) H<sub>1</sub> რეცეპტორებზე იწვევს შემუშებას. ეფექტი დაკავშირებულია ენდოთელიური 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. ენდოთელიური უჯრედების შესწავლის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ ამ არაკუთხოვანი უჯრედების აქტივობა და მთლიანი შეკუმშვა იწვევს მათ დაცალკეებას და სისხლძარღვების კონვალბის გაზრდას.

ჰისტამინის პირდაპირი ეფექტები გულზე მოიცავს როგორც კუმშვადობის, ისე პეისმეკერის სინქარის გაზრდას. ეს ეფექტები უპირატესად H<sub>2</sub> რეცეპტორებით არის განპირობებული. ჰისტამინი ამცირებს ადამიანის წინაგულების კუნთის კუმშვადობას, რაც H<sub>1</sub> რეცეპტორებთან არის დაკავშირებული. გულზე ამ გემოქმედების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ბოლომდე შესწავლილი არ არის. მართალია ანაფილაქსიის კარდიოვასკულური ზოგიერთი ნიშანი და სიმპტომები ჰისტამინის განთავისუფლებასთან არის დაკავშირებული, თუმცა ადამიანებში ამ რეაქციაში რამდენიმე სხვა უფრო მნიშვნელოვანი მედიატორიც მონაწილეობს.

**ბრონქების გლუვი კუნთი**

ჰისტამინი იწვევს H<sub>1</sub> რეცეპტორების ავზნებით განპირობებულ ბრონქოკონსტრიქციას, როგორც ადამიანებში, ისე ზღვის ვოჭებში. ზღვის ვოჭებში ეს ეფექტი ჰისტამინის გოქსიკურობაზე მიუთითებს და სიკვდილს იწვევს. ადამიანებში კი, ჯანმრთელი სასუნთქი გზების პირობებში, ჰისტამინის დაბალი დოზა უმნიშვნელო ბრონქოკონსტრიქციას განაპირობებს, თუმცა ასეთით დააეადებული პაციენტები ჰისტამინის მიმართ მაღალ მგრძობელობას ავლენენ. სავარაუდოდ, ჰისტამინით გამოწვეული ბრონქოკონსტრიქცია ამ პაციენტებში ჰიპერაქტიური ნეირონული რეაქციაა, რადგან ისინი სხვა მრავალ სტიმულზე ასევე შეკუთრად რეაგირებენ; გარდა ამისა ჰისტამინური რეაქციის ბლოკირება შეიძლება როგორც ატრონოპური ნერვული სისტემის დამთრგუნევი საშუალებებით (როგორცაა განვლითბლოკატორები). ასევე H<sub>1</sub>-რეცეპტორების ანტაგონისტებით (იხ. თავი 20). წინათ, ასთმასა და ცისტურ ფიბროზზე საექვო შემთხვევებში, ბრონქული ჰიპერრეაქტულობის დოგნოსტიკისათვის, საინჰალაციო ჰისტამინის მაღალი დოზა გამოიყენებოდა, თუმცა ახლა ამ მზომით უფრო ხშირად მეთაქიონისით პროვოკაციას მიმართავენ. ჯანმრთელ სუბიექტებთან შედარებით, ასეთი ინდივიდები ჰისტამინის (და მეთაქიონის) მიმართ 100 – 1000-ჯერ მეტად მგრძობიარენი არიან. პარადოქსულია, მაგრამ ზოგიერთი სახეობა (მაგ., ბოცვერი) ჰისტამინზე ბრონქოდილატაციით რეაგირებს, რაც მათ სასუნთქი გზებში H<sub>2</sub> რეცეპტორების ლომინირებაზე მიუთითებს.

**კვ-ნაწლავის ტრექტის გლუვი კუნთები**

ჰისტამინი იწვევს ნაწლავების გლუვი კუნთების შეკუმშვას. ზღვის ვოჭებში თქოს ნაწლავის ჰისტამინით განპირობე-

ბული შეკუმშვა ამ ამინის ბიო-სინჯის სტანდარტს წარმოადგენს. ზღვის ვოჭის ნაწლავებთან შედარებით, ადამიანის ნაწლავების მგრძობელობა ჰისტამინის მიმართ უფრო დაბალია, თუმცა ნაწილობრივ სწორედ ამ ეფექტის გამო, ჰისტამინის მაღალმა დოზებმა შესაძლოა ფაღარათი გამოიწვიოს. ჰისტამინის ეს ეფექტი H<sub>1</sub> რეცეპტორების ავზნებით არის განპირობებული.

**სხვა გლუვი-კუნთოვანი ორგანოები**

ჰისტამინი ადამიანებში ძირითადად უმნიშვნელო გეგაგლენას ახდენს თვალისა და შარდ-სახქცხო სისტემის გლუვი კუნთებზე, თუმცა ანაფილაქსურმა რეაქციამ ორსულებში შესაძლოა აბორტიც კი გამოიწვიოს, საშვილოსნოს ჰისტამინით განპირობებული შეკუმშვის გამო. ცხოველთა ზოგიერთი სახეობის სამედიცინოს მგრძობელობა საკმარისია ბაზისური ბიო-სინჯის საწარმოებლად.

**სეკრეტორული ქსოვილი**

ჰისტამინი დიდი ხანია აღიარებულია, როგორც მარილმკვავი სეკრეციის ძლიერი სტიმულატორი. იგი უფრო ნაკლებად მოქმედებს პეფსინისა და შინაგანი ფაქტორის წარმოქმნაზე. ეფექტი განპირობებულია კუჭის პარიეტული უჯრედების H<sub>2</sub> რეცეპტორების ავზნებით და დაკავშირებულია აღქნილილ ცილაზას აქტივობის, cAMP-ისა და უჯრედშიდა Ca<sup>2+</sup>-ის კონცენტრაციების გაზრდასთან. მარილმკვავი სეკრეციის სხვა სტიმულატორები, როგორცაა აცეტილქოლინი და გასტრინი, არ იწვევენ cAMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას, თუმცა H<sub>2</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტებმა შესაძლოა შეამცირონ (მაგრამ არ გააბათილონ) მათი მაქსიმალური ეფექტი მარილმკვავი სეკრეციაზე. ეს მოქმედებები დეგალურადაა განხილული 63-ე თავში. ჰისტამინი ასევე ახტიმულირებს წერილი და მსხვილი ნაწლავების სეკრეციას. ამისაგან განსხვავებით, ცხოველთა ზოგიერთი სახეობაში H<sub>2</sub>-სელექციური ჰისტამინური აგონისტები *ინჰიბირებენ* მარილმკვავს, საკვებით ან პენგასტრინით განპირობებულ, სეკრეციას.

ჰისტამინის ჩვეული კონცენტრაცია ვაცილებით ნაკლებად მოქმედებს ჯირკვლოვანი სხვა ქსოვილების აქტივობაზე, ძალიან მაღალი კონცენტრაცია კი აძლიერებს თირკმელზედა ჯირკვლის ტეინოვანი შრის სეკრეციას.

**მეტაბოლური ეფექტები**

H<sub>1</sub>-რეცეპტორების “ნოკუგირებული” (არ მქონე) თავგების შესწავლისას აღმოჩინდა იქნა, რომ ამ რეცეპტორების გარეშე დარჩენილ ცხოველებში საკვების ჭარბად მიღებისას ადილი აქვს ენერჯის არასაკმარისად ხარჯვას და სიმსუქნეს. ასეო ცხოველებს ავლენიშნებთ ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა, ავროთვე სისხლში ლეპტინისა და ინსულინის კონცენტრაციების მომატება. ადამიანებში H<sub>2</sub> რეცეპტორების ეს როლი ჯერჯერობით დადგენილი არ არის.

**„სამზავი რეაქცია“**

ჰისტამინის კანშიდა ინექციის ადგილას ჩნდება დამახასიათებელი ამობურცული (მეშუაების გამო), ცხელი, წითელი ლაქა. ეს სამზავი რეაქცია პირველად 60 წელზე მეტი ხნის წინ იქნა აღწერილი. ეფექტში ჩართულია უჯრედების სამი სხვადასხვა ტიპი: მიკროცირკულაციაში მონაწილე გლუვი კუნთი, კაპილარის ან ვენულების ენდოთელიუმი და სენსორული ნერვული დაბოლოებები. ინექციის ადგილის შეწითლების მიზეზია მცირე ზომის სისხლძარღვების გაფართოება. სიწითლე სწრაფად მოხდევს ინექციის ადგილზე ელემბერი ბუმტკის წარმოქმნა და მის გარშემო არაერიტოგაროვანი წითელი, მწვეული უბნების ჩამოყალიბება. სითბური რეაქცია აქოსონური რეფლექსით არის განპირობებული. ამ ეფექტებს შესაძლოა თან ახლდეს ქავილის შეგრძნება.

მსგავს ადგილობრივ ეფექტებს აქვს ადგილი ჰისტამინის განთავსულების ხელის შემწყობი ნაერთების (ნაერთი 48/80, მორფინი, ა.შ.) ინტრაღერმული ინექციისას, ან მომაკვებელი მგრძობილობის მქონე ინდივიდის კანზე შესაფერისი ანტიგულის აპლიკაციის დროს. ადგილობრივი ეფექტების უმრავლესობა შესაძლებელია თავიდან აქნას აცილებული  $H_1$ -რეცეპტორების ანტაგონისტების წინაწარმით გამოყენებით, თუმცა ლოკალურ რეაქციაში ჰისტამინის მიმართ მგრძობიარე  $H_2$  და  $H_3$  რეცეპტორების მინაწილეობაც არ არის გამოირიცხული.

**ჰისტამინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორებით განპირობებული სხვა ეფექტები**

ტკივილის პერიფერული ნერვული დაბოლოებების ადგილობრივი სტიმულირების გარდა ( $H_2$  და  $H_1$  რეცეპტორებით განპირობებული), ჰისტამინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს აგრეთვე ცენტრალურ ნოციციფუციაშიც. ბურნიამილისა ( $H_2$  ბლოკატორული მოქმედების ადრეული კანდიდატი) და მისი ახალი ანალოგების (რომლებიც არ მოქმედებენ  $H_1$ ,  $H_2$  ან  $H_3$  რეცეპტორებზე) მდრწელების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შეყენა იწვევს მნიშვნელოვან ანალგეზურ ეფექტს, რომელიც ხარისხით თანაბრების მსგავსია, მათგან განსხვავებით კი თან არ სდევს გოლერანგობა, სუნთქვის დათრგუნვა და ყაბზობა. ამ მოქმედების მექანიზმი ჯერ-ჯერობით უცნობია, თუმცა შესაძლოა ეს ნაერთები ანალგეზური საშუალებების 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 უუნქციის საკვლევ ლაბორატორიებში, ბრონქების პიკურმგრძობილობის დახადგენად, მაპროვოცირებული სინჯის სახით ჰისტამინის აუროზოლი გამოიყენება. ჰისტამინის ამჟამად სხვა კლინიკური გამოყენება არ აქვს.

**ტოქსიკურობა და უკუჩვენებები**

ენდოგენური ჰისტამინისა და ჰისტამინის პრეპარატის ყველა გვერლითი ეფექტი – ჰიპოტონია, ტაქიკარდია, თავის ტკივილი, კანზე ბუმკუკები, ბრონქოკონსტრიქცია და კუჭ-ნაწლავის დისფუნქცია – დობადამოკიდებულია. გაუქვებული თევზით (სკუმბრიით) მოწამელას იგივე სიმპტომები ახასიათებს და არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ მოწამელის ძირითად მიზეზად ბაქტერიების მიერ წარმოქმნილი ჰისტამინი გვევლინება.

ჰისტამინი უკუნაჩვენებია ასიამის (გარდა, როგორც ფილტვების უუნქციის ფრობილი მონიგორინგის ტესტის ნაწილი), აქტიური წყლულოვანი დაავადების, ან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის დროს.

**ჰისტამინის ანტაგონისტები**

ენდოგენური ჰისტამინის ეფექტების შემცირება სხვადასხვა გზით არის შესაძლებელი.

ფიზიოლოგიური ანტაგონისტები, განსაკურებით ეისიფურინი, ჰისტამინის საპირისპიროდ მოქმედებენ გლეუ კუნთებზე, თუმ-

ცა მათი ეფექტები სხვა რეცეპტორებზე (ბეგა ადრენორეცეპტორებზე) გემოქმედებით არის განპირობებული. ამ ფაქტს დიდი კლასიკური მნიშვნელობა ენიჭება, რადგან სისტემური ანაფილაქსიის, ან სხვა მდგომარეობების დროს, როდესაც ადგილი აქვს ჰისტამინისა და სხვა მედიატორების მასიურ გამოთავსულებას, ადრენალინის ინექცია შესაძლოა სასიცოცხლოდ აუცილებელი იყოს.

ჰისტამინის განთავსულების ინჰიბიტორები ამცირებენ პოზიტივ უჯრედების იმუნოლოგიურ, ანტიგენ-ლქE კომპლექსით განპირობებულ დეგრასირებას. ეს ეფექტი კრომოლინსა და ნელოკრომილს ახასიათებთ (იხ. თავი 20), თუმცა ამ მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები ჯერჯერობით უცნობია. ისინი ასიამის სამკურნალოდ გამოიყენებიათ. ჰისტამინის განთავსულების ბეგა-ადრენორეცეპტორების აგონისტებიც ამცირებენ.

რეცეპტორების ანტაგონისტები ჰისტამინური რეცეპტორების ბლოკირება ჰისტამინით განპირობებული რეაქციების შემცირების მესამე გზას წარმოადგენს. ფარმაკეკულ ბაზარზე უკვე 60 წელზე მეტია არსებობენ კონკურენტული ანტაგონისტები, რომლებიც ეწინააღმდეგებიან ჰისტამინის ზეგავლენას გლეუ კუნთებზე; თუმცა 1972 წლამდე, სანამ  $H_2$  რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტი ბურნიამილი არ იქნა შემუშავებული, შეუძლებელი იყო მარილმჟავას სეკრეციაზე ჰისტამინის ზეგავლენის ინჰიბირება.  $H_2$  რეცეპტორების სელექციური ანტაგონისტების განვითარებამ პეპტური წყლულის ეფექტურ მკურნალობას მისცა დასაბამი (იხ. თავი 63). კლინიკური გამოყენებისათვის ჯერჯერობით ხელმისაწვდომი არ არიან  $H_2$  და  $H_3$  სელექციური ანტაგონისტები, თუმცა უკვე შემუშავებულია  $H_2$ -რეცეპტორების ძლიერი და სელექციური ექსპერამენტული ანტაგონისტები თიოპერამიდი და კლობენპროპიტი.

**$H_1$  რეცეპტორების ანტაგონისტები**

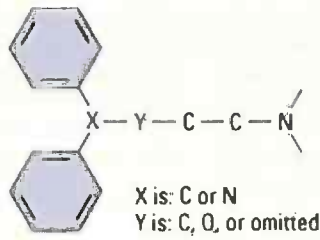
$H_1$  რეცეპტორებზე ჰისტამინის გემოქმედების კონკურენტული ბლოკატორები უკვე მრავალი წელია გამოიყენებიათ ალერგიული მდგომარეობების სამკურნალოდ. ამჟამის ფარმაკეკულ ბაზარზე ამჟამად მრავალ  $H_1$  ანტაგონისტს ვხვდებით. მათი უმრავლესობა აფთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გაიყვამ. ისინი შედიან კომბინირებული პრეპარატების, კერძოდ „აგაიების საწინააღმდეგო“ გაბლეკებისა და „ასლის დამხმარე“ საშუალებების შემადგენლობაში (იხ. თავი 64).

**$H_1$  რეცეპტორის ანტაგონისტების ბაზისური ფარმაკოლოგია**

**ქიმიური თვისებები და ფარმაკოკინეტიკა**

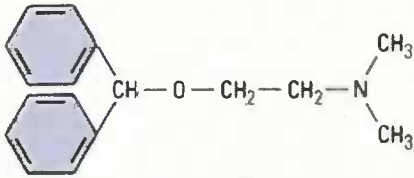
$H_1$  ანტაგონისტები მრეველი და მეორე თაობის წარმომადგენლებად იყოფა. ამ ჯგუფების ძირითადი განმასხვავებელი კრიტერიუმი ძლიერი სედაციური ეფექტია, რომელიც უფრო მეტად მრეველი თაობის  $H_1$  ანტაგონისტებისათვის არის დამახასიათებელი. მათ აგონოსმური რეცეპტორების ბლოკირების უნარაც გააჩნიათ. მეორე თაობის  $H_1$  ბლოკატორების შედარებით ნაკლები სედაციური ეფექტი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მათი არასრული განაწილებით არის განპირობებული. ყველა  $H_1$  ანტაგონისტი სტაბილური ამინია. მათი როგორც ძირითადი, ასევე რამოლენსზე ქიმიური ქვეჯგუფის წარმოადგენლის სტრუქტურა მოცემულია სურათზე 16-1. ზოგიერთი ამ მედიკამენტის დოზა მოცემულია ცხრილში 16-2.

ორალური მიღების შემდეგ ყველა ეს პრეპარატი ადვილად შეიწოვება და მივლს სხეულში ფართოდ ნაწილდება. მრეველი თაობის პრეპარატი კი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაშიც პლაზმაში კონცენტრაციის პიკი 1-2 სთ-ში ვითარდება. ზოგიერ-



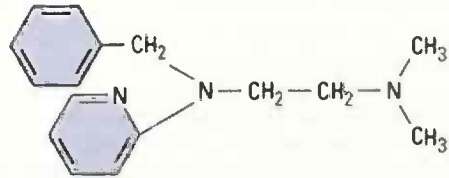
**GENERAL STRUCTURE**

**ETHERS OR ETHANOLAMINE DERIVATIVE**



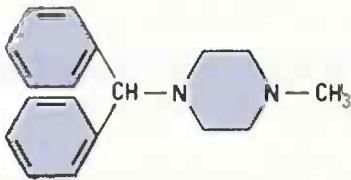
**Diphenhydramine or dimenhydrinate**

**ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVE**



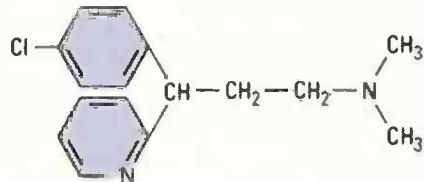
**Tripelennamine**

**PIPERAZINE DERIVATIVE**



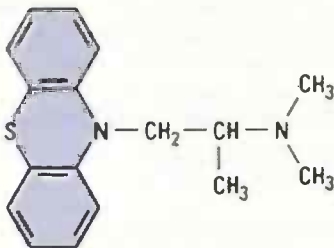
**Cyclizine**

**ALKYLAMINE DERIVATIVE**



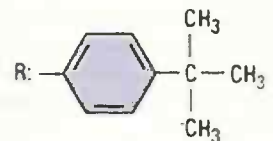
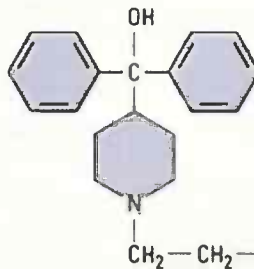
**Chlorpheniramine**

**PHENOTHIAZINE DERIVATIVE**

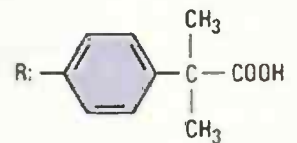


**Promethazine**

**PIPERIDINE DERIVATIVES**



**Terfenadine**



**Fexofenadine**

*სურათი 16-1.*

H<sub>1</sub> 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) მათ მნიშვნელოვანი წამალაშორისი ურთიერთქმედება ახასიათებს. H<sub>1</sub> ბლოკატორების უმრავლესობას ერთჯერადად მიღებული დოზის მოქმედების ხანგრძლივობა 4-6 საათია, თუმცა შეკლიბინსა და მეორე თაობის რამოდენიმე წარმომადგენელს უფრო

ხანგრძლივი ეფექტი ახასიათებს (12-24 სთ). H<sub>1</sub> ბლოკატორების შედარებით ახალი წარმომადგენლები, პირველი თაობის მედიკამენტებთან შედარებით, ცხიმში ნაკლებად ხსნადია, ამიტომ ისინი ჰემატოენცეფალური ბარიერის P-გლიკოპროტეინული გრანსპორტერის სუბსტრატებს წარმოადგენენ, რის შედეგადაც ძნელად, ან საერთოდ ვერ აღწევენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. მრავალი H<sub>1</sub> ანტაგონისტი აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაიქმნება. ჰიდროქსიმისის, გერუენადინისა და ლორაგადინის აქტიური მეტაბოლიტები პრეპარატების სახით გამო-

ცხრილი 16-2. კლინიკურად გამოყენებული მოვიერთი II, ანტიპსიქოტიკური საშუალება.

პრეპარატი	მოზრდილთა ჩვეული დოზა	ანტიქოლინერგული აქტივობა	შენიშვნა
<b>პირველი თაობის ანტიპსიქოტიკური საშუალებები</b>			
<b>ეთილთიოპრიმი</b>			
კარბოქსამინი (კლისტინი)	4 - 8 მგ	+++	მსუბუქად ან საშუალოდ გამოხატული სელაქია
დიმენჰიდრამინი (დიფენჰიდრამინის მარილი) (დრამამინი)	50 მგ	+++	მნიშვნელოვნად გამოხატული სელაქია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტივობა
დიფენჰიდრამინი (ბენადრინი, ა.შ.)	25 - 50 მგ	+++	მნიშვნელოვნად გამოხატული სელაქია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტივობა
<b>ეტილთიოპრიმი</b>			
ტრიპელენამინი (PBZ, ა.შ.)	25 - 50 მგ	+	საშუალოდ გამოხატული სელაქია
<b>პიპერაზინის დერივატივები</b>			
ჰიდროქსიმინი (აგარაქსი, ა.შ.)	15 - 100 მგ	არ არის მონაცემები	მნიშვნელოვნად გამოხატული სელაქია
ციკლიმინი (მარემინი)	25 - 50 მგ	-	მსუბუქად გამოხატული სელაქია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტივობა
მეკლიმინი (ბონინი, ა.შ.)	25 - 50 მგ	-	მსუბუქად გამოხატული სელაქია; ზღვის ავადმყოფობის საწინააღმდეგო აქტივობა
<b>ალკილამინები</b>			
ბრომფენიტრამინი (დომეგანი, ა.შ.)	4 - 8 მგ	+	მსუბუქად გამოხატული სელაქია
ქლორფენიტრამინი (ქლორ-ტრომეგონი, ა.შ.)	4 - 8 მგ	+	მსუბუქად გამოხატული სელაქია; ურეცეპტულ გახვეწი (OTC) „ვაიების“ საწინააღმდეგო მელიკამენტების კომპონენტი
<b>ფენოთიაზინის ნაწარმი</b>			
პრომოეთაზინი (ფენერგანი, ა.შ.)	10 - 25 მგ	+++	მნიშვნელოვნად გამოხატული სელაქია; ღებინების საწინააღმდეგო ეფექტი; ალფა-ადრენორეცეპტორების ბლოკადა
<b>სხვადასხვა</b>			
ციპროპეტადინი (პერიაქტინი, ა.შ.)	4 მგ	+	ზომიერად გამოხატული სელაქია; გაანხია აგრეთვე ანტისეროტონინური აქტივობა
<b>მეორე თაობის ანტიპსიქოტიკური საშუალებები</b>			
<b>პიპერიდინი</b>			
ფექსოფენადინი (ალეგრა)	60 მგ	-	
<b>სხვადასხვა</b>			
ლორაგაინი (ელარტიგინი)	10 მგ	-	ხანგრძლივი მოქმედება
ცეტირიზინი (ზირტეკი)	5 - 10 მგ	-	

ოქენება (ცეტირიზინი, ფექსოფენადინი და ლესლორაგაინი, შე-საბამისად).

**ფარმაკოდინამიკა**

**ჰისტამინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების ბლოკადა**

H<sub>1</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ ჰისტამინისა და H<sub>1</sub> რეცეპტორების ურთიერთქმედების შედეგად კონკურენტულ ინჰიბირებას. ისინი არ მოქმედებენ H<sub>2</sub> რეცეპტორებზე და მხოლოდ უმნიშვნელო გავლენა აქვთ H<sub>2</sub> რეცეპტორებზე. მაგ., H<sub>1</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ ბრონქიოლების, ან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვი კუნთების ჰისტამინით განპირობებ-

ბული შეკუმშვის სრულ ვაბათილებას, თუმცა ისინი ვერ ცუ-ლიან ჰისტამინის ზეგავლენას კუჭის წყენის სეკრეციაზე და გულის მუშაობაზე.

**ეუქამები, რომლებიც არ არის გამოწვეული ჰისტამინის რეცეპტორების ბლოკადით**

პირველი თაობის H<sub>1</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ მრავალ ეფექტს, რომლებიც ჰისტამინის მოქმედების ბლოკადით არ არის განპირობებული. მათი დიდი ნაწილის საფარადლო მოხეში H<sub>1</sub> ანტაგონისტების სტრუქტურული მსგავსე-ბაა (სურათი 16-1) ქოლინი-, ალფა ადრენო- და სეროტონინურ რეცეპტორებზე მოქმედ მელიკამენტებთან, აგრეთვე ადგილ-



ბრივ საანესთეზიო საშუალებებთან. ამ ეფექტებიდან ზოგს აქვს თირაპიული 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 საიმიოდ, რომ გამოიყენებულ იქნას, როგორც „ძილის დამხმარე საშუალებები“ (იხ. თავი 64). H<sub>1</sub>-ანგაგონისგებობა და ზოგიერთი ანტიმუსკარინული საშუალებით განპირობებული სედაცია მსგავსია და სრულიად განსხვავდება სედაციური და საძილე საშუალებებისთვის დამახასიათებელი დისინჰიბიტორული სედაციისაგან. H<sub>1</sub>-ანგაგონისგების კომპლესური გამოყენება არ არის აღწერილი. ბავშვებში (და იშვიათად მოზრდილებში) მათი ჩვეული დოზით მიღება ზოგჯერ სედაციის ნაცვლად, პარადოქსულად იწვევს აგზნებას. ძალიან მაღალი, გოქსიკური დოზების გამოყენებისას ადვილი აქვს კომას, რომელსაც შესაძლოა წინ უძღოდეს ცნს-ის გამოხატული სტიმულაცია, აუტიზმის, ზოგჯერ კრუნჩხვაც. მეორე თაობის H<sub>1</sub> ანგაგონისგების 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 საწინააღმდეგოდ მათი ეფექტურობა დაბალია. გარკვეული H<sub>1</sub> ანგაგონისგები, კერძოდ დოქსილამინი (ბენდექტინი), წარსულში ფართოდ გამოიყენებოდა ორსულებში გულისრევისა და ღებინების სამკურნალოდ (იხ. ქვემოთ).

**პარკინსონიზმის საწინააღმდეგო ეფექტი**

ზოგიერთი H<sub>1</sub> ანგაგონისგს, განსაკუთრებით კი დიფენჰიდრამინს, ანტიმუსკარინული საშუალებებით განპირობებული ექსტრაპირამიდული სიმპტომების დამთრგუნავი სწრაფი, მნიშვნელოვანი გამოხატული ეფექტი ახასიათებს. იგი პარკინსონული ვზით გამოიყენება ანტიმუსკარინული საშუალებებით გამოწვეული მწვავე დისტონიური რეაქციის სამკურნალოდ.

**ანტიქოლინერგული 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 ხარვებლის მომგანიც კი იყოს, თუმცა ანტიქოლინერგული აქტივობის გამო მათ შეიძლება შარდის შეკავება და მხედველობის დაბინდვაც გამოიწვიონ.

**ანტიადრენერგული მოქმედება**

მრავალ H<sub>1</sub> ანგაგონისგს, განსაკუთრებით ფენოთიაზინის ჯგუფის წარმომადგენლებს (მაგ., პრომეთაზინს), ალფა-ადრენორეცეპტორების მახლოკირებელი უნარი გააჩნიათ, რის გამოც მტრმობიარე ინდივიდებში იწვევენ ორთოსტატურ ჰიპოტონიას. ისინი ბეგა-ადრენორეცეპტორებზე არ მოქმედებენ.

**ანგისეროტონერგული მოქმედება**

პირველი თაობის ანგიპისგამინური საშუალებების ზოგიერთ წარმომადგენელს, განსაკუთრებით ციპროჰეპტადინს, სეროტონინის რეცეპტორების მახლოკირებელი ძლიერი უნარი

გააჩნია. ეს პრეპარატი ეკუთვნის ანგისეროტონინერგული საშუალებების ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს და ამ წიგნის მსგავსების თავშია განხილული. ციპროჰეპტადინსა და ფენოთიაზინური ანგიპისგამინური საშუალებების სტრუქტურა მსგავსია, რის გამოც მას ძლიერი ანგიპისგამინური (H<sub>1</sub>, რეცეპტორების მიმართ) მოქმედებაც ახასიათებს.

**ადვილობრივი საანესთეზიო მოქმედება**

პირველი თაობის რამოლენიმე H<sub>1</sub> ანგაგონისგის ძლიერ ადვილობრივ საანესთეზიო ეფექტს ავლენს, რადგან, პროკაინისა და ლიდოკაინის მსგავსად, ისინიც იწვევენ აგზნებადი მემბრანების ნაგრიუმის არხების ბლოკადას. დიფენჰიდრამინი და პრომეთაზინი, ადვილობრივი ანესთეზიის თვალსაზრისით, პროკაინისა და ლიდოკაინზე უფრო მეტად ძლიერნი არიან. ერთეულ შემთხვევებში, კერძოდ ტრადიციული ადვილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მიმართ ჰიპერმგრძობლობის დროს, დასაშვებია მათი გამოყენება ანესთეზიით მიზნით. რამოლენიმე H<sub>1</sub> ანგაგონისგის აბლოკირებს აგრეთვე კალიუმის არხებსაც, რაც განხილულია ქვემოთ (იხ. გოქსიკურობა).

**სხვა მოქმედებები**

ზოგიერთი H<sub>1</sub> ანგაგონისგის, მაგ., ცეტირიზინი, აინჰიბირებს პოხიერი უჯრედებიდან ჰისგამინისა და ანთების სხვა მედიატორების განთავისუფლებას. ეს მოქმედება H<sub>1</sub>-რეცეპტორების ბლოკადათ არ არის განპირობებული. თუმცა ამ მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის, სივარაუდოდ იგი მნიშვნელოვან სასარგებლო როლს უნდა ასრულებდეს ისეთი ალერგიული რეაქციის მკურნალობისას, როგორცაა რინიტი. H<sub>1</sub> ანგაგონისგების მცირე ნაწილი (მაგ., გერფენადინი, აკრივისტინი) აინჰიბირებენ კიბოს უჯრედების P-გლიკოპროტეინის ტრანსპორტერს ნაწლავის ეპითელიუმსა და თავის გვინის კაპილარებში. ამ ეფექტის კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ-ჯერობით ცნობილი არ არის.

**H<sub>1</sub>-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 ურტიკარის ძირითადი მედიკამენტი ჰისგამინია. ამიგომ H<sub>1</sub> ანგაგონისგები სამკურნალო მიზნით არჩევის პრეპარატებია და ისინი სშირად საკმარ ეფექტურობით გამოირჩევიან. თუმცა, ბრონქული ასთმის დროს H<sub>1</sub> ანგაგონისგების გამოყენება არაეფექტურია, რადგან ამ დაავადების პათოგენეზში რამოლენიმე სხვა მედიკამენტი არის წართული.

ანტიოქსიანტის მიმდინარეობა შესაძლოა გავარესდეს ჰისგამინის განთავისუფლების გამო, თუმცა მის შესარჩევებაში დიდ როლს ასრულებენ პეპტიდური კინინები, რომლებზედაც ანგიპისგამინური საშუალებები ზეგავლენას ვერ ახდენენ. დიფენჰიდრამინის მსგავსი პირველი თაობის ანგიპისგამინურები აგოპური დერმატიტის სამკურნალოდ გამოიყენებიათ, უპირატესად მათი სედაციური გვერდითი ეფექტისა და ქაივლის ინტენსივობის შემცირების გამო.

თივის ცხელების მსგავსი ალერგიული რეაქციების სამკურნალოდ H<sub>1</sub> ანგაგონისგების შერჩევა სედაციური ეფექტის მისხლვით ხდება; ამ მიზნით აშშ-ში ყველაზე ფართოდ ალკოლამინები და მყორე თაობის არასედაციური ანგიპისგამინური საშუალებები გამოიყენება. სხვადასხვა ინდივიდებში H<sub>1</sub> ანგაგონისგების როგორც თირაპიული, 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  $H_1$  ანტიგონისტები ძირითადად ალერგიული რინიტისა და ქრონიკული ურტიკარიის სამკურნალოდ გამოიყენება. რამოლენიმე ორმაგი ბრმა შეთოვით კვლევის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ გრადისულ ანტიჰისტამინურებსა (როგორცაა ქლორფენირამინი) და მეორე თაობის  $H_1$  ანტიგონისტებს თანაბარი თერაპიული ეფექტურობა ახასიათებთ, მაგრამ მკურნალ განსხვავებულ 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 დანიშნა 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 ენტიბიოტიკური დარღვევები**

ზღვის დაავადების პრევენციისათვის ყველაზე ეფექტური საშუალებებია სკოპოლამინი (თავი 8) და პირველი თაობის ზოვადი  $H_1$  ანტიგონისტები, მაგ., დიფენჰიდრამინი და პრომეთაზინი. დიფენჰიდრამინი და დიფენჰიდრამინის მარილი და ექსკლუზიურად ზღვის დაავადების სამკურნალო გამოიყენება. ზღვის დაავადების პრევენციისათვის პიპრაზინებსაც (ციკლიზინი და მელაზინი) 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  $H_1$  ანტიგონისტების კომბინირება ეფედრინთან ან ამფეტამინთან.

ითვლებოდა, რომ ზღვის დაავადების პრევენციისათვის ეფექტური ანტიჰისტამინური საშუალებები მენიერის სინდრომის დროსაც მოქმედებენ, მაგრამ უკანასკნელ შემთხვევაში ანტიჰისტამინურების ეფექტურობა დადგინდა არ არის.

**გულისრევა და ლებინება ორსულებში**

ორსულთა „დილის ავადმყოფობის“ სამკურნალოდ შესაძლო გამოყენების თაობაზე რამოლენიმე  $H_1$  ანტიგონისტები იქნა შესწავლილი. მდრნელებში გამოვლენილ იქნა პიპრაზინის ნაწარმების გერაგოცენური ეფექტები, ამიტომ გამოყენების ამ ხვევებით ისინი ამოღებულ იქნენ ხმარებიდან. ამ მიზნით ასევე გამოიყენებოდა ვიანოლამინური  $H_1$  ანტიგონისტები დოქსილამინი, როგორც ბენდექტინის (აუთიაქიდან რეცეპტით გასაყვამი პრეპარატი, რომელიც პირილოქსინსაც შეიცავს) ერთ-ერთი შემადგენელი კომპონენტი. 1978 წელს პრესაში ფართო გამოხატულება პიპრა დოქსილამინის შესაძლო გერაგოცენობამ, კერძოდ ფეგალური მალფორმაციის რამოლენიმე შემთხვევამ, რომლებიც თითქმის დაკავშირებული იყო ორსულობის პერიოდში ბენდექტინის მიღებასთან. ჩატარდა რამოლენიმე 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 გამოგანა.

**გოქსიკურობა**

ამ თავში უკვე იყო განხილული ანტიჰისტამინური საშუალებების მოქმედების ის ფართო სპექტრი, რომელიც ჰისტამინური რეცეპტორების ბლოკადასთან არ არის დაკავშირებული. ამ ეფექტებიდან რამოლენიმე (სედაციური, ანტიმუსკარინული მოქმედება) თერაპიული მიზნებისათვის გამოიყენება, განსაკუთრებით აუთიაქიდან რეცეპტის გარეშე გასაყვამი (OTC) მედიკამენტების სახით (იხ. თავი 64). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ჰისტამინური რეცეპტორის ბლოკადის მიზნით გამოიყენებისას სწორედ ისინია მათი ყველაზე ხშირი არასასურველი ეფექტები.

სისტემური გამოყენების შედარებით იშვიათ გოქსიკურ ეფექტებს ეკუთვნის აგზნება და კრუნხვა ბაქტემბი, პოსტურალური ჰიპოტონია და ალერგიულ რეაქციები. მედიკამენტური ალერგია შედარებით ხშირია  $H_1$  ანტიგონისტების ადგილობრივი გამოყენებისას. პირველი თაობის ანტიჰისტამინურების ღებობის გადაჭარბებასთან დაკავშირებული სისტემური ეფექტები ძლიერ წააგავს აგროპინის ღებობის გადაჭარბებას და მკურნალობაც მსგავსად მიმდინარეობს (იხ. თავი 8 და 59). ასტეპმოლის ან გერუენადინის ღებობის გადაჭარბებამ შეიძლება გამოიწვიოს გულის არითმიები, რის გამოც ეს მედიკამენტები აშშ-ში სპარეუბიდან არის ამოღებული; ლეიძლის მიკროსოპული ფერმენტების ინჰიბიტორებთან ერთად გამოიყენებისას, წამალთმორისი ურთიერთქმედების გამო, ასტეპმოლისა და გერუენადინის თერაპიულმა ღებობამ შეიძლება გამოიწვიოს იგივე ეფექტი (იხ. ქვემოთ წამალთმორისი ურთიერთქმედება).

**წამალთმორისი ურთიერთქმედებები**

ალერგიული მეორე თაობის წარმომადგენლების გერუენადინისა და ასტეპმოლის სხვა წამლებთან, კერძოდ კი ენგოკონაზოლთან, იგრაკონაზოლთან ან მაკროლიდურ ანტიბიოტიკთან (მაგ., ერითრომიცინთან) ერთად გამოიყენებისას რამოლენიმე პაციენტში აღწერილ იქნა ლეტალური პარკუტოვანი არითმია. ეს ანტიმიკრობული 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 რემოდიფიკაციის ფაზაში მონაწილე HERG ( $I_{Kr}$ ) კალციუმის არხების ბლოკადა გვევლინება (იხ. თავი 14). რის შედეგადაც მოქმედების პოტენციალი ხანგრძლივდება, მისი ზედმეტად გახანგრძლივება კი არითმის იწვევს. ამ პრობლემების აღმოჩენის შემდეგ გერუენადინი და ასტეპმოლი ამოღებულ იქნა აშშ-ის ფარმაცევტული ბაზრიდან. იმ ქვეყნებში კი, სადაც ისინი ჯერ კიდევ ხმარდებიან, გერუენადინი და ასტეპმოლი უკუანაწევრები უნდა იყოს პაციენტებისათვის, რომლებიც იღებენ კეტოკონაზოლს, იგრაკონაზოლს ან მაკროლიდს. აგრეთვე ლეიძლის დაავადების შემთხვევაშიც, გრეიფურგის წვენიც აინჰიბირებს CYP3A4-ს და მნიშვნელოვნად ზრდის გერუენადინის კონცენტრაციას სისხლში.

მნიშვნელოვანი სედაციის გამოწვევი  $H_1$  ანტიგონისტებისა და ცნს-ის დამორგუნელები საშუალებების ერთდროულად გამოყენებისას ჯამურ (ადიტიურ) ეფექტს აქვს ადგილი, ამიტომ უკუანაწევრება მათი ერთად გამოყენება იმ პირებში, რომლებიც მართავენ სატრანსპორტო საშუალებებს ან მექანიკურ მოწყობილობებს. ამის მსგავსად, ჯამური ეფექტი მიიღობა ძველი თაობის ანტიჰისტამინური საშუალებებისა და მუსკარინული ქოლინო- თუ ალფა ადრენოლბოკატორების ერთდროულად გამოყენებისას.

**$H_2$ -რეცეპტორის ანტიგონისტები**

$H_2$ -რეცეპტორების ანტიგონისტების შექმნას საფუძველი ნაუყარა კვლევამ, რომლის მიხედვითაც დადგინდა იქნა, რომ  $H_2$  ანტიგონისტები არაერთი ზეგავლენას არ ახდენენ პარალელურად ჰისტამინის განპირობებულ სეკრეციაზე. ჰისტამინის

მოლეკულის ცელილებით მიღებულ იქნა მედიკამენტები, რომლებიც H<sub>1</sub> რეცეპტორის მიმართ ავონისგური ან ანტაგონისგური განწყობის გარეშე იწვევენ მარილმკაფას სეკრეციის დაქვეითებას. პეპტიური წყალულის გავრცელებისა და შხთან დაკავშირებული ჩივილების მაღალი სიხშირის გამო, H<sub>2</sub>-რეცეპტორების ანტაგონისგების თერაპიულმა პოტენციალმა ღიდი ინტერესი გამოიწვია. მარილმკაფას სეკრეციაზე მასიზიბირებული ზეგავლენისა და დაბალი გოქსიკურობის გამო, ისინი ამჟამად აშშ-ში ეველაზე ხშირად გამოიყენებულ მედიკამენტების და აფთიაქიდან ურეცეპტოლ გისაცემი საშუალებების OTC რიცხვს მიეკუთვნებიან. ეს მედიკამენტები ნ-ვე თაქშია განხილული.

## H<sub>3</sub>- და H<sub>4</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტები

მიუხედავად იმისა, რომ კლინიკური გამოყენებისათვის ჯერ-ჯერობით არც ერთი სელექციური H<sub>3</sub> ან H<sub>4</sub> ლიგანდი არ არის ხელმისაწვდომი, ღიდი ინტერესს იწვევს მათი თერაპიული პოტენციალი. H<sub>3</sub>-სელექციური ლიგანდები შეიძლება ღირებულები იყოს ძილის ღარღეუების, სიმსქენის, კოგნიტური და ფსიქიატრიული პათოლოგიების მკურნალობისათვის, H<sub>4</sub>-ბლოკატორები კი ეომინოფილებისა და პოხიური უჯრედების მონაწილეობით მიმდინარე ქრონიკული ასიებითი მღვომარეობების ღროს, როგორცაა ასთმა.

## სეროტონინი (5-ჰიდროქსიტრიფტამინი)

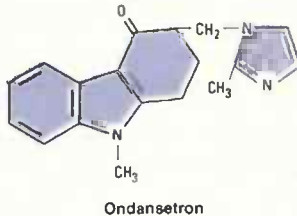
5-ჰიდროქსიტრიფტამინის (5-HT) აღმონინამღ ცნობილი იყო, რომ სისხლის შეღეღების ღროს კოლღიდან შრატში ეაზოკონსტრიქტორული (გონური) ნიეთიერება გამოიყოფა. ამ ნიეთიერებას სეროტონინი უწოდეს. დამოუკიდებელი კვღეღებით დაღღენილ იქნა ზღუეი კუნთის მასგიმულღრებელი ნიეთიერების არსებობა ნაწღავის ღორწოვანში; მას ენგერამინი ეწოღა. 1951 წელს, 5-ჰიდროქსიტრიფტამინის სინთეზის შემღევ კი საბოლოოდ დაღღინღა, რომ სეროტონინი და ენგერამინი 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანის ერთიღაიეღე მეგაბოღაღა.

სეროტონინის სხეღღასხეღა ფუნქციღა აკისრიღ: მნიშუნელოეანი ნეიროტრანსმიტერიღ. ნაწღღავებში აღღიღობრიუი ჰორმონიღ, თრომბოციტების შეღღეღების პროცესის კომპონენტიღა და ფიქრობენ რომ გარკვეულ როღს ასრულებს შაკიკის ღროს. სეროტონინი ასევე წარმოღღვენს კარცინოიდული სინღრომის, ენგეროქრომაფინური უჯრედების სიმსიენის – კარცინოიდული სიმსიენის იშვიითი გემოელენიების, ნიშუნებისა და სიმპტომების მეღღაგორებღან ერთ-ერთს. სიმსიენის ინოპერაბულღრობის შემთხვევღაში, მის სამკურნალოღ სეროტონინის ანტაგონისტები გამოიყენებღ.

## სეროტონინის ბაღისური ფარმეკოლოგიღ

### ქიმიური თვისებები და ფარმეკოკინეტიკა

ჰისტამინის მსგავსად, სეროტონინიღ ფართოღღა გავრეღეღებული ბუნებღაში. მას ვხეღღებით მცენარეულ თუ ცხოველურ ქსოვიღებში, აგრეთვე შხამებღსა და მწწერების ნესგარში. სეროტონინი ინღოლეითიღამინიღა და ბიოლოგიურ სისგემებში იღი ამინომეღეღა L-ტრიფტოფანის დეკარბოქსიღრების შეღღეღად მი-



სურათი 16-2.

სეროტონინისა და 5-HT-რეცეპტორების ორი ანტაგონისტის სტრუქტურა.

იღება, ინღოლის რგოლის ჰიდროქსიღრების გზით (სურათი 16-2). C5-ზე ჰიდროქსიღრებღ ამ რეღქციის სისქარის ვანსაბღღრელი საფეხურიღ, რომლის შეწვევტაც p-ქლოროფენიღღანინიიღ (PCPA; ფენკლონინი) და p-ქლოროამფეგამინით არის შესაძლებელი. ექსპერიმენტში ეს ნიეთიერებები გამოიყენებღ სეროტონინის სინთეზის დასათრუნად კარცინოიდული სინღრომის ღროს, თუმღეღ მაღღალი გოქსიკურობის გამო დაუშეღებელიღ მათი კლინიკური გამოყენებღ.

სინთეზის შემღევ სეროტონინი ან თავისუღღალი სახით ინახებღ, ან მონოამინ ოქსიღღმას მიერ სწრაფად იღინგებღ, რის შეღღეღად კარგავს აქტივობას. ეიოფიშში სეროტონინი მეღღაგონინის (მეღღანოციტ-მასგიმულირებელი ჰორმონის) წინმორბღღის, პრეკურსორის ფუნქციღას ასრულებს. ბუქმწოღრების, მათ შორის აღღამინის, ორგანიზმში არსებული სეროტონინის 90%-ზე მეტი კუჭ-ნაწღღავის ტრეკტის ენგეროქრომაფინურ უჯრედებში აღმონინიღ. სისხლში სეროტონინის თრომბოციტებში ვხეღღებით, საღევ ის სეროტონინერგული სერეული დაბოლოებების მემბრანების საგრანსპორტო მექანიზმის (SERT) მსგავსი აქტიური გრანსპორტის მეშვეობით კონცენტრირღბღ. თრომბოციტებში ან სერეულ დაბოლოებღაში მოსხეღღრის შემღევ, სეროტონინი ევბიკულებში გღღიგანებღ ევბიკულეღბითან ახოცირებული გრანსპორტების მეშვეობით (VAT). რეზერვინი იწვევს ევბიკულეღბთან ახოცირებული გრანსპორტების (VAT) ბლოკირებას. სეროტონინის, როგორც ცნს-ის გრანსმიტების სინთეზი, დეგონირებღა და განთავისუღღებღა თავის გენის ღეღროს ნაკერის ბირიეღების სეროტონინერგული სერეული უჯრედების სხეულებში მიმდინარეობს. თავის გენის სეროტონინერგული ნეირონები მონაწილეობენ მრეღღად დიფუზერ ფუნქციებში, როგორცაა გუნებღ-ვანწყობის, ძილის, მღღისა და ტემპერატურის კონტროლი, გკიეღლის აღქმღ, სისხლის არგერიული წნიეის რეგულირებღა და ღებინებღა (იხ. თაეი 21). სეროტონინი გარკვეულ როღს ასრულებს ისეო კლინიკური მღვომარეობების პათოგენებში, როგორცაა ღეღრესიღ, შფოთიღა და შაკიკი. სეროტონინერგული ნეირონები წარმოღღენიღღა აგრეთვე კუჭ-ნაწღღავის ტრეკტის ენგერულ სერეულ სისგემღაში და სისხლმღარღღების გარემო. მღღრღეღებში (მღღრამ არღ აღღამინებში) სეროტონინი პოხიურ უჯრედებში არის აღმონინიღ.

ენგეროქრომაფინურ უჯრედებში სეროტონინის ფუნქციღ ბოლომღე შესწავლილი არ არის. ამ უჯრედებში მიმდინარე

ცხრილი 16-3. სეროტონინის რეცეპტორთა ქვეჯიგები.

რეცეპტორის ქვეჯიგა	განაწილება	სისტრეცეპტორული მექანიზმი	ნაწილობრივ სელექციური აგონისტები	ნაწილობრივ სელექციური ანტაგონისტები
5-HT <sub>1A</sub>	ნაკერის ბირთვები, პიპოკამპი	G <sub>i</sub> , ↓cAMP	8-OH-DPAT	WAY100635
5-HT <sub>1B</sub>	შავი სუბსტანცია, გლობუს პალიდუსი, ბაზალური ვანგლია	G <sub>i</sub> , ↓cAMP	სუმბატოფანი, CP93129	
5-HT <sub>1Dab</sub>	თაყის გვიხი	G <sub>i</sub> , ↓cAMP	სუმბატოფანი	
5-HT <sub>1E</sub>	ქერქი, ნუნსო (putamen)	G <sub>i</sub> , ↓cAMP		
5-HT <sub>1F</sub>	ქერქი, პიპოკამპი	G <sub>i</sub> , ↓cAMP	LY334370	
5-HT <sub>1P</sub>	უბტერული სერველი სისტემა	G <sub>o</sub> , სელი EPSP	5-პიდროქსინდოლამინი	რეზპარინი
5-HT <sub>2A</sub>	თრომბოციტები, გლუვი კუნთი, თაყის გვიხის ქერქი	G <sub>2</sub> , ↑IP <sub>3</sub>	ალფა-მეთილ-5-HT	კეგანსერინი
5-HT <sub>2B</sub>	კუჭის უსკერი	G <sub>q</sub> , ↑IP <sub>3</sub>	ალფა-მეთილ-5-HT	SB204741
5-HT <sub>2C</sub>	ქორიდი, პიპოკამპი, შავი სუბსტანცია	G <sub>q</sub> , ↑IP <sub>3</sub>	ალფა-მეთილ-5-HT	მესულერვინი
5-HT <sub>3</sub>	უკანა ველი (area postrema), სენსორული და უბტერული სერველები	რეცეპტორი არის Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> იონური არხი	2-მეთილ-5-HT, m-ქლოროფენილბოგეპანიდი	გრანსიეტონინი, თინდინსეტონინი, გრომისეტონინი
5-HT <sub>4</sub>	ცხს და მიუბტერული სერველები, გლუვი კუნთი	G <sub>s</sub> , ↑cAMP	5-მეთილბოგეპანიდი, რეზპარინი, მეტოკლოპრამიდი	
5-HT <sub>5A,B</sub>	თაყის გვიხი	↓cAMP		
5-HT <sub>6,7</sub>	თაყის გვიხი	G <sub>s</sub> , ↑cAMP		კლომაქსინი (5-HT <sub>7</sub> )

განმარტებები: 8-OH-DPAT = 8-პიდროქსი-2-(დი-*o*-პროპილამინი)ტეტრალინი  
 CP93129 = 5-პიდროქსი-3-(4-*l*,2,5,6-ტეტრაპიდროპირიდოლ)-4-ამინოლო  
 LY334370 = 5-(4-ფტორბენზოილ)ამინო-3-(1-მეთილპიპერდინ-4-ი)-1*l*-ინდოლ უფმარატი  
 SB204741 = *N*-(1-მეთილ-5-ინდოლ)-*N'*-(3-მეთილ-5-ამითიაზოლილ)მარლოვანი  
 WAY100635 = *N*-*tert*-ბუჯილ 3-(2-მეთილსუბსტანცია)პერამინ-1-ილ-2-ფენილპროპანამიდი; *იხ.* აგრეთვე თაყი 21.

ობს სეროტონინის სინთეზი, გრანულაებში დეპონირება ATP-თან და სხვა ნეიროტრანსპორტის კომპლექსის სახით და მექანიკური ან ნეირონული სტრუქტურის საბაზისო განთავსებულა. გამოყოფილი სეროტონინის გარკვეული ნაწილი სისხლძარღვებში დიფუზირების შემდეგ თრომბოციტების მიერ მისტაცება და ინახება.

რეგერინი ერთიდაიგივე მექანიზმით იწვევს, როგორც სეროტონინის, ასევე კატექოლამინების მარაგის გამოყოფას (იხ. თაყი 6). სეროტონინის მეტაბოლიზმში მონაბმის ოქსიდაზას მეშვეობით მიმდინარეობს. მეტაბოლიზმის შუალედური პროდუქტი, 5-პიდროქსინდოლაცეტალდეჰიდი, ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზას მეშვეობით კვლავ იქონებდა 5-პიდროქსინდოლაცეტალის მეშვეობით (5-HIAA). მკვლევარები კვების პარობებში, 5-HIAA-ის ექსკრეცია სეროტონინის სინთეზის მასშტაბებს წარმოადგენს. ამიტომ, 24-სთ-ის განმავლობაში გამოყოფილ მარდში 5-HIAA-ს რაოდენობის განსაზღვრა იხეთი სიმსივნეების, სადიაგნოზო ტესტია, რომლებსაც სეროტონინის გამოყოფილებული სინთეზი ახასიათებთ (განსაკუთრებით კარცინოიდი). ზოგიერთი საკვები (მაგ., ბანანი) დიდი რაოდენობით შეიცავს სეროტონინსა და მის პრეკურსორებს, ამიტომ ამგვარი სადიაგნოზო ტესტების ზარარების წინ აუცილებელია მათი აკრძალვა.

**ფარმაკოლინამიკა**

**მოქმედების მექანიზმი**

სეროტონინის, პისტამინის მსგავსად, ხახობა-სპეციფიკური მრავალი ეფექტი ახასიათებს, რაც მისი მოქმედების განზოგადებას ართულებს. სეროტონინის ეფექტები უკრულა შე-

ბრანების მრავალ რეცეპტორთან ურთიერთქმედებით არის განაპირობებული. სადღეისოდ აღმოჩენილი და აღწერილი სეროტონინის რეცეპტორები მოცემულია ცხრილში 16-3. 5-HT-რეცეპტორების ქვეჯიგების შეიდი ოჯახია აღმოჩენილი (რომც-ლებიც აღინაშნებიან ინდექსით 1-დან 7-მდე). მათგან ექვსი G-ცოლასთან შეწყველებულ, 7-გრანსმემბრანულ სერვენტული რეცეპტორის ქვეჯიგის წარმოადგენს, ერთი კი ლიგანდ-დამოკიდებულ იონურ არხს. ზოგიერთი სეროტონინული რეცეპტორის ფიზიოლოგიური უწყეცია ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი. უწყეცების შესწავლას ხელს უშლის რეცეპტორის ქვეჯიგების მამართ უფრო მეტად სელექციური შეიკამენტების, ან კიდევ თაგვების ცხომში ამ რეცეპტორთა მაკლირებელი ცხნების ნიკაგეტრებული მეტაციების სიმწირე.

**უწყეცები ქსოვილებსა და ორბანოთა სისტემებში**

**სერველი სისტემა**

თაყის გვიხიში სეროტონინის მრავალ ადგილას ვხვდებით. მისი ნეიროტრანსმიტერიული როლი და ცენტრალურ სერველ სისტემაზე მოქმედ საშუალებებთან ურთიერთდამოკიდებულა; ბა განხილულია თაყებში 21 და 30. ეპთიფში სეროტონინი მელატონინის წინამორბედს წარმოადგენს (იხ. მელატონინის ფარმაკოლოგია და თაყი 65).  
 კუჭ-ნაწლავის გრაქტსა და მოგრო გვიხის ლებინების ცენტრში ლოკალიზებული 5-HT<sub>7</sub> რეცეპტორები ლებინების რე-

მელატონინის ფარმაკოლოგია

მელატონინი *N*-აცეტილ-5-მეთოქსიტრიფტამინია. იგი სეროტონინის მარტივი მეთოქსილირებული და *N*-აცეტილირებული პროდუქტია და მას ეპიფიზში ეხედებით. მელატონინი ძირითადად ღამით წარმოიქმნება და გამოიყოფა. მიჩნეულია, რომ იგი გარკვეულად მოქმედებს ცხოველთა დღე-ღამურ ციკლსა და ადამიანის ძილ-ღვიძილის ქცევაზე.

მელატონინის რეცეპტორები ცენტრალურ ნერვულ სისტემაშია და ზოგიერთი პერიფერიული 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 შეიღ განსმეპბრანულ  $G_i$  ცილასთან შეწყვილებული რეცეპტორებს. რეცეპტორთან შეკავშირების შედეგად ხდება აღნიშნული ცილაზის ინჰიბირება. მესამე რეცეპტორი,  $MT_3$ , კი ფერმენტია; მისი ფიზიოლოგიური როლი ჯერ-ჯერობით ბოლომდე არ არის შესწავლილი და საეარაულოდ თვალშია წნეესთან უნდა იყოს დაკავშირებული.  $MT_1$ -რეცეპტორის გააქტივება ძილიანობას

იწვევს,  $MT_3$ -რეცეპტორი კი შესაძლოა მონაწილეობდეს ბიოლოგიური ცირკადული საათის სინათლე-სიბნელის სინქრონიზებაში.

საკვების დანამატების ინდუსტრია კომერციულად აწარმოებს მელატონინს, როგორც ძილის დამხმარე საშუალებას (იხ. თავი 65).  $MT_1$  და  $MT_2$  სელექციური აგონისტის, რამელტეონის, უბილიობის სამკურნალოდ საშედიცინო გამოყენება კი FDA-ის მიერ არის დამტკიცებული. რამელტეონის მიმართ დამოკიდებულება არ ეითარდება და იგი კონგროლს დაქვემდებარებულ ნეითიერებათა რიცხვს არ ეკუთვნის. ძილის მოგვრელი თვისების მიხედვით მელატონინზე უფრო ეფექტურია მაგრამ ჩამორჩება ბენზოდიამინებს. რამელტეონის მეტაბოლიზმი P450 ფერმენტების მეშვეობით მიმდინარეობს, ამიტომ CYP1A2 ინჰიბიტორებთან ერთად მისი გამოყენება რეკომენდებული არ არის. თეითონ პრეპარატის ნახეყარდაშლის პერიოდი 1-3 საათია, აქტიური მეტაბოლიტისა კი 5 სთ. რამელტეონის გოქსიკურობა ჯერ-ჯერობით ბოლომდე შესწავილი არ არის, თუმცა ერთ-ერთი კლასიკური კვლევის დროს დაფიქსირებულ იქნა პროლაქტინის დონის მატება.

ფლექსია არიან ჩართულნი (იხ. თავი 63). მათ განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვთ ქიმიური ვალიბიანებით გამოწვეული ღებინებისას, რასაც ადვილი აქვს სიმსიენური პროცესის ქიმიოთერაპიული საშუალებებით მკურნალობის დროს. ენკერული ნერვული სისტემის ფუნქციაში 5-HT<sub>1</sub> და 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორები იღებენ მონაწილეობას.

პისგამინის მსგავსად, სეროტონინიც გკივილისა და ქაიელის სენსორული ნერვული დაბოლოებების ძლიერი სტიმულატორია და მასთან არის ასოცირებული მწერებისა და მცენარეული შხამებით განპირობებული ზოგიერთი სიმპტომი. ვარდა ამისა, სეროტონინი კორონარული სისხლძარღვების კალაპოგში ლოკალიზებული ქემოსენსიტიური დაბოლოებების ძლიერი აქტივატორია. ამ ვაგუსური აფერენტული ნერვული დაბოლოებების 5-HT<sub>3</sub> რეცეპტორების აგზნება დაკავშირებულია ქემორეცეპტორულ რეფლექსთან, რომელიც ბეკოლდ-იარნიშის რეფლექსის სახელით არის ცნობილი. რეფლექსურ რეაქციაში გამოხატული ბრადიკარდია და პიპოგონია იგულისხმება. გულის ვაგუსური იმპულსაციის გამრდა ბრადიკარდიას იწვევს, რომლის ბლოკირებაც ატროპინით არის შესაძლებელი. ბრადიკარდიის გამო გულის წუთმოცულობა მცირდება, რაც პიპოგონიის მიზეზად გვევლინება. ქემორეცეპტორული რეფლექსის გააქტივება მრავალი სხვა ნეითიერებებითაც არის შესაძლებელი. მათ მიეკუთვნება ნიკოტინური ქოლინორეცეპტორების აგონისტები და ზოგიერთი საგულე გლიკომიდი, მაგ., ოუბაინი.

სახსნოთქი სისგება

ჯანმრთელი ადამიანის ბრონქების გლეუ კუნთზე სეროტონინი პირდაპირ, სუსტად გამოხატულ მასტიმულირებელ ეფექტს ავლენს. იგი ხელს უწყობს აგრეთვე აცეტილქოლინის გამოყოფას ბრონქების მაინერეგული ვაგალური ნერვული დაბოლოებებიდან. კარკინოიდული სინდრომის დროს სიმსიენიდან ამინების ან პეპტიდების ჭარბ გამოყოფას აქვს ადგილი, რის გამოც ბრონქოკონსტრიქციის ეპიზოდები ვითარდება. ქემორეცეპტორული რეფლექსის, ან ბრონქების სენსორული ნერვული დაბოლოებების აგზნების გამო, სეროტონინმა შეიძლება პიპერენტილაციაც გამოიწვიოს.

გულ-სისხლძარღვთა სისგება

5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორებზე პირდაპირი გემოქმედების გამო, სეროტონინი იწვევს სისხლძარღვების გლეუი კუნთების შეკუმშვას. ადამიანებში იგი ძლიერ ეამოკონსტრიქტორად გვევლინება, ვარდა ჩონჩხის კუნთებისა და გულის სისხლძარღვებისა, რომლებზეც პირიქით, ეამოილიაგაციურად მოქმედებს. 5-HT-რეცეპტორებით განპირობებული ეამოილიაგაცია ნაწილობრივ სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების არსებობას საჭიროებს. დამიანებული ენდოთელის პირობებში კორონარული სისხლძარღვები ეიწროვდება. როგორც გემოთ იყო აღინიშნული, ქემორეცეპტორულ ნერვულ დაბოლოებების 5-HT<sub>3</sub> რეცეპტორების აგზნების გამო სეროტონინი იწვევს რეფლექსურ ბრადიკარდიას. ექსპერიმენტულ ცხოველებში სეროტონინის ინექციის შემდეგ არტერიული წნევის საშუაზიან ცვლილებას აქვს ადგილი: თავდაპირველად აღინიშნება გულისცემის სისშირის, წუთმოცულობისა და არტერიული წნევის დაქვეითება, რაც ქემორეცეპტორული რეფლექსით არის განპირობებული; შემდეგ, ვამოკონსტრიქციის გამო, არტერიული წნევა იზრდება. მესამე ფაზაში კი კვლავ მცირდება, რაც ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვების დილაგაციით აისხნება. სეროტონინის ვამოკონსტრიქტორული მოქმედების მიმართ განსაკუთრებით მგრამობიარნი არიან ფილგეებისა და თირკმლების სისხლძარღვები.

სეროტონინი ვენების შეკუმშვასაც იწვევს. ვენოკონსტრიქციის შედეგად კაპილარული ავსების გამრდა კი სიმხურვილის შეგრძნებას განაპირობებს, რასაც ადვილი სეროტონინის როგორც ინექციის, ისე კარკინოიდული სიმსიენიდან გამოითავისუფლების შემდეგ, სეროტონინისათვის დამახასიათებელია გულზე უმნიშვნელო, პირდაპირი დადებითი ქრონოტროპული და ინოტროპული ეფექტები, რასაც სავარაუდოდ კლასიკური მნიშვნელობა არა აქვს. თუმცა, სისხლში სეროტონინის კონცენტრაციის ხანგრძლივი გამრდა (მაგ., კარკინოიდული სინდრომის დროს) ენდოკარდიუმის პათოლოგიურ ცვლილებებთან, სუბენდოთელურ ფიბროლაზიასთან არის დაკავშირებული, რამაც შესაძლოა გულის სარქველოანი აპარატის ან ელექტრული ფუნქციის დარღვევა გამოიწვიოს.

სეროტონინი ააქტიურებს თრომბოციტების გედაპირზე მდებარე 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორებს და ხელს უწყობს თრომბოციტ-

ცხრილი 16-4. სეროტონინის სინდრომისა და სხვა პიქეტორმული სინდრომების მახასიათებლები.

სინდრომი	ბაიოქიმიური მუცხი	კლინიკური ბაიოქიმიკა	მკურნალობა
სეროტონინის სინდრომი	SSRIs, მკორე თაობის ანტიდეპრესანტები, MAO-ს ინჰიბიტორები, ლინკოლიდი, ტრამადოლი, მკურედიანი, ფენტანილი, ონდანსეტრონი, სუმატრეფტანი, MDMA, LSD, კრამზანი, კუნძენი	ჰიპერტონია, ჰიპერტერმია, ტრემორი, კლონუსი, პიქეტორმია, პიქეტორმული ნაწლაკური ხმაური, დიარეა, მიდრიაზი, აკატორეა, კომა; იწყება რამოლენიმე საათში	სედაცია (ბენზოდიაზეპინები), დაბლა, ინტორეა და ვენტორეა; ციმოქეტადინით ან ქლოროპროპანოლით 5-HT <sub>2</sub> რეცეპტორების ბლოკადა
ნეიროლეუსიური ავთისებინი სინდრომი	D <sub>2</sub> -რეცეპტორების მბლოკირებული ანტიფსიქოტური ნაწლაკები	მწევე მსიქე პარკინსონიზმი; პიქეტორმია, პიქეტორმია, ნორმალური ან მქციტორული ნაწლაკური ხმაური; იწყება 1-3 დღეში	დიფენჰიდრამინი (პარკინსონიზმი), ძალბა მალალი ტემპერატურის დროს გავრეადა, სედაცია ბენზოდიაზეპინებით
ავთისებინი პიქეტორმია	აქროლადი საინჰიტორები სმწლაკები, სუქინილქოლინი	პიქეტორმია, კუნთების რივილიზა, პიქეტორმია, ტაკიკარდია; იწყება რამოლენიმე წუთში	დაბგროლენი, გავრეადა

1 გომწყევი მელიკამენის მიღება დაკორეული უნდა მქყელს; გავრეადა პირველი რივის მქრნალობა მოქეულია მქკად. MAO's - მონოამინოქსიდაზის ინჰიბიტორები; MDMA - მთილენლიოქსი-მთამეგამისი (ქქტაბი); SSRIs - სეროტონინის რეცეპტორების სელექციური ინჰიბიტორები.

ბის აგრეგაციას, კოლგის წარმოქმნასთან დაკემორებული აგრეგაციისგან განსხვავებით, ამ რეაქციას ოან არ ახლავს თრომბოციტებში დეკონსრებული სეროტონინის გამონთავისუფლება. ამ ვეექტის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ცნობილი არ არის.

**კუქ-ნაწლაკის ტრაქტი**

სეროტონინი კუქ-ნაწლაკის ტრაქტის გლევი კუნთების ძლიერი სტიმულატორია და იწყებს მათი ტონუსის ვაზრდას, რითაც ხელს უწყობს პერისტალტიკას. ეს ვეექტი განპირობებულია როგორც გლევი კუნთების 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორებზე სეროტონინის პირდაპირი მემოქმედებით, ასევე ენტერული ნერეული სისტემის განგლეურ უკრელების აგმზებით (იხ. თაეი ნ). ენტერული ნერეული სისტემის 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორების გავქტიეება ზრდის აცეტილქოლინის გამოყოფას. ეს უღეეს საფუძვლად

სეროტონინის სელექციური ავონისტების, მაგ. ცისაპრიდის, პერი-სტალტიკის გამაძლიერებელ, ანუ „პროკინეტიკურ“ ვეექტს. ცისაპრიდის მსგავსი ნაწლაკები კუქ-ნაწლაკის ტრაქტის რამოლენიმე დაეადების დროს გამოიყენება (იხ. თაეი ნ3). კარცინოიდული სიმსინის მიერ სეროტონინის (და სხვა ნეითერეების) ჭარბი პროდუქცია დაკემორებულია ძლიერ დიარეასთან. სექრეციაზე სეროტონინის მინიპიბირებული გეგავენა უმნიშვნელო ვეექტით გამოიხატება.

**ჩონჩხის კუნთები**

ჩონჩხის კუნთების მემბრანებზე ლოკალიზებული 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორების ფიზიოლოგიური როლი ჯერ-ჯერობით არ არის შესწავლილი. MAO-ს (მონოამინოქსიდაზის) ინჰიბიტორებისა და სეროტონინის ავონისტების, განსაკუთრებით კი სეროტონინის რეცეპტორების სელექციური ინჰიბიტორების ჯგუფის ან-

**სეროტონინის სინდრომი და მსგავსი სინდრომები**

სინაფსური სეროტონინის სიჭარბე იწყებს სერიოზულ, პოტენციურად ფატალურ სინდრომს, რომლის დიაგნოზი ისმება ანამნეზში უკანასკნელი პერიოდში სეროტონინერეული მელიკამენის მიღების არსებობის და ფიზიკური გამოვლინებების საფუძველზე (ცხრილი 16-4). სეროტონინის სინდრომის, ნეიროლეუსიური ავთისებინი სინდრომისა (MMS) და ავთისებინი პიქეტორმის (MH) ზოგითი მახასიათებელი მსგავსია, მაგრამ სინდრომების პათიფიოლოგია და მართვა საკმაოდ განსხვავებულია.

სეროტონინის სინდრომის მიგზვად ვეეელოვის ის წამალი გეეეინება, რომელიც ცენტრალურ ნერეულ სისტემაში სეროტონინერეულ აქციოლის ვაზრდას იწყებს. იგი ეითარდება ან ერთი წამლის ჭარბი დოზით, ან რამოლენიმე წამლის ერთდროულად გამოყენებისას. სინდრომი ილიოსისკრიბული რეაქციების რიგსე არ ეკუთვნის და მისი წინასწარ გავრეეგა შესაძლებელია, ოუმეა შედარებით მსუბუქი ფორმების დიაგნოზი ხშირად სწორად არ ისმება.

ცხოველითა ექსპერიმენტულ მოდელში 5-HT<sub>2</sub> ანტაგონისტები იწყვენ სინდრომის მრავალი ნიშნის გამოსწორებას, ოუმე, არ არის გამორეცხული პროცესში სხვა 5-HT რეცეპტორების მონაწილეობაც. MH-სგან განსხვავებით, სეროტონინის სინდრომის სამქრნალოდ დანტროლენს კლინიკური დირებულება არა აქეს. NMS იდიოსინკრატული რეაქციაა და მისი წინასწარ გავრეეგა შეუძლებელია. იგი D<sub>2</sub>-რეცეპტორების მბლოკირებული ანტიფსიქოტური ნაწლაკების პარკინსონიზმის გამოწყევი ვეექტების მიმართ ზოგითი ინდივიდის პიქეტორმული მბლოკისთან არის დაკემორებული. MH სინდრომი ჩონჩხის კუნთების სარკოპლაზმური რეტიკულუმის RyR1 კალციუმის არხის გენეტიკურ დეფექტით არის განპირობებული. გომოწყევი მელიკამენის მიღების მემთხეევაში სარკოპლაზმური რეტიკულუმთან (SR) კალციუმის უკონტროლო გამონთავისუფლებას აქეს აღეილი (თაეი 27).



გიდეპრესანტების (SSRIs; იხ. თავი 30). ერთად გამოიყენებისას შესაძლოა განვითარდეს სეროტონინის სინდრომი. მართალია სეროტონინის სინდრომი ასოცირებულია ჩონჩხის კუნთების ძლიერ შეკუმშვასა და მასთან დაკავშირებული პიპერთერმია-სთან, მაგრამ სავარაუდოდ იგი ამ წამლების ცენტრალურ ნერ-ვულ სისტემაზე მოქმედების შედეგია (იხ. ცხრილი 16-4 და სეროტონინის სინდრომი და მსგავსი სინდრომები).

## სეროტონინის კლინიკური ფარმაკოლოგია

### სეროტონინის აგონისტები

მედიკამენტის სახით სეროტონინი სამედიცინო პრაქტიკა-ში არ გამოიყენება, თუმცა სეროტონინული რეცეპტორების რამოდენიმე ქვეჯგუფის მიმართ სელექციური აგონისტებს გარკვეული კლინიკური ღირებულება აქვთ. 5-HT<sub>1A</sub> რეცეპტორის აგონისტმა, ბუსპირონმა, ყურადღება მიიპყრო თავისი ეფექ-ტური არაბენზოდიამინური ანქსიოლიტიკური თვისების გამო (იხ. თავი 22). კიდევ ერთი სელექციური 5-HT აგონისტი დექს-ვენფლურამინი წარსულში ფართოდ გამოიყენებოდა მადის დასაქვეითებლად, მაგრამ მაღალი ტოქსიკურობის გამო, იგი ამჟამად ამოღებულია ხმარებიდან. მადის დამაქვეითებელი ეფექტი ცენტრალური ნერვული სისტემის 5-HT<sub>2C</sub> რეცეპტორე-ბზე აგონისტური მოქმედებით არის განპირობებული. სუმატრიფტანი და მისი ნაწარმებიც აგონისტებია, რომლებიც მწვავე შაკიკისა და კლასტრული თავისტკივილის შეტევების ეფექტური სამკურნალო საშუალებებია (იხ. ქვემოთ).

### 5-HT<sub>1D/1B</sub> აგონისტები და შაკიკი

5-HT<sub>1D/1B</sub> აგონისტები (ტრიფტანები) ექსკლუზიურად შაკი-კის დროს გამოიყენებიან. შაკიკის „კლასიკური“ ფორმა ხას-იათდება სხვადასხვა ხანგრძლივობის აურით, რაც მოიცავს გულსრევას, ლებინებას, მხედველობის ველის გამოვარდნას – სკოტომას (ზოგჯერ ჰემიანოზისადაც კი) და მეტეველების დარ-ღვევას; აურას მოსდევს ძლიერი, მოპულსირე, ცალმხრივი თავის ტკივილი, რომელიც რამოდენიმე საათიდან 1-2 დღემდე გრ-ძელდება. „ხშირ“ შაკიკს შესაძლოა აურის ფაზა არ უძღვოდეს წინ, მაგრამ თავის ტკივილის ინტენსივობა და ხასიათი იმავე გიჟისაა. შაკიკის სიმპტომების გამოვლენა პაციენტებს შორის განსხვავებულია, მაგრამ მიუხედავად ამისა, შაკიკის შემთხვე-ვათა უმრავლესობა სკურნალობას საჭიროებს.

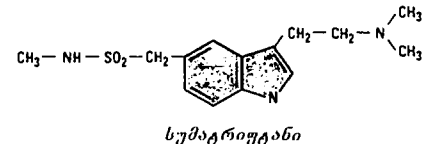
შაკიკი მოიცავს სამწვერა ნერვის ქალასშიდა (და სავარ-აულოდ მის გარეთაც) არტერიებზე განაწილებას. ეს ნერვები გამოყოფენ პეპტიდურ ნეიროტრანსმიტერებს, განსაკუთრებით კი უძლიერეს ეაზოლიდაგატორს, კალციტონინის გენთან დაკავ-შირებულ პეპტიდს (CGRP; იხ. თავი 17). შესაძლოა ამ პროცეს-ში ნივთიერება P და ნეიროკინინი A-ც იღებდნენ მონაწილე-ობას. ცხოველებში შაკიკის მოდელისა და ადამიანის ბიოფიზი-ური მახასიათაის დამახასიათებელია სისხლძარღვებიდან პერიფერული სივრცეში პლაზმისა და პლაზმური ცილების ჟონვა, რაც სავარაუდოდ ნეიროპეპტიდების სისხლძარღვებზე მუგავლების შედეგს წარმოადგენს. პერიფერული შემუშე-ბით განპირობებული შექცევილი დაჭიმულობა კი შესაძლოა მაგარ გარესში ტკივილის ნერვული დაბოლოებების დაუყოვნე-ბელი გააქტივების მიზეზი გახდეს. თავის ტკივილის დაწყება ზოგჯერ საფეთქლის არტერიების პულსირების ამპლიტუდის მკვეთრ მაგებასთან არის დაკავშირებული. ტკივილგამაყუჩე-ბელი საშუალებებით ეფექტურ მკურნალობას კი ზოგჯერ თან სდევს არტერიების პულსაციის შემცირება.

შაკიკის სამკურნალო საშუალებების მოქმედების მექა-ნიზმები სრულად გასაგები არ არის, ნაწილობრივ იმის გამო, რომ შაკიკის დროს მრავალი ფარმაკოლოგიური ჯგუფი გამ-ოიყენება, რომლებსაც მოქმედების ძალიან ფართო სპექტრი ასახაიათებო. შაკიკის სამკურნალო ტრიფტანების ვარდა გამ-ოიყენება აგრეთვე ჭკავის რქის ალკალოიდები, არასტეროიდ-ული ანთების საწინააღმდეგო ტკივილგამაყუჩებელი საშუალე-ბები, ბეტა-ადრენორეცეპტორებისა და კალციუმის არხების ბლოკატორები, ანტიდეპრესანტები (ტრიციკლური და სეროტო-ნინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები – SSRI) და ეპილეფსიის სამკურნალო რამოდენიმე საშუალება. უფრო მეტიც, ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფებიდან ზოგიერთი მხოლოდ პროფილაქტიკისთვის არის ეფექტური და არა მწვავე შეტევის სამკურნალო.

შაკიკის სამკურნალო საშუალებების მოქმედების ასახს-ნელად შემოთავაზებულ იქნა ორი ძირითადი პიპოთეზა. პირვე-ლის მიხედვით, ტრიფტანები, ჭკავის რქის ალკალოიდები და ანტიდეპრესანტები იწვევენ სამწვერა ნერვის პრეხინაფსური დაბოლოებების 5-HT<sub>1D/1B</sub> რეცეპტორების გააქტივებას და ვა-ზოდილატაციური პეპტიდების განთავისუფლების დათრგუნვას; ეპილეფსიის სამკურნალო საშუალებები კი თრგუნავენ ამ ნერ-ვული დაბოლოებებიდან ტრანსმიტერების ჭარბ გამოტოვრე-ნას. მეორე პიპოთეზის მიხედვით 5-HT პირდაპირი აგონისტე-ბის (ტრიფტანებისა და ჭკავის რქის ალკალოიდების) ვაზოკონ-სტრიქტორული მოქმედება ხელს უშლის ვაზოდილატაციასა და ნოციტეპტური ნერვული დაბოლოებების გადაჭიმვას. შესაძლე-ბელია, რომ ზოგიერთი მედიკამენტი ორივე მექანიზმით მო-ქმედებდეს. ამჟამად, შაკიკის მწვავე, ძლიერი შეტევის კუპირეზ-ისათვის პირველი რიგის პრეპარატებად სუმატრიფტანი და მისი ნაწარმებიც რეკომენდებული. მათი გამოყენება უკუნაჩვენებია კორონარული არტერიების დაავადების მაღალი რისკის შემთხ-ვევაში. ანთების საწინააღმდეგო ტკივილგამაყუჩებელი საშუ-ალებები, ასპირინი და იბუპროფენი, ხშირად გამოიყენება შაკი-კის ტკივილის მოახსნელად. იშვიათად, რეფრაქტორულ შემთხ-ვევებში, დასაშვებია პარენტერული ოპიოიდების დანიშვნა. ძლიერი გულსრევისა და ღებინების საწინააღმდეგო მეტოქ-ლოპრამიდის პარენტერული შეყვანას მიმართავენ.

*პროპრანოლოლი, ამიტრიპტანი* და კალციუმის არხ-ების ზოგიერთი ბლოკატორი ეფექტურია შაკიკის პროფილაქ-ტიკისთვის. შაკიკის მწვავე შეტევის კუპირებისათვის კი მთი არაერთიანი ღირებულება არ გააჩნიათ. უკანასკნელ პერიოდ-ში, შაკიკის მქონე მრავალ პაციენტში, აღმოჩენილ იქნა ანტი-კონსულსანტების, ვალპროის მგავასა და გოპირამაგის (იხ. თავი 24) კირვი პროფილაქტიკური ეფექტურობა. ფლუნარიზინის, ევროპამში გამოყენებული კალციუმის არხების ბლოკატორის, კლინიკური კვლევის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ იგი იწვევს შაკიკის მწვავე შეტევის ინტენსივობის შემცირებასა და რე-ციდივების პრევენციას. შაკიკის პროფილაქტიკის თვალ-საზრისით ვერაპამილს უმნიშვნელო ეფექტურობა ახასიათებს.

სუმატრიფტანი და სხვა ტრიფტანები 5-HT<sub>1D</sub> და 5-HT<sub>1B</sub> რე-ცეპტორების სელექციური აგონისტებია; ტრიფტანისა და 5-HT-ს სტრუქტურული მსგავსება ნაჩვენებია ქვემოთ. რეცეპტორ-თა ეს გიპები ლოკალიზებული არიან ნაოხემისა და მენინჯეალურ სისხლძარღვებში და ვაზოკონსტრიქციას უწყ-ობენ ხელს. მათი ეხედებით აგრეთვე სერიონებზე, სადაც ისინი პრეხინაფსური ინჰიბიტორული რეცეპტორების როლს ასრულე-ბენ.





ციპროპოპტადინი კლინიკურად გამოიყენება კარცინოიდული სიმსივნის გლუკოკოტიკონი სიმპტომების საწინააღმდეგოდ და სიცივით განპირობებული ურტიკარის დროს. მოზრდილების ჩვეული სადღეღამისო ღირებულება 12-16 მგ/დღე, ვაკუოილი სამ ან ოთხ მიღებაზე. სეროტონინის სინდრომის დროს მას გარკვეული დოზებით აქვს, მაგრამ იმის გამო, რომ ხელმისაწვდომია მხოლოდ ტაბლეტირებული ფორმით, იგი უნდა დაიფხვინას და უფრო პაციენტს კუჭის ზონდის მეშვეობით მიეცეს.

კეტანსერინი (სურათი 16-2) აბლოკირებს მხოლოდ 5-HT<sub>1C</sub> და 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორებს. სხვა 5-HT ან H<sub>1</sub> რეცეპტორების საწინააღმდეგო მოქმედება მას თითქმის არ ახასიათებს, თუმცა, იგი იწვევს სისხლძარღვების ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების მნიშვნელოვან ბლოკადას. კეტანსერინი აბლოკირებს თრომბოციტების 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორებს და ხელს უშლის თრომბოციტების სეროტონინით განპირობებულ აგრეგაციას. კეტანსერინის ჰიპოტენზიური მოქმედების მექანიზმი უცნობია, მაგრამ საეარაულოდ იგი 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორებზე უფრო მეტად ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორების ბლოკადასთან უნდა იყოს დაკავშირებული. კეტანსერინი ევროპაში გამოიყენება ჰიპერტონიისა და ეპიზოდური მდგომარეობების სამკურნალოდ, აშშ-ში კი პრეპარატი ამ მიზნით არ გამოიყენება.

5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორების კიდევ ერთ ანტაგონისტს, რიტანსერინს, ძალზე უმნიშვნელო ალფა<sub>1</sub> ადრენორეცეპტორული თვისება ახასიათებს. საეარაულოდ იგი თრომბოციტების უნქეციასაც აქვეითებს, რის გამოც ამცირებს თრომბოქსანის წარმოქმნას და ახანგრძლივებს სისხლდენის დროს.

5-HT<sub>2</sub> ანტაგონისტების პროტოტიპად ონდანსეტრონი (სურათი 12-6) არის მიჩნეული. მას და მის ანალოგებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ ქირურგიული ჩირკით ან სიმსივნის ქიმიოთერაპიით განპირობებული გულსრევისა და ღებინების პრევენციაში. ისინი განხილულია თავში 63.

სეროტონინის მრავალფეროვანი ეფექტებისა და 5-HT რეცეპტორების ჰეტეროგენური ბუნების გათვალისწინებით, მომავალში კლინიკური გამოყენებისათვის შესაძლოა სხვა სელექციური 5-HT ანტაგონისტები იქნას დამტკიცებული.

## ჭკვიანის რქის ალკალოიდები

მარცვლეულის (განსაკუთრებით ჭკვიანის) მაინფიცირებული სოკო *Claviceps purpurea* წარმოქმნის ჭკვიანის რქის ალკალოიდებს, განსაკუთრებით მარცვლეულის ნესტიან ვარემოში ზრდის ან შენახვის პირობებში. მრავალი უნიკალური ჭკვიანის რქის ალკალოიდის გარდა *Claviceps purpurea* ბიოლოგიურად

აქტიურ სხვა მრავალ პროდუქტსაც ასინთეზებს, მათ შორის ჰისტამინს, აცეტილქოლინს, თირაზინსა და სხვ. ჭკვიანის რქის ალკალოიდები მოქმედებენ ალფა ადრენო-, დოპამინურ, 5-HT და საეარაულოდ რეცეპტორთა სხვა გიპეზებზე. ბალახის მსგავსი მცენარეების პარაზიტი სოკოებიც წარმოქმნიან მსგავს ალკალოიდებს.

ჭკვიანის რქით მოწამელის (ერგოტიზმის) ეპიდემიები ჯერ კიდევ 2000 წლის წინ არის აღწერილი. ეპიდემიების მიზეზი დაბინძურებულ მარცვლეულთან ერთად ჭკვიანის რქის ალკალოიდების შემთხვევითი მიღებაა. მოწამელის ყველაზე დრამატული ეფექტებია: დემენცია, ფერადი პალუცინაიციტი; გახანგრძლივებული ეპიზოდები, რომელმაც შესაძლოა განგრესაც კი გამოიწვიოს და საშეიღოსნოს გლეუი კუნთის ძლიერი შეკუმშვა, რაც ორსულობის შემთხვევაში აბორტის მიზეზად გვევლინება. შუა საუკუნეებში ჭკვიანის რქით მოწამელას "წმინდა ანგონის ცეცხლს" უწოდებდნენ, რაც იმ წმინდანის სახელთან იყო დაკავშირებული, რომელიც ეპიზოდურად იშვით გამოწვეული მწველი ტკივილის დამამკობლად მოიაზრებოდა. მსგავს ეპიდემიებს სპორადულად დღემდე ხვდებით (იხ. ჭკვიანის რქით მოწამელა: არა მხოლოდ ანტიკური პერიოდის დაავადება), ამიტომ აუცილებელია საკვებად გამოყენებული ყველა მარცვლეულის შემოწმება. სოკო შესაძლოა საძოვარ ბალახზეც ვიზარდოს, ამიტომ მრავალ რეგიონში ხშირია ბალახის მჭამელი ცხოველების მოწამელაც.

ვარდა ზემოთ აღნიშნული ეფექტებისა, ჭკვიანის რქის ალკალოიდებს სხვადასხვა ეფექტებიც ახასიათებთ, განსაკუთრებით ცენტრალური და პერიფერული ნერვული სისტემის მხრივ: სტრუქტურული აქტიუობის დეკალური ანალიზისა და შესაბამისი ნახევრადსინთეზური მოდიფიკაციის დახმარებით შესაძლებელი გახდა მრავალი ძლიერი, კლინიკურად ღირებული სამკურნალო საშუალებების შექმნა.

## ჭკვიანის 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.

**ჭკვიანის რქის მონაბეჭდი: არა მხოლოდ ანტიკური პერიოდის დაავადება**

როგორც გვესტში იყო აღნიშნული, ერგოტიზმის, ანუ ჭკვიანის რქით დაბინძურებული მარცვლეულით მოწამელის ეპიდემიები ჯერ კიდევ შუა საუკუნეებში ხდებოდა სპორადულად. ადგილი წარმოსადგენია ის სოციალური ქაოსი, რომელსაც ადგილი ჰქონდა პოპულაციაში, (რომელსაც სჯეროდა ჯადოქრობის, დემონებით შეყვრობისა და ცოდვების გამო შეზუნიერბი დასჯის) მწველი ტკივილების, განგრენის, პალუცინაიციტის, კრუნჩხვებისა და აბორტების ერთობლივი აფეთქების გამო. კულტურათა უმრავლესობაში დღესდღეობით ამგვარი რწმენა იშვითია, 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 დაზარალებული პურის მოხმარების შემდეგ რამოდენიმე ასეული ადამიანი იგანჯებოდა პალუცინაიციტით, კრუნჩხვითა და იშვით, რამოდენიმე სიკვდილის შემთხვევა კი იქნა დაფიქსირებული. მსგავსი მოვლენები ახლაც ხდება, როდესაც სიარობის, შიმშილისა თუ არაკომპეტენტურების გამო დაბინძურებული მარცვლეულის გამოყენებას აქვს ადგილი. სამწუხაროდ, მოწამელის მიზეზად ხშირად ჭკვიანის რქის ალკალოიდების ფარმაკეული პრეპარატებით თვითმკურნალობაც გვევლინება.

ცხრილი 16-6. ერგოლინის ძირითადი ნაწარმები (ჭკაჟის რქის ალკალოიდები).

Amine alkaloids		Peptide alkaloids		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub> '
6-Methylergoline	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>
Lysergic acid	-H	-COOH	-H	-CH <sub>3</sub>
Lysergic acid diethylamide (LSD)	-H	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \end{array}$	-H	-CH <sub>3</sub>
Ergonovine (ergometrine)	-H	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_2\text{OH} \\    \quad   \\ \text{C}-\text{NHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	-H	-CH <sub>3</sub>
Methysergide <sup>2</sup>	-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	-H	-CH <sub>3</sub>
Ergotamine <sup>1</sup>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 
α-Ergocryptine	-H	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Bromocriptine	-Br	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

<sup>1</sup> დიჰიდროერგოტამინის არ აქვს მეცხრე და მეთიუ ნახშირბადებს შორის ორმაგი ბმა.

<sup>2</sup> მეთისერგიდი ამჟამად ამოღებულია ხსარებიდან.

ჭკაჟის რქის ალკალოიდების შეწოვა კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან ეარიბებულურია. ერგოტამინის ორალური ღოზა, ინგრამუსკულურითან შედარებით, დაბალყოებით ათჯერ უფრო მაღალია. ორალურად მიღებული წამლის შეწოვის სისქარე და სისლში კონცენტრაციის პიკის განვითარების დრო უმჯობესდება კოფეინითან ერთად გამოყენებისას (იხ. ქვემოთ). ამისური ალკალოიდები შეიწოვებიან აგრეთვე სწორი ნაწლავის, პირის დრუსა და სასუნთქი გზების ღორწოქანიდან. კუნიებში ინექციის შემდგომი შეწოვა ნელიამაგრამ საკმაოდ კარგი. ბრომოკრიპტინი და ამისური ნაწარმი კაბერგოლისი კარგად შეიწოვებიან კუჭ-ნაწლავის გრაქტიდან.

ჭკაჟის რქის ალკალოიდები ორგანიზმში აქტიურად მეტაბოლიზდებიან. ძირითადი მეტაბოლიტები A რგოლში პიდროქსილირდებიან, პეპტიდური ალკალოიდების კი პეპტიდური ნაშთი მდლიფიცირდება.

**ფარმაკოლინამიკა**

**მოქმედების მექანიზმი**

ჭკაჟის რქის ალკალოიდები მოქმედებენ რეცეპტორთა რამოლენიმე ტიპზე: ალფა-ადრენორეცეპტორებსა და სეროტონინული რეცეპტორების (განსაკუთრებით 5-HT<sub>1A</sub>-სა და 5-HT<sub>1D</sub>-ზე; ნაკლებად 5-HT<sub>1C</sub>-ზე, 5-HT<sub>2</sub>-ზე და 5-HT<sub>3</sub>-ზე) მიმართ ისინი ავლენენ აგონისტურ, ნაწილობრივ აგონისტურ და ანტაგონისტურ დამოკიდებულებას; მათ ახასიათებთ აგრეთვე აგონისტური და ნაწილობრივ აგონისტური მოქმედება ცენტრალური ნერული სისტემის ღოფამინურ რეცეპტორებზე (ცხრილი 16-7). უფრო მეტიც, ჭკაჟის რქის ალკალოიდების ოჯახის ზოგიერთ

წვერი მაღალ აფინურობას ავლენს პრესინაფსური რეცეპტორების მიმართ. სხები კი უფრო სელექციურად მოქმედებენ პოსტსინაფსურ რეცეპტორებზე. ჭკაჟის რქის ალკალოიდები ძალზე ძლიერად ასტიმულირებენ სამეილოსნის, რაც ალბათ 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორებზე აგონისტური, ან ნაწილობრივ აგონისტური ზეგავლენით არის განპირობებული. ოჯახის წვერებს შორის სტრუქტურული განსხვავებები აღინიშნება, რაც ამა თუ იმ რეცეპტორთა სპეციფიკური ტიპის მიმართ მათი სელექციურობის განმსაზღვრელია.

**უფექტები ორგანოთა სისტემაზე**

*ცენტრალური ნერული სისტემა*

ერგოტამინის ტრადიციული აღწერიდან ჩანს, რომ ჭკაჟის რქის ზოგიერთი ბუნებრივი ალკალოიდი ძლიერი ჰალუცინოგენია. ლიზერგინის მქაჟის დიეთილამიდი (LSD -; „მქაჟა“) ჭკაჟის რქის სინთეზური ნაერთია, რომლსაც ეს უფექტი ყველაზე მეტად ახასიათებს. პრეპარატი გამოყენებოდა ლაბორატორიულად, როგორც პერიფერული 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორების ძლიერი ანტაგონისტი. დღესდღეობით არსებული მტკიცებულებების თანახმად, ლიზერგინის მქაჟას დიეთილამიდის ზეგავლენა ქვეაზე ცნსის პრე- ან პოსტსინაფსურ 5-HT<sub>2</sub> 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 გაგრძელდა. მისი არასამედიცინო მთხით გამოყენება განხილულია თავში 32.

ცნს-ის ლოფამინური რეცეპტორები მნიშვნელოვან როლს

ცხრილი 16-7. ჭვავის რქის ალკალოიდების მეგავლენა ზოგიერთ სხვადასხვა რეცეპტორებზე<sup>1</sup>

ჭვავის რქის ალკალოიდი	ალფა-ადრენორეცეპტორი	დოფამინური რეცეპტორი	სეროტონინული რეცეპტორი (5-HT <sub>2</sub> )	სამეილოსნოს გლუვი კუნთის სტამპლაცია
ბრომოკრიპტინი	-	+++	-	0
ერგოლინინი	+	+	- (PA)	+++
ერგოტამინი	-- (PA)	0	+ (PA)	+++
ლიმერგისის ჭვავის დიეთილამიდი (LSD)	0	+++	-- ++ ცნს-ში	+
მეთისერგიდი	+/0	+/0	--- (PA)	+/0

<sup>1</sup> ავონისტური ეფექტი ნაჩვენებია ნიშნით +; ანტაგონისტური ნიშნით -; ეფექტის არარსებობა 0-ით. რეცეპტორის მიმართ შედარებითი აფინურობა გამოსახულია + ან - ნიშნების რაოდენობით. PA ნიშნავს ნაწილობრივ ავონისტს (შესაძლოა გამოავლინოს როგორც ავონისტური, ასევე ანტაგონისტური ეფექტი).

ასრულებენ ექსტრაპირამიდული მოტორული ფუნქციისა და ჰიპოფიზის მიერ პროლაქტინის სეკრეციის რეგულირებაში. ექსტრაპირამიდულ სისტემაზე პეპტიდური ერგოლინის, ბრომოკრიპტინის, მოქმედება განხილულია თავში 28. დღესდღეობით არსებული ჭვავის რქის ყველა ნაწარმიდან ბრომოკრიპტინი, კაბერგოლინი და პერგოლიდი ყველაზე მაღალ სელექტიურობას ავლენენ ჰიპოფიზის დოპამინური რეცეპტორების მიმართ. ისინი იწვევენ რეგულაციაში ჩართული დოფამინური რეცეპტორების გააქტივებას და ჰიპოფიზის უჯრედებიდან პროლაქტინის სეკრეციის დათრგუნვას (თავი 37). შესაგყვის ადგილებთან შეკავშირებაში პრეპარატები კონკურენციას უწევენ არა მარტო თვით დოპამინის, არამედ სხვა ავონისტებსაც, მაგ., ამომორფინს.

**სისხლძარღვთა გლუვი კუნთები**

ჭვავის რქის ალკალოიდების მეგავლენა სისხლძარღვთა გლუვი კუნთზე დამოკიდებულია პრეპარატზე, ცხოველის სახეობასა და სისხლძარღვის გიშზე. ამიგომ მხოლოდ მცირე განზოგადება შესაძლებელია. ერგოტამინი და მისი მსგავსი ნაერთები იწვევენ ადამიანის უმრავლესი სისხლძარღვის შეკუმშვას (სურათი 16-3). ამ ძლიერ და ხანგრძლივ რეაქციას ნაწილობრივად აინჰიბირებენ გიპიური ალფა-ადრენოლკატორები. ერგოტამინი დაკეშირებულია აგრეთვე „ეპინეფრინის მოქმედების გაუქმდებლობასთან“ (იხ. თავი 10) და სხვა ალფა-ავონისტებზე საპასუხო რეაქციების ბლოკადასთან. ეს ორმაგი ეფექტი პრეპარატის ნაწილობრივი ავონისტური თვისებით აიხსნება (იხ. ცხრილი 16-7). ერგოტამინი ძალიან ნელა დისოცირდება ალფა ადრენორეცეპტორიდან, ამიგომ იგი იწვევს ძალზე ხანგრძლივ ავონისტურ და ანტაგონისტურ ეფექტებს. ალკალოიდი თითქმის არ მოქმედებს ბეტა-ადრენორეცეპტორებზე.

ჭვავის რქის ალკალოიდებით განპირობებული ვაზოკონსტრიქცია ძირითადად აიხსნება ალფა-ადრენორეცეპტორებზე მათი ნაწილობრივი ავონისტური ზემოქმედებით, თუმცა შესაძლოა ის ნაწილობრივ 5-HT რეცეპტორებზე მოქმედების შედეგსაც წარმოადგენდეს. ერგოტამინი, ერგოლინინი და მეთისერგიდი სისხლძარღვთა 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორების ნაწილობრივი ავონისტებია. თავდაპირველად მიაჩნდათ, რომ ჭვავის რქის ნაწარმების შაკიკის ნაწინააღმდეგო მნიშვნელოვანი, სპეციფიკური მოქმედება სისხლძარღვების სეროტონინულ რეცეპტორებთან თუ დაკავშირებული მაგრამ თანამედროვე ჰიპოთეზების მიხედვით აქციენტი მათ პრესინაფსურ ნეირონულ 5-HT რეცეპტორებზე მოქმედებაზე კეთდება.

ერგოტამინისა და მსგავსი ნაერთების დოზის გადაჭარბე-

ბის შემთხვევაში ძლიერ და ხანგრძლივ ვაზოსპაზმს აქვს ადგილი (იხ. გოქსიკურობა, ქვემოთ), რომლის მოხსნა თითქმის შეუძლებელია ალფა-ადრენორეცეპტორებისა და სეროტონინული რეცეპტორების ბლოკატორებით, ან ორივეს ერთად გამოყენებით.

ერგოტამინი ჭვავის რქის გიპიური ალკალოიდიარომულსაც ძლიერი ვაზოკონსტრიქციული მოქმედების სპეკტრი ახასიათებს. ჭვავის რქის ალკალოიდების ჰიდროგენირებით მე-9 და მე-10 პოზიციებზე (ცხრილი 16-6) დიჰიდრო ნაწარმები მიიღება, რომლებსაც შემცირებული აქვთ სეროტონინული ნაწილობრივი ავონისტური თვისება, მაგრამ ალფა ადრენო რეცეპტორების სელექტიურ უფრო ძლიერ ბლოკატორებს წარმოადგენენ.

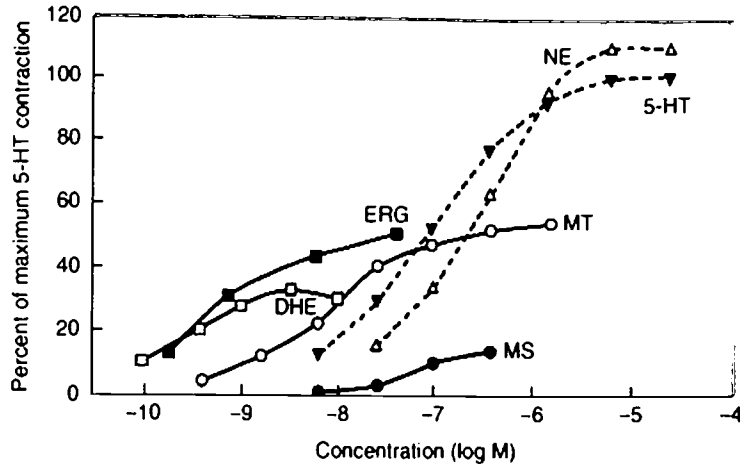
**სამეილოსნოს გლუვი კუნთი**

სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის მსგავსად, ჭვავის რქის ალკალოიდები სამეილოსნოს გლუვი კუნთზეც ავლენენ მასგამულდებელ ზემოქმედებას, რომელიც ალფა ადრენორეცეპტორებზე ავონისტური მეგავლენის, აგრეთვე სეროტონინური თუ სხვა ეფექტების ერთობლიობის შედეგია. სამეილოსნოს მგრძობილობა ჭვავის რქის ალკალოიდების მიმართ ორსულობის ხანადაშუალოებასთან ერთად მნიშვნელოვნად იმატებს, საეარულოდ ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად ალფა ადრენორეცეპტორების რაოდენობის გაზრდის გამო. ჭვავის რქის ალკალოიდების მიმართ სამეილოსნო განსაკუთრებით მგრძობიარეა მშობიარობის პერიოდში, შედარებით ნაკლებად ორსულობის ადრეულ პერიოდში და კიდევ უფრო ნაკლებად ორსულობამდე.

ჭვავის რქის ალკალოიდების ძალიან დაბალი დოზები იწვევენ სამეილოსნოს რითმულ შეკუმშვასა და მოღუნებას, მაღალი კონცენტრაცია კი ძლიერ და ხანგრძლივ შეკუმშვას განაპირობებს. ჭვავის რქის ალკალოიდებიდან სამეილოსნოს მიმართ ყველაზე მნიშვნელოვან სელექტიურობას ერგოლინინი ავლენს, ამიგომ სამეილოსნო პრაქტიკაში იგი არსევის პრეპარატს წარმოადგენს.

**სხვა გლუვიკუნთოვანი ორგანოები**

ჭვავის რქის ალკალოიდები უმრავლესი პაციენტის ბრონქებისა და საშარღე სისტემის გლუვი კუნთებზე მცირე ან უმნიშვნელო ეფექტს ამჟღავნებენ. მეორეს მხრივ, უმრავლესი პაციენტის კუჭ-ნაწლავის გრაჭტი საკმაოდ მგრძობიარეა კი მამართ - მათი დაბალი დოზებით გამოყენების დროსაც კი შესაძლოა გამოვლინდეს გულსბრევა, ლებინება და ფაღარათი. ეს ეფექტები ლებინების ცენტრზე და კუჭ-ნაწლავის გრაჭტის სეროტონინურ რეცეპტორებზე მოქმედებით არის განპირობებული.



სურათი 16-3.

ჭვავის რქის ნაწარმების ეფექტები ადამიანის, ოპერაციის დროს ამოკვეთილ, ბაზილარული არტერიის იზოლირებულ სეგმენტებზე. ჭვავის რქის ყველა ნაწარმი ნაწილობრივ ავინისტია და სრულ ავინისტებთან (სორეპინეფრინი და სეროტონინი) შედარებით გაცილებით ძლიერნი არიან. (NE - სორეპინეფრინი; 5-HT - სეროტონინი; ERG - ერგოტამინი; MT - მეთილერგოტამინი; DHE - დიჰიდროერგოტამინი; MS - მეთისერვიდი

## ჭვავის რქის ალკალოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია

### კლინიკური გამოყენება

#### შაპიკი

ჭვავის რქის ალკალოიდები მაღალ-სპეციფიკურობას აქვთ შაკის თანხლები თავის ტკივილის მიმართ; არცერთ სხვა შემთხვევაში მათ არ ახასიათებთ ანალგეზიკური ეფექტი. კლინიკისგან და პაციენტთა უმრავლესობა ბევრი განხილულ ტრიფტამინურ მედიკამენტებს ანიჭებს უპირატესობას, თუმცა შეტყვის პროდრომულ პერიოდში ერგოტამინით გრადიუული მკურნალობა შესაძლოა საკმაოდ ეფექტური იყოს; მკურნალობის დაგვიანებასთან ერთად პრეპარატის ეფექტურობა მცირდება. ერგოტამინის გარტარაგი ხელმისაწვდომია ორალური და ენისქვეშა გაბლუგების, რექტალური სანიღბისა და ინჰალატორის სახით. ჭვავის რქის ალკალოიდის შეწოვის გასაუმჯობესებლად მას ხშირად აუღებენ კოფეინთან (ერგოტამინის გარტარაგის ყოველ 1 მგ-ზე კოფეინის 100 მგ).

განმეორებითი მიღების შემთხვევაში (მაგ. შაკის ძლიერი შეტყვის დროს) ერგოტამინით გამოწვეული ვაზოკონსტრიქცია ხანგრძლივია და კუმულაციური, ამიტომ აუცილებელია პაციენტის გაურთხილება იმის შესახებ, რომ დაუშვებელია ერთი შეტყვის დროს ორალური პრეპარატის 6 მგ-ზე მეტის მიღება. კვირის მანძილზე მიღებულმა დოზამ კი არ უნდა გადააჭარბოს 10 მგ. ძალიან ძლიერი შეტყვისას დასაშვებია ერგოტამინის გარტარაგის ინტრავენური ან ინტრამუსკულური ინექცია, დოზით 0.25 - 0.5 მგ. შაკის ძლიერი, მძვრალი შეტყვის კუპირებისათვის მოციურთი ექიმში უპირატესობას ანიჭებს დიჰიდროერგოტამინის (0.5 - 1 მგ) ინტრავენურ ინექციას. ჰიდროერგოტამინის ინტრანაზალური მიღებაც შესაძლოა ეფექტური იყოს.

### ჰიპერპროლაქტინემია

ჰიპოფიზის წინა წილის ჰორმონის, პროლაქტინის კონცენტრაციის მომაგება შრატში დაკავშირებულია ჯირკვლის სერუტორულ სიმსივნეებთან, აგრეთვე ცენტრალური ლოფამსური რეცეპტორების ანტიგონისტების (განსაკუთრებით D<sub>2</sub> მახლოკრებელი ანტიფსიქოტური საშუალებების) გამოყენებასთან. უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით რეგულირების გამო, ჰიპერპროლაქტინემიის დროს ქალებში ადგილი აქვს ამენორეასა და უნაყოფობას, ორივე სქესის წარმომადგენლებში კი ვალაქტორეას.

ბრომოკრიპტინი ეფექტურად აქვეითებს პროლაქტინის მომაგებულ კონცენტრაციას, რომელიც ჰიპოფიზის სიმსივნეებით არის განპირობებული. ზოგჯერ იგი სიმსივნის ზომის შემცირებასაც კი იწვევს. ბრომოკრიპტინის წყველი დოზაა 2.5 მგ ორჯერ ან სამჯერ დღეში. კაბერგოლინი ბრომოკრიპტინის მსგავსია, მაგრამ უფრო ძლიერია. ბრომოკრიპტინის იგივე დოზა გამოიყენება აგრეთვე ფიზიოლოგიური ლაქტაციის დასაბრუნებად, მაგრამ ამ მიზნით ბრომოკრიპტინისა და პერგოლილის გამოყენებისას გამოიყენებოდა მსობიარობის შემდგომი სეროტონული ტოქსიკურობა ვულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე, ამიტომ ამ წვენებით მათი გამოყენება საკამათოა (თავი 37).

### მსობიარობის შემდგომი სისხლენა

მსობიარობის პერიოდში საშუალოდ ძალზე მგრძობიარეა ჭვავის რქის ალკალოიდების მსგავსი მდებარეული ზეგნებების მიმართ, ამიტომ მათი საშუალო დოზებზე კი იწვევს საშუალოდ კუნთების გახანგრძლივებულ და ძლიერ სპაზმურ რაც მსობიარობის ბუნებრივი აქტისათვის დამახასიათებელი არ არის. ამიტომ, ჭვავის რქის ნაწარმების გამოყენება რეგულაციულია მხოლოდ მსობიარობის შემდგომი მოციანება



სისხლდენის დროს. დაუმეგებელია 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. ჰვაის რქის სხვა ნაწარმებთან შედარებით იგი ნაკლებად ტოქსიკურია. მისი უეფექტი 1-5 წუთში ვლინდება. ძლიერი სისხლდენის დროს ერგონოვინის მალეაგის შეყვანა ხდება პლაცენტის გამოძევების მოქმედში ან დაუყოვნებლივ მისი გამოძევების შემდეგ.

**პარიანტული სტენოკარდიის დიაგნოსტიკა**

პარიანტული სტენოკარდიის სადიაგნოსტიკო კორონარული ანგიოგრაფიის დროს ინტრავენურად შეყვანილი ერგონოვინი იწვევს დაუყოვნებელ ვაზოკონსტრიქციას კორონარული არტერიის რეპეტული სეგმენტის არსებობის შემთხვევაში.

**სენილური ცერებრალური უკმარისობა**

დიპიდრო-ალფა-ერგოკრიპტინისა და სამი მსგავსი სტრუქტურის მქონე დეჰიდროგენული პეპტიდური ალკალოიდების (ერგოლოიდ მემილაგების) ნარევი დიპიდროერგოტოქსინი მრავალი წლის განმავლობაში იყო მოწოდებული სენილური ცვლილებების კორექციისათვის, ბოლო წლებში კი იგი ალცაიმური დემენციის სამკურნალოდ არის რეკომენდებული. დიპიდროერგოტოქსინის მიერ მდგომარეობის მნიშვნელოვნად გაუმჯობესების შესახებ სანდო მტკიცებულება ხელმისაწვდომი არ არის.

**ტოქსიკურობა და უკუგვებები**

კუჭ-ნაწლავის გრაქტის მხრივ დარღვევები – ფაღარათი, გულისრევა და ღებინება ჰვაის რქის ნაწარმების ყველაზე ხშირი ტოქსიკური ეფექტებია, რაც მოგრძო გინის ღებინების ცენტრისა და კუჭ-ნაწლავის სეროტონინური რეცეპტორების გააქტივებასთან არის დაკავშირებული. მკურნალობის დაწყებამდე შაკიკის შეგვეს ხშირად თან სდევს მსგავსი სიმპტომები, ამიტომ ეს არასასურველი ეფექტები იშვიათად ზღუდავენ ჰვაის რქის ალკალოიდების გამოყენებას.

უფრო საშიში ტოქსიკური ეფექტია გახანგრძლივებული ვაზოსპაზმი და იგი ერგოტამინისა და ერგონოვინის დოზის გადაჭარბებისათვის არის დაკავშირებული. როგორც შემთხვევით აღინიშნული, სისხლძარღვთა ვლვეი კუნთის სტიმულირების ამ ნიშანსა შესაძლოა გამოიწვიოს განგრენა და საჭირო გახდეს კიდურის ამპუტაცია. აღწერილია აგრეთვე ნაწლავის ინფარქტის შემთხვევები, რომლებიც ნაწლავის რეპექციის საჭიროებენ. ჰვაის რქის ნაწარმებით განპირობებული პერიფერული ვაზოსპაზმი უმრავლესი ვაზოდილატატორების მიმართ მდგრადია, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა ეფექტური იყოს ნიტროპრუსიდის ან ნიტროვლიცერინის მაღალი დოზების ინფუზია.

მეთისერგიდით ქრონიკული მკურნალობა იწვევს რეგოპერიტონულ სივრცეში, პლევრის ღრუხა და გულის ენდოკარდიულ ქსოვილში შემავრთივებელი ქსოვილის პროლიფერაციას. ეს ცვლილებები ითვლება 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. ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე მეთისერგიდი ამოღებულ იქნა ხმარებიდან. მსგავსი ფიბროზული ცვლილებები წარსულში წონის დაკლების მიზნით მოწოდებული 5-HT რეცეპტორების ავონისგუბის (ფენფლურამინის, დესფენფლურამინის) ქრონიკულ გამოყენებასაც ახასიათებს.

ჰვაის 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 გამოიყენება.

ჰვაის რქის ალკალოიდების გამოყენება უკუნაჩვენებია სისხლძარღვების ობსტრუქციული დამიანებისა და კოლაგენოზების დროს.

არ არის ხელმისაწვდომი მტკიცებულებებზე დაუქმებელი მონაცემები იმის შესახებ, რომ შაკიკის შეგვეის მოახსნელად ერგოტამინის გამოყენება ორსულებისათვის საშიშია, თუმცა კლინიკისგია უმრავლესობა ჰვაის რქის ალკალოიდების ორსულებში გამოყენების წინააღმდეგაა.

**ხელმისაწვდომი პრეპარატები**

<p>აზელასტინი                  ნაზალური სპრეი (ასტელინი): 137 მკგ/1 შესხურება                  თვალის (ოპტიკური): სსნარი, 0.5 მგ/მლ                  ბრომფენირამინი (გენერიკი, ბროვექსი)                  ორალური: გახანგრძლივებული მოქმედების ტაბლეტები 6, 12 მგ; საღეჭი ტაბლეტები 12 მგ;                  სუსპენზია – 8, 12 მგ/5 მლ                  ბუკლიზინი (ბუკლადინ-5)                  ორალური: ტაბლეტები 50 მგ                  კარბინოქსამინი (პისტექსი, პედიატექსი)                  ორალური: ტაბლეტები 4 მგ; გახანგრძლივებული მოქმედების ტაბლეტები 8 მგ; გახანგრძლივებული მოქმედებ-</p>	<p>ის კაუსულები 10 მგ; იხვეადი ფორმა 1.5, 4 მგ/5 მლ; ორალური სუსპენზია 3.6 მგ/5 მლ                  ცეტირიზინი (ზორტეკი)                  ორალური: ტაბლეტები 5, 10 მგ; საღეჭი ტაბლეტები 5, 10 მგ; სიროფი 5 მგ/5 მლ                  ქლორფენირამინი (გენერიკი, ქლორ-გრიმეკონი)                  ორალური: საღეჭი ტაბლეტები 2 მგ; ტაბლეტები 4 მგ; სიროფი 2 მგ/5 მლ;                  ორალური გახანგრძლივებული მოქმედების: ტაბლეტები 8, 12, 16 მგ ; კაუსულები 8, 12 მგ                  კლემასტინი (გენერიკი, ტავისტი)                  ორალური: ტაბლეტები 1.34, 2.68 მგ; სიროფი 0.67 მგ/5 მლ                  ციკლიზინი (მარეზინი)</p>
---	---

ორალური: გაბლეტები 50 მგ  
 ციპროჰეპტაჰაინი (გენერისი)  
 ორალური: გაბლეტები 4 მგ; სიროფი 2 მგ /5 მლ  
 დესლორატაჰაინი (კლარინექსი)  
 ორალური: რეგულარული ან სწრაფად დისინტეგრირებადი გაბლეტები 5 მგ; სიროფი 2.5 მგ/5 მლ  
 დექსქლორფენიამინი (გენერისი)  
 ორალური: გახანგრძლივებული მოქმედების გაბლეტები 4, 6 მგ; სიროფი 2 მგ/5 მლ  
 დიმენჰიდრინატი\*\* (დრაჰამინი, სხეები)  
 ორალური: გაბლეტები 50 მგ; სალუკი 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 (გენერისი, ბენადრილი)  
 ორალური: სალუკი 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%  
 ეპინასტინი (ელესტატი)  
 თეალის: ხსნარი 0.05%  
 ფექსოფენადინი (ალეგრა)  
 ორალური: გაბლეტები 30, 60, 180 მგ; კაფსულები 60 მგ  
 ჰიდროქსიზინი (გენერისი, 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%  
 ლეუკობასტინი (ლივოსტინი)  
 თეალის: ხსნარი 0.05%  
 ლორატაჰაინი (გენერისი, კლარიტინი, გავისტი)  
 ორალური: გაბლეტები 10 მგ; სწრაფად დისინტეგრირებადი გაბლეტები 10 მგ; სიროფი 1 მგ/მლ  
 მეკლიზინი (გენერისი, ანტიჰერტი)  
 ორალური: გაბლეტები 12.5, 25, 50 მგ; კაფსულები 25 მგ; სალუკი გაბლეტები 25 მგ  
 ოლოპატადინი (პაგანოლი)  
 თეალის: ხსნარი 0.1%  
 ფენინდამინი (ნოლაჰისტი)  
 ორალური: გაბლეტები 25 მგ  
 პრომეთაზინი (გენერისი, ფენკერანი)  
 ორალური: გაბლეტები 25, 50 მგ; სიროფი 6.25 მგ/5 მლ  
 პარენტერული: საინექციო 25, 50 მგ/მლ  
 რექტული: სანილები 12.5, 25, 50 მგ  
 ტრიპროლიდინი (ზიმინი)  
 ორალური: სითხე 1.25 მგ/5 მლ

**H<sub>2</sub> ბლოკატორები**

იხ. თავი 63.

**5-HT აგონისტები**

ალმოტრიფტანი (აქსერტი)  
 ორალური: გაბლეტები 6.25, 12.5 მგ  
 ელგერიფტანი (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  
 სუმაგრიფტანი (იმიგრექსი)  
 ორალური: გაბლეტები 25, 50, 100 მგ  
 ნაზალური: აეროზოლი 5, 20 მგ ერთეული დოზა  
 პარენტერული: აგოსაინექციო ერთეული კანქე-მა ინექცისაიოვის 6 მგ/0.5 მლ  
 ზოლმეტიფტანი (ზომიფი)  
 ორალური: გაბლეტები 2.5, 5 მგ  
 ნაზალური: 5 მგ

**5-HT ანტაგონისტები**

იხ. თავი 63.

**მელატონინის რეცეპტორის აგონისტები**

რამელტემონი (როზარემი)  
 პერორალური: 8 მგ გაბლეტები

**ჭვავის რძის ალკალოიდები**

დიპიდროერგოტამინი  
 ნაზალური (მიგრანალი): აეროზოლი 4 მგ/მლ  
 პარენტერული (D.H.E. 45): საინექციო 1 მგ/მლ  
 ერგონოვინი (ერგოტრაგა)  
 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: სანილები – 2 მგ ერგოტამინი/100 მგ კოფეინი  
 ერგოტამინის გარგარაგი (ერგოზმარი)  
 ენისქეჟმა: გაბლეტები 2 მგ  
 მეთილერგონოვინი (მეთერგინი)  
 ორალური: გაბლეტები 2 მგ ;  
 პარენტერული: საინექციო 0.2 მგ/მლ

\*ზოგიერთი სხვა ანტიჰისტამინურები ხელმისაწვდომია მხოლოდ კომბინირებული პროდუქტების სახით, მაგ. ფენილეთერისთან ერთად.

\*\*დიმენჰიდრინატი არის დიფენჰიდრამინის ქლორო-თეოფილისის მარილი.

## REFERENCES

**HISTAMINE**

- Bakker RA: Histamine H<sub>3</sub>-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 H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, and H<sub>3</sub> 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 H<sub>3</sub>-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 H<sub>4</sub> receptor. *Mol Pharmacol* 2002;62:38. [PMID: 12065753]
- Simons FE: Advances in H<sub>1</sub>-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]

# ვაზოაქტიური პეპტიდები

უჯრედების უმრავლესობა უჯრედშორისი ურთიერთქმედებისათვის პეპტიდებს იყენებს. როგორც მე-9 და 21-ე თავებშია აღნიშნული, ისინი დიდ როლს ასრულებენ ავტონომურ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემებში. რიგ პეპტიდებს სისხლძარღვებსა და სხვა გლუვ კუნთებზე მნიშვნელოვანი უშუალო ზეგავლენა ახასიათებთ. ამ პეპტიდებს ეკუთვნის ვაზოკონსტრიქტორები (ანგიოტენზინი II, ვაზოპრესინი, ენდოთელინები, ნეიროპეპტიდი Y და უროტენზინი) და ვაზოდილატატორები (ბრადიკინინი და მასთან დაკავშირებული კინინები. ნაგრიურებული პეპტიდები, ენდოთელინური ინტეგინური პეპტიდი, სუბსტანცია P, ნეიროტენზინი, კალციტონინის გენთან ასოცირებული პეპტიდი და ადრენომედილინი). ამ თავში დეტალურადაა განხილული პეპტიდების ზემოქმედება გლუვ კუნთებზე.

## ანგიოტენზინი

### ანგიოტენზინის ბიოსინთეზი

ანგიოტენზინი II-ის სინთეზისა და მეტაბოლიზმის გზა წარმოადგენს 17-1 სურათზე. ამ პროცესის საკვანძო საფეხურებია: რენინის მიერ ანგიოტენზინოგენიდან ანგიოტენზინი I-ის ფერმენტული გამოყოფა, მაკონსტრუქციული ფერმენტის მიერ ანგიოტენზინი I-ის გარდაქმნა ანგიოტენზინი II-ად და რამოლენსი პეპტიდაზის მიერ ანგიოტენზინი II-ის ლიგანდირება.

### რენინი და მისი სეკრეციის მაკონტროლებელი ფაქტორები

რენინი ახარტილ პროტეაზაა, რომელიც სპეციფიკურად აკატალიზებს ანგიოტენზინოგენიდან დეკაპეპტიდ ანგიოტენზინი I-ის ჰიდროლიზური გამონთავისუფლების პროცესს. რენინი პრეპრო-პროტინის სახით სინთეზირდება. თავდაპირველად იგი არააქტიურ პროტენინად გარდაიქმნება, ხოლო შემდეგ კი - აქტიურ რენინად, რომელიც 340 ამინო მეთილგანს შემდგარ გლიკოპროტეინს წარმოადგენს.

ციტოკლაიმაში არსებული რენინი თირკმლებში წარმოიქმნება. რენინის მსგავსი აქტიუბის მქონე ფერმენტები სხვა ქსოვილებშიცაა წარმოდგენილი, კერძოდ სისხლძარღვებში, საშვილოსნოში, სანერწყვე ქირკლეებსა და თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან შრეში, თუმცა ამ ფერმენტების ფიზიოლოგიური როლი დადგენილი არ არის. თირკმლებში რენინი ნეფრონის იუქსტაგლომერულ აპარატში სინთეზირდება და ინახება. რენინის სინთეზი, დეკონსტრუქცია და განთავისუფლება ძირითადად სპეციფიკურად უჯრედებში ხდება, რომლებიც იუქსტაგლომერულ უჯრედებს სახელით არიან ცნობილი. იუქსტაგლომ-

ერულ აპარატის სისხლძარღვიან კომპონენტთან ძალზე მჭიდროდაა დაკავშირებული ნეფრონის სპეციფიკური სეგმენტი - მკერივი ლაქა (macula densa). იუქსტაგლომერული აპარატის სისხლძარღვიანი და შიდაკოვანი კომპონენტები, შაი შორის იუქსტაგლომერული უჯრედებიც, ინერვირდებიან ნორალრენერული ნეირონებით.

რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის აქტიუბა თირკმლების მიერ რენინის წარმოქმნის სინქარეზა დამოკიდებულია. იუქსტაგლომერული აპარატის აგზებისთანავე აღვლით აქვს აქტიური რენინის გამონთავისუფლებას. 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. შაი შორის თირკმელების სისხლძარღვიანი რეცეპტორები, მკერივი ლაქა (macula densa), სიმპათიკური ნერვული სისტემა და ანგიოტენზინი II.

### თირკმლების სისხლძარღვიანი რეცეპტორი

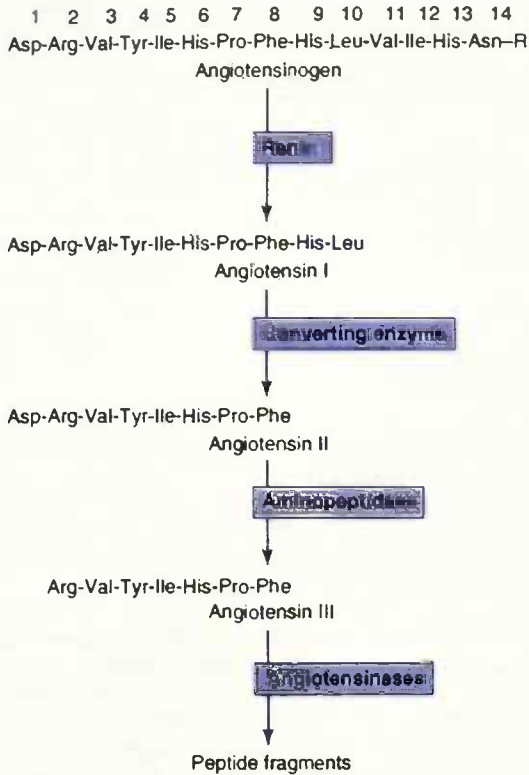
თირკმლების სისხლძარღვიანი რეცეპტორის ფუნქციონირება მისი დაჭიმვის ხარისხზეა დამოკიდებული - დაჭიმვის შემცირების შემთხვევაში იგი იწვევს რენინის წარმოქმნის გაძლიერებას და პირიქით. საზარალოდ, რეცეპტორი აფერესტულ არტერიოლაშია ლოკალიზებული, შესაძლოა იუქსტაგლომერულ უჯრედებში. დაჭიმულობის ცვლილებით ინდუცირებული რენინის განთავისუფლება იუქსტაგლომერულ უჯრედებში Ca<sup>2+</sup> კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული.

### მკერივი ლაქა (Macula Densa)

მკერივი ლაქა შეიცავს განსხვავებული გიპის რეცეპტორს, რომელიც მგრძობიარეა დისტალურ შილაკში ნაგრიუმის ან ქლორიდის მიწოდების მიმართ. კერძოდ დისტალურ შილაკში ნაგრიუმის ან ქლორიდის მიწოდების შემცირება იწვევს რენინის გამონთავისუფლების სტიმულირებას და პირიქით. მკერივი ლაქასა და იუქსტაგლომერულ უჯრედებს შორის სიგნალის შესაძლო გადამცემებია ადენოზინი, პროსტაგლანდინები და აზოტის ოქსიდი.

### სიმპათიკური ნერვული სისტემა

თირკმლების მასინერვირებული ნერვების აქტიუბის მასტიმულირებული ფაქტორები ზრდიან რენინის სეკრეციას, ხოლო თირკმლების დენერვაცია კი რენინის სეკრეციის დაორგუნვას განაპირობებს. ნორეპინეფრინი აძლიერებს რენინის სეკრეციას იუქსტაგლომერულ უჯრედებზე უშუალო ზემოქმედების შედეგად. ადამიანებში ამ ეფექტზე ბეჯად აღრუნორეცეპტორები არიან პასუხისმგებელი.



სურათი 17-1

რენინ-ანგიოტენზინური სისტემის ქიმიკი. ნაჩვენებია ალამინის ანგიოტენზინოგენის ამინო გერმინალის ამინოჰეპტიდი თანმიმდევრობა. ცილის დანარჩენი მოლეკულა აღნიშნულია R-ით. ანგიოტენზინური პეპტიდების წარმოქმნისა და შეტაბოლიზმის დამატებითი საფეხურები იხილეთ გვერდში.

თირკმლების 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 ბეგა ადრენორეცეპტორებია.

**ანგიოტენზინი**

იუქსტაგლომერულ უჯრედებზე პეპტიდ ანგიოტენზინ II-ის უშუალოდ გემოქმედება იწვევს რენინის სეკრეციის დათრგუნვას. ეს პროცესი რენინის სეკრეციის მაკონგროლებელი მოკლე-მარყუევოანი უკუკავშირის მექანიზმის საფუძველს წარმოადგენს. უკუკავშირის მექანიზმში რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის მაინჰიბირებელი საშუალებებით ჩარევა (იხ. ქვემოთ) იწვევს რენინის სეკრეციის გაძლიერებას.

**რენინის გამონთავისუფლებაზე შარბაკოლოგიური გემოქმედება**

მრავალი ფარმაკოლოგიური ნივთიერება იწვევს რენინის გამონთავისუფლების ცვლილებებს: ეამოლილაგატორები (მიღრალამინი, მინოქსიდილი, ნიტროპრუსიდი), ბეგა ადრენორეცეპტორების აგონისტები (იშოპროტერენოლი), ალფა ადრენორეცეპტორების ანტაგონისტები, ფოსფოდიესთერაზის ინჰიბიტორები

(თეოფილინი, მილრინონი, როლიპრამი), შარდმდენების უმრავლესობა და საანესთეზიო საშუალებები აძლიერებენ რენინის გამონთავისუფლებას, რაც შესაძლოა გემოთ აღწერილ მაკონგროლებელ მექანიზმებთანაც იყოს დაკავშირებული. წაშლუბი, რომლებიც ამინჰიბირებენ რენინის გამონთავისუფლებას განხილულია ქვემოთ, კერძოდ იმ ნაწილში, რომელშიც რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის დათრგუნვას ეძღვნება.

**ანგიოტენზინოგენი**

ანგიოტენზინოგენი მოცირკულირე ცილოვანი სუბსტრატია. რენინის გემოქმედებით მისგან ანგიოტენზინ I თავისუფლდება. ანგიოტენზინოგენი ლეიქში სინთეზირდება. ალამინის ანგიოტენზინოგენი გლიკოპროტეინია, რომლის მოლეკულური წონა დაახლოებით 57,000-ია. მისი მოლეკულის ამინო გერმინალის 14 ამინოჰეპტიდი მოცეკულია სურათზე 17-1. ალამინებში მოცირკულირე ანგიოტენზინოგენის კონცენტრაცია რენინ-ანგიოტენზინოგენის რეაქციის  $K_m$ -ზე დაბალია, ამიტომ იგი ანგიოტენზინის წარმოქმნის სიჩქარის მნიშვნელოვანი დეტერმინანტია.

კორტიკოსტეროიდების, ესტროგენების, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისა და ანგიოტენზინ II-ის გეგაულენის შედეგად იზრდება ანგიოტენზინოგენის წარმოქმნის სიჩქარე. იგი მალაღმა აგრეთვე ორსულობის პერიოდში და ქალებში, რომლებიც იყენებენ ესტროგენების შემცველ ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებებს. პლაზმაში მოცირკულირე ანგიოტენზინოგენის მაღალი კონცენტრაცია საეარაულოდ, ჰიპერტენზიის განვითარების მნიშვნელოვანი ფაქტორია.

**ანგიოტენზინ I**

ანგიოტენზინ I შეიცავს იმ პეპტიდურ თანმიმდევრობას, რომელიც აუცილებელია რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის სრული ფუნქციონირებისათვის, თუმცა, მიუხედავად ამისა, მას ბიოლოგიური აქტივობა თითქმის არ ახასიათებს. იგი მაკონვერტირებული ფერმენტის გეგაულენით ანგიოტენზინ II-ად გარდაიქმნება (იხ. სურათი 17-1). ანგიოტენზინ I-ზე შესაძლოა იმოქმედონ აგრეთვე პლაზმის ან ქსოვილოვანმა ამინოჰეპტიდებებმა, რის შედეგადაც [des-Asp<sup>1</sup>] ანგიოტენზინ I წარმოქმნება, რომელიც მაკონვერტირებული ფერმენტის გეგაულენით [des-Asp<sup>1</sup>] ანგიოტენზინ II-ად (ცნობილია, როგორც ანგიოტენზინ III) გარდაიქმნება.

**მაკონვერტირებელი ფერმენტი (ACE, პეპტიდილი დიპეპტიდაზა, კინინაზა II)**

მაკონვერტირებელი ფერმენტი დიპეპტიდილი კარბოქსიპეპტიდაზაა, რომელიც პეპტიდების კარბოქსილური გერმინალიდან დიპეპტიდების გამოცალკევებას აკატალიზებს. მისი ექველამე მნიშვნელოვანი სუბსტრატებია ანგიოტენზინ I (რომელსაც ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნის) და ბრადიკინინი (რომელიც ინაქტივირდება; იხ. ქვემოთ). იგი შლის აგრეთვე ენკეფალინებსა და სუბსტანცია P-ს, იუმცა ამ ეფექტების ფიზიოლოგიური როლი დაღვენილი არ არის. პენულტიმამე პროპილის ნარჩენი აინჰიბირებს მაკონვერტირებელი ფერმენტის მოქმედებას, რადგან იგი ხელს უშლის ანგიოტენზინ II-ის მაკონვერტირებელი ფერმენტით განპირობებულ პიღროლიზს. მაკონვერტირებელი ფერმენტი ორგანიზმში ფართოდაა გაფრცელებული. უმრავლეს ქსოვილში იგი სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედების სანათურისკენ მიმართულ ზედაპირზეა ლოკალიზებული, რის გამოც მჭიდრო კონტაქტშია ცირკულაციასთან.

ახლახან აღმოჩენილი იქნა მაკონვერტირებელი ფერმენტის ჰომოლოგი, რომელიც ანგიოტენზინ მაკონვერტირებელი ფერმენტი 2-ის (ACE2) სახელით არის ცნობილი. იგი უხეადაა ითრე

მელების, გულისა და სათესლე ჯირკვლების სისხლძარღვების ენდოთელურ უჯრედებში. მაკონვერტირებული ფერმენტისგან განსხვავებით, ACE2-ს მხოლოდ ერთი აქტიური ცენტრი აქვს და მოქმედებს არა როგორც დიპეპტიდი კარბოქსიპეპტიდაზა, არამედ როგორც კარბოქსიპეპტიდაზა. იგი ანტიოტენზინ I-ისა და ანტიოტენზინ II-ის C-ტერმინალს მხოლოდ ერთ ამინო მჟავას აცილებს, რის შედეგადაც წარმოქმნის ანტიოტენზინ (1-9)-ს, რომლის ფუნქციაც უცნობია, და ანტიოტენზინ (1-7)-ს, რომელსაც ევაზოლიდაგაციური თვისება ახასიათებს, რის გამოც ასუტებს ანტიოტენზინ II-ის ევაზოკონსტრიქტორულ აქტივობას. მაკონვერტირებული ფერმენტისგან განსხვავებით, ACE2 არ მონაწილეობს ბრადიკინინის ჰიდროლიზში, აგრეთვე მასზე არ ახდენენ გეგაულენას მაკონვერტირებული ფერმენტის ინჰიბიტორები (იხ. ქვემოთ). ამრიგად, ეს ფერმენტი მაკონვერტირებულ ფერმენტებზე უფრო მეტად ანტიოტენზინაზებს მიეკუთვნება. (ძალზე საინტერესოა უკანასკნელი აღმოჩენა იმის შესახებ, რომ ACE2 კორონავირუსების ფუნქციური რეცეპტორია, მათ შორის მძიმე მიმდინარეობის მწვევე რესპირატორული სინდრომის გამომწვევი ვირუსისაც).

**ანტიოტენზინაზა**

ანტიოტენზინ II-ის ნახევარდაშლის პერიოდი 15-60 წამია. ცირკულირებიდან მის სწრაფ მოშორებაში მრავალი სხვადასხვა მეტაბოლიტი მონაწილეობს, რომლებიც კრებსითი სახელით, ანტიოტენზინაზების სახელით არიან ცნობილი. უმრავლეს სისხლძარღვთან კალაპოგში გავლის პერიოდში ანტიოტენზინ II მეტაბოლიზმს ექვემდებარება (მნიშვნელოვანი გამონაკლისია ფილტვი). ანტიოტენზინ II-ის მეტაბოლიტების უმრავლესობა არ ახასიათებს ბიოლოგიური აქტივობა, თუმცა, ამინოპეპტიდაზას მოქმედების საწყისი პროდუქტი—[des-Asp<sup>1</sup>] ანტიოტენზინ II, გარკვეულწილად ბიოლოგიური აქტივობის მაგარებულია.

**ანტიოტენზინ II-ის ეფექტები**

ანტიოტენზინ II მნიშვნელოვან გეგაულენას ახდენს სისხლძარღვების გლუვ კუნთზე, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქზე, თირკმელზედა, გულსა და თავის ტვინზე. ამ ეფექტების გამო რენინ-ანგიოტენზინის სისტემა ქვაკუთხედის როლს ასრულებს წყალ-მარილოვანი ბალანსისა და არტერიული წნევის რეგულირებაში. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის გადაჭარბებულმა აქტივობამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერტენზია და წყალ-მარილოვანი ჰომეოსტაზის დარღვევით განპირობებული დაავადებები.

**არტერიული წნევა**

ანტიოტენზინ II ძალიან ძლიერი პრესორული ნივთიერებაა – მთავარი საფუძვლის მიხედვით, იგი ნორეპინეფრინზე 40-ჯერ უფრო ძლიერია. ანტიოტენზინ II-ის ვენაში შეყვანისას პრესორული ეფექტი მყისიერად ვითარდება (10-15 წამი) და, ინჟექციის შემთხვევაში, ხანგრძლივად ნარჩუნდება. პრესორული რეაქციის ძირითადი კომპონენტს სისხლძარღვთა გლუვი კუნთის (უპირატესად არტერიოლების) პირდაპირი შეკუმშვა წარმოადგენს. თუმცა, არტერიული წნევის გაზრდაში გარკვეულ დამატებით როლს ასრულებს აგრეთვე ანგიოტენზინ II-ის გეგაულენა 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 გეგაულენით ხდება გულის შეკუმშვითა სისძირის ბარორეცეპტორული რეფლექსური კონტროლის „გადაბრუნება“ უფრო მაღალ არტერიულ წნევაზე.

ანტიოტენზინ II ავტონომურ ნერვულ სისტემაზეც ახდენს გეგაულენას, კერძოდ იგი ასტიმულირებს ავტონომურ განგლიებს,

ზრდის ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის გამონთავისუფლებას თირკმელზედა ჯირკვლიდან და, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, აღრენერვულ ნერვულ დაბოლოებებზე გემოქმედების შედეგად, ხელს უწყობს სიმპათიკურ გადაცემას. ეს უკანასკნელი გულისხმობს როგორც ნორეპინეფრინის გამონთავისუფლების გაზრდას, ასევე მისი უკუშტაგების დათრგუნვას. ანგიოტენზინ II-ს ახასიათებს აგრეთვე პირდაპირი გეგაულენა გულზე, რაც იწვევს უმნიშვნელო დადებით ინოტროპულ ეფექტს.

**თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქი**

ანგიოტენზინ II უშუალოდ მოქმედებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ვორგლოვან ზონაზე და აძლიერებს ალდოსტერონის ბიოსინთეზს. მაღალ კონცენტრაციებში ანგიოტენზინ II გლუკოკორტიკოიდების სინთეზსაც ასტიმულირებს.

**თირკმელები**

ანგიოტენზინ II იწვევს თირკმელების სისხლძარღვების შევიწროვებას, პროქსიმალურ შილაკებში ზრდის ნაგრიუმის რეაბსორბციას და თრგუნავს რენინის სეკრეციას.

**ცენტრალური ნერვული სისტემა**

ანგიოტენზინ II-ის გეგაულენას ცნს-ზე არტერიულ წნევაზე ცენტრალური ეფექტების გარდა ახასიათებს აგრეთვე წყვრეილის გაძლიერება (დიფსოვენური ეფექტი), ეპიპრესიისა და აღრენო კორტიკოტროპული (ACTH) ჰორმონის გამონთავისუფლებას გაზრდა. მისი ამ ეფექტების ფიზიოლოგიური როლი უცნობია.

**უჯრედის ზრდა**

სისხლძარღვების და გულის კუნთის უჯრედების მიმართ ანგიოტენზინ II აულებს შიგოვენურ 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 შილაკარდის ინფარქტის შემდგომი მორფოლოგიურ ცვლილებების (რემოდელირება) შეწყვეტას ან თავიდან აცილებას, რითაც ხელს უწყობენ გულის უკმარისობის პრევენციას.

**ანგიოტენზინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორები და მოქმედების მექანიზმები**

ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორები ორგანიზმში უხვადაა გავრცელებული. პეპტიდური ჰორმონების რეცეპტორების მსგავსად, ისინიც სამიზნე უჯრედების პლაზმურ მემბრანებზე არიან ლოკალიზებულნი, რაც ანგიოტენზინ II-ის მრავალფეროვანი სხვადასხვა მოქმედების სწრაფ განვითარებას უწყობს ხელს.

ანტაგონისტების მიმართ განსხვავებული აფინურობისა და სულფჰიდრილური ჯგუფების შენახვირებული ნივთიერებების მიმართ განსხვავებული მგრძობიარეობის მიხედვით, იდენტიფიცირებულია ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ორი ძირითადი ტიპი – AT<sub>1</sub> და AT<sub>2</sub>. AT<sub>1</sub> რეცეპტორები მაღალი აფინურობით ხასიათდებიან ლოზარტანისა და PD 123177-ის მიმართ (არაპეპტიდური ექსპერიმენტული ანტაგონისტისგა). მათს როლზე AT<sub>1</sub> რეცეპტორებს ახასიათებს მაღალი აფინურობა PD 123177-ის და დაბალი ლოზარტანის მიმართ. რეცეპტორების



ორივე ქვეკლასს თანაბარი აფინურობით უკავშირდება ანგიოტენზინ II და სარალაზინი (იხ. ქვემოთ). სხვადასხვა ქსოვილში რეცეპტორები განსხვავებული თანაფარდობით არიან წარმოდგენილი: AT<sub>1</sub> რეცეპტორები უფრო ჭარბად გვხვდება სისხლძარღვების გლუვ კუნთში.

ანგიოტენზინ II-ის ცნობილი ფუნქციების უმრავლესობა G<sub>q</sub> ცილისთან შეკავშირებული AT<sub>1</sub> რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. სისხლძარღვების გლუვ კუნთში ანგიოტენზინ II-ის დაკავშირება AT<sub>1</sub>-ის რეცეპტორთან იწვევს ფოსფოლიპაზა C-ს გააქტივებასა და ინოზიტოლ ტრიფოსფატის და დიაცილგლიცეროლის წარმოქმნას (იხ. თავი 2). წამების განმავლობაში განვითარებული ეს მოვლენები გლუვი კუნთის შეკუმშვას იწვევენ.

ანგიოტენზინ II-ით განპირობებული გულისა და სისხლძარღვების უჯრედების ზრდის სტიმულაციაში სხვა მექანიზმები არიან ჩართული, სავარაუდოდ, რეცეპტორული და არა რეცეპტორული ითროზინ კინაზები, როგორცაა ჯანუსის თიროზინ კინაზა – Jak2 (Janus Tyrosine kinase) და სპეციფიური გინების ტრანსკრიფციის გაზრდა (იხ. თავი 2).

AT<sub>2</sub> რეცეპტორებს AT<sub>1</sub> რეცეპტორების მსგავსი სტრუქტურა და ანგიოტენზინ II-ის მიმართ მსგავსი აფინურობა ახასიათებთ. თუმცა, მათგან განსხვავებით, AT<sub>2</sub> რეცეპტორების აგზნება იწვევს სისხლძარღვების გაფართოებას. რაც აბათილებს AT<sub>1</sub> რეცეპტორებით განპირობებულ ვაზოკონსტრიქციას. AT<sub>2</sub> რეცეპტორებზე დამოკიდებული აგზნებით განვითარებული ვაზოდილატაცია აზოგის ოქსიდება დამოკიდებული (NO-დამოკიდებული) და სავარაუდოდ, შესაძლოა მოიცავდეს ბრადიკინინის რეცეპტორის (B<sub>2</sub>)- NO - cGMP-ის გზას.

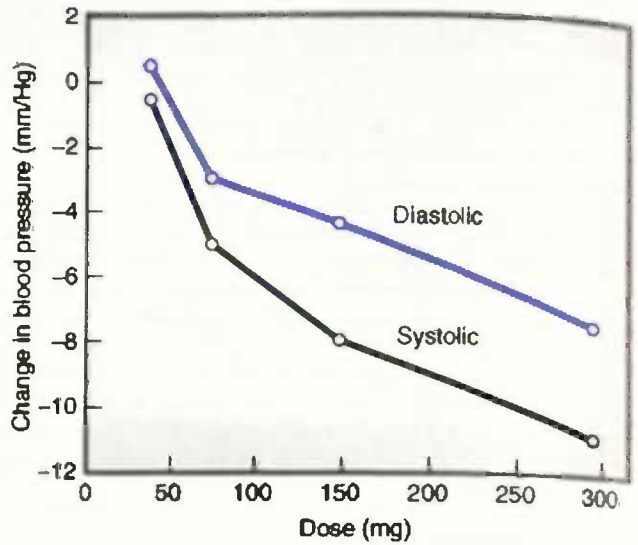
ჩანასახის განვითარების პერიოდში AT<sub>2</sub> რეცეპტორები უხვადაა წარმოდგენილი ყველა ქსოვილში, მაგრამ მობრდილებში მათი გავრცელების სისშირე იკლებს და დიდი რაოდენობით ისინი გვხვდება მხოლოდ თირკმელზედა ჯირკვლის გვიწონვან შრეში, რეპროდუქციულ ქსოვილებში, სისხლძარღვების ენდოთელიუმსა და თავის გვიწის გარკვეულ ნაწილებში. მოვიერთი პათოლოგიური მდგომარეობის დროს (მაგ, გულის უკმარისობისა და მიოკარდიუმის ინფარქტი) აღვიღო აქვს AT<sub>2</sub> რეცეპტორების აფრეგულაცია. სავარაუდოდ, AT<sub>2</sub> რეცეპტორების ფუნქცია ჩანასახის ქსოვილების განვითარება, ზრდისა და პროლიფერაციის დათრგუნვა, უჯრედების დიფერენციაცია, აპოპტოზი და ვაზოდილატაცია.

**რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის დათრგუნვა**

ანგიოტენზინ II-ის სინთეზისა და მისი მოქმედების დათრგუნველი მრავალი პრეპარატია დღესდღეობით ხელმისაწვდომი. ისინი იწვევენ რენინის სეკრეციის, რენინის ფერმენტული მოქმედების, ანგიოტენზინ I-ის ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნის ან ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების დათრგუნვას.

**რენინის სეკრეციის დათრგუნველი საშუალებები**

სიმპათიკურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი ზოგიერთი საშუალება იწვევს რენინის სეკრეციის დათრგუნვას, მაგ, კლონიდინი და პროპრანოლოლი. კლონიდინი ამცირებს რენინის სეკრეციას, რადგან იგი ცენტრალური მექანიზმით აქვეითებს თირკმელების სიმპათიკურ აქტივობას; შესაძლოა მას ახასიათებდეს ინტარენული პირდაპირი მეგაფლუნაც. პროპრანოლოლი და სხვა ბეტა ბლოკატორები იწვევენ რენინის სეკრეციის ნერვულ კონტროლში მონაწილე თირკმელშია და თირკმელგარემადრეზორული რეცეპტორების დათრგუნვას.



სურათი 17-2

რენინის ინჰიბიტორის ალისკირენის ეფექტი ესენციური პიპერტინით დაავადებული პაციენტის არტერიულ წნევაზე.

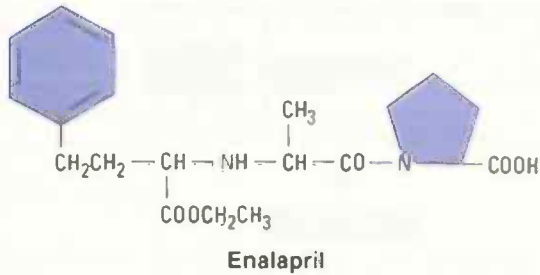
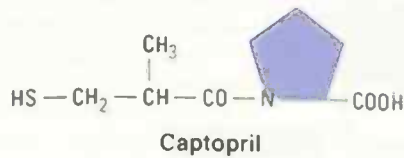
**რენინის ინჰიბიტორები**

რენინის მაინჰიბიტორული საშუალებები უკვე მრავალი წელია რაც ხელმისაწვდომია, მაგრამ მათი კლინიკური გამოყენება შეზღუდულია დაბალი ძალისა და ბიომედიკალის, 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 დოზა-დამოკიდებულ დაქვეითებას; ესენციური პიპერტინით დაავადებულ პაციენტებში ალისკირენი თრგუნავს პლაზმაში არსებული რენინის აქტივობას და, ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ანგაგონისტების მსგავსად, იწვევს არტერიული წნევის დოზა-დამოკიდებულ დაქვეითებას (იხ. სურათი 17-2). ალისკირენის უსაფრთხოება და ამგანობა ანგიოტენზინოგენის ინჰიბიტორებისა და პლაცებოს შედარებით მიღებული მონაცემების მსგავსია. ამრიგად, რენინის ინჰიბიტორები პიპერტინისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვა დაავადებებს, აგრეთვე თირკმელების პათოლოგიის სამკურნალო პერსპექტიულ საშუალებებად ითვლებიან.

**ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები**

ამჟამად, უარყოფითად გამოიყენება ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის აქტიურ ცენტრზე მოქმედი, ორალურად აქტიური მნიშვნელოვანი ფარმაკოლოგიური ჯგუფი – ანგიოტენზინი



**სურათი 17-3**

ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის ორალურად აქტიური ორი ინჰიბიტორი. ენალაპრილი, ეთილის ეთერული პროწამალია, 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 ურთიერთსაზიარებლობა. ACE ინჰიბიტორები აქვეითებენ სისხლძარღვების სისტემურ რეზისტენტობას გულის შეკუმშვითა ხიზინის გამრღის გარეშე, გარდა ამისა ისინი ხელს უწყობენ ნატრიუმის, როგორც მე-13 და მე-11 თავებში აღწერილი, ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები არგინული ჰიპერტენზიის სამკურნალო ეფექტური საშუალებებია; გარდა ამისა, ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ამცირებენ ავადობისა და ლეტალობის სიხშირეს გულის უკმარისობითა და მარცხენა პრეკუტის პოსტინფარქტული დისფუნქციით დაავადებულ პაციენტებში, აგრეთვე ახლებენ დიაბეტიკური ნეფროპათიის პროგრესირებას.

ანგიოტენზინ II-ის ანგიოტენზინ II-ად გარდაქმნის დათრგუნვასთან ერთად, ACE ინჰიბიტორები სხვა ნაერთების ლეგალიციასაც უშლიან ხელს, მაგ., ბრადიკინინის, სუბსტანცია P-ს და ენკეფალინების. საყარაულოდ, ACE ინჰიბიტორების ჰიპოტენზიური ეფექტისა (იხ. სურათი 11-5) და ზოგადად მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტის (მაგ., ხელა და ანგიოედემა) მიზეზად ბრადიკინინის მეტაბოლიზმზე მათი დამთრგუნველი მოქმედება გვევლინება.

ბოლო მტკიცებულებების მიხედვით, ACE ინჰიბიტორების ზოგადი სასურველი ეფექტები, ანგიოტენზინ II-ისა და ბრადიკინინის დონის ცელილებთან ერთად, შესაძლოა ACE-ის განსხვავებული სივრცითი კასკადის ვარიეტეტებითაც არის განპირობებული.

**ანგიოტენზინური რეცეპტორების ანტაგონისტები**

ანგიოტენზინ II-ის მრავალი ძლიერი პეპიდური ანტაგონისტებია მექსილი. რომელთა შორის ყველაზე ცნობილია ნაწილობრივი აგონისტი სარალაზინი. ჰიპერტენზიულ პაციენტ-

ებში სარალაზინი აქვეითებს არგინული წნევას, თუმცა მოცირკულირე ანგიოტენზინ II-ის დონის შესწორების შემთხვევაში, მან შესაძლოა პრესორული ეფექტი გამოიწვიოს. სარალაზინი ინტრავენურად გამოიყენება. ამიგომ იგი მხოლოდ რენინ-დამოკიდებული ჰიპერტენზიისა და სხვა ჰიპერტენზიებით მიმდინარე მღვობარეობების გამოკლევის მიზნით გამოიყენება.

ვაცილებით მალაია ინტერესი ანგიოტენზინ II-ის არაპეტიდური ანტაგონისტების მიმართ. AT<sub>1</sub> რეცეპტორების ორალურად აქტიური, ძლიერ და სელექციური ანტაგონისტებს წარმოადგენენ ლოსარტანი (იხ. სურათი 17-4), ვალსარტანი, ეპროსარტანი, ირბესარტანი, ოლმესარტანი და ტელმესარტანი. ამ პრეპარატების ანტიჰიპერტენზიული ეფექტურობა ACE ინჰიბიტორების მსგავსია, თუმცა ისინი ნაკლებად იწვევენ ხელას. ACE ინჰიბიტორების მსგავსად, ანგიოტენზინ II-ის არაპეტიდური ანტაგონისტები ახლებენ დიაბეტიკური 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 არადიაბეტიკური დაავადებების დროს.

ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ანტაგონისტები სელექციურები არიან AT<sub>1</sub> რეცეპტორის მიმართ. რადგან მათი ხანგრძლივად გამოყენება შესაძლოა მოჰქვეყნოს რენინის სეკრეციის დისინჰიბიცი და მოცირკულირე ანგიოტენზინ II-ის დონის მომატება, ამიგომ არსებობს იმის შესაძლებლობაც, რომ AT<sub>2</sub> რეცეპტორების სტამულაციასაც ჰქონდეს ადგილი. ეს მნიშვნელოვანია იმ კუთხით, რომ AT<sub>2</sub> რეცეპტორების ვატიციევა იწვევს სისხლძარღვების ვაფართოვებასა და სხვა სასურველი ეფექტებს. AT<sub>2</sub> რეცეპტორის ისეთი ანტაგონისტი, როგორცაა PD 123177 ჯერ-ჯერობით მხოლოდ კლევეებისთვის არის ხელმისაწვდომი. ამიგომ იგი კლინიკურად არ გამოიყენება.

AT<sub>1</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტების კლინიკური სარგებლობა ACE ინჰიბიტორების მსგავსია და არ არსებობს რაიმე მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ერთ ჯგუფს მკურნათან შედარებით გამოხატული უპირატესობა გააჩნია. ACE ინჰიბიტორებითა და ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებით კომბინირებულ მკურნალობას მთელი რიგი პოტენციური სარგებელი აქვს, რისი კვლევა ამჟამად მიმდინარეობს.



**სურათი: 17.4**

ანგიოტენზინის მიმართ მგრძობიარე AT<sub>1</sub> რეცეპტორის ანტაგონისტის სტრუქტურა.

# კინინები

## კინინების ბიოსინთეზი

კინინები სისხლძარღვების ძლიერი გამაფართოებელი პეპტიდებია. ისინი წარმოიქმნება კინინოგენებზე (ცილოვან სუბსტრატებზე) ისეთი ფერმენტების მეშვეობით, როგორცაა კალიკრეინები ან კინინოგენაზები. კალიკრეინ-კინინურ 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 განსვავდება. კალიკრეინებს შეუძლიათ პრორენინის აქტიურ რენინად გარდაქმნა, თუმცა ამ მოქმედების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა დადგენილი არ არის.

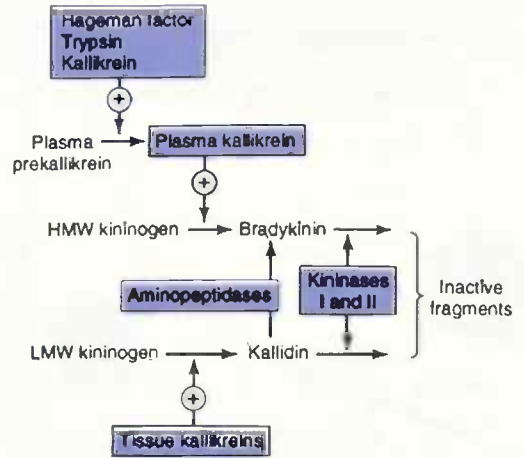
### კინინოგენები

კინინოგენები კინინების პრეკურსორებია და ისინი კალიკრეინების სუბსტრატებს წარმოადგენენ. მათ ვხვდებით პლაზმაში, ლიმფასა და უჯრედშორის სითხეში. ცნობილია, რომ პლაზმაში ვხვდებით ორი სახის კინინოგენს: (LMW კინინოგენი) და მაღალი (HMW კინინოგენი) მოლეკულური წონის მქონე ფორმებს. პლაზმის გოგალური კინინოგენის დაახლოებით 15-20% მაღალი (HMW კინინოგენი) მოლეკულური წონისაა. სავარაუდოდ, დაბალი მოლეკულური წონის (LMW) კინინოგენი კვეთს კაპილარულ კედლს და ქსოვილოვანი კალიკრეინების სუბსტრატი ხდება, მაშინ როდესაც HMW კინინოგენი მხოლოდ სისხლში გეხვება 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 მეთიონილლიზინილბრადიკინინი. თითოეული მათგანი თავის სტრუქტურაში შეიცავს ბრადიკინინის.

კინინოგენებისგან თითოეული კინინი განსვავებული ფერმენტების მეშვეობით შედეგად წარმოიქმნება: ბრადიკინინი – პლაზმის კალიკრეინის მეშვეობით, ლიზინილბრადიკინინი – ქსოვილოვანი კალიკრეინის, ხოლო მეთიონილლიზინილბრადიკინინი კი პეფსინისა და პეფსინის მსგავსი ფერმენტების მეშვეობით. 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 და პეპტიდაზის (მაკონვერტირებელი ფერმენტის) იდენტიფიკაცია.

## კინინების მოქმედება

### გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე გეგავლენა

კინინები იწვევენ ზოგიერთი სისხლძარღვოვანი კალაპოგის მნიშვნელოვან დილატაციას, მათ შორის გულის, თირკმელების, ნაწლავების, ჩონჩხის კუნთებისა და ლეიძლის. მოლარობის მიხედვით, ვაზოდილატაციური ეფექტის მხრივ კინინები ჰისტამინზე 10-ჯერ უფრო ძლიერები არიან. სისხლძარღვების დილატაცია შეიძლება განპირობებული იყოს არტერიოლების გლუვ კუნთზე კინინების უშუალო დამთრუნავი მეშვეობით, ან აზოგის ოქსიდისა თუ ვაზოდილატაციური პროსტაგლანდინების, PGE<sub>2</sub>-ისა და PGI<sub>2</sub>-ის, გამონთავისუფლებით. ამის საპირისპიროდ, კინინებს ვენების მიმართ მნიშვნელოვანი კონსტრიქციული თვისება ახასიათებთ, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს ვენების გლუვ კუნთებზე მათი უშუალო მასტიმულირებელი მოქმედებით ან ვაზოკონსტრიქციული პროსტაგლანდინების, მაგ., PGF<sub>2α</sub>-ის, გამონთავისუფლებით. კინინები იწვევენ აგრეთვე უმეტესი ეისცერული ორგანოების გლუვი კუნთის შეკუმშვას.

ვენაში შეყვანისას კინინები იწვევენ არტერიული წნევის მცირე, თუმცა ხანმოკლე დაქვეითებას, რაც არტერიოლებზე მათი გამაფართოებელი მეშვეობით არის განპირობებული. პეპტიდის ინტრავენური ინფუზია მდგრად და ხანგრძლივ პიპოგენზიას ვერ განაპირობებს და ამ ეფექტის მიღწევა მხოლოდ ინფუზიის სიჩქარის პროგრესულად მაგების შემთხვევაში არის შესაძლებელი. კინინების პიპოგენზიური ეფექტის სწრაფი შექცევადობა გულის შეკუმშვითა სისხირის, მიოკარდიუმის კუმშვადობისა და წუთმიცულობის რეფლექსური გაზრდით არის განპირობებული. ზოგ სახეობაში ბრადიკინინი იწვევს არტერიული წნევის ორფაზიან ცვლილებას – საწყის 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 მრესა და სიმპათიკურ განგლიებზე უშუალო მეშვეობით შედეგად, ბრადიკინინი იწვევს კატეპოლამინების გამონთავისუფლებას, აგრეთვე სიმპათიკური განგლიების გააქტივებას. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ბრადიკინინის უშუალოდ შეყვ-



ნა იწვევს არტერიული წნევის გაზრდას, იუშვს უეჭველად ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა ნათელი არ არის, რადგან კინინები ვერ კეევენ კემპაგო-ენკეფალურ ბარიერს. კინინებს არ ახასიათებთ თანამიმდევრული უეჭველ სიმპათიკურ და პარასიმპათიკურ ნერვულ დაბოლოებებზე.

კინინებით განპირობებული არტერიოლების დილატაცია ზრდის სისხლის დინებასა და წნევას კაპილარულ კალაბოგში, რაც ხელს უწყობს სითხის გაღებვას სისხლიდან ქსოვილებში. ამ ეფექტს გარკვეულწილად ხელს უწყობს ენდოთელეუმის უჯრედების შეკუმშვისა და უჯრედშითის სივრცეების გაფართოების შედეგად გაზრდილი კაპილარული განვლადობა. აგრეთვე მთორადად, ენების შეიწროებით განპირობებული ვენური წნევის გაზრდა. ამ ცელილებების გამო წვალა და მასში გახსნილი ნივთიერებები სისხლიდან უჯრედგარე სითხეში გადადიან. იზრდება ლიმფური ნაკადიც, ამიტომ შესაძლოა განვითარდეს შეშუპება.

### ენდოკრინულ და ეგზოკრინულ ჯირკვლებზე გეგავლენა

როგორც გემოთ იყო აღნიშნული, პრეკალიკრინები და კალიკრინები გეგვდება 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 მემოქცევაზე ლოკალური მოდულატორების სახით იმოქმედონ. კინინებს გლეე უკნითვე გამოსხაველი ეფექტები ახასიათებთ, ამიტომ შესაძლოა ისინი მონაწილეობენ სანერწყვე ჯირკვლებისა და პანკრეასის მილაკების გონუსისა და კუჭნაწლავის გრაქტის მოტორიკის რეგულაციაში. კინინები გეგავლენას ახდენენ აგრეთვე წყლის, ელექტროლიტების, გლეკოზისა და ამინომჟავების გრანსეპოთელურ გრანსპორტზე. ამიტომ შესაძლოა ისინი მონაწილეობას იღებენ თირკმელუხსა 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 სიწილილე, ტემპერატურის აღვილობრივი მაგება, შესიება და ტკივილი; კინინების პროდუქცია იზრდება სხვადასხვა მიზეზით განვითარებული ანთებითი დაზიანების უბნებში.

### მოქმედება სენსორულ ნერვებზე

კინინები არიან ძლიერი ტკივილის გამოწვევი ნივთიერებები. ვანსაკუთრებით აღვილობრივად დაგანისას, ან ინტრალერმულად შეყვანისას, რის მიზეზდაც კინისა და ვისცერული ორგანოების ნოციფეტური აფერენტული დაბოლოებების აგზნება გვევლინება.

### კინინური რეცეპტორები და მოქმედების მექანიზმები

კინინების ბიოლოგიური მოქმედება ხამიზნე ქსოვილის ზედაპირზე ლოკალიზებული რეცეპტორებით არის განპირობებული. აგონისტის სიძლიერის თანმიმდევრობის მიხედვით იდენ-

ტიფიცირებულია კინინური რეცეპტორის ორი ტიპი - B<sub>1</sub> და B<sub>2</sub>. (საუზრადლება, რომ B<sub>1</sub> აქ ბრალი კინინის აღმნიშვნელია და არა ბეგა ადრენორეცეპტორის). B<sub>2</sub> რეცეპტორული ყველა სისტემის მიმართ ყველაზე მეტად აუინურია ბრალი კინინი. შექმდე ლიზბრალი კინინი და მეთ-ლიზ-ბრალი კინინი. გამონაკლისს წარმოადგენს ის B<sub>2</sub> რეცეპტორები, რომლებიც ვენების გლეუი კუნთების შეკუმშვის მედიატორებია; საეარაულოდ ისინი ყველაზე მეტად მგრანობიარეი არიან ლიზ-ბრალი კინინის მიმართ. უკანასკნელი მონაცემების მიხედვით არსევენ B<sub>2</sub> რეცეპტორის ორ ქვეტიპს - B<sub>2A</sub> და B<sub>2B</sub>.

საეარაულოდ, B<sub>1</sub> რეცეპტორები ძუქუწოფერების ორგანიზმში ძალზედ მწირედ არის წარმოდგენილი და მათი მხოლოდ რამოდენიმე ფუნქციური როლია ცნობილი. მოფუნქციონირე B<sub>1</sub> რეცეპტორ-ლეფციტურ „ნოკატირებულ“ თავებზე ზაგარებული კლევეების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ საეარაულოდ, ეს რეცეპტორები მონაწილეობენ ანთებით პროცესებში და კინინებით განპირობებული ისეთი ხანგრძლივი ეფექტების განვითარებაში, როგორიცაა კოლაგენის სინთეზი და უჯრედების გაფოფა. B<sub>1</sub> რეცეპტორებისგან განსხეაეებით, B<sub>2</sub> რეცეპტორები ძუქუწოფერების ორგანიზმში ფართოდ არიან წარმოდგენილნი და მრავალფეროვან ბიოლოგიურ ეფექტებთან არიან დაკეშირებულინი. B<sub>2</sub> რეცეპტორები G ცილასათან შეწყველებული რეცეპტორების რიხეს განეკუთვნებიან და, შესაბამისად, აგონისტიან დაკეშირებისას მრავალი სასიგნალო გადაცემის ინციტატორად გვევლინებიან. მათ შორის კალციუმის მობილიზაციის, ქლორის გრანსპორტის, ამოგის ოქსიდის წარმოქმნისა და ფოსფოლიპაზა C-ს, ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-სა და აღენილილ ციკლაზის გააქტივების.

### კინინების მეტაბოლიზმი

არასეეიფიკური ეგზოპეტიდაზების, ან ენდოპეტიდაზების მიერ კინინები სწრაფად მეტაბოლიზდებიან (ნახეარდამლის პერიოდო < 15 წამი). ამ ფერმენტებს ხშირად კინინაზებსაც უწოდებენ. კარვად არის შესწავლილი პლაზმის ორი კინინაზა: კინინაზა I საეარაულოდ, ლეიძლში სინთეზირდება. იგი კარბოქსი პეპტიდაზია, რომელიც კარბოქსილური გერმინალის არგინინის ნამის გამოანთავისუფლებს; პლაზმისა და სისხლძარღვების ენდოთელეუმში კინინაზა II-ია წარმოდგენილი. იგი გემოთ განხილული ანგიოტენზინის შაკონვერტირებელი ფერმენტის იდენტურია (ACE, პეპტიდილ დიპეტიდაზა). კინინაზა II იწვევს კინინების ინაქტივაციას კარბოქსილური გერმინალის დიპეტიდის ფენილალანინ-არგინინის გახლეჩით. ანგიოტენზინ I-ის მსგეხსად, ფილტვების სისხლძარღვოვან კალაპოტში ერთჯერადად გავლისას ბრალი კინინი ითიქმის მილიანად პიდროლიზდება.

### კალიკრინ-კინინურ სისტემაზე მოქმედი საშუალებები

კალიკრინ-კინინურ სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ხელმისაწვდომობის მიუხედავად, დღესდღეობით, მათი ფართო კლნიკური გამოყენება შეზღუდულია. ანთების საწინააღმდეგო და ტკივილგამაყუჩებელი საეარაულო შაღალი თერაპიული პოტენცილის გამო, მრავალი მცდელობა იყო კინინური რეცეპტორების ანტაგონისტების შექმნისა და განვითარების. ამჟამად მიმდინარეობს როგორც B<sub>1</sub>, ასევე B<sub>2</sub> რეცეპტორების კონკურენტული ანტაგონისტების კვლევა. B<sub>1</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტები პეპტიდებიან. მათ რიხებს ეკუთვნის [Leu<sup>-</sup>-des-Arg<sup>7</sup>] ბრალი კინინი და ლის [Leu<sup>-</sup>-des Arg<sup>7</sup>] ბრალი კინინი. ამჟამად, B<sub>1</sub> რეცეპტორების არაპეპტიდური ბუნების ანტაგონისტები

ხელმისაწვდომი არ არის. B<sub>2</sub> რეცეპტორების პირველად აღმოჩენილი ანტაგონისტებიც ბრადიკინინისგან წარმოებულ პეპტიდებს წარმოადგენდნენ. პირველი თაობის ანტაგონისტები უარყოფითად გამოიყენებოდა კინინური რეცეპტორების ფარმაკოლოგიის ცხოველებზე შესწავლის მიზნით, თუმცა ნახევარდაშლის ძალზე ხანმოკლე პერიოდის გამო, ფაქტურად, ისინი კერძოდ მემოქმედებას ვერ ახდენენ ადამიანის B<sub>2</sub> რეცეპტორებზე.

იცავიანტი მქონე თაობის ორალურად აქტიური, ძლიერი და სელექციური B<sub>2</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტია, რომელსაც შედარებით ხანგრძლივი მოქმედება (> 60 წთ) ახასიათებს. ადამიანებში და ცხოველთა ყველა სახეობაში (რომლებზეც მისი გამოცდა მოხდა) იგი B<sub>2</sub> რეცეპტორების მიმართ ძალაღაფის აფინურობას ავლენს. ეგზოგენური და ენდოგენური ბრადიკინინის დათრგუნვის მიზნით იცავიანტი უარყოფითად გამოიყენებოდა ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში, ხოლო ადამიანებზე ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში კი მისი გამოცდის მიზანს ტკივილის, ჰიპერალგეზიისა და ანთების პროცესებში კინინების როლის შეფასება წარმოადგენდა.

უკანასკნელ პერიოდში შეიქმნა მესამე თაობის B<sub>2</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტები; მათი მახასიათებელია FR 173657, FR 172357, და NPC 18884. ისინი ორალურად აქტიურნი არიან და თრგუნავენ როგორც ადამიანის, ასევე ცხოველების B<sub>2</sub> რეცეპტორებს. დადგინდა, რომ ზღვის ვიწროებში ისინი თრგუნავენ ბრადიკინინ-დამოკიდებულ ბრონქოკონსტრიქციას, ვირთაგვებში – კარაგინინ-დამოკიდებულ ანთებად რეაქციას, ხოლო თაგვებში კი კაპსიცინით განპირობებულ ტკივილს. შესაძლოა მათ მნიშვნელოვანი როლი შეასრულონ ადამიანებში ანთებითი ტკივილის მკურნალობაში.

ორალურად აქტიური, ძლიერი ნაერთი SSR240612 ადამიანისა და ზოგიერთი სახეობის ცხოველის B<sub>1</sub> რეცეპტორების ახალი ანტაგონისტია. იგი თავიდან და ვირთაგვებში ავლენს ანთების საწინააღმდეგო და ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტებს. ამჟამად მიმდინარეობს პრეკლინიკური კვლევა ადამიანებში ანთებითი და ნევროგენური ტკივილის მკურნალობის მიზნით მისი გამოყენებისათვის.

კალიკრეინის ინჰიბიტორი აპროგინინი იწვევს კინინების სინთეზის დათრგუნვას. პროსტაგლანდინების წარმოქმნით განპირობებული კინინური ეფექტების არასპეციფიკური დათრგუნვა შესაძლებელია პროსტაგლანდინების სინთეზის ინჰიბიტორებით, როგორცაა ასპირინი, საპირისპიროდ, ACE ინჰიბიტორები ხელს უშლიან რა პეპტიდების დაშლას, იწვევენ კინინების მოქმედების გაძლიერებას, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ACE ინჰიბიტორების მიერ ბრადიკინინის მეტაბოლიზმის დათრგუნვა, მათი ასტიპიპერტენზიული მოქმედების მნიშვნელოვანი კომპონენტია.

არსებული მტკიცებულების მიხედვით, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროს შესაძლოა ბრადიკინინი (B<sub>2</sub> რეცეპტორებზე მემოქმედების შედეგად) ასრულებდეს სასურველ, დადებით როლს. ამჟამად ხელმისაწვდომია B<sub>2</sub> რეცეპტორების სელექციური აგონისტები, რომელთა ეფექტურობაც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების ცხოველურ მოდელებშია დადგინდა. საერთაშორისო, მათი გააჩნით არგერიული ჰიპერტენზიისა და მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიის სამკურნალო პოტენციალი.

სხვა ფიზიოლოგიური ეფექტები მე-15 და 37-ე თავებში განხილულია.

ვაზოპრესინისათვის დამახასიათებელი ვაზოკონსტრიქციული ეფექტის გამო, იგი არგერიული წნევის ხანმოკლე რეგულაციამაც იღებს მონაწილეობას. მისი ინტრავენური ინფუზიის დროს (შარდის მაქსიმალური კონცენტრაციისთვის საჭირო დოზაზე ნაკლები დოზით გამოყენებისას) ვაზოპრესინი შარდის სისხლძარღვთა საერთო პერიფერიულ წინააღმდეგობას, ჩვეულებრივ, ეს დოზა არ იწვევს არგერიული წნევის გაზრდას, რადგან პეპტიდის ვაზოპრესორული აქტივობა წუთობოლოგიის რეულექსურ შექმნებას განაპირობებს. რეულექსური საპასუხო რეაქციის არარსებობის პირობებში, მაგ. შოკის დროს, ვაზოპრესინის პრესორული ეფექტი ბევრად უფრო მაღალია. ვაზოპრესინის პრესორული ეფექტისაღმა მგრძობილობა ადიაპოტური ორთოსტატული ჰიპოტენზიის შემთხვევაშიც იმრდება. ვაზოპრესინის მაღალი დოზები, ინტაქტური ბარორეცეპტორული რეულექსის პირობებშიც კი იწვევენ არგერიული წნევის გაზრდას.

### ვაზოპრესინის რეცეპტორები და მათი ანტიპრონისტები

ვაზოპრესინის რეცეპტორების სამი ქვეკლასი იდენტიფიცირებულია: V<sub>1a</sub> რეცეპტორები, რომლებიც ვაზოპრესინის ვაზოკონსტრიქციულ ეფექტზე არიან პასუხისმგებელი; V<sub>1b</sub> რეცეპტორები – ჰიპოფიზის კორტიკოტროპის მიერ აღრეისოკორტიკორული ჰორმონის (ACTH) გამონაყოფილების გამაძლიერებელი და V<sub>2</sub> რეცეპტორები, რომელთა მექანიზმიც სორციელდება ვაზოპრესინის ანტიდიურეზულ ეფექტზე. V<sub>1a</sub> რეცეპტორების აგზნება იწვევს ფოსფოლიპაზა C-ს გააქტივებასა და ინოზიტოლ ტრიფოსფატის წარმოქმნას, შესაბამისად უჯრედშია კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდას. V<sub>2</sub> რეცეპტორების მოქმედება კი ადენილილ ციკლაზას გააქტივებით არის განპირობებული.

სინთეზური ვაზოპრესინის ვაზოკონსტრიქციული და ანტიდიურეზული აქტივობის მქონე ვაზოპრესინის მსგავსი პეპტიდები. ამჟამად, ყველაზე სპეციფიკური ვაზოკონსტრიქციული V<sub>1a</sub> აგონისტი, [Phe<sup>1</sup>, Ile<sup>1</sup>, Orn<sup>8</sup>] ვაზოკოცინინი, V<sub>2</sub> ანტიდიურეზულ ანალოგებს შორისაა 1-დეამინო[D-Arg<sup>8</sup>]არგინინ ვაზოპრესინი (dDAVP) და 1-დეამინო [Val<sup>1</sup>, D-Arg<sup>8</sup>] არგინინ ვაზოპრესინი (dVDAVP).

ამჟამად, ხელმისაწვდომია აგრეთვე ვაზოპრესინის ვაზოკონსტრიქციული ეფექტის სპეციფიკური ანტაგონისტებიც. პეპტიდურ ანტაგონისტებს, [1-(ბუგა-მერ-კაპტო-ბუგა-ბუგა-ციკლოპენტამეტილენ-პროპიონის მუაგა)-2-(O-მეთილ)თიორობინი] არგინინ-ვაზოპრესინის ანტიოქსიგენური აქტივობაც ახასიათებს, თუმცა იგი არ თრგუნავს ვაზოპრესინის ანტიდიურეზულ ეფექტს. უკანასკნელ პერიოდში აღმოჩენილია ორალურად აქტიური, არაპეპტიდური ბუნების V<sub>1a</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტები, მაგ., OPC-21268 და SR49059.

ვაზოპრესინის ვაზოკონსტრიქციული ეფექტის ანტაგონისტებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭებათ დეპიდრატაციისა და ჰემორაგიის პირობებში არგერიული წნევის რეგულაციაში ვაზოპრესინის როლის დადგენისათვის. მათ გულის უკანასობისა და არგერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალო პოტენციალიც გააჩნიათ. ამჟამად, კვლევების უმეტესობა გულის უკანასობის სამკურნალოდ მათი გამოყენებისაკენ არის მიმართული და, V<sub>2</sub> ანტაგონისტებთან მიმართებაში, დადებით შედეგებზე არის მიღებული. აღსანიშნავია, რომ V<sub>1a</sub> ანტაგონისტებსაც გააჩნიათ ვარკვეული პოტენციალი და დღესდღეობით, V<sub>1a</sub> და V<sub>2</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტი კონივანტანი (YM087) ჰიპონაგრიემიის სამკურნალოდ არის დამტკიცებული (იხ. თავი 15).

## ვაზოპრესინი

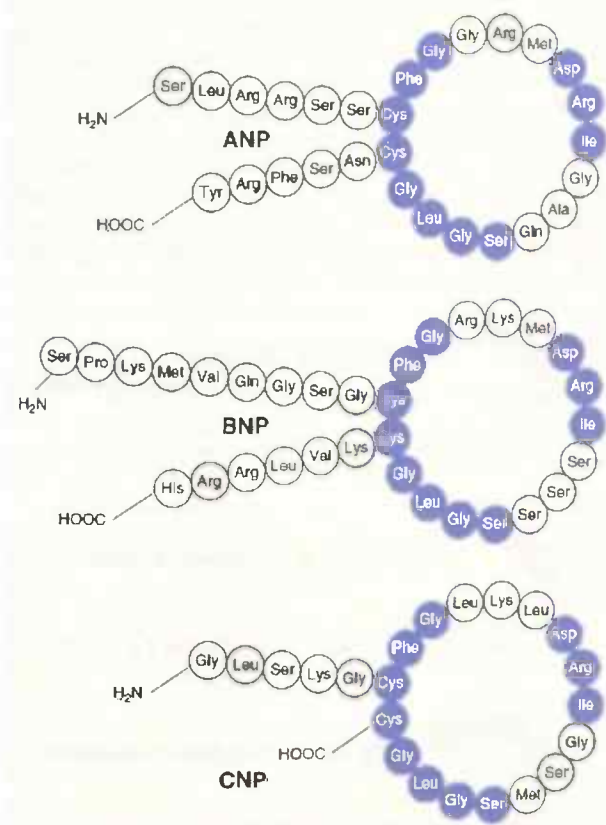
ვაზოპრესინი (ანტიდიურეზული ჰორმონი, ADH) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს არგერიული წნევის ხანგრძლივი რეგულაციის პროცესში. რაც თირკმელებში წყლის უკუმეწოვანე მის შეგავლენაში მღვობარეობს. ვაზოპრესინის ეს და

## ნატრიუმული პეპტიდები

### სინთეზი და სტრუქტურა

წინაგული და მუცემწოვართა სხვა ქსოვილები შეიცავენ პეპტიდთა ოჯახს, რომელსაც ნატრიურეზული, დიურეზული, ეზორელაქსაციური და სხვა ეფექტები ახასიათებს. ამ ოჯახის წევრებია წინაგულიანი (ANP), თავის გენის (BNP) და C-გის (CNP) ნატრიურეზული პეპტიდები. ამ სამი პეპტიდის სტრუქტურა ერთმანეთის მსგავსია (იხ. სურათი 17-6), თუმცა მათ მცირედ განსხვავებული ბიოლოგიური ეფექტები ახასიათებს. წინაგულიანი ნატრიურეზული პეპტიდი (ANP) პრეკურსორის, პრე-პრო-ANP-ის კარბოქსიდის გერმინალური დაბოლოებიდან წარმოიქმნება. ANP უმეტესწილად წინაგულების უჯრედებში სინთეზირდება, თუმცა, მცირე რაოდენობით იგი პარაკუტებშიც წარმოიქმნება. მისი სინთეზი მიმდინარეობს აგრეთვე ცენტრალური და პერიფერული ნერვულ სისტემის ნეირონებსა და ფილტვებში. ANP 28-ამინომოლეკულაა შემდგარი პეპტიდის სახით ცირკულირებს, რომლის ერთი დასულფიდური ხილი 17-ნამოთიან რგოლს წარმოქმნის.

გულის კუნთიდან ANP-ის გამონათავისუფლებას ადლიერებს მოცივრითი ფაქტორი, რომელთა შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია წინაგულების დაჰიპოზი. რომელიც მექანოსენსიტიური



სურათი 17-6

წინაგულიანი (ANP), თავის გენის (BNP) და C-გის (CNP) ნატრიურეზული პეპტიდების სტრუქტურები. პეპტიდების სტრუქტურებში მსგავსი თანმიმდევრობები ლურჯი ფერით არის აღნიშნული.

იონური არხების მეშვეობით ხორციელდება. ANP-ის გამონათავისუფლება მაგულობს აგრეთვე მოცულობის გაზრდის. წყალში წაყენების, სხეულის ვერტიკალური მდგომარეობიდან პორიზონგალურში გადასვლისა და ვარჯიშის დროს. ANP-ის გამონათავისუფლებას ხელს უწყობს სიმპათიკური ტონუსის გაზრდა, კერძოდ  $\alpha_1$ -ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია, და/ან ენდოთელინები, კერძოდ  $ET_A$ -რეცეპტორების გააქტივება (იხ. ქვემოთ). აგრეთვე გლუკოკორტიკოიდები და ეპინორესინი. ANP-ის შემცველობა პლაზმაში მომატებულია ისეთი პათოლოგიური მდგომარეობების დროს, როგორცაა გულის უკმარისობა, პირველადი ალდოსტერონიზმი, თირკმელების ქრონიკული უკმარისობა და ADH-ის შეუსაბამო სეკრეციის სინდრომი.

ANP-ის მიღება სწრაფად და მნიშვნელოვნად ზრდის ნატრიუმის ექსკრეციასა და შარდის გამოყოფას. იმდენად აგრეთვე გლობულური ფილტვრების სიჭარბე, თუმცა თირკმელების პერფუზია არ იცვლება, ან მცირედ მაგულობს. ყოველივე ამის შედეგად კი იმდენად ფილტვრების ფრაქცია. ANP-ის მიერ ინდუცირებული ნატრიურეზი განპირობებულია, როგორც გლობულური ფილტვრების სიჭარბის გაზრდით, ასევე პროქსიმალურ მილაკებში ნატრიუმის რეაბსორბციის დაქვეითებით. ANP თრეგნის აგრეთვე რენინის, ალდოსტერონისა და ეპინორესინის სეკრეციას, ამ ეფექტებზე კი თავის მხრივ შეიძლება გააძლიერონ ნატრიუმისა და წყლის ექსკრეცია. საბოლოოდ ANP აქტივებს არტერიულ წნევას. მისი პიპოტენზიური ეფექტი ეპინორესინის არტერიულ წნევას. მისი პიპოტენზიური ეფექტი ეპინორესინის არტერიულ წნევას. მისი პიპოტენზიური ეფექტი ეპინორესინის არტერიულ წნევას. მისი პიპოტენზიური ეფექტი ეპინორესინის არტერიულ წნევას. მისი პიპოტენზიური ეფექტი ეპინორესინის არტერიულ წნევას.

არსებობს სარწმუნო მტკიცებულება, რომ აგრეთვე ნატრიურეზული პეპტიდი მონაწილეობს იღებს ნატრიუმის გამოყოფისა და არტერიული წნევის ფიზიოლოგიურ რეგულაციაში. მაგ, ANP-ის სინთეზის დაქვეითება, ან მისი მოქმედების დათრგუნვა იწვევს მოცულობის მომატების საპასუხო ნატრიურეზის შემცირებას და არტერიული წნევის გაზრდას.

თავის გენის ნატრიურეზული პეპტიდი (BNP) თავდაპირველად ღირის გენში იქნა აღმოჩენილი. თუმცა ANP-ის მსგავსად, ისიც უმეტესწილად გულში სინთეზირდება. არსებობს BNP-ის 26, ან 32 ამინომოლეკულა შემცველი ორი ფორმა (იხ. სურათი 17-6). ANP-ის მსგავსად, BNP-ის გამონათავისუფლებაც მოცულობადაპოვებულია. ამიტომ შესაძლებელია ამ ორი პეპტიდის ერთდროული სეკრეცია. BNP-ს ANP-ის მსგავსი ნატრიურეზული, დიურეზული და პიპოტენზიური ეფექტები ახასიათებს, თუმცა იგი უფრო დაბალი კონცენტრაციით ცირკულირებს.

C-გის ნატრიურეზული პეპტიდი (CNP) შეიცავს 22 ამინომოლეკულას (იხ. სურათი 17-6). იგი ძირითადად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაშია წარმოადგენილი, თუმცა სხვა ქსოვილებშიც გვხვდება, რომელთა შორისაც არის სისხლძარღვების ენდოთელიუმი, თირკმელები და ნაწლავები. სისხლში იგი უმნიშვნელო კონცენტრაციით ცირკულირებს. CNP ძლიერი ეპინორესინი, მაგრამ ANP-თან და BNP-თან შედარებით, მას დაბალი ნატრიურეზული და დიურეზული აქტივობა ახასიათებს.

### ფარმაკოლინამიკა და ფარმაკოკინეტიკა

ნატრიურეზული პეპტიდების ბიოლოგიური მოქმედება ხორციელდება სამიხუნუ უჯრედების ზედაპირზე ლოკალიზებული მაღალ-აფინური რეცეპტორების მეშვეობით. იდენტიფიცირ-



ებულია სამი გიპის რეცეპტორი – ANP<sub>A</sub>, ANP<sub>B</sub>, და ANP<sub>C</sub>. ANP<sub>A</sub> რეცეპტორი შედგება 120 kDa ცილისგან და მისი მთავარი ლიგანდებია ANP და BNP. ANP<sub>B</sub> რეცეპტორი სტრუქტურულად ANP<sub>A</sub> რეცეპტორის მსგავსია, თუმცა მის ძირითად ლიგანდს CNP წარმოადგენს. ANP<sub>A</sub> და ANP<sub>B</sub> რეცეპტორები (მაგრამ არა ANP<sub>C</sub> რეცეპტორები) გუბნილაგციკლაზთან არიან შეწყვილებულნი.

ცირკულაციაში ნაგრიურებულ პეპტიდებს ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახასიათებთ. ნეიტრალური ენდოპეტიდაზა NEP 24.11.-ის მიერ ისინი თირკმელებში, ღვიძლსა და ფილტვებში მეტაბოლიზდებიან. ენდოპეტიდაზას ინჰიბირების შემთხვევაში ადვილი აქვს ცირკულაციაში ნაგრიურებული პეპტიდების მომაგებას, რის შედეგადაც იზრდება როგორც ნაგრიურები, ასევე ღირებულებები. ცირკულაციიდან პეპტიდების მოცილება ხორციელდება აგრეთვე სისხლძარღვების ენდოთელუმში ლოკალიზებულ ANP<sub>C</sub> რეცეპტორებთან შეკავშირებითაც. ეს რეცეპტორები საბივე ნაგრიურებულ პეპტიდს თანაბარი აფინურობით უკავშირდებიან. რეცეპტორი და მასთან შეკავშირებული პეპტიდი უჯრედის შიგნით გადაადგილდება – პეპტიდი უჯრედის გარეგანი ღრუდან ღვიძლში, ხოლო რეცეპტორი კი კვლავ უჯრედის გარეგანი ღრუდან ბრუნდება.

გულის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ნეშიტიგიდის 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. საეარაულოდ, ამ საკითხისადმი უკეთესი მიდგომა იქნებოდა ისეთი მედიკამენტის გამოყენება, რომელიც დათრგუნავდა ANP-ის დამლაშის მონაწილე ნეიტრალურ ენდოპეტიდაზას აქტივობას. ეს საკითხი ქვემოთ, ენდოპეტიდაზას ინჰიბირებთან ერთად განხილულია. გულის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებს პლაზმაში გაზრდილი აქვთ ANP-ისა და BNP-ის კონცენტრაცია. ეს უკანასკნელი ამ მდგომარეობის დიაგნოსტიკური და პროგნოზული მარკერია.

**ვაზოკატილაზას ინჰიბიტორები**

ენდოპეტიდაზას ინჰიბიტორები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე მოქმედი საშუალებების ახალ ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს წარმოადგენენ. ისინი იწვევენ ორი მეტალოპროტეინული ფერმენტის (NEP 24.11.-ისა და ACE-ის) დათრგუნვას, რის გამოც ადვილი აქვს ნაგრიურებული პეპტიდების დონის გაზრდას და იმავდროულად, ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნის შემცირებას. ამის შედეგად, ენდოპეტიდაზას ინჰიბიტორებს ხელს უწყობენ ვაზოდილატაციას, ამცირებენ ენდოთელის ცილის და ზრდიან ნაგრიუმის ექსკრეციას, რაც იწვევს პერიფერიული რემისტენციის შემცირებას და არტერიული წნევის დაქვეითებას.

უკანასკნელ პერიოდში შექმნილ ენდოპეტიდაზას ინჰიბიტორებს ეკუთვნის ომაპაგრილაგი, სამაგრილაგი და ფასიდოგრილაგი. ომაპაგრილაგი (რომელმაც ყველაზე მეტად მიაპყრო ყურადღება) ამცირებს არტერიულ წნევას როგორც ცხოველურ მოდელში, ასევე მიკროგენზელ პაციენტებში. გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში კი აუმჯობესებს გულის ფუნქციურ მანევრებებს.

სამწუხაროდ, ომაპაგრილაგი ძალზე ხშირად იწვევს ანგიოედემას, ხველასა და თავბრუსხვევას, რის გამოც მან ვერ კპოკა კლინიკური გამოყენება.

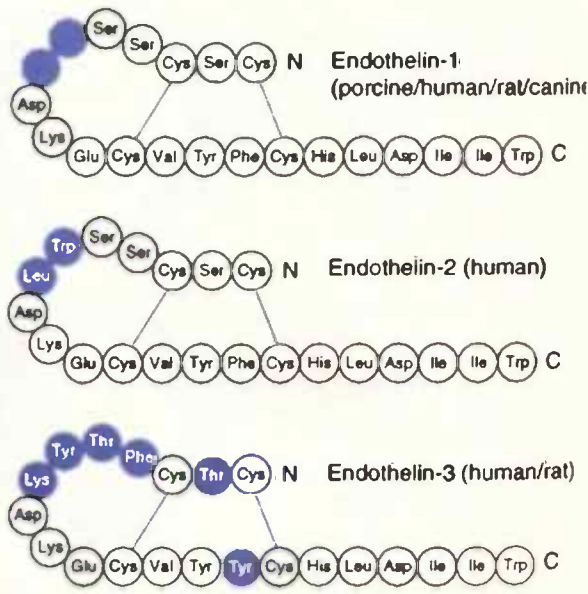
**ენდოთელინი**

ენდოთელიუმი მრავალი სხვადასხვა ვაზოდილატაციური (PGI<sub>2</sub> და აზოტის ოქსიდი) და ვაზოკონსტრიქციული ნაერთის წყაროა. ეს უკანასკნელი მოიცავს ძლიერმოქმედი ვაზოკონსტრიქციული ენდოთელინების ოჯახს, რომელთა გამოყოფა პირველად აორტის ენდოთელიუმიდან განხორციელდა.

**ბიოსინთეზი, სტრუქტურა და კლირენსი**

ილენტიფიცირებულია 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 პროპეტიდალად, 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 პეპტიდაა (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 უპირატესად თირკმელებსა და ნაწლავებში წარმოიქმნება, ET-3 კი ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით თავის გენში ვეხება, თუმცა იგი წარმოდგენილია აგრეთვე კუჭ-ნაწლავის გრაქტში. ფილტვებსა და თირკმელებში, მცირე რაოდენობით ენდოთელინები სისხლშიც მოიპოვება, მაგრამ, საეარაულოდ, ისინი უფრო მეტად ელკალურად, პარაკრინულად ან აუტოკრინულად მოქმედებენ. ელერე 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.

ზრდის ფაქტორების და ციტოკინების { ზრდის ფაქტორი (TGF-) და ინტერლეიკინი I (IL-1)}, აგრეთვე ვაზოპრესინი ნიფთიერებებისა (ანგიოტენზინი II და ვაზოპრესინი) და მექანიკური სტრესის ზემოქმედების შედეგად იმატებს ET-1-ის გენის ექსპრესიას. ამ გენის ექსპრესიის დაორგულება კი ხდება აზოტის ოქსიდით, პროსტაგლიკინებითა და წინაგულოვანი ნაგრიურეზული ფაქტორით.

ცირკულაციიდან ენდოთელინების კლირენსი სწრაფია და მოიცავს როგორც ვაზოპრესინსა და NEP 24.11-ის მიერ ფერმენტულ დეგრადაციას, ასევე ET<sub>B</sub> რეცეპტორებით შეკავშირებას (რეცეპტორულ კლირენსს).

**ეფექტები**

ენდოთელინების მოქმედება ორგანიზმზე მრავალი სხვადასხვა ეფექტის სახით ვლინდება, მათ შორის სისხლძარღვოვანი კალაპოტის უმეტეს ნაწილში ისინი ღობა-დამოკიდებულ ვაზოკონსტრიქციას იწვევენ.

ET-1-ის ინტრავენური ინფუზია იწვევს სწრაფ და გარდამავალ ჰიპოტენზიურ ეფექტს, რასაც ხანგრძლივი ჰიპერტენზია მოჰყვება. მისი დაქვეითებული ეფექტი სისხლძარღვების ენდოთელიდან პროსტაგლიკინებისა და აზოტის ოქსიდის გამონათავისუფლებით არის განპირობებული, ხოლო პრესორული ეფექტი კი სისხლძარღვების გლუვ კუნთზე უშუალო ზემოქმედების შედეგია. გულის კუნთზე ენდოთელინების უშუალო ზემოქმედება იწვევს დადებით ინოტროპულ და ქრონოტროპულ ეფექტებს; გარდა ამისა, მათ ძლიერი კორონაროკონსტრიქტორული ეფექტაც ახასიათებთ.

თირკმელებზე ენდოთელინების ზემოქმედება იწვევს ვაზოკონსტრიქციას, გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის, წყლისა და ნატრიუმის ექსკრეციის შემცირება. სასუნთქ სისტემაში ისინი ტრაქეისა და ბრონქების გლუვი კუნთების ძლიერ შეკუმშვას განაპირობებენ. ენდოთელინები ენდოკრინულ სისტემაზე მოქმედებენ, კერძოდ ზრდიან რენინის, ალდოსტერონის, ვაზოპრესინისა და წინაგულოვანი ნაგრიურეზული პეპტიდის სეკრეციას. გარდა ამისა, ისინი მოქმედებენ ცენტრალურ და პერიფერულ ნერვულ სისტემაზე, კერძოდ ნაწილობრივ ტრაქტებზე, საშარდე სისტემაზე, ქალისა და მამაკაცის რეპროდუქციულ სისტემაზე, თვალზე, ძვალ-სახსროვანი სისტემაში და კანზე. და ბოლოს, სისხლძარღვების გლუვი კუნთის, კარდიომიოციტებისა და გლომერულური მეზანგიალური უჯრედებისათვის ET-1 ძლიერ მიტოგენს წარმოადგენს.

ადამიანის ორგანიზმში ენდოთელინის რეცეპტორები ფართოდაა გავრცელებული. შესაძლებელია ვახდებოდეს ენდოთელინის რეცეპტორების ორი ქვეჯგუფის, ET<sub>A</sub>-სა და ET<sub>B</sub>-ს, კლირენა, აგრეთვე მათი ამინომჟავური თანმიმდევრობის განისაზღვრა. გლუვ კუნთში ლოკალიზებულ, ენდოკონსტრიქციამედიაცირებულ ET<sub>A</sub> რეცეპტორებს ET-1-ს მიმართ მაღალი, ხოლო ET-3-ის მიმართ კი დაბალი აფინურობა ახასიათებთ. სისხლძარღვების ენდოთელიურ უჯრედებში ლოკალიზებულ, PGI<sub>2</sub>-ისა და აზოტის ოქსიდის გამონათავისუფლების ხელის შეწყობა ET<sub>B</sub> რეცეპტორებს ET-1-ისა და ET-3-ის მიმართ დაახლოებით მსგავსი აფინურობა ახასიათებთ. რეცეპტორის ორივე ქვეჯგუფში მიკუთვნებული G ცილისთან შეწყვილებულ, შეიდი გრანისმემბრანული დომენის მქონე რეცეპტორთა ოჯახის წარმომადგენელთა რიცხვს.

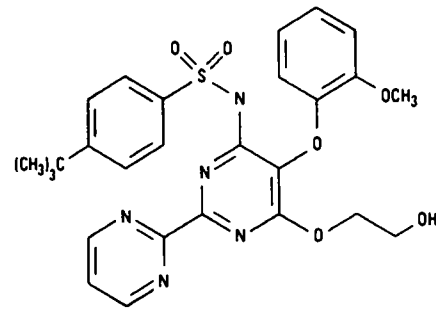
სიგნალის გრანსლექციის მექანიზმები, რომლებიც ET-1-ისა და მისივე რეცეპტორის შეკავშირებით იწვევს, მოიცავს ფოსფოლიპაზა C-ს სტიმულაციას, ინოზიტოლ ტრიფოსფატის წარმოქმნასა და ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან კალციუმის გამონათავისუფლებას, რაც შესაბამისად ვაზოკონსტრიქციას განაპირობებს. PGI<sub>2</sub>-ისა და აზოტის ოქსიდის სინთეზის სტიმულა-

ცია კი ამცირებს უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციას და შესაბამისად, ვაზოდილატაციას იწვევს.

**ენდოთელინების სინთეზისა და მოქმედების ინჰიბიტორები**

ენდოთელინური სისტემის დაორგულება შესაძლებელია რეცეპტორების ანტაგონისტებითა და ენდოთელინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტის ბლოკატორებით. ენდოთელინური რეცეპტორების ანტაგონისტები იწვევენ ET<sub>A</sub> და ET<sub>B</sub> რეცეპტორების სელექციურ (ერთ-ერთის) ან არასელექციურ (ორივეს ერთად) დაორგულებას.

ბოსენგანი არასელექციური ანტაგონისტია. იგი აქტიურია როგორც ორალურად, ასევე ვენაში შეყვანისას. ბოსენგანი აბლოკირებს ენდოთელინის ვენაში შეყვანის შედეგად განვითარებულ როგორც საწყის, გარდამავალ დაქვეითებულ (ET<sub>B</sub>), ასევე ხანგრძლივ პრესორულ (ET<sub>A</sub>) ეფექტებს. ენდოთელინის რეცეპტორების ორალურად აქტიური, მაღალ-სელექციური მრავალი ანტაგონისტია შექმნილი, მაგრამ ისინი მხოლოდ კვლევებისათვის არიან ხელმისაწვდომი.



ბოსენგანი

ენდოთელინების წარმოქმნის დაორგულება შესაძლებელია ენდოთელინმაკონვერტირებელი ფერმენტის ინჰიბიტორებით, როგორცაა ფოსფორამიდონი. იგი ენდოთელინმაკონვერტირებელი ფერმენტის არასპეციფიკური ინჰიბიტორია, თუმცა დღესდღეობით ამ ფერმენტის უფრო მეტად სელექციური და ძლიერი ინჰიბიტორებიც არის ხელმისაწვდომი. საერთაშორისო, 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 ვაზოდილატაციასა და არტერიული წნევის დაქვეითებას როგორც ადამიანში, ასევე ექსპერიმენტულ ცხოველებში. პრეპარატების არტერიული შეყვანა იწვევს წინა მხრის ნელა განვითარებად ვაზოდილატაციას. ამ დაკვირვებების შედეგად დადგინდა, რომ ენდოთელინური სისტემა მოსვენების მდგომარეობაშიც კი მონაწილეობს სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციაში.

სულ უფრო მეტი მტკიცებულება დაგროვდა ენდოთელინების როლის შესახებ გულ-სისხლძარღვთა ისეთი დაავადებების განვითარებაში, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია, გულის კუნთის ჰიპერტროფია, გულის უკმარისობა, ათეროსკ-

ლეროში, კორინარული არტერიების დაავადება და მსოკარ-  
დიუმის ინფარქტი. საფარაულო აგრეთვე ენდოთელისების  
მინაწილეობა ფილტვებისა (ასთმა, ფილტვიმიერი ჰიპერტენ-  
ზია) და თირკმელების ზოგიერთი დაავადების განვითარება-  
შიც.

ენდოთელისების ანგაგონისტებმა შესაძლოა მნიშვნელო-  
ვანი როლი შეასრულონ ბემოთ ჩამოთვლილი დაავადებების  
მკურნალობის საქმეში. კლასიკური კვლევების მიხედვით, ბოსენ-  
განი და სხვა არასელექტიური ანგაგონისტები, აგრეთვე  $ET_A$   
რეცეპტორების სელექციური ანგაგონისტები (სიგაქსენგანი,  
ამბრისენგანი), დადებით შედეგს იწვევს ახლანდელ ჰემოდინამი-  
კასა და გულის უკმარისობისათვის დამახასიათებელ სხვა სიმ-  
პტომებზე აგრეთვე ფილტვისმიერი და ეხენციურ ჰიპერტენზიაზე.  
ბოსენგანი ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ არის  
რეკომენდებული (იხ. თავი 11), ხოლო მისი მსგავსი ანგაგონის-  
ტი გემოსენგანი კი გულის მწვავე უკმარისობის მკურნალობი-  
სათვის გადის ამჟამად კვლევას.

ერთი შედეგად უმთავრესი ენდოთელისის ანგაგონისტები  
იწვევენ სისტემურ ჰიპერტენზიას, გულის რითმის გაზომიერებას,  
სახის წამოწიოლებას ან შეშუპებასა და თავის ტკივილს. კუჭ-  
ნაწლავის მხრივ მოხალღნელი ეფექტებია გულისრევა, პირ-  
ღებინება და ყაბზობა. გერატოგენული ეფექტის გამო, ორსუ-  
ლობის პერიოდში უკუნიანენება  $ET$  ანგაგონისტების გამოიყ-  
ენება. ბოსენგანის გამოყენებისას დაფიქსირებულია ფატალური  
ჰეპატოტოქსიკრობა, რის გამოც მკურნალობის პერიოდში  
აუცილებელია ღვიძლის ფუნქციური სინჯების რეგულარული,  
ყოველთვიური კონტროლი. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში,  
მკურნალობის დაწყებამდე რეკომენდებულია ორსულობის  
გამორიცხვა შესაბამისი ტესტის მეშვეობით.

## ■ შავოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი

ვაზოაქტიური ინტესტინალური პეპტიდი (VIP) 28 ამინომჟავ-  
ისგან შედგება და ხტრექტურულად სერეინისა და გლუკაგონის  
ემსგავსება. იგი ფართოდაა წარმოდგენილი როგორც ცენტ-  
რალურ, ასევე პერიფერულ ნერულ სისტემაში, სადაც  
ნეიროტრანსმისტორის ან ნეირომოდულატორის როლს ას-  
რულებს. მას ეხვლება აგრეთვე კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, გულ-  
ში, ფილტვებში, თირკმელებსა და ფარისებრ ჯირკვალში. VIP  
ნეირონების მიერ მრავალი სისხლძარღვია ინერვირებული. VIP  
აღმოჩენილია სისხლშიც, თუმცა იგი არ ასრულებს ჰორმონის  
ფუნქციას.

VIP-ს მნიშვნელოვან ეფექტებს ავლენს გულ-სისხლძარღვ-  
თა სისტემაზე: იგი იწვევს უმრავლესი სისხლძარღვების  
გამოხატულ დილატაციას და ამ მხრივ, მოლარულ ასპექტში,  
აქტივობის უფრო ძლიერია. VIP გულში კორინარული  
სისხლძარღვების გაფართოებას განაპირობებს, გარდა ამისა  
ავლენს დადებით მისოტროპულ და ქრონოტროპულ ეფექტებს.  
ამრიგად, შესაძლებელია, რომ იგი მინაწილეობას იღებდეს  
კორინარული სისხლსიმძოქცევის, გულის კუნთის შეკუმშვისა  
და გულის რითმის რეგულაციაში.

VIP-ის მოქმედება G ცილასთან ასოცირებული რეცეპ-  
ტორის ორი ქვეტიპის (VPAC1 და VPAC2) მეშვეობით ხორ-  
ციელდება, რომლებიც ადამიანის ქსოვილებიდან არიან  
კლასირებული, ორივე მათგანი ფართოდაა გავრცელებული  
ცენტრალურ ნერულ სისტემაში, გულში, სისხლძარღვებსა და

სხვა ქსოვილებში. VIP-ისა და მისი რეცეპტორების ერთმანეთ-  
თან შეკავშირება იწვევს აღნიშნულ კლასის 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 აზო-  
ტის ოქსადაც იყოს განპირობებული.

VIP რეცეპტორების სპეციფიკური აგონისტები და ანგაგ-  
ონისტები ჯერ კიდევ შესწავლის პროცესშია.

## ■ სუბსტანცია P

სუბსტანცია P პეპტიდების ტაქტიკინურ 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 ნერულ სისტე-  
მაში, სადაც იგი ნეიროტრანსმისტორის როლს ასრულებს (იხ.  
თავი 22); მას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტშიც ეხვლება და ესტერულ  
ნერულ 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 ქნევის ცელილებები, შფოთვა, ღებრეხია,  
გულისრევა და პირღებინება. იგი არტერიოლების ძლიერ  
დილატაციას და ადამიანებსა თუ ზოგიერთი სახეობის ცხ-  
ოველებში იწვევს მნიშვნელოვანად გამოსხვულ ჰიპოტენზიას,  
რაც ენდოთელისთან აზოტის ოქსადაც გამოწვევის ეფექტითაა  
განპირობებული. ამის საპირისპიროდ, სუბსტანცია P-ს ეხვება  
ს. ნაწლავებისა და ბრონქების გლუვი კუნთის შეკუმშვის უნ-  
არი ახასიათებს. იგი აძლიერებს სასერწყვე ჯირკვლებიდან  
ნერწყვის გამოყოფას, ხოლო თირკმელებში კი ნატრიურემულ  
და დიურემულ პროცესებს ახტომულირებს.

სუბსტანცია P-სა და ნეიროკინინების ( A და B) მოქმედე-  
ბა G ცილასთან ასოცირებული სამი ტაქტიკინური ( $NK_1$ ,  $NK_2$ ,  
და  $NK_3$ ) რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. ტაქტიკინი-  
ური რეცეპტორებიდან ადამიანის თავის გენში 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 რამოდენიმე არაპეპტიდური ბუნების  
ანგაგონისტია შექმნილი. ამ ორალურად აქტიურ ნაერთებს  
მაღალი სელექციურობა ახასიათებთ, ამასთანავე ისინი ად-  
ვილად ღახავენ ჰეპატოციტოლოგიურ ბარიერს. უკანასკნელი  
კლასიკური კვლევების მიხედვით დაგვიანდ ექნა, რომ ღებრეხი-  
ისა და ქსოთოფრამით განპირობებული პირღებინების სამკურ-  
ნალოდ შესაძლებელია  $NK_1$  რეცეპტორების ანგაგონისტების  
გამოყენება. მათ შორის აპრემიგანტი პირველი პრეპარატია,  
რომლის გამოყენებაც ნებადართულია ქსოთოფრამით ინ-  
დუცირებული გულისრევისა და პირღებინების სამკურნალოდ  
(იხ. თავი 63).

## ნეიროტენზინი

ნეიროტენზინი გრიდეკაპეტაია, რომელიც თავდაპირველად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში იქნა აღმოჩენილი, თუმცა შემდგომი კვლევების მიხედვით დადგინდა იქნა, რომ მას ვებლებით როგორც ცირკულარულად სისხლში, ასევე კვქ-ნაწლავის გრაქებში, ნეიროტენზინის დიდი პრეკურსორი მასთან ერთად შეიცავს ექვსი ამინომჟავისგან შემდგარ ნეიროტენზინის მავარ პეპტიდს – ნეირომედინ N-ს. ნეიროტენზინი ამ დიდი პრეკურსორის ნაწილის სახით არის სინთეზირებული.

თავის გვიხში პრეკურსორის გარდაქმნის შედეგად ნეიროტენზინი და ნეირომედინი N წარმოიქმნებიან, რომლებიც ნერვული დაბოლოებდან გამონთავისუფლებიან. პრეკურსორის ნაწლავებში გარდაქმნის შედეგად ძირითადად წარმოიქმნება ნეიროტენზინი და უფრო დიდი მოცულობის პეპტიდი, რომელიც კარბოქსილურ დაბოლოებაზე ნეირომედინ N-ის თანამდევრობას შეიცავს. საკვების მიღების შემდეგ ორთვე პეპტიდი ცირკულაციაში სეკრეტირდება.

მრავალი სხვა ნეიროპეპტიდების მსგავსად, ნეიროტენზინი ცნს-ში ნეიროტენზინის ან ნეირომოდულატორის როლს ასრულებს, ხოლო პერიფერიაზე კი ლოკალურ პორმონად გვევლისება. ცენტრალურად შეეკანისას ნეიროტენზინი ავლენს გამოსატულ ეფექტებს, როგორცაა პიპოთერმია, ანგინოსიციფიცია და ლოფამისური გაღაქემის მოღუღაქია. ხოლო პერიფერულ ცირკულაციაში შეეკანისას კი იგი იწვევს ვაზოდილატაციას, პიპოტენზიას, სისხლძარღვების ვანვლადობის გაზრდას, პიპოთემის წინა წილის ზოგითი პორმონის სეკრეციის ვაძლიერებას, პიპერლიკემიას, ვასატრინისა და პეფსინის სეკრეციის დაორტენვასა და კვქის მოგორიკის დაქექითებას.

ცნს-ში ლოფამისური და ნეიროტენზინური სისტემები მჭიდრო კავშირში იმყოფებიან: ნეიროტენზინი შეხაძლია მონაწილეობდეს ლოფამისური ვებების მოქვეული სხეთი დაავალებების ვანვითარებაში, როგორცაა შიშოფრენია, პარკინსონის დაავალება და ნარკოპანია. ამ მოსაზრების შესაბამისად, მდრნელებში ნეიროტენზინის ცენტრალურად შეეკანა ანგით-სიქომბური საშუალებების მსგავს ეფექტებს იღლევა.

ნეიროტენზინული რეცეპტორების ხამი ქვეკაია (NT<sub>1</sub>, NT<sub>2</sub>, და NT<sub>3</sub>) კლასირებული NT<sub>1</sub> და NT<sub>2</sub> შეიდი გრანსმემბრანული ნაწილის მქონე G ცილათთან ახოცირებული რეცეპტორების ოჯახს მიეკუთვნება; ხოლო NT<sub>3</sub> რეცეპტორი კი ერთი გრანსმემბრანული ნაწილის მქონე ცილა და იგი მახორტარებული ცილების ოჯახს მიეკუთვნება.

ნეიროტენზინის მრავალი აგონისტია შექმნილია, რომლებიც აღვილად ვაღიან პეპტიდოციფულურ ბარსურში; შეხაძლია მათ ვაბნნიათ შიშოფრენიისა და პარკინსონის დაავალების სამკურნალ მოტენციალი.

არაპეტიდური ბუნების ანგაგონისტები, SR142948A და SR48692, იწვევენ ნეიროტენზინული რეცეპტორების დაორტენვას. ნაერთი SR142948A ეწინააღმდეგება ნეიროტენზინისათვის დამახასიათებელ ცენტრალურ ეფექტებს, როგორცაა პიპოთერმია და ანალგეზია. იგი სისტემურად შეეკანისი ნეიროტენზინის კარდიოვასკულურ ეფექტებსაც ორტენვავს.

## კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი

კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) პეპტიდების კალციტონინური ოჯახის წარმომადგენელია, რომელშიც შეღიან აგრეთვე კალციტონინი, ადრენომეღული

და ამისი. კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი 37 ამინომჟავასგან შედგება და მისი სტრუქტურის დაახლოებით 30% ორთველის კალციტონინის სტრუქტურის პომოლოგურია.

კალციტონინის მსგავსად, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) დიდი რაოდენობით არის წარმოდგენილი ფარისებრი ჯირკვლის C უჯრედებში. იგი ფართოდაა ვავრცელებული აგრეთვე ცენტრალურ და პერიფერულ ნერვულ სისტემებში, გულ-სისხლძარღვითი სისტემაში, კვქ-ნაწლავისა და შარდ-სასქესო გრაქებში. ლოკალიზაციის ზოგითი უბანში კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP) სეხსტანცია P-სთან ერთად არის წარმოდგენილი, ზოგითი კი – აცეპოლქოლითან.

CGRP-ის უშუალო ცნს-ში შეეკანის შემდეგ მრავალფეროვანი ეფექტებს ვამოვლენას აქვს ადგილი, მათ შორის პიპერტენზიასა და კვებამე მოთხოვნილების დაორტენვას; სისტემურ ცირკულაციაში შეეკანისას კი პეპტიდი პიპოტენზიასა და ვაქსიკარდაის იწვევს. CGRP-ის პიპოტენზიური ეფექტი პეპტიდის მნიშვნელოვანი ვაზოდილატაციური მოქმედებით არის ვანაორბებული. აღხანისნაქია, რომ დღემდე აღმოჩენილ ვაზოდილატატორებს შორის ეს ეფექტი ვეღაღე მუგად კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპტიდს აქვს ვამოსატული. იგი მრავალ სისხლძარღვოვან კალაპოტს აფართოვებს, თუმცა მათ შორის ვეღაღე მუგად მტრძიშიბარე კორონარული სისხლმიმოქვევა.

CGRP-ის მოქმედება CGRP<sub>1</sub> და CGRP<sub>2</sub> რეცეპტორების მექეობით ხორციელდება. შექმნილია CGRP<sub>1</sub> და CGRP<sub>2</sub> რეცეპტორების პეპტიდური და არაპეტიდური ბუნების ანგაგონისტები. ამქამად ხელმისაწვდომი არაპეტიდური ანგაგონისტებიდან ვეღაღე კარგად არის შესწავლილი BIBN4096BS, რომელსაც აღამანის CGRP-ის რეცეპტორის მიმართ ძალზე მაღალი აფისურობა ახასიათებს.

მრავალი ხარწმუნი მტეციებულების მიხედვით, შაკისკის პათოფიზიოლოგიაში წამყვანი როლს ხამწვერა ნერვიდან ვამონთავისუფლებული CGRP ასრულებს. შაკისკის შეეკვების დროს ხდება პეპტიდის გამონთავისუფლება, ხოლო სეროტონინის სელექციური აგონისტებით შაკისკის წარმატებულად მკურნალობის შემთხვევაში კი CGRP-ის კრანიალური შესეველობა ნორმალურ დონეს უბრუნდება. უკანასკნელი კვლევების მიხედვით დადგინდა იქნა, რომ ნაერთი BIBN4096BS ეფექტურია შაკისკის მკურნალობისათვის და პაციენტების მიერ კარგი ამგანობით ხასიათდება.

## ადრენომეღულინი

ადრენომეღულინი თავდაპირველად აღამანის თირკმელზედა ჯირკვლის გვისოვან შრეში, ფეოქრომოციტოპურ ქსოვილში, იქნა აღმოჩენილი. იგი 52 ამინომჟავასგან შემდგარი პეპტიდია, რომელსაც ვაბნნია ექვსი ამინომჟავური რგოლი და C-ტერმინალის ამღური თანმიმღვერობა. CGRP-ის მსგავსად, ადრენომეღულინიც კალციტონინური პეპტიდების ოჯახის წარმომადგენელია.

ორგანიზმში ადრენომეღულინი ფართოდაა ვავრცელებული. იგი ძლიან მაღალი კონცენტრაციით ვებება თირკმელზედა ჯირკვალში, პიპოთალამუსსა და პიპოფის წინა წილში; თუმცა უხვალაა წარმოდგენილი აგრეთვე თირკმელზედა, ფილტვებში, გულ-სისხლძარღვითი სისტემაში და კვქ-ნაწლავის გრაქებში. სავარაუდოდ, ადრენომეღულინი პლაზმაში გვლის კენითდან და სისხლძარღვებიდან ხელდება.

ადრენომეღულინი ცხოველებში იწვევს თირკმელების, ფილტვების, უკანა კილურებისა და მკებტერული რუხისტეული

სისხლძარღვების გაფართოვებას, რასაც თან სდევს ხანგრძლივი, კარგად გამოხატული პი პოტენზია, რაც გულის შეეშუათა სისხლძარღვების და წითლმუცლოების რეფლექსური გამრღას განაპირობებს. ჯანმრთელი ადამიანის ორგანიზმში პეპტიდის ინტრავენური (ინფუზიის სახით) შეყვანისას იგივე საპასუხო რეაქციების გამოვლენას აქვს აღვლი. თირკმულეებზე გემოქმედების შედეგად აღრენომედიული ზრდის ნაგრეუმის ექსკრეციას. ვარდა ამისა, მას ენდოკრინული უფექტებიც ახასიათებს, მაგ., ალდოსტერონისა და ინსულინის სეკრეციის დათრვუნვა. აღრენომედიულის ცნს-ზეე მოქმედებს და იწვევს სიმპათიკური ტონუსის გაძლიერებას.

აღრენომედიულის ამ მრავალფეროვანი უფექტების განხორციელებაში CGRP რეცეპტორებთან ერთად მონაწილეობენ აგრეთვე აღრენომედიულის სეციუიკური რეცეპტორებიც – AM<sub>1</sub> და AM<sub>2</sub>. ორივე რეცეპტორისათვის ძირითად მეორად სასიგნალო სისტემას cAMP წარმოადგენს.

ინტენსიური ფიზიკური დატვირთვის დროს იზრდება მოცირკულირე აღრენომედიულის ღონე. მისი შემცველობა მაგულობს აგრეთვე ზოგიერთი პათოლოგიური მდგომარეობის დროსაც, მაგ., ვესენიური პიპერტენზია, გულისა და თირკმულეების უკმარისობა და სეპტიური შოკი. განსაზღვრულია აღრენომედიულის როლი ამ მდგომარეობების დროს, თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ პეპტიდი ეაზოკონსტრიქტორების, მათ შორის ენდოთელინისა და ანგიოტენზინ II-ის, ფიზიოლოგიური ანტაგონისტია, ამიტომ აღრენომედიულის შესაძლოა დამცველობით როლს ასრულებდეს გულისსხლძარღვთა სისტემის გაღავერებისა 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 პერიფერულ ნერულ სისტემაში. ხშირად ვხვდებით სიმპათიკური ნერული სისტემის ნორადრენერულ ნეირონებში ლოკალიზებულ ნეიროპეპტიდ Y-ს, რომელიც საეარაულო ასრულებს როგორც ეაზოკონსტრიქტულ, ასევე კოტრანსმიტერულ ფუნქციას. პეპტიდი YY და პანკრეასული პოლიპეპტიდი ნაწლავის ენდოკრინული პეპტიდებია.

ნეიროპეპტიდი Y იწვევს ცენტრალური ნერული სისტემისათვის დამახასიათებელ რამდენიმე უფექტს, მათ შორის კეუბაზე მოთხოვნილების გაზრდას (იგი თავის ტენში არსებული ორექსივენული ყველაზე ძლიერი მოლეკულაა). პი პოტენზიის, პიპოთერმიასა და სუნთქვის დათრვუნვას. ამ პეპტიდის სხვა უფექტებს ეკუთვნის თავის ტენის სისხლძარღვების შევიწროება, გულზე დადებითი ქრონოტროპული და ინოტროპული მოქმედება და პიპერტენზია. პეპტიდი ძლიერად აეწროეებს თირკმულეების სისხლძარღვებს და თრგუნავს რენინის სეკრეციას, თუმცა შეუძლია დიურეზის და ნაგრიურების გამოწვევაც. პრესინაფსური ნეირონული მოქმედება მოიყავს სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ნერული დაბოლოებებიდან ტრანსმიტერების გამონთავისუფლების მეცნიერებას. სისხლძარღვებზე გემოქმედების შედეგად იწვევს პირდაპირ ეაზოკონსტრიქციას, ეაზოკონსტრიქტორების მოქმედების გაძლიერებას და ეაზოდილატაციონების მოქმედების დათრვუნვას.

ნეიროპეპტიდი Y-ს მრავალფეროვანი უფექტები Y რეცეპტორების (Y<sub>1</sub> -დან Y<sub>6</sub>-მდე) მეშეუობით ხორციელდება. Y<sub>2</sub>-ის გარდა, ყველა მათგანი კლონირებულია. დადგენილია, რომ ისინი

ცელასთან ასოცირებულ რეცეპტორთა რიცხვს შეეკუთვნებიან და რომ მათი უფექტები უკრელშია Ca<sup>2+</sup> -ის მობილიზაციითა და აღნიღლილ ცილაზის დათრვუნვით არის განპირობებული. გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე პეპტიდის მოქმედების, აგრეთვე სხვა პერიფერული უფექტების განხორციელებაში წამყვანი როლი აკისრიათ Y<sub>1</sub> და Y<sub>2</sub> რეცეპტორებს. პანკრეასული პოლიპეპტიდის მიმართ მაღალი აფინურობა ახასიათებთ Y<sub>4</sub> რეცეპტორებს და შესაძლოა ისინი არა ნეიროპეპტიდ Y-ს, არამედ პანკრეასული პეპტიდის რეცეპტორებს წარმოადგენდნენ. Y<sub>5</sub>-ის რეცეპტორები ძირითადად ცნს-ში არიან აღმოჩენილი და შესაძლოა საკეების მიღების რეგულირებაში არიან ჩართული. საეარაულოდ, Y<sub>6</sub> რეცეპტორებს მნიღვნელოვანი როლი არ აკისრიათ ადამიანის ორგანიზმში ნეიროპეპტიდ Y-ს ფიზიოლოგიური უფექტების წარმოქმნაში.

ამჟამად, კვლევისათვის ხელმისაწვდომია ნეიროპეპტიდ Y-ს რეცეპტორების სელექციური არაპეპტიდური ანტაგონისტები. ყველაზე კარგად შესწავლილია Y<sub>1</sub> 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 უფექტს. ნეიროპეპტიდი Y-ს რეცეპტორების ანტაგონისტები BIB03304 და H409/22, რომლებიც სტრუქტურულად ერთმანეთის მსგავსნი არიან, შესწავლილია მათი ზეგავლენა ადამიანებზე ორივე მათგანი (როგორც SR120107A , ასევე SR120819A) ორალურად აქტიური ნიღთიერებაა და მათი ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებთ. BIIE0246 პირველი არაპეპტიდური ანტაგონისტია, რომელიც Y<sub>2</sub> რეცეპტორის მიმართ სელექციურობით გამოირჩევა.

გულისსხლძარღვთა სისტემის რეგულაციაში ნეიროპეპტიდი Y-ის როლის დადგენის მიზნით ნეიროპეპტიდ Y-ს რეცეპტორების ანტაგონისტები გამოიყენება. ამჟამად ცნობილია, რომ ნორმალურ, მოხუცებულ მდგომარეობაში ჰემოდინამიკის რეგულაციაზე ნეიროპეპტიდ Y არ ახდენს მნიღვნელოვან ზეგავლენას, თუმცა შესაძლოა მისი მნიღვნელობა იზრდება გულისსხლძარღვთა სისტემის ისეთი დაავადებების დროს, როგორცაა პიპერტენზია და გულის უკმარისობა. შესწავლილია აგრეთვე ნეიროპეპტიდი Y-ის მნიღვნელობა კვებითი პათოლოგიების, კრუნჩხვის, შფოთვისა და დიაბეტის დროს. Y<sub>1</sub> და Y<sub>5</sub> რეცეპტორების ანტაგონისტებს ჭარბი წონის სამკურნალო გარკვეული პოტენციალი გააჩნიათ.

უროტენზინი

უროტენზინი II თავდაპირველად თევზებში იქნა აღმოჩენილი, თუმცა ამჟამად უკვე ცნობილია, რომ მისი იზოფორმები ძუძუმწოვრებშიც (მათ შორის ადამიანებში, თავგვებში, ვირთაგვებსა და ღორებში) გვხვდება. ადამიანის უროტენზინი II თერიმეტი ამინომჟავისგან შემღვარი პეპტიდია. უროტენზინის ექსპრესიის ძირითადი ადგილებია თავისა და ზურგის ტენი, აგრეთვე თირკმელები. უროტენზინი II პლაზმაშიც გვხვდება და მოცირკულირე უროტენზინის ძირითადი საეარაულო წყარო თირკმელებია.

უროტენზინი II სისხლძარღვების გლეე კუნთზე *In vitro* ავლენს ძლიერ კონსტრიქტორულ გემოქმედებას. მისი უფექტო სისხლძარღვის ტიპზე და სახეობრივ წარმოშობაზე დამოკიდებული. ძირითადად, უროტენზინი II იწვევს არტერიული სისხლძარღვების შევიწროებას და, ამ თვალსაზრისით, იგი ენდოთელის I-ზე გაცილებით ძლიერია, ამიტომ ცნობილ ეაზოკონსტრიქტორებს შორის უროტენზინი II ყველაზე ძლიერ ეაზოკონსტრიქტორად აღიარებულია.

გორად სამართლიანად არის მიხსენილი. თუმცა, მოცივითი გარემოების დროს უროტენზინ II-მა შესაძლოა ვაზოდilatაციაც გამოიწვიოს. *In vivo* უროტენზინ II-ს კომპლექსური პეპტიდინამიკური ეფექტები ახასიათებს, მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია რეციონული ვაზოკონსტრიქცია და გულის კუნთის შეკუმშვის ძალის ღირებულება. ეს ეფექტები, რამდენადაც ენდოთელინ I-ის ეფექტების მსგავსია. ადამიანის ორგანიზმში სისხლძარღვების ტონუსისა და არტერიული წნევის რეგულაციაში პეპტიდის მნიშვნელობა ჯერ-ჯერობით არ არის საბოლოოდ დადგენილი, რადგან უკანასკნელი კვლევების შედეგად ძალზედ სადაო შედეგებია მიღებული.

უროტენზინი II-ის ეფექტები G ცილასთან ასოცირებული რეცეპტორის მეშვეობით, კერძოდ კი UT რეცეპტორით ხორციელდება. UT რეცეპტორი უარიოდაა წარმოდგენილი თაყისა და ზურვის ტვინში, გულში, სისხლძარღვების გულუ კუნთისა და ჩონჩხის კუნთებში, ასევე პანკრეასში. პეპტიდის ზოციური ეფექტი, მათ შორის ვაზოკონსტრიქციაც, ფოსფოლიპაზა C, IP<sub>3</sub>-DAG-ის საცივნალო სისტემით არის განპირობებული.

უროტენზინი II-ის დისულფიდური ბმის მოდიფიკაციის შედეგად UT რეცეპტორის ანტიგონისტი მიიღება. შეიქმნილია UT რეცეპტორის არაპეპტიდური წარმოშობის ანტიგონისტი, პალოზურანი.

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 მაგება. UT-რეცეპტორის ანტიგონისტებმა შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულონ პეპტიდის პათოფიზიოლოგიური როლის დადგენის საქმეში.

**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 Toxicol* 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 (OVERTURE). *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]

**ხელმისაწვდომი პრეპარატები**

აპრეპიტანტი (ემენდი)  
 ორალური: 80, 125 მგ კაფსულები  
 ბოსენტანი (ტრაცველერი)  
 ორალური: 62.5, 125 მგ ტაბლეტები





გორად სამართლიანად არის მიხსენილი. იუმტა, ზოგიერთი გარემოების დროს უროტენზინ II-მა შესაძლოა ვაზოდilatაციაც გამოიწვიოს. *In vivo* უროტენზინ II-ს კომპლექსური პემო-დინამიკური ეფექტები ახასიათებს. მათ შორის ყველაზე მნიშ-ვნელოვანია რეგისტრირებული ვაზოკონსტრიქცია და გულის კუნ-თის შეკუმშვის ძალის დაორგანიზება. ეს ეფექტები, რამდენადაც ენდოთელის I-ის ეფექტების მსგავსია. აღნიშნული ორგანიზმში სისხლძარღვების ტონუსისა და არტერიული წნევის რეგულ-ციამი პეპტიდის მნიშვნელობა ჯერ-ჯერობით არ არის საბ-ოლოდ დადგენილი, რადგან უკანასკნელი კვლევების შედე-გად ძალზედ სადაო შედეგებია მიღებული.

უროტენზინი II-ის ეფექტები G ცილასთან ასოცირებული რეცეპტორის მეშვეობით, კერძოდ კი AT რეცეპტორით ხორ-ციელდება. AT რეცეპტორი უარყოფითად წარმოადგენს იაყ-სა და ზურვის ტენიში, გულში, სისხლძარღვების ვლუე კუნთისა და ზონის კუნთებში, ასევე პანკრეასში. პეპტიდის ზოგიერთი ეფექტი, მათ შორის ვაზოკონსტრიქციაც, ფოსფოლიპაზა C, IP<sub>3</sub>-DAG -ის სასიგნალო სისტემით არის განპირობებული.

უროტენზინი II ის დისულფიდური ბმის მოდიფიკაციის შედ-ეგად AT რეცეპტორის ანტაგონისტი მიიღება. შეიქმნილია AT რეცეპტორის არაპეპტიდური წარმოშობის ანტაგონისტი, პალ-ომბურანი.

გულ-სისხლძარღვთა და სხვა სისტემების დაავადებებში უროტენზინი II-ის მონაწილეობის შესახებ სარწმუნო მტკიცე-ბულებებია ხელმისაწვდომი. კერძოდ, პიპერტენზიის, გულის უკმარისობის, დიაბეტიკისა და თირკმელების უკმარისობის დროს აღწერილია პლაზმის უროტენზინი II-ის დონის მაგება. AT-რე-ცეპტორის ანტაგონისტებმა შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულონ პეპტიდის პათოფიზიოლოგიური როლის დადგენის საქმეში.

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: 15734722]

**Vasopressin**

Goldsmith SR, Gheorghide 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]

ხელმისაწვდომი პრეპარატები
აპრეპიტანგი (ემენდი) ორალური: 80, 125 მგ კაფსულები
ბოსენტანი (ტრაცკლეერი) ორალური: 62.5, 125 მგ ტაბლეტები

**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 - ეიკოქსიეიკოზატრიენის მეკეა
- HETE - ჰიდროქსიეიკოზატრიენის მეკეა
- HPETE - ჰიდროქსიპეროქსიეიკოზატრიენის მეკეა
- LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> - ლეიკოტრიენი B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>
- LOX - ლიპოქსიგენაზა
- LXA, LXB - ლიპოქსინი A, B
- NSAID - ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები
- PGE, PGF - პროსტაგლანდინი E, F
- PLA, PLC - ფოსფოლიპაზა A, C
- TXA, TXB - თრომბოქსანი A, B, და ა.შ.

**არაქიდონის მეკეა და სხვა პოლიუჯერი  
პრეპურსორები**

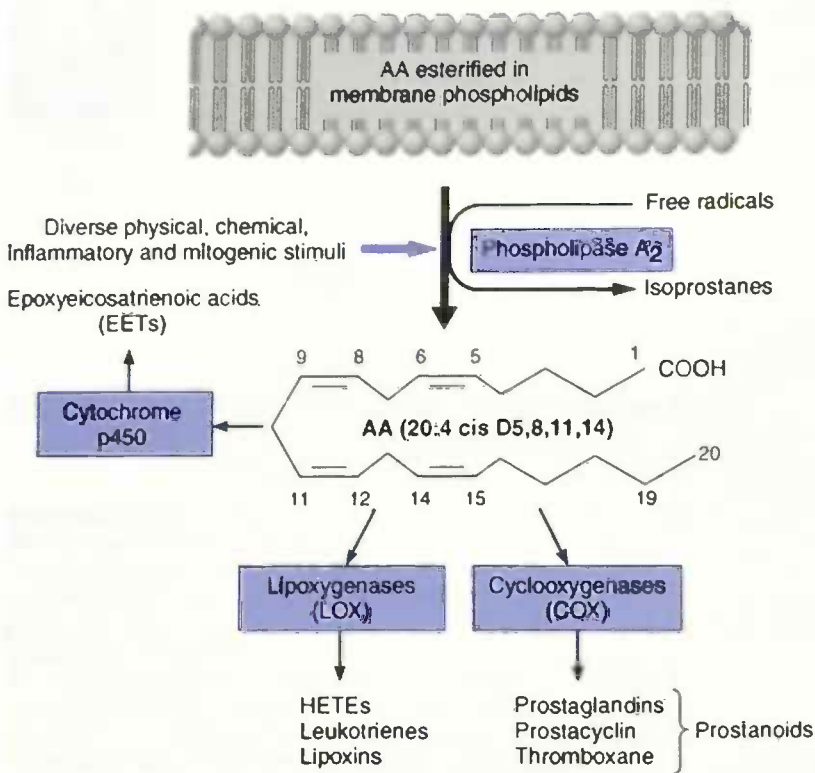
არაქიდონის მეკეა ეიკოზანოიდების ყველაზე ფართოდ გავრცელებული და მნიშვნელოვანი პრეპურსორია. იგი 20-ნახშირბადული (C20) სკელეტის მქონე ცხიმოვან მეკეას წარმოადგენს და ოთხ ორმაგ ბმას შეიცავს, დაწყებული ომეგა-6 პოზიციიდან 5,8,11,14-ეიკოზატრიენის მეკეას (გამოისახება როგორც C20:4-6) წარმოქმნით. ეიკოზანოიდების ხსნიუქისათვის, თავდაპირველად საჭიროა არაქიდონის გამონთავისუფლება ან მობილიზაცია მემბრანის ფოსფოლიპიდებიდან, რაც ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) გიპისურთ ან რამოლენიმე-ფოსფატიპაზას შემეუობით მიმდინარეობს (სურათი 18-1). მემბრანიდან არაქიდონის მეკეას გამონთავისუფლებაში სულ მცირე სამი ფოსფოლიპაზა იღებს მონაწილეობას: ციკლოოქსიგენაზა (COX), სეკრეტული (s) PLA<sub>2</sub> და კალციუმ-დამოუკიდებელი (i) PLA<sub>2</sub>. გარდა ამისა, არაქიდონის გამონთავისუფლების პროცესი შესაძლოა ფოსფოლიპაზა C-სა და დიფლივერიდ ლიპაზის თანამონაწილეობითაც წარიმართოს.

მობილიზაციის შემდეგ, არაქიდონის მეკეა ოთხი ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი გზით იქანგება: ციკლოოქსიგენაზური (COX), ლიპოქსიგენაზური, P450 ეიკოქსიგენაზური და იზოპროსტანული (იხ. სურათი 18-1). დასინთეზირებული ეიკოზანოიდის გიპი მიეღ რიგ ფაქტორებზე დამოკიდებული: (1) სახეობა, (2) უჯრედის გიპი, (3) უჯრედის კონკრეტული ფუნქციები დასინთეზირებულ ეიკოზანოიდზე ხშირად ასევე აისახება (4) კონკრეტული უჯრედის სტამულაციის სახე. ეიკოზანოიდის გამონთავისუფლების უკანასკნელი და უმნიშვნელოვანესი ვანმსაზღვრელი ფაქტორია (5) იმ პრეპურსორი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მეკეას ბუნება, რომელიც მემბრანის საეციფიკურ ფოსფოლიპიდებშია ესთერიფიცირებული. მაგ., ჰომო-გამა-ლინოლისის მეკეა, რომელიც გრიენულია (C20:3-6), დასაბამს აძლევს ისეთი მეტაბოლიტებს, რომლებიც ოთხი ორმაგი ბმის მქონე არაქიდონისგან (C20:4-6) მეტაბოლიტებისგან განსხვავებულია. ამის მსგავსად, ხუთი ორმაგი ბმის მქონე ეიკოზაპენტაენის მეკეა (C20:5-3) ხარისხობრივად მნიშვნელოვნად განსხვავებულ მეტაბოლიტებს წარმოქმნის.

სწორედ ეს უღევს საფუძვლად მცენარეებიდან და ციუ წყლებში მობინადრე თევზებიდან მიღებული სტრუქტურულად განსხვავებული ცხიმოვანი მეკეების საკეები დანამატების სახით აღამაინებში გამოყენებას. ციკლოოქსიგენაზური გზის პროდუქტი თრომბოქსანი A (TXA) იმის ნათელი მაგალითია, თუ რა დიდი მნიშვნელობა გააჩნია გრძელჯაჭვიანი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მეკეების პრეპურსორებს. გეტრაენის მეკეადან, არაქიდონისგან დასინთეზირებული TXA<sub>2</sub> ძლიერი ეგზოკონსტრიქტორი და თრომბოციტების აგრეგანტია. მაშინ როდესაც 5,8,11,14,17-ეიკოზაპენტაენის მეკეა შედარებით არააქტიურ TXA<sub>2</sub>-ს წარმოქმნის. თეორიულად, საკეებიან ერთად არაქიდონისგან ეიკოზა-

ეიკოზანოიდები. გრძელი ჯაჭვის მქონე პოლიუჯერი ცხიმოვანი მეკეების დაქანგვის პროდუქტებია. ისინი ფართოდ არიან გავრცელებული ცხოველთა საშეაროში, ისევე როგორც პრეპურსორებთან ერთად ისინი მცენარეებშიც არიან აღმოჩენილი. ეიკოზანოიდები ძლიერად მოქმედ ნივთიერებებია დიდი ჯგუფის წარმოადგენენ, რომლებსაც ბიოლოგიური აქტიუობის განსაკუთრებით ფართო საეკტრი ახასიათებთ. მრავალფეროვანი ეფექტების გამო, ეიკოზანოიდებს. მათი რეეპტორების საეციფიკურ ანტაგონისტებს. ეფერმენტულ ინჰიბიტორებსა და მცენარეულ თუ ცხოველურ (თევზის) ჰეიში შემაჯალ ეიკოზანოიდების პრეპურსორებს მაღალი თერაპიულ პოტენციალი გააჩნიათ. ეიკოზანოიდების ხანმოკლე ნახეარდამლის პერიოდში წამებს ან მხოლოდ რამოლენიმე წუთს მოიცავს, ამიტომ მათი კლინიკური გამოყენებისთვის აუცილებელია მათი გავრცელების საეციფიკურის სასტემების ან სტაბილური ანალოგების შექმნა.

\**აეგორები. ხაზს ეყუკიპით ამ თავის წინა გამოცემის აეგორთა მონაწილეობის, Drs. Marie L. Foegh და Peter W. Ramwell.*



სურათი 18-1

არაქილის მჟავას გამონთავისუფლების და მეტაბოლიზმის გზები

პენტაენოატი ჩანაცვლება უნდა იწვევდეს მემბრანებში გეგრაის არაქილის გამონთავებას პენტაენის მჟავით, რაც მნიშვნელოვნად უნდა ამცირებდეს თრომბოზების განვითარების ალბათობას.

**ეიკოზანოიდების სინთეზი**

**პროსტაგლანდინ ენდოპეროქსიდ-სინთაზის მეტაბოლიზმი (ციკლოქსიგენაზები)**

ციკლოქსიგენაზას ორი უნიკალური იზომერიზირებული ფერმენტი განაპირობებს არაქილის მჟავას პროსტაგლანდინ ენდოპეროქსიდულ გარდაქმნას. **PGH სინთაზა-1 (COX-1)** მრავალ უჯრედშია კონსტიტუციონალურად ექსპრესირებული. მისგან განსხვავებით, **PGH სინთაზა-2 (COX-2)** ინდუციბელურია მისი ექსპრესირება მეტწილად სტიმულზე რეაგირებული. COX-2 მყისიერად მორეაგირე გენის პროდუქტია და მისი სინთეზის მაქსიმალური ფაქტორებია დაჟინიცილი სტრესი, ზრდის ფაქტორები, სიმსივნური პროცესის სტიმულაციონები და ციტოკინები. COX-1-ის მეშვეობით დასინთეზირებული პროსტაგანოიდები უჯრედული ცხოველქმელებისათვის არის საჭირო, მაგ, კუჭის ლორწოვანის ეპითელიუმის ციკლოქსიგენაზა, მამინ როლესაც COX-2 ანთეზასა და სიმსივნურ ზრდაში მონაწილე პროსტაგანოიდების ძირითადი წყაროა. თითქოს მათ შორის ძალზე მარტივი განსხვავებაა, მაგრამ არსებობს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური პროცესები სადაც ისინი ცალკეადაც ინდივიდუალურ ფუნქციას ასრულებენ, ზოგჯერ კი ისინი ერთმანეთთან კოორდინირებულად მოქმედებენ. მაგ, ენდოთელური COX-2 სისხლძარღვოვანი პროსტაგანოიდების ძირითადი წყაროა, რენული COX-2-ის პროსტაგანოიდები კი მნიშვნელოვნად ასრულებენ თირკმელების ნორმალურ განვითარებასა

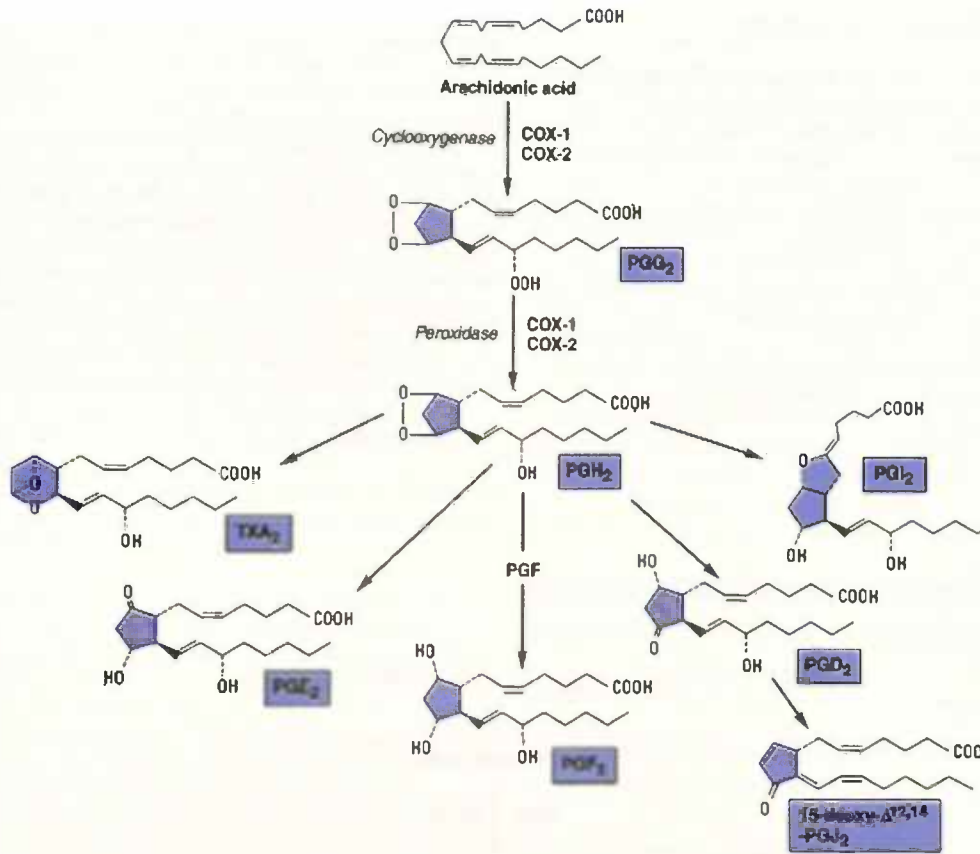
და ფუნქციონირებაში. COX-1-ის კიდევ ერთი ვარიანტი, რომელსაც "COX-3" -საც უწოდებენ, აღწერილი იქნა ძალღებში, იუშტა ცხოველთა სხვა სახეობებში მისი ფუნქცია დაღვენილი ვერ იქნა.

საყურადღებოა სინთაზები, რადგან ანთეზის საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები სწორედ სინთაზების ღონეზე ავლენენ თერაპიულ მოქმედებას (იხ. თავი 36). ინდოქსი და სულინდაკი სუსტი სელექციურობით გამოირჩევიან COX-1-ის მიმართ. მელოქსიამაგი და იბუპროფენი კი თანაბრად ზემოქმედებენ როგორც COX-1-ზე, ასევე COX-2-ზე; მამინ, როლესაც ცელეკოქსიბი, დიკლოფენაკი, როფეკოქსიბი, ლუმირაკოქსიბი და ეგორიკოქსიბი უპირატესად COX-2-ის ინჰიბირებას იწვევენ. შესაბამისად მზარდი სელექციურობით ასპირინი იწვევს ორივე ფერმენტის კოვალენტურ აცეტილირებას და ინჰიბირებას. დაბალი დოზით გამოყენებისას (100 მგ/დღეში) იგი უპირატესად COX-1-ს აინჰიბირებს, ხოლო მაღალი დოზით გამოყენებისას კი ორივეს, როგორც COX-1-ს ასევე COX-2-ს.

არაქილის მჟავას ციკლიზაციისას COX-1 და COX-2, ორი მოლეკულა ენთეზის მიტაციებას უწყობს ხელს, რის შედეგადაც C<sub>9</sub> - C<sub>11</sub> ენდოპეროქსიდ C<sub>15</sub> ჰიდროპეროქსიდი წარმოიქმნება (იხ. სურათი 18-2). ეს პროდუქტი PGG<sub>2</sub> ია, რომელსაც შემდგომ COX-ის პეროქსიდაზული რადიკალის მიერ სწრაფადვე მოდიფიცირდება და მას 15-ჰიდროქსილური ჯგუფი ემატება, რის შედეგადაც იგი ბიოლოგიურად აქტიურ PGI<sub>2</sub>-ად გარდაიქმნება. ორივე ენდოპეროქსიდი არასტაბილური ნაერთია. ანალოგიური ოჯახი - PGH<sub>1</sub> და PGH<sub>2</sub>, და ყველა მათი შემდგომი მეტაბოლიტი, პომო-გამა-ლინოლენის და ეიკოზანენტაენის მჟავადან არის შესაბამისად მიღებული.

PGH<sub>2</sub> -ზე იზომერაზებისა და სინთაზების მექანიზმების შედეგად პროსტაგლანდინები, თრომბოქსანი და პროსტაგანოიდნი წარმოიქმნება, რომლებსაც ერთობლივად პროსტაგანოიდები





სურათი 18-2

პროსტანოიდების ბიოსინთეზი. ნაერთების სახელები მოცემული ბლოკებში.

ეწოდებათ. იზომერაზებისა და სინთაზების ექსპრესია უჯრედ-სპეციფიკურ ხასიათს ატარებს, ამრიგად თითოეული უჯრედი ერთ ან ორ ძირითად პროსტანოიდს წარმოქმნის. პროსტაგლანდინები ერთმანეთისგან ორი ძირითადი ნიშნით განსხვავდებიან, კერძოდ : (1) პენტანის ბირთვის ჩანაცვლებით (რასაც აღნიშნავენ აბრევიატურის უკანასკნელი ასო, მაგ. E და F შეხაგვებისა PGE-სა და PGF-ში) და (2) გვერდით ჯაჭვებში ორმაგი ბმების რაოდენობით (რაზეც მითითებებს ინდექსი, მაგ. PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>). არაქლონაგის სერიის გარკვეულ პროლექსს საკმაოდ დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. ალპროსტადილი (PGE<sub>1</sub>), ვლუვ კუნთზე მომადუნებელი ზეგაყვანის გამო, გამოიყენება ბოვინური ახალშობილში არტერიული სადინრის დროებითი შენარჩუნებისათვის მოსალოდნელ კარდიოქირურგიულ ოპერაციამდე, აგრეთვე იმპოტენციის სამკურნალოდ. PGE<sub>1</sub>-ს ნაწარმი მიზოპროსტოლი, ციტოპროტექტული თვისებების მქონე პროსტაგლანდინია და პეპტიური წყლულის თავიდან აცილების მიზნით ინიშნება, ხოლო მიფეპრისონთან (RU486) კომბინაციაში კი ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტისათვის გამოიყენება. PGE<sub>2</sub> და PGF<sub>2</sub> შენობაში გამოიყენება მშობიარობის აქტის დასაქარებლად. ლაგანოპროსტი და რამოლენსი მისი მსგავსი ნაერთი PGE<sub>2</sub>-ის ნაწარმებია, რომლებიც ოფთალმოლოგიაში, ღია კუთხიდან გლავუკომის სამკურნალოდ ადგილობრივად გამოიყენება. პროსტაციკლინის (PGI<sub>2</sub>, ეპოპრისტენოლი) სინთეზი ძირითადად სისხლძარღვის ენდოთელიუმში მიმდინარეობს; იგი ძლიერი ვაზოდilatატორი და თრომბოციტების აგრეგაციის

ინჰიბიტორია. კლინიკურად იგი ფილგისმიერი და პორტო-პულმონური ჰიპერტენზიის სამკურნალო გამოიყენება. თრომბოქსანი A<sub>2</sub>-ს კი არასასურველი თვისებები გააჩნია (იგი თრომბოციტების აგრეგაცი და ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორია). TXA<sub>2</sub>-რეცეპტორების ანტაგონისტები და მისი სინთეზის ინჰიბიტორები კარდიოვასკულური დაავადებების მკურნალობის მიზნით შეიქმნა, თუმცა მათი კლინიკური გამოყენების გრადიენტი ჯერ-ჯერობით არ დახურვია (ასპირინის ვარდა). COX-ის ყველა ბუნებრივი ნაერთი სწრაფ მეტაბოლიზმს ექვემდებარება: 1. თავდაპირველად ჰიდრაგაციის ვით არააქტიურ მეტაბოლიტებად, მათი შემდგომი მეტაბოლიზმით (PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>), ან 2. შესაბამისი ენდოგენი ძირითადი 15-ჰიდროქსი ჯგუფის პროსტაგლანდინ 15-OH დეჰიდროგენაზით დაქანვით. შემდგომი მეტაბოლიზმი კი დელტა<sup>13</sup> ალდეჰიდი და ბეტა-ოქსიდაციით მიმდინარეობს. ძირითადი ნივთიერებების in vivo სინთეზის განსაზღვრის მიზნით შარდსა და სისხლში არააქტიური მეტაბოლიტების აღმოჩენა იმუნოლოგიური მეთოდს ან მას-სპექტრომეტრიას მიაპრობებენ.



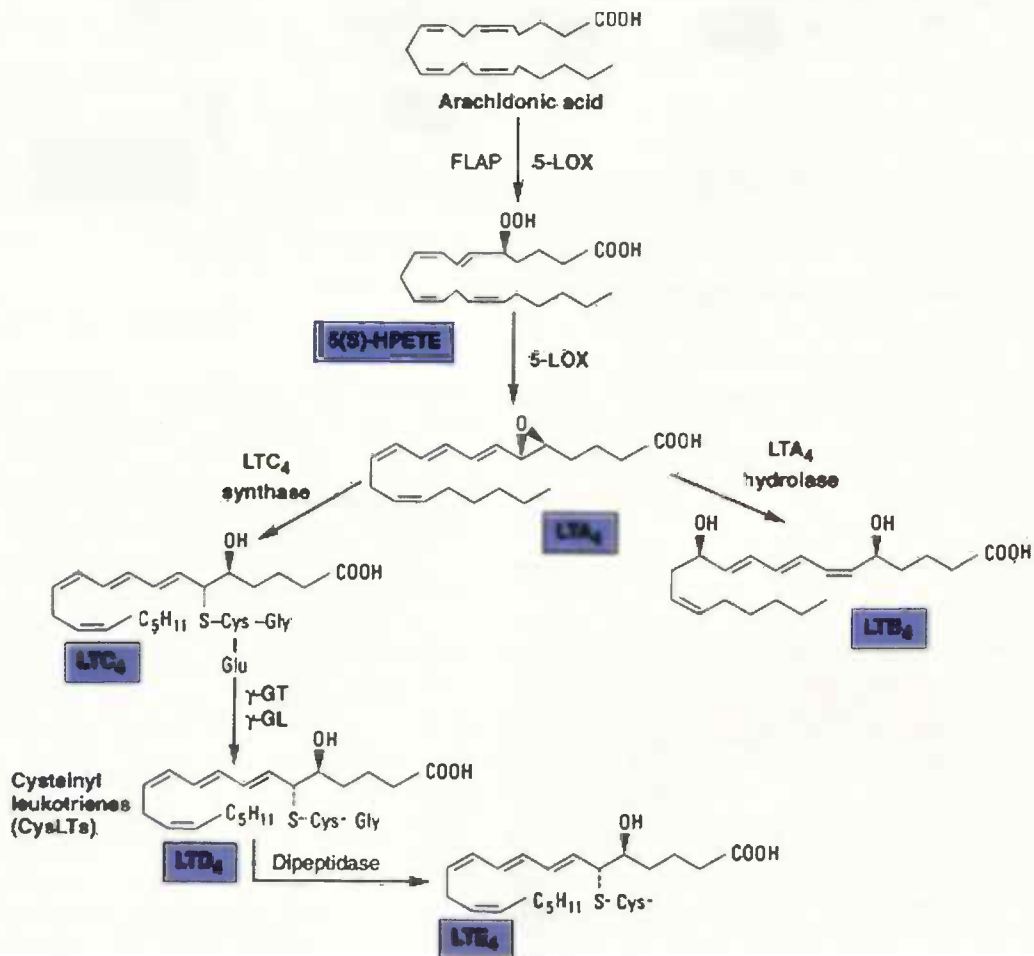
ლიპოქსიგენაზას პროდუქტები

არაქიდონის მკაეას 5-, 12-, და 15-ლიპოქსიგენაზებით (LOX) მეტაბოლიზმის შედეგად ჰიდროპროქსიციკლოპენტენის მკაეები (HPETEs) წარმოიქმნება, რომლებიც მალევე გარდაიქმნებიან ჰიდროქსი ნაწარმებად (HETEs) და ლეიკოტრიენებად (იხ. სურათი 18-3). ლეიკოტრიენებიდან ამჟამად ყველაზე კარგად ანთებით უჯრედებში (პოლიმორფონუკლეური ლეიკოციტები [PMNs], ბაზოფილები, პოხიური უჯრედები, ეოზინოფილები, მაკროფაგები) 5-ლიპოქსიგენაზას მიერ წარმოქმნილი ლეიკოტრიენებია შესწავლილი. ასომის, ანაფილაქსიური შოკისა და კარდიოვასკულური დაავადებების პათოგენეზში ამ გზის (5-ლიპოქსიგენაზური გზა) როლის დადგენის შემდეგ მის მძირით ინტერესი ძალზე ღიღია. ანთებითი უჯრედების სტიმულირება იწვევს უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$  გაზრდას და არაქიდონის მკაეას გამონთავისუფლებას; 5-LOX-ის მიერ მოლეკულური ეანგბადის მიერთება და 5-LOX გამააქტივებელი ცილა (FLAP) შეუალეღურ მეტაბოლიგს, არასგაბიღურ ეპოქსიდს. ლეიკოტრიენ  $A_2$ -ს წარმოქმნის, რომელიც შედგომ ან დიჰიდროქსი ლეიკოტრიენ  $B_4$ -ად ( $LTB_4$ ) გარდაიქმნება, ან ცლუკათიონთან კონსუ-

ვირღება და ლეიკოტრიენ  $C_4$ -ს ( $LTC_4$ ) წარმოქმნის, რომელიც პეპტიდაზების მიერ ცლუკათიონის ნაშთის საფუკურებრივ ლევრადიციას განიცდის და  $LTD_4$  და  $LTE_4$  წარმოქმნის. მეტაბოლიზმის ამ სამ პროდუქტს ცისტეინური ლეიკოტრიენები, ან პეპტიდოლეიკოტრიენები ეწოდებათ.

$LTC_4$  და  $LTD_4$  ძლიერი ბრონქოკონსტრიქტორებია. ითულებ, რომ ისინი ასომისა და ანაფილაქსიის დროს სეკრეტირებული ანაფილაქსიის ნელად მორეგირე სუბსტანციის (SRS-A) ძირითადი კომპონენტებია. ლეიკოტრიენების საწინააღმდეგო საშუალებების განვითარებისადმი თომი მიღვომია: 5-ლიპოქსიგენაზური ფერმენტის ინჰიბირება. ლეიკოტრიენული რეცეპტორების ბლოკადა, FLAP-ისა და ფოსფოლიპაზა  $A_2$ -ს ინჰიბირება. ლეიკოტრიენების ზოგიერთი სელექციური ანტაგონისტი (მაფირლუკასტი, მონტელუკასტი და პრანლუკასტი) ასომის სამკურნალოდ გამოიყენება, ზოგი კი შესწავლის ფაზაშია.

5-LOX -ის პირეულადი მეტაბოლიტი  $LTA_4$  შესაძლოა თრომბოციტებში, ფერმენტ 12-LOX-ის მეშვეობით, ლიპოქსინებად -  $LXA_4$  და  $LXB_4$ -ად გარდაიქმნას. ეს მეღიგორები 15-HETE-ის (არაქიდონის მკაეას 15-LOX-2 ის მეტაბოლიზმის პროდუქტები) 5 LOX მეტაბოლიზმის შედეგადაც წარმოიქმნები-



ან. 15-LOX-1-სათვის 15S-ჰიდროქსილიზაციის მქონე მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ 15-LOX-1-ის მონიტორინგი უფრო სწრაფად სუბსტრატია. მისი სტრუქტურული იზომერი, 15R-HETE, ასპირინის მიერ აცილებული COX-2-დანაც მთლიანად შეიქმნა იგი ლიპოციტებში, 5-LOX-ის მეშვეობით ე.წ. ასპირინ-გრიფერულ ლიპოციტებში. 15-ეპი-LXA<sub>2</sub> ან 15-ეპი-LXB<sub>2</sub>, გარდაიქმნება. 12-HETE-ს შეუძლია დაეჭვებდეს კარგად მთლიანად კულტურის გარდაქმნას ეპოქსი-ჰიდროქსი-ეპოქსი-გრიფერის მკვლევარებში. ჰეპატოციტები ეწოდებიან, ამ მდგომარეობის ბიოლოგიური როლი კვლავ უცნობია რჩება.

ეპიდემიურ უჯრედებში ლიპოციტები LOX-ები, ასევე ლიპოციტული უჯრედებისგან განსხვავდებიან – მათთვის არაქილინისა და ლინოლის მკვლევარ არ არიან ბუნებრივი სუბსტრატები. ფოსფოლიპაზა და იქტილიზაციის დამახასიათებელი ეპიდემიურ 12R-HETE-ის დაგროვება, ამიტომ კანის პროლაფერაციული დაავადებების სამკურნალოდ ეპიდემიური 12R-LOX ინჰიბიტორების გამოყენება კვლევის აქტიურ ფაზაშია.

### ეპოქსიგენაზური პროდუქტები

მიკროსომული ცილოვანი P450 მონოოქსიგენაზების სპეციფიკური იზომერები არაქილინის მკვლევარისთვის ეპოქსი-ეპოქსი-გრიფერის მკვლევარ (EETs) გარდაქმნას განაპირობებენ (სხ. სურათი 18-1). ეს მკვლევარები: 5,6-, 6,9-, 11,12-, და 14,15- დაინგული პროდუქტები. ისეთივე EET-ს ორი სტერეოიზომერი აქვს (R და S). P450 სისტემის ექსპრესიაზე მემოქმედი ფაქტორები (ფარმაკოლოგიური, კვებითი და გენეტიკური ფაქტორები) დიდ გავლენას ახდენენ მათ ბიოსინთეზზე. ეს ეპოქსიდები არახაზბილური ნაერთებია და ამიტომ სწრაფად ქმნიან შესაბამის დიჰიდროქსი-ეპოქსი-გრიფერის მკვლევარ (DHET), მაგ., 5,6-DHET. პროსტაგლანდინებისგან განსხვავებით, ორივე მათგანს (როგორც EET ასევე DHET-ები) შეუძლია ფოსფოლიპიდებში ინკორპორირება და ღებოს წარმოქმნა. უჯრედშია ცხიმოვანი მკვლევარების შემსრულებელი ცილები შესაძლოა სხვადასხვაგვარად უკავშირდებიან EET-სა და DHET-ს, რის შედეგადაც იწვევენ მათი მკვლევარების, აქტივობისა და სამიზნეების მოდულირებას. ეპოქსიგენაზური პროდუქტები ენდოთელურ უჯრედებში სინთეზირდებიან და გლუვი კუნთის Ca<sup>2+</sup>-დამოკიდებული K<sup>+</sup>-ის არხების გააქტივების გზით, მრავალი სისხლძარღვოვანი კალაპოტის გაფართოებას განაპირობებენ. გლუვი კუნთის უჯრედების პიკროლარინგისა და სისხლძარღვების გაფართოების შედეგად არტერიული წნევის დაქვეითებას აქვს ადგილი. არხების მკვლევარები მკვლევარებია, რომ ეპოქსი-ეპოქსი-გრიფერის მკვლევარები (EETs) ენდოთელური წარმოებულ მამოპროსტაგლანდინული ფაქტორის უფქციას ასრულებენ, განსაკუთრებით კორონარულ სისხლძარღვებში.

### იზოპროსტანები

არაქილინის მკვლევარის იზოპროსტანების წარმოქმნა მკვლევარების კვლევი ერთი პოტენციურად მნიშვნელოვანი გზაა. იზოპროსტანები პროსტაგლანდინების სტერეოიზომერებს წარმოადგენენ. პროსტაგლანდინებს მრავალი ასიმეტრიული ცენტრი აქვთ, ამიტომ მათი მრავალი პოტენციური სტერეოიზომერი არსებობს. იზოპროსტანების წარმოქმნაში ციკლოოქსიგენაზა არ მონაწილეობს, შესაბამისად, ახაზინით ან სხვა ანიების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით განპირობებული ციკლოოქსიგენაზის ინჰიბირება იზოპროსტანების წარ-

მოქმნაზე გავლენას არ ახდენს. ეპიმერიზაციის უმთავრეს მქონეში თაყვისუფალი რადიკალების მეშვეობით არაქილინის მკვლევარს პეროქსიდაცია წარმოადგენს, რაც მემბრანის ფოსფოლიპიდებთან არაქილინის მკვლევარს ესტეროიფიკაციის მკვლევარობაზეც კი ხდება. ამრიგად, პროსტაგლანდინებისგან განსხვავებით, ეს სტერეოიზომერები მემბრანის კომპონენტის სახით „ინახებიან“. სავარაუდოდ, ასინი შემდგომში ფოსფოლიპიდების მიერ იხლახებიან, ცირკულირებენ სისხლში და შარდთან ერთად გამოიყოფიან. იზოპროსტანები ორგანიზმში ძალზედ უხვად არიან წარმოლვენილი (სისხლსა და შარდში მათი რაოდენობა დაახლოებით ათჯერ აღარბებს ციკლოოქსიგენაზურ ნაწარმებს – პროსტაგლანდინებს). ითრკვლების, ან სხვა სახის სისხლძარღვების კალაპოტში ინფუზიის შემთხვევაში ისინი ძლიერ ვაზოკონსტრიქტორულ ეფექტს ახდენენ: გარდა ამისა, ისინი იწვევენ პროსტაგლანდინული რეცეპტორების გააქტივებას. სავარაუდოდ, შესაძლოა, რომ ისინი გარკვეულ როლს ასრულებდნენ ციკლოოქსიგენაზის ინჰიბიტორების მიმართ გოლერანგული ანიების რეაქციის პათოფიზიოლოგიაში.

## ბიოქიმიური მონიტორინგის ბაზისური ფარმაკოლოგია

### ბიოქიმიური მონიტორინგის მეთოდების მქონეობა და უწყობა

#### რეცეპტორული მექანიზმები

ეპოქსიგენაზების ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი ახაზაითობს, ამიტომ ისინი მოქმედებენ აუტოკრინული და პარაკრინული მექანიზმებით და თავიანთი გეგმავლენას სინთეზის ადგილის მახლობელ უბნებზე ახორციელებენ. ეს ლიგანდები უკავშირდებიან უჯრედის მემბრანულ ლიპოციტულ რეცეპტორებს: ფარმაკოლოგიური სპეციფიკური რეცეპტორების სიმპტირეზისა და უჯრედის კონკრეტულ გომპა დამოკიდებული, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> (FP) და TXA<sub>2</sub> (TP) რეცეპტორებისათვის გენის მხოლოდ ერთი პროდუქტის იდენტიფიცირება მოხერხდა (IP - რეცეპტორი). მამის, როგორც PGE<sub>2</sub> ისათვის (EPs 1-4) თანხი სხვადასხვა რეცეპტორი, ხოლო PGD<sub>2</sub> -სათვის (DP<sub>1</sub> and DP<sub>2</sub>) რეცეპტორი იქნა კლასირებული. mRNA-ის სხვადასხვა შეერთების შედეგად, შესაძლებელია რეცეპტორების დამოკიდებითი იზოფორმების წარმოქმნა. კერძოდ TP (ალფა და ბეტა), FP (A და B) და EP<sub>3</sub> (A-D). ორ-ორი რეცეპტორი არსებობს, როგორც LTB<sub>4</sub> (BLT<sub>1</sub> და BLT<sub>2</sub>)-ისათვის. ასევე ცისტეინური ლეიკოტრინებისათვის (cysLT<sub>1</sub> და cysLT<sub>2</sub>). აღმოჩნდა, რომ ALX-ის სახელით ცნობილი ერთეული ლიპოციტური რეცეპტორი, ფორმალ პეპტიდური რეცეპტორის (FMPL)-1 იდენტურია. ყველა მემოტი ჩამოთვლილი რეცეპტორი G ცილასთან შეწყვილებულია: რეცეპტორები, რომელთა თვისებები კარგადაა შესწავლილი 18-1 ცხრილში მოცემული.

EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, IP და DP<sub>1</sub> რეცეპტორები აქტივობენ აღნიშნულ ციკლაზის G<sub>i</sub> ის მეშვეობით, რის შედეგადაც უჯრედშია cAMP-ის დონე იზრდება, რაც თავის მხრივ სპეციფიკური პროტეინ კინაზების გააქტივებას განაპირობებს (სხ. მე-2 თავი). ეს კინაზები უჯრედშია კალციუმის გუმბობების ცილების ფოსფორილაციას განაპირობებენ, რის შედეგადაც თავისუფალი კალციუმის უჯრედშია დონე იზრდება. ამის საპირისპიროდ, EP<sub>3</sub>, FP, და

ცხრილი 18-1. ეიკოზანოიდური რეცეპტორები

რეცეპტორი	ენდოგენური ლიგანდი	მეორადი ლიგანდები	G პროტეინი, მეორადი მესენჯერი	„ნოკაუტირებულ“ ვირთავებში წარმოდგენილი ძირითადი ფუნოტიპი (-ები)
DP <sub>1</sub>	PGD <sub>2</sub>		G <sub>s</sub> , ↑cAMP	↓ალერგიული ასთმა
DP <sub>2</sub> ,CRTH2	PGD <sub>2</sub>	15d-PGJ <sub>2</sub>	G <sub>i</sub> , ↑Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub>	↓სასუნთქი გზების ალერგიული ანთება
EP <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGI <sub>2</sub>	G <sub>q</sub> , ↑Ca <sup>2+</sup> <sub>i</sub>	↓კოლინჯის კანცეროგენები
EP <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub>		G <sub>s</sub> , ↑cAMP	ფერტილიზაციისა და ოულაიის შეფერხება
				მარილ - დამოკიდებული პიპერგენზია
EP <sub>3A-D</sub>	PGE <sub>2</sub>		G <sub>i</sub> , ↓cAMP	პიროგენების მიმართ რეზისტენტობა
			G <sub>s</sub> , ↑cAMP	↓კანის საფარის მწვავე ანთება
			G <sub>q</sub> , ↑PLC	
EP <sub>4</sub>	PGE <sub>2</sub>		G <sub>i</sub> , ↑cAMP	არტერიული საღინრის (ბოტალის) შეუხორცებლობა
				↓ძელის მასა/სიმკვრივე ბებერთაგეში
				↑ნაწლავური ანთება /იმუნური პასუხი
				↓კოლინჯის კანცეროგენები
FP <sub>A,B</sub>	PGF <sub>2</sub> ალფა	isoPs	G <sub>q</sub> , ↑PLC	მშობიარობის აქტის დათრგუნვა
IP	PGI <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub>	G <sub>s</sub> , ↑cAMP	↑თრომბოზული საპასუხო რეაქცია
				↑საპასუხო რეაქცია სისხლძარღვის დაზიანებაზე
				↑ათეროსკლეროზი
				↑გულის ფიბროზი
				სუნურის მარილზე დამოკიდებული პიპერგენზია
				ქსახსრების ანთება
TP <sub>ალფაბეტა</sub>	TXA <sub>2</sub>	isoPs	G <sub>q</sub> , G <sub>i</sub> , G <sub>12/13</sub> , G <sub>16</sub> , ↑PLC	↑სისხლდენის დროის ხანგრძლივობა
				↓საპასუხო რეაქცია სისხლძარღვის დაზიანებაზე
				↓ათეროსკლეროზი
				↑სიცოცხლის უნარიანობა გულის ალოგრაფული ვადანერგვისას
BLT <sub>1</sub>	LTB <sub>4</sub>		G <sub>16</sub> , G <sub>i</sub>	ანთებითი საპასუხო რეაქციის სუპრესია
BLT <sub>2</sub>	LTB <sub>4</sub>	12S-HETE	G <sub>q</sub> -მსგავსი, G <sub>i</sub> -მსგავსი, G <sub>s</sub> -მსგავსი	?

ეიკოზანოიდური რეცეპტორებთან შეერთების ვარიანტები ნაჩვენებია შესაბამისობის მიხედვით. - Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub> - უჯრედშიდა კალციუმი; cAMP - ადენოზინი 3',5'-მონოფოსფატი; PLC - ფოსფოლიპაზა C; isoPs - იბოპროსტანები; 15d-PGJ<sub>2</sub> - 15-დეოქსი-დელტა<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub>.

TP რეცეპტორები ააქტივებენ ფოსფატილ ინოზიტოლის მეტაბოლიზმს და  $\text{InsP}_3$  ( $\text{IP}_3$ )-ის წარმოქმნას უბრუნველყოფენ, რასაც თან სდევს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის მთავარი მობილიზაცია და თავისუფალი კალციუმის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდა. TP-რეცეპტორების იზოფორმების გააქტივებამ შესაძლოა გამოიწვიოს ადენილილ ციკლაზის ინჰიბირება, ან პირიქით, გააქტივება. შენაბამისად  $\text{G}_i$  ( $\text{TP}_{\text{გაა}}$ )-ით ან  $\text{G}_q$  ( $\text{TP}_{\text{გაგ}}$ )-ით განპირობებული და  $\text{G}_i$ -ს ან სხვა რომელიმე მსგავსი ცილის მეშვეობით გადასცენ სიგნალი მემბრანასთან ასოცირებულ პროტეინების (MAP) კინაზურ სისხინგნალო გზებს.  $\text{EP}_3$  რეცეპტორები შეწყვილებულია, როგორც უჯრედშიდა კალციუმის კონცენტრაციის მაგებასთან, ასევე cAMP-ის კონცენტრაციის კლებასთან.  $\text{DP}_2$  რეცეპტორი, რომელიც არეკტი პროსტანოიდულ რეცეპტორს არ მიეკუთვნება,  $\text{mPLP}$  რეცეპტორების სუპეროჯახის წარმომადგენელია. სხვადასხვა ტიპის უჯრედში იგი  $\text{G}_i$ -ცილასთან შეწყვილების გზით ირგუნავს cAMP-ის სინთეზს და ამასთანავე, ზრდის უჯრედშიდა კალციუმის დონეს.

$\text{LTB}_4$ -ისა და  $\text{BLT}_1$  რეცეპტორების ურთიერთკავშირი  $\text{InsP}_3$  გამონთავისუფლებასთან არის დაკავშირებული, რაც იწვევს პოლიმორფონუკლეური უჯრედების გააქტივებას, ლეგრანულაციას და სუპეროქსიდური ანიონების გენერირებას.  $\text{LTB}_4$ -ის მიმართ  $\text{BLT}_2$  რეცეპტორებს დაბალი აფინურობა ახასიათებთ და უფრო მეტად  $\text{I2S}$ - ან  $\text{I2R HETE}$ -ს უკავშირდებიან, თუმცა ამ ურთიერთქმედების ბიოლოგიური მნიშვნელობა ამჟამად დადგენილი არ არის.  $\text{CysLT}_1$  რეცეპტორებისა და  $\text{G}_q$ -ის ცილის შეწყვილება უჯრედშიდა  $\text{Ca}^{2+}$ -ის დონის მაგებას განაპირობებს.

ეიკოზანოიდების გლუვი კუნთის მომადუნებელი ეფექტი cAMP-ის დაგროვებას უკავშირდება, და პირიქით, მათი შეკუმშვაზე ზეგავლენა კალციუმის გამონთავისუფლების შედეგია. ეიკოზანოიდების ეფექტები მრავალ სამიზნე სისტემაზე, მათ შორის იმუნურზე, ამ მექანიზმებით აისხნება (ახ. ქვემოთ). ექსტრაცელულური კალციუმის კონცენტრაციის დაქვეითების, ან კალციუმის არსების ბლოკირების გზით შესაძლებელია გლუვი კუნთები ეიკოზანოიდების მრავალი კონსტრუქციული ეფექტის ინჰიბირება.

*in vitro* პროსტანოიდების საკმარისი კონცენტრაციით დამაგების შემთხვევაში პეროქსიზომ-პროლიფერატორ-გამააქტივებელი რეცეპტორების (PPARs) სტიმულაციას აქვს ადგილი, თუმცა ეს ჯერ კიდევ არ მიუთითებს იმაზე, რომ *in vivo* ამ ნაერთების კონცენტრაციები საკმარისია იმისათვის, რომ მათ ბირთვული რეცეპტორებისათვის ენდოგენური ლიგანდების როლი შეასრულონ.

## პროსტაგლანდინებისა და თრომბოქსანების ეფექტები

პროსტაგლანდინებისა და თრომბოქსანების ეფექტები ძირითადად გლუვი კუნთის ოთხ გეგმურად კი სისხლძარღვის, კუჭ-ნაწლავის, სასუნთქი და რეპროდუქციული სისტემების გლუვი კუნთებზე ვრცელდება. სხვა მნიშვნელოვანი სამიზნეებს ეკუთვნის აგრეთვე 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

$\text{TXA}_2$  ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორია. იგი ერთადერთი ეიკოზანოიდია, რომელსაც გლუვი კუნთოვანი უჯრედის მთავარი ნივთიერება გააჩნია. მის მიტოგენურ ეფექტს გესტისტორ-

თი ადლიერებს; ეს უკანასკნელი იწვევს გლუვი კუნთების TP რეცეპტორების „აპრეგულაციას“ (*up-regulation*).  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -საც აღნიშნება ეპოკონსტრიქტული თვისება. თუმცა იგი არ გვევლინება გლუვი კუნთის უჯრედების მიტოგენად. იზოპროსტან- $\text{8-iso-PGF}_{2\alpha}$  კიდევ ერთი ეპოკონსტრიქტორია. რომელიც TP რეცეპტორის მეშვეობით მოქმედებს; იგი ცნობილია აგრეთვე, როგორც  $\text{iPGF}_{2\alpha}$  III. ციროზის შემთხვევაში ლეიძლის მიერ ამ ნივთიერების დიდი რაოდენობით წარმოქმნას აქვს ადგილი. ამიტომ ამ ეპოკონსტრიქტორის ჰეპატო-რენული სინდრომის პათოფიზიოლოგიაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია.

ეპოკონსტრიქტორი პროსტაგლანდინების, კერძოდ  $\text{PGI}_2$ -ისა და  $\text{PGE}_2$ -ის ეფექტები cAMP-ის გაზრდითა და გლუვი კუნთის უჯრედის კალციუმის დონის შემცირებით არის განპირობებული. რაც ძირითადად  $\text{IP}$  და  $\text{EP}_4$  რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. სისხლძარღვოვანი პროსტაგლანდინების სინთეზი გლუვი კუნთის უჯრედებსა და ენდოთელურ უჯრედებში მიმდინარეობს. თუმცა უკანასკნელის უპირატესობით. მიკროცირკულაციაში არსებული  $\text{PGE}_2$  ენდოთელურ უჯრედებში წარმოქმნილი ეპოკონსტრიქტორია.

#### კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი

პროსტაგლანდინებისა და თრომბოქსანების უმრავლესობა იწვევენ კუჭ-ნაწლავის გლუვი კუნთის გააქტივებას. გასწვრივი კუნთების შეკუმშვას იწვევენ  $\text{PGE}_2$  ( $\text{EP}_3$  რეცეპტორის მეშვეობით) და  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ( $\text{FP}$  რეცეპტორების მეშვეობით). ხოლო  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ირგვლივი კუნთების ძლიერ კონსტრიქტორად.  $\text{PGI}_2$  კი სუსტ კონსტრიქტორად გვევლინება;  $\text{PGE}_2$  გლუვი კუნთის რელაქსაციას იწვევს ( $\text{EP}_4$  რეცეპტორების მეშვეობით). ორგანიზმში  $\text{PGE}_2$ -ის ან  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ს შეყვანა იწვევს შეგვეითი ხასიათის აბდომინურ ტკივილებს (ახ. ქვევით ეიკოზანოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია). ძლიერი შეკუმშვის უნარი ლეიკოტრიენებსაც ახასიათებთ.

#### სასუნთქი გზები

სასუნთქი გზების გლუვი კუნთზე მომადუნებლად მოქმედებს  $\text{PGE}_2$  და  $\text{PGI}_2$ . კონსტრიქტორად კი  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ , და  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ია.  $\text{DP}_1$  რეცეპტორებისგან „ნოკატივობა“ ვითარდება კვლევის შედეგების მიხედვით. ამ რეცეპტორებს მნიშვნელოვანი როლი აკისრიათ ასთმის მიმდინარეობაში. ცისტეინურ ლეიკოტრიენებს ბრონქოკონსტრიქციული ეფექტი ახასიათებთ. ისინი ძირითადად პერიფერიული სასუნთქი გზების გლუვი კუნთებზე მოქმედებენ და ამ მიმართებით მსგავსიზნე ათასჯერ უფრო ძლიერნი არიან (როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro*). ისინი ბრონქებში ლორწოს გამომუშავებასა და ლორწოვანი გარსის შეშუპებასაც უწყობენ ხელს. ასეთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებით მკურნალობის პერიოდში ბრონქოსპაზმის გამოვლენა შემთხვევითა 10%-შია აღწერილი. რის მიზეზადაც სავარაუდოდ, არაქილინის შეკავის მეტაბოლიზმის  $\text{COX-1}$ -დან  $\text{LOX}$ -ზე გადართვა გვევლინება, რის შედეგადაც შესაძლებელია ლეიკოტრიენების სინთეზი იზრდება.

#### რეპროდუქციული სისტემა

რეპროდუქციული სისტემის გლუვი კუნთებზე პროსტაგლანდინების ეფექტები განსილულია ქვემოთ, ახ. ქვევით რეპროდუქციული ორგანოები.

### თრომბოციტები

ეიკოზანოიდები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ თრომბოციტების აგრეგაციაზე.  $\text{PGE}_2$ -ს დაბალი კონცენტრაცია ახტივულირებს, ხოლო მისი მაღალი კონცენტრაცია კი თრგუნავს თრომბოციტების აგრეგაციას.  $\text{PGD}_2$  და  $\text{PGI}_2$  ანტიაგრეგანტებია. თრომბოციტების  $\text{COX-1}$ -ის ძირითადი პროდუქტი  $\text{TXA}_2$ -ია.

რომელიც თრომბოციტების აგრეგაციას უწყობს ხელს და ღამ-აგებით, სხვა აგრეგანტების (მაგ., თრომბოსის) ეფექტებსაც აძლიერებს. PGI<sub>2</sub> იწვევს თრომბოციტებზე TXA<sub>2</sub>-ის ზეგავლენის დათრგუნვას *in vivo*. გააქტივებისა და აგრეგაციის დროს თრომბოციტები TXA<sub>2</sub>-ს წარმოიმზადებენ. მთავარი ფუნქციის ინფარქტის დროს შარდში TXA<sub>2</sub>-ის შეგარბობის რაოდენობის გაზრდას აქვს ადგილი. ასპირინის დაბალი დოზები იწვევენ მათ შექმნილებას, თუმცა სხვადასხვა ხარისხით, რადგან მაკროფაგების COX-2 ნაკლებად მგრძობიარეა ამგვარი მედიკამენტური ხარვეის მიმართ. ჯერ-ჯერობით ასპირინის მაღალი და დაბალი დოზების კარდიოპროტექტული თვისების შედარებითი კვლევა არ განხორციელებულა, თუმცა, შედარების არაპირდაპირი პლაცებო მეთოდის გამოყენების მიხედვით, ასპირინის დაბალი დოზები არ კორელირებს მკერნალობის შედეგის გაუმჯობესებასთან; ფაქტობრივად, ადგილი აქვს ღამისა და ეფექტის უკუპროგრესული დამოკიდებულებას, რაც საფარაულოდ, ასპირინის მაღალი დოზებით გამოყენებისას PGI<sub>2</sub>-ის სინთეზის ინჰიბირებაზე მიუთითებს. ასპირინის დაბალი დოზების ქრონიკული გამოყენება იწვევს თრომბოციტების COX-1-ის ნაწარმების, თრომბოქსანის, შეუქცევად ინჰიბირებას, საფარაულოდ, თამბაქოს მოხმარებულ შემთხვევაში TX-ის ბიოსინთეზის 10%-იანი მაგნიტა მაკროფაგების COX-2-ით არის განპირობებული, ხოლო დანრჩენი 90%-ის სინთეზი კი თრომბოციტებში მიმდინარეობს.

### თირკმელები

თირკმელების როგორც გვინოვანი, ასევე ქერქოვანი შრეუბი ჩართულნი არიან პროსტაგლანდინების სინთეზში, თუმცა აღსანიშნავია რომ გვინოვანი ნაწილი ამ მხრივ უფრო მეტად აქტიურია. თირკმელები ასინთეზირებენ აგრეთვე რამილენიმე პილროქსიციკლიკოგრაფინის მკეფას, ლეიკოტრინებს, ციკლოქსომ P450-ის პროდუქტებსა და ეპოქსიდებს. ამ ნაერთებს დიდი მნიშვნელობა აქვთ თირკმელების ავტორეგულაციისთვის, რასაც ისინი რენული ჰემოდინამიკისა და გლომერულურ-ტუბულური ფუნქციის მოდულირების გზით ახორციელებენ. ამ მარეგულირებულ როლს განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა აქვს თირკმელების მარგინალური ფუნქციონირების შემთხვევაში, რისი თვალსაჩინო მაგალითიცაა ხანდაზმული პაციენტებში, ან თირკმელების პათოლოგიის შემთხვევაში რენული ფუნქციის COX-ის ინჰიბიტორებით განპირობებული დაქვეითება.

თირკმელების ქერქოვანი შრის ძირითადი ეიკომბინოიდებია PGE<sub>2</sub> და PGI<sub>2</sub>. თორიე მათგანი აძლიერებს რენინის გამონთავისუფლებას; თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ნორმაში რენინის გამონთავისუფლება ბეჭად რენინოგენების კონკრეტულს ექვემდებარება.

ვაზოდისლაგაციური ეფექტის გამო PGE<sub>2</sub> და PGI<sub>2</sub> იწვევენ გლომერულური ფილტრაციის გაზრდას. ეს პროსტაგლანდინები წყლისა და ნატრიუმის ექსკრეციასაც აძლიერებენ. საფარაულოდ, წყლის კლირენსის გაზრდა აღნიშნულ ციკლაზამზე ანტიდურეტიული პირომინის შემოქმედების დაქვეითების შედეგია. ჯერ-ჯერობით უცნობია ნატრიურეტიული ეფექტის ბუნები შექანისში, საფარაულოდ იგი განპირობებულია ან დისკალურ მილაკებში ნატრიუმის რეაბსორბციის პირდაპირი დათრგუნვით, ან გვინოვანი შრის პერეუტის გაძლიერებით. მარეველივანი შარდმდენების, მაგ. უროსემიდის, ზოგიერთი ეფექტი COX-ის გააქტივებასთან არის დაკავშირებული, რაც ნორმალურად მოუწევინებდა თირკმელებში ვაზოდისლაგაციური პროსტაგლანდინების სინთეზის გაძლიერებას განპირობების. აღსანიშნავია რომ, მარეველივანი შარდმდენებისა და COX-ის ინჰიბიტორების ერთდროულად გამოყენებისას ადგილი აქვს დიურეტიული ეფექტის შესუსტებას (იხ. თავი 15).

TXA<sub>2</sub> იწვევს ინტარენელ ვაზოკონსტრიქციას (შესაძლოა, ADH-ის მაგვარი ეფექტი), რაც თირკმელების ფუნქციის მნიშვნელოვან დაქვეითებას განპირობებს. თირკმელები ნორმაში TXA<sub>2</sub>-ის მხოლოდ მცირე რაოდენობას ასინთეზირებს, თუმცა

ანთებითი ხასიათის უჯრედული ისოილტრაციის დროს (მაგ., გლომერულონეფრიტი, რენული გრანსკლანტაგის მოცელები რეაქცია) ანთებითი უჯრედები (მონოციტ-მაკროფაგები) TXA<sub>2</sub>-ის მნიშვნელოვან რაოდენობას ასინთეზირებენ. თეორიულად, ასეთ შემთხვევაში TXA<sub>2</sub>-ის სინთეზის ინჰიბიტორები ან მათი რეცეპტორების ანტიგონისტები უნდა აუმჯობესებდნენ თირკმელების ფუნქციას, თუმცა ჯერ-ჯერობით ასეთი მოქმედების შედეგები კლინიკური გამოყენებისათვის ხელმისაწვდომი არ არის.

ზოგიერთ ექსპერიმენტულ მოდელში (მაგ., Goldblatt-ის თირკმელების მოდელში) ჰიპერტენზია დაკავშირებულია TXA<sub>2</sub>-ის სინთეზის მომატებასთან, აგრეთვე PGE<sub>2</sub>-ისა და PGI<sub>2</sub>-ის სინთეზის დაქვეითებასთან. ჯერ-ჯერობით უცნობია ამ ცვლილებების როლი ჰიპერტენზიის განვითარებაში – გველსენებთან თუ არა ისინი პირველად მიშეზადა, თუ პროცესის მეორად პასუხს წარმოადგენენ. ციკლოსპორინით განპირობებულ ნეფროლოჯიკურობის დროს დაფიქსირებულია TXA<sub>2</sub>-ის ჭარბი პროდუქცია, თუმცა მიშეზობრივი კავშირი დაღვნილი არ არის.

### რეპროდუქციული ორგანოები

#### ქალის სასქესო ორგანოები

PGF<sub>2</sub>-ისა და TXA<sub>2</sub>-ის ნორმალური კონცენტრაციები, აგრეთვე PGE<sub>2</sub>-ის დაბალი კონცენტრაცია საშვილოსნოს კუნთის შეკუმშვას იწვევს, ხოლო PGE<sub>2</sub>-ის მაღალი კონცენტრაცია და PGI<sub>2</sub>-ის ნორმალური კონცენტრაცია კი საშვილოსნოს კუნთის მოღუნებას განპირობებს. მშობიარობის აქტის ინიცირებისათვის აუცილებელია ოქსიგენინისა და PGF<sub>2</sub>ალა-ის თანაარსებობა. პროსტაგლანდინების ეფექტები საშვილოსნოს ფუნქციაზე ქვემოთ არის დეტალურად განხილული. (იხ. ეიკომბინოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია).

#### მამაკაცის სასქესო ორგანოები

სპერმაზე პროსტაგლანდინების შემოქმედება ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი. ამ პროსტაგლანდინების ძირითადი წყარო სათესლე ვეზიკლებია. პროსტაგა (სახელწოდება – „პროსტაგლანდინები“-ს მიუხედავად) და სათესლე ჯირკვლები პროსტაგლანდინების მხოლოდ მცირე რაოდენობას ასინთეზირებენ. ადამიანის სათესლე პლანშიაში პროსტაგლანდინების კონცენტრაციის განმსაზღვრელი ფაქტორები ჯერ კიდევ არ არის დეტალურად შესწავლილი; თუმცა ცნობილია, რომ პროსტაგლანდინების წარმოქმნაში გესოსტერონი არ მონაწილეობს. სათესლე პლანშიაში თრომბოქსანები და ლეიკოტრინები აღმოსწავლი არ არის. მამაკაცებში, რომლებსაც სათესლე სითხეში პროსტაგლანდინების დაბალი კონცენტრაცია აღნიშნებით, ნაკლებად ფერტილური არიან.

გლუვი კუნთის მოძალუნებელი პროსტაგლანდინები, როგორცაა PGE<sub>1</sub>, აძლიერებს პენისის ერექციას კვერნობული სხეულის გლუვი კუნთის მოღუნებით (იხ. ეიკომბინოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია).

### ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემა

#### ცხელება

PGE<sub>2</sub> მრდის სხეულის გემპერაგურას, საფარაულოდ EP<sub>3</sub> რეცეპტორების მეშვეობით. ეს ეფექტი განსაკუთრებით გამოხატულია ამ ნივთიერების თავის გვინის პარაკვებში უშუალოდ შეყვანის შემდეგ. არც ერთი მათგანი ცხელების ბუნებრივი რეაქციის განვითარებაში არ მონაწილეობს, თუმცა ეგზოგენური PGF<sub>2</sub>ალა და PGI<sub>2</sub> ცხელების ინდუქტორებია, ხოლო PGD<sub>2</sub> სა და TXA<sub>2</sub> კი ეს თვისება არ ახასიათებთ. პიროგენული ნივთიერებები ინტერლეუკინ-1-ის გამონთავისუფლებას იწვეობენ ხელს.

რაც PGE<sub>2</sub>-ის სინთეზისა და გამოსაყოფის წინაპირობაა. ასპირინი და სიციხის დამწვევი სხვა სამკურნალო საშუალებები იწვევენ PGE<sub>2</sub>-ის სინთეზის დაბრუნებას.

**ძილი**

PDE<sub>2</sub>-ის უშუალოდ თავის გენის პარკეტებში შეყვანის შემდეგ ბუნებრივი ძილის დადგომას აქვს ადვილი (რაც დასტურდება ელექტრონენკეფალოგრაფიის ანალიზით). ამ ეფექტის საფუძველს DP<sub>1</sub> რეცეპტორების გააქტივება და აღენიშნის მკორალი გამონთავისუფლება წარმოადგენს.

**ნერეული გადაცემა**

PGE-ის ნაწარმები ირგუნავენ მოსტანგვლიური სიმპათიკური სერეული დაბოლოებების სორადრენალინის გამონთავისუფლებას. უფრო მეტიც, NSAID-ები აძლიერებენ სორადრენალინის გამონთავისუფლებას *in vivo*, რაც ამ პროცესში პროსტაგლანდინების ფიზიოლოგიურ როლზე მიუთითებს. COX-ს ინჰიბიტორებით მკურნალობის პერიოდში გამოვლენილი ეპიკონსტრუქცია, შესაძლოა ნაწილობრივ განპირობებული იყოს სორადრენალინის გამომთავისუფლებით, ნაწილობრივ კი ენდოთელურ უჯრედებში ვაზოდატაგორების, PGE<sub>2</sub> სა და PGI<sub>2</sub>-ის, სინთეზის ინჰიბირებით. ნოციეტპორების ზღურბლის დაქვეითების გამო, PGE<sub>2</sub> და PGI<sub>2</sub> ზრდიან ტკივილის მიმართ პერიფერიული ნერეული დაბოლოებების მგრძობელობას. PGE<sub>2</sub> ცენტრალურად იწვევს ზურგის გენში ტკივილის ნეირონული გადაცემის გზების აგზნებადობის მომატებას. LT<sub>B<sub>4</sub></sub>-საც აქვს პიპერალგემიის გამოწვევის უნარი. ამრიგად, ანთებითი პროცესის დროს ამ ეიკოზანოიდების გამონთავისუფლება ნოციეტუციის ამპლიფიკაციას ემსახურება.

**ნეიროენდოკრინული ორბანოები**

როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro* კვლევებით დადგინდა იქნა, რომ ზოგიერთი ეიკოზანოიდი ზეგავლენას ახდენს პიპოფინის წინა წილის ჰორმონების გამომთავისუფლებაზე. PGE<sub>2</sub> 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 ვლინდება. მშობიარობის აქტის დროს, PGF<sub>2α</sub> განაპირობებს პროტეგერონის დონის ოქსიტოცინ-დამოკიდებულ შემცირებას. LOX-ური გზის მეტაბოლიტებიც ავლენენ ენდოკრინულ ეფექტებს. LTC<sub>4</sub> და LTD<sub>4</sub> ასტიმულირებენ LHRH-სა და LH-ის სეკრეციას (იხ. ქვემოთ). 12-HETE ორმაგად მოქმედებს ალდოსტერონის გამონთავისუფლებაზე: ერთი მხრივ ასტიმულირებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქიდან ალდოსტერონის გამონთავისუფლებას, მეორე მხრივ კი ხელს უწყობს ანგიოტენზინ II-ით განპირობებულ ალდოსტერონის გამონთავისუფლებას (თუმცა არ მოქმედებს ალდოსტერონის ACTH-დამოკიდებულ გამონთავისუფლებაზე).

**კვლის მეტაბოლიზმი**

პროსტაგლანდინების წარმოქმნა ოსტეობლასტებსა და ჰემოპოეზურ უჯრედებში მიმდინარეობს. ამიგომ ჩონჩხის ქსოვილში ისინი ფართოდ არიან გავრცელებულნი. პროსტაგლანდინების ძირითადი ეფექტი *In vivo* (განსაკუთრებით კი EP<sub>4</sub> რეცეპტორებზე მოქმედი PGE<sub>2</sub>-ის) ძელის მეტაბოლიზმის ინტენსივობის გაზრდაა, ანუ ძელის წარმოქმნისა და მისი რეზორბციის გაზრდაა. EP<sub>4</sub> რეცეპტორების გაქრობა თავველებში იწვევს ძელის წარმოქმნასა და რეზორბციას შორის ბალანსის დარღვევას. რაც დიდი ასაკის ცხოველებში ძელის მახასა და სიმკვრივეს შორის უარყოფითი ბალანსის ჩამოყალიბებას უწ-

ვობს ხელს. შესაძლოა ანთებითი პროცესების დროს პროსტაგლანდინები ძეალზე მოქმედი მექანიკური ძალების ეფექტობისა და ძეალში ცელილებების მედიატორებად გვევლინებოდნ. ექსპერიმენტულ ცხოველებში EP<sub>4</sub> რეცეპტორების გაქრობა, აგრეთვე პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზის დაბრუნება ძელის მოტეხილობის შეხორცების დარღვევასთან არის ასოცირებული. პროსტაგლანდინები ასტიმულირებენ მიოციტების პროლიფერაციას, ლიფერენციაციასა და ფიბროზის გამოწვევის უნარს. ამიგომ COX-ის ინჰიბიტორები ანელებენ შეხორცების პროცესებს ჩონჩხის კუნთებში. შესაძლოა პროსტაგლანდინები გარკვეულ როლს ასრულებდნენ ძელოვანი მასის რეგულაციის პაუზური დანაკარგის განვითარებაში; მრავალი მოსაზრება იქნა გამოთქმული ასაკოვან ქალებში NSAID-ების ოსტეოპოროზის შესაძლო პრევენციულ უნარზე. თუმცა, ასეთი თერაპიული ჩარევის ეფექტურობა ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია.

**თქალი**

PGE-სა და PGF-ს ნაწარმები ამცირებენ თეალშია წნევას. ამ ეფექტის მექანიზმი შესწავლილი არ არის, თუმცა ფიქრობენ რომ იგი დაკავშირებულია წინა ხაკინდას თეალის ნამის ინტენსიური გამოდინებით უეფოსკლერული გზების შემკვებით (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, შეგავლენას ახდენენ ნეფრონის საგრანსპორტო ფუნქციაზე (იხ. ქვემოთ). ჰიდროქსი – და ჰიდროპეროქსიეიკოზანოიდური მეტაბოლიტების სხვადასხვა ფორმების ბიოლოგიური ფუნქციები უცნობია. თუმცა შიამბეკლავია მათი ფარმაკოლოგიური ძალა.

**სისხლის უჯრედები და ანთება**

LTB<sub>4</sub> პოლიმორფონუკლუური უჯრედების, ეიკოზანოიდებისა და მონოციტების ძლიერი ქემოატრაქტანტია. LTC<sub>4</sub> და LTD<sub>4</sub> ეიკონოფილების ძლიერი ქემოატრაქტანტები არიან. შალა კონსტრუქციის ლეიკოტრიენები იწვევენ ეიკონოფილების ალპეზიას, ლეგრანულაციასა და ცანტბალის რაიდიციის წარმოქმნას.

ლეიკოტრიენები მონაწილეობს 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. PGE<sub>2</sub> აინჰიბირებს B ლიმფოციტების ლიფერენცირების პროცესს ანტისხეულების წარმოქმნულ პლაზმურ უჯრედებად, რის გამოც ჰუმორული იმუნური პასუხის ინჰიბიტორად გვევლინება. იგი ირგუნავს აგრეთვე T ლიმფოციტების მიტოჯენ-დამოკიდებულ პროლიფერაციასა და სენსიბილიზებული T უჯრედებისად ლიმფოციტების გამონთავისუფლებას. მოუმწიფებელი თიმოციტების აპოპტოზის რეგულაციის გზით, შესაძლოა PGE<sub>2</sub> და TXA<sub>2</sub> გარკვეულ როლს ასრულებდნენ T ლიმფოციტების განვითარებაში. პოხიერი უჯრედების ძირითადი პროდუქტი PGD<sub>2</sub>, ეიკონოფილების ძლიერი ქემოატრაქტანტია და მასზეა დამოკიდებული TH2 ლიმფოციტების ქემოატრქსისი და მიგრაცია. მისი დამლის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტის, 15d-PGJ<sub>2</sub>, ფიზიოლოგიური კონცენტრაცია აქტივებს ეიკონოფილებს DP<sub>1</sub> (CRTH2) რეცეპტორების მეშვეობით.



ლიპოქსინები სხვადასხვა ლეიკოციტებზე განსხვავებულ ეუქეტებს ავლენენ. მაგ., ააქტივებენ მონოციტებსა და მაკროფაგებს და აინჰიბირებენ ნეიტროფილების, ეოზინოფილებისა და ლიმფოციტების აქტივობას. A და B ლიპოქსინები თრგუნავენ ბუნებრივი ქილერი უჯრედების ციტოტოქსიკურობას.

**გული და გლუვი კუნთი**

*კარდიოპროტექტორი*

12(S)-HETE გლუვი კუნთის უჯრედების ძლიერი ქე-მოაგრაქტანგია და დაბალ კონცენტრაციაში კი იწვევს მათ მიგრაციას; შესაძლოა იგი ვარკვეულ როლს ასრულებდეს სისხლძარღვის დაზიანების შემდგომი მიონისტიკური პროლიფერაციის პროცესში. მაგ., ანგიოპლასტიკით განპირობებული დაზიანება. მის სტერეოიზომერს, 12(R)-HETE, ქემოგრაქტანგული თვისება არ ახასიათებს, თუმცა იგი თვალის რქოვანას  $Na^+/K^+$  ATP-აზას ძლიერი ინჰიბიტორია.  $LTC_4$  და  $LTD_4$  აქვეითებენ 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 ქემოაგრაქტანგს წარმოადგენს. ნაწლავების ანთებითი დაავადებების დროს ნაწლავის ლორწოვანი შეიყავს  $LTB_4$ -ის საკმაოდ მაღალ რაოდენობას.

*სასუნთქი გზები*

ციტგინური ლეიკოტრინები, კერძოდ  $LTC_4$  და  $LTD_4$  ძლიერი ბრონქოკონსტრიქტორებია, ვარდა ამისა ისინი მიკროვასკულური განვლადობის ვაზრდას, პლაზმის ექსუდაციასა და ლორწოს გაძლიერებულ გამოყოფას იწვევენ. სადაუო საკითხს წარმოადგენს ლეიკოტრინული რეცეპტორების სტრუქტურისა და სპეციფიკურობის სხვაობა ადამიანებსა და ცხოველთა ექსპერიმენტულ მოდელებში. იდენტიფიცირებულია ორივე გიმის  $LTD_4$  რეცეპტორები (როგორც მაღალი, ასევე დაბალი აფინურობის), თუმცა ადამიანის ფილგვის ქსოვილში  $LTC_4$ -ის სპეციფიკური რეცეპტორები აღმოჩენილი არ არის.

**რენული სისტემა**

ლეიკოტრინების, აგრეთვე ციტოქრომ P450 გზის მეტაბოლიტების როლი ადამიანის თირკმელების ფუნქციონირებაში გაურკვეველია, თუმცა ექსპერიმენტულ ცხოველებში მოდელებში დადგენილი იქნა, რომ 5,6-ეპოქსიდი თირკმელების სისხლძარღვების ძლიერი ვაზოდilatატორია.

**სიმსივნე**

პროსტაგლანდინებისა და COX-2-ის როლი მალიგნიზაციის პროცესში დიდ ინტერესს იმსახურებს. COX-2-ის ნაწარმები  $TXA_2$ , აგრეთვე  $PGE_2$  და  $PGI_2$  მრავალსაფეხურიანი კანცეროგენებისთვის აუცილებელი ანგიოგენების ხელის შემწყობ ფაქტორებს წარმოადგენენ. ექსპერიმენტულ ცხოველებზე კვლევების მიხედვით დადგენილი იქნა, რომ COX-ის ინჰიბიტორები ირგუნავენ 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-ას ინჰიბიტორები მნიშვნელოვანად 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 ჰორმონულ რეცეპტორ-პოზიტიური სიმსივნეების შემთხვევაში.

**სხვადასხვა**

ამ პროლექტების ეუქეტები რეპროდუქციულ ორგანოებზე კარგად არის ახსნილი. ამის მსგავსად, მათი მოქმედება სწრულ სისტემაზეც ახსნილია. მაგრამ არ არის დადასტურებული. 12 HETE ასტიმულირებს ალდოსტერონის გამონთავისუფლებას თირკმელზედა ჯირკელის ქერქოვანი შრიდან; იგი ხელს უწყობს აგრეთვე ალდოსტერონის ნაწლის ანგიოტენზინ II-ით განპირობებულ გამონთავისუფლებასაც. მაგრამ არ იღებს მონაწილეობას ამ ჰორმონის ACTH-დამოკიდებულ გამონთავისუფლებაში. ვირთაგეას იზოლირებული აღნიშნული იმ-იდან LH-ისა და LHRH-ის გამოთავისუფლების ინტენსივობას ზრდის  $LTC_4$ -ის ძალზე დაბალი, სოლო არაქილონაგისგან წარმოებული ეპოქსიდების კი ძალზე მაღალი კონცენტრაციები.

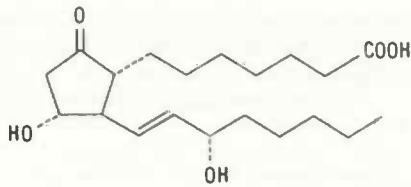
**ეიკოზანოიდების სინთეზის ინჰიბირება**

რამოდენიმე მაინჰიბირებელი ცილის (რომელთა კრებსითი სახელია ანექსინები ან ლიპოკოტგინები) სინთეზის გაძლიერების გამო, კორტიკოსტეროიდები იწვევენ ეიკოზანოიდების სინთეზის ყველა ცნობილი გზის ბლოკირებას. კორტიკოსტეროიდები აინჰიბირებენ ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ის აქტივობას, სავარაუდოდ, ფოსფოლიპიდთან შეკავშირებისა და შესაბამისად, არაქილონის შეყავს გამონთავისუფლების ხელის შეშლის გზით.

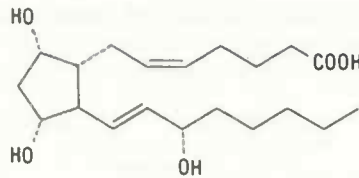
NSAID-ები (მაგ., ინდომეტაცინი, იბუპროფენი) შექცევადად აინჰიბირებენ COX-ის აქტივობას, ამიტომ თრგუნავენ როგორც პროსტაგლანდინის, ასევე თრომბოქსანის წარმოქმნას. გრაფიციული NSAID-ები არასელექციური არიან COX-1-ისა და COX-2-ის მიმართ. უკანასკნელ პერიოდში შექმნილია COX-2 ს სელექციური ინჰიბიტორები, რომლებიც ერთმანეთისგან 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 მეკურნალობაში EP რეცეპტორების აგონისტებისა და ანტაგონისტების როლი. კვლევის საგანია, აგრეთვე კარდიოვასკულური სინდრომების სამკურნალოდ TP რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენებაც.

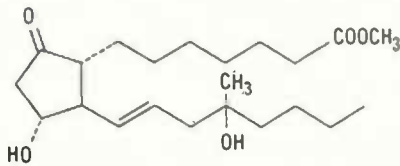
ლიპოქსიგენაზური გზის სელექციური ინჰიბიტორებიც შესწავლის საგანს წარმოადგენენ. რამოდენიმე გამონაკლისის გარდა, ყველა NSAID-ის ის კონცენტრაცია, რომელიც მნიშვნელოვნად თრგუნავს COX-ის აქტივობას, არ განაპირობებს ლიპოქსიგენაზური აქტივობის ინჰიბირებას. ფაქტურად, არაქილონის შეყავს მეტაბოლიზმის COX-დამოკიდებული გზის NSAID-ებით განპირობებულმა ინჰიბირებამ შესაძლოა ლიპოქსიგენაზური გზის სუბსტრატების რაოდენობრივი მაგება გამოიწვიოს, რაც ანთებითი ლეიკოტრინების 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.



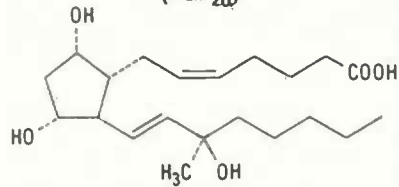
**Alprostadil**  
(prostaglandin E<sub>1</sub>)



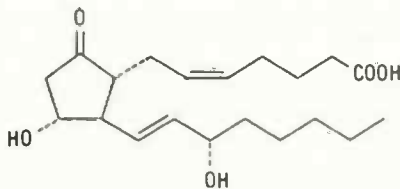
**Prostaglandin F<sub>2α</sub>**  
(PGF<sub>2α</sub>)



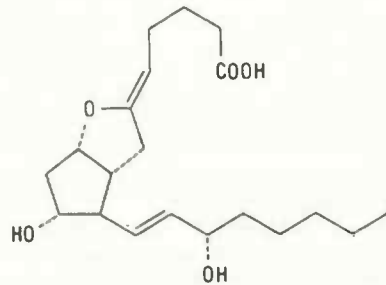
**Misoprostol**  
(prostaglandin E<sub>1</sub> analog)



**Carboprost tromethamine**  
(prostaglandin F<sub>2α</sub> analog)



**Dinoprostone**  
(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)



**Epoprostenol**  
(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)

სურათი 18-4

ამჟამად, კლინიკურად გამოყენებული ზოგიერთი პროსტაგლანდინისა და მათი ანალოგების ქიმიური სტრუქტურა.

## ეიკოზანოიდების კლინიკური ფარმაკოლოგია

ეიკოზანოიდების კლინიკურ გამოყენებაში რამოდენიმე 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). მორე, სინთეზა და ეფექტებზე ზეგავლენის მიზნით, შეიქმნა ეიკოზანოიდების ფერმენტების ინჰიბიტორები და მათი რეცეპტორების ანტაგონისტები. ანიებითი პროსტანოიდების ძირითად წყაროდ COX-2-ის დადგენის შემდეგ კი საუბრეები ჩაეყარა იდეას COX 2-ის სელექციური ინჰიბიტორების შექმნის შესახებ, რისი მთავარი მიზანიც იყო COX 1-ის დათრგუნვით განპირობებული ვასტროინტენსივობის და რენული გოქსიკროზის თავიდან აცილება. მესამე, უარყოფითი 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

„ნოკაუტირებულ“ თავებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით დადგენილ იქნა პროსტაგლანდინების როლი რეპროდუქციისა და მშობიარობის აქტში. საერთაშორისო, COX-1-ის პროდუქტი PGF<sub>2α</sub>-ი, ლუთეალიზისისაივის არის აუცილებელი, აგრეთვე COX-1-ის დეფიციტის თავებში დაგვიანებული მშობიარობის მიზეზია. PGF<sub>2α</sub>-სა და ოქსიგენის შორის კომპლექსური ურთიერთდამოკიდებულება კრიტიკულ როლს ასრულებს მშობიარობის აქტის ინიცირებაში. EP<sub>2</sub> რეცეპტორების დეფიციტის შემთხვევაში თავებში პრეიმპლანტაციური დეფექტი ელინდება, რაც COX-2-ის მარეგულირებელი გენის „ნოკაუტის“ პირობებში თავებების გამრავლებასთან დაკავშირებულ გართულებებს განაპირობებს.

## აბორტი

PGE<sub>2</sub> და PGF<sub>2α</sub>-ი ძლიერი ოქსიგენიტიური ეფექტი ახასიათებთ. E და F პროსტაგლანდინები და მათი ანალოგები საშვილოსნოს კუნთის ძლიერ შეკუმშვას იწვევენ, ამიტომ წყვეტენ ორსულობას ნებისმიერ საფეხურზე. ამ ეფექტმა კლინიკური გამოყენება პოვა. მთელი მსოფლიოს მასშტაბით მიმდინარე მრავალი კვლევის მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ პროსტაგლანდინების გამოყენება იწვევს ორსულობის შეწყვეტას. აბორ-

გის ინციდენტისათვის, აგრეთვე აბორგის წის საშვილოსნოს ყელის მოსამზადებლად პრეპარატები გამოიყენება ორსულობის პირველ და მეორე ტრიმესტრში. საკარაულოდ, პროსტაგლანდინები საშვილოსნოს ყელის მოღუქვას იწვევენ მისი პროტოკოლიკური შემაღლებების გამრღისა და კოლაგენის ბიოფიზიკური მახასიათებლების შეცვლის გზით.

PGE<sub>2</sub>-ის სინთეზური ანალოგი დინოპროსტონი მშობიარობის აქტის დაჩქარების მიზნით ინტრავენინალურად ინიშნება. ამშში ნებადარია მისი გამოყენება მეორე ტრიმესტრში ორსულობის შეწყვეტისა (მაგ. გადაცილებული აბორტის, კეთილდღეობის ქრონიკული და ორსულობის ბოლოს, მშობიარობის აქტის გამოწვევის მიზნით (საშვილოსნოს ყელის მოსაღუქვლად).

დინოპროსტონი იწვევს საშვილოსნოს კუნთის შეკუმშვის ინტენსივობის გაზრდას ორსულობის ნებისმიერ პერიოდში. ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად იზრდება საშვილოსნოს კუნთის მგრძობილობა დინოპროსტონის მიმართ. გარდა ამისა, ძლიერდება ოქსიციტინის ეფექტებიც. დინოპროსტონი უშუალოდ მოქმედებს საშვილოსნოს ყელის კოლაგენაზმაზე, რითაც ხელს უწყობს საშვილოსნოს ყელის დარბილებას. ვაგინალურად მიღებული პრეპარატი ღეის სისხლისმიმოქცევაში გადადის, მედიკამენტის მცირე ნაწილი კი საშვილოსნოს მიერ შეიწოვება. საშვილოსნოს ყელითა და ლიმფური სისტემის მეშვეობით. ლოკალურ ქსოვილებსა და ფილგებში დინოპროსტონი პირველად მეტაბოლიზმს (პრეკლიტურ ელამინაციას) ექვემდებარება (დაახლოებით 95%). მისი მეტაბოლიტები ძირითადად შარდთან ერთად გამოიყოფა. პლაზმაში მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 2.5-5 წუთს შეადგენს.

მშობიარობის აქტის ინციდენტის მიზნით, დინოპროსტონი გამოიყენება გულის (PGE<sub>2</sub>-ის 0.5 მკ) ან გამონიავისუფლების კონტრულირებადი ფორმების (PGE<sub>2</sub>-ის 10 მკ) სახით, რომელიც 12 საათის განმავლობაში, განაირობებს *in vivo* PGE<sub>2</sub>-ის განიავისულებას, სიქარით 0.3 მკ/სთ. გამონიავისუფლების კონტრულირებადი ფორმების უპარაგეოსობა კუჭ-ნაწლავის სისტემის მხრავი გვერდითი ეფექტების უფრო დაბალი სისმართით გამოვლენაში მდგომარეობს (1%).

აბორტის გამოწვევის თვალსაზრისით რეკომენდებულია დინოპროსტონის 20 მკ-იანი სახითის 3-5 საათიანი ინტერვალით გამოტობება; დროის ინტერვალის ხანგრძლივობა დინოპროსტონის მიმართ საშვილოსნოს მგრძობილობაზეა დამოკიდებული. აბორტი საშუალოდ 17 საათში ინციდდება, თუმცა შემთხვევათა 25%-ში აბორტი არახრულია და დამატებით ინტერვენციას საჭიროებს.

საშვილოსნოს ყელის მოღუქვის მიზნით, ორსულობის დასასრულს გამოიყენება PGE<sub>2</sub>-ის 10- მკ-ის შემცველი ვაგინალური გამოშინი ან PGE<sub>2</sub>-ის 0.5 მკ-ის შემცველი ვაგინალური ველი; პრეპარატი 6 საათიანი ინტერვალთა ინიშნება. საშვილოსნოს ყელის მოღუქვა აჩქარებს და მნიშვნელოვნად აჩქარებს მშობიარობის აქტის ხანგრძლივობას.

ფართოდ იქნა შესწავლილი PGE-ის ანალოგების გამოყენება „მენსტრუალური ციკლის დარეგულირების“ ან ძალიან ნაადრევი აბორტის (ბოლო მენსტრუალური პერიოდისან ერთი ან ორი კვირის შემდეგ) მიზნით. ამ მედიკამენტების გამოყენებასთან სდეეს ორი ძირითადი გართულება: გახანგრძლივებული ვაგინალური სისხლდენა და მენსტრუალური ძლიერი ტკივილი.

აღრეული აბორტის გამოწვევის მიზნით ანტიპროვოკატინები (მაგ., მიფეპრისტონი, RU486) გამოიყენება ორალურად აქტიურ ოქსიციტინურ პროსტაგლანდინებთან (მაგ., მიზოპროსტოლი) ერთად კომბინაციაში. მკერნალობის ეს რეჟიმები გამოიყენება როგორც ამშში, ასევე ევროპაში (სხ. თავი 39). რიც შემთხვევებში გამოიყენებს სიმარტივე და კომბინაციის ეფექტურობა სადაო საკითხად იქნა. მის ხმარ გვერდითი ეფექტებს ექივინის ფაღარათი და სხამშური ხახიათის ტკივილი. ეფექტურობის თვალსაზრისით მიზოპროსტოლის როგორც ორალური, ასევე ვაგინალური ფორმები თანაბრია, მაგრამ ვაგინალური გზა

სმირადაა ასოცირებული სეფსისთან. ამიგომ ამკამდ, ყველა მარეგულირებული ორგანოს მიერ, უპარაგეოსობა ორალურ გზის ენიშება.

PGF<sub>2</sub> გინეკოლოგურ კლინიკაში გამოიყენება. კარბო-პროსტ გრომეთამბინი (15 – მეიოლ – PGF<sub>2</sub>; 15 – მეიოლის ჯგუფი ახანგრძლივებს მოქმედების დროს) მესამე ტრიმესტრში ორსულობის შეწყვეტის მიზნით გამოიყენება; გარდა ამისა, მას წვეული მეიოლების ეფექტობის შემთხვევაში მშობიარობის შემღვთში სისხლდენის საკონტროლოდაც იყენებენ. პაციენტთა 80%-ში მკერნალობა ეფექტურია. პრეპარატის 250 მკგ ერთჯერადი ინტრამუსკულური ინექციის სახით ინიშნება; საჭიროების შემთხვევაში დასამეება პროცედურის გამეორება. კუჭ-ნაწლავის გლეუ კუნთზე მასგამულირებული ზეგავლენის გამო, პრეპარატი სმირად იწვევს ღებინებასა და ფაღარათის ტემპერატურის გარდამაქალი მომაგება პაციენტთა 12.5%-შია დაფიქსირებული.

### გეოზიარობის აქტის სტიმულაცია

მრავალი კვლევის მიხედვით დაღვნილ იქნა, რომ PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> და მათი ანალოგები არიან როგორც მშობიარობის აქტის ინიციატორები ასევე სტიმულატორები. აღსანიშნავია, რომ PGE<sub>2</sub> ათჯერ უფრო ძლიერია, ვიდრე PGF<sub>2</sub>, თუმცა ინტრავენური მიღების შემთხვევაში მათ ერთნაირი ეფექტურობა ახასიათებთ. შესაძლოა ლოკალური გამოყენებისას, ყელის მოწოვების გამო, ისინი უფრო ეფექტური იყენ. ოქსიციტინისა და ზემოთ აღნიშნულ პროსტაგლანდინებს, ეფექტურობისა და მშობიარობის აქტის ხანგრძლივობის შემცირების თვალსაზრისით, თანაბარი მახეუნებლები ახასიათებთ. პროსტაგლანდინების გვერდითი ეფექტები საშუალო სიმძიმისაა, თუმცა ოქსიციტინთან შედარებით მათ უფრო ხმირად ახასიათებთ. კუჭ-ნაწლავის გრაქტის მხრავი ასეთი გვერდითი ეფექტები, როგორცაა გულისრევა, პირღებინება და ფაღარათი. PGF<sub>2</sub>-ს, PGE<sub>2</sub>-თან შედარებით უფრო ძალიან გასტროინტესტინალური გოქსიკურობა ახასიათებს. რეკომენდებული დოზით გამოიყენებისას, არც ერთი მათგანი არ იწვევს ღელის მხრავ რაიმე სახის კარდიოვასკულურ გართულებებს. არგერიული წნევის შემცირებისა და გულის რითმის გახირების მიზნით PGE<sub>2</sub> ის ინეუბის სიქარე 20-ჯერ უნდა აღემატებოდეს მშობიარობის აქტის ინიცირებისათვის რეკომენდებულ სიქარეს.

PGF<sub>2</sub> ბროსქოკონსტრიქტორია, ამიგომ ასიშით დააიღებულ ქალებში სიფრთხილის დაცემა აუცილებელია. თუმცა მშობიარობის აქტის ინეუცირების მიზნით მათი გამოყენებისას ასომური შეგევისა და ბროსქოკონსტრიქციის არც ერთი შემთხვევა არ არის დაფიქსირებული. მიუხედავად ამისა, რომ PGE<sub>2</sub> და PGF<sub>2</sub> ადვილად გადიან ფეკალიტაციტურ ბარიერს, მათ მიერ გამოწვეული ფეკალური გოქსიკურობა ძალზე იშვიათია.

მშობიარობის აქტის სტიმულაციის ეფექტურობის თვალსაზრისით შედარებულ იქნა ორალური PGE<sub>2</sub> (0.5-1.5 მკ/სთ) და ინტრავენური ოქსიციტინი, აგრეთვე მისი ნაწარმი, ორალური დემოქსიციტინი. უმრავლესი კვლევის მიხედვით, ორალური PGE<sub>2</sub> ის ეფექტურობა გაცილებით აჭარბებდა ორალური დემოქსიციტინის ეფექტურობას, ხლო ორალური PGE<sub>2</sub> ს და ინტრავენურ ოქსიციტინის ერთნაირი ეფექტურობა ახასიათებდათ. ორალურად მიღებულ PGF<sub>2</sub>-ს ძალზე მრავალი გასტროინტესტინური გართულებები აქვს, რაც ორგანიზმში მისი ამ გზით შეყვანის შემზღულადი ფაქტორია.

ოქსიციტინისგან განსხევევით, პროსტაგლანდინებს ანეცდ-თურეული ეფექტი არ ახასიათებთ, ამიგომ თეორიულად, მწლამსის, პრე-ეკლამსიის, აგრეთვე თირკელებისა და კარდიოვასკულური დაავადებების დროს, მშობიარობის აქტის დასინქარებლად ოქსიციტინთან შედარებით უფრო ეფექტური უნდა იყოს PGE<sub>2</sub>-სა და PGF<sub>2</sub>-ს გამოყენება. გარდა ამისა, PGE<sub>2</sub> ნაგრიურებული ეფექტითაც ხახიათდება. თუმცა, ამ ნაერიების ეფექტების კლინიკური ხარგებელი ჯერ-ჯერობით ლოკუმწ

გირებული არ არის. სავარაუდოდ, ნაყოფის პრენატალური დაღუპვის შემთხვევაში, საშვილოსნოდან ნაყოფის გამოძევების მიზნით ეფექტური უნდა იყოს მხოლოდ პროსტაგლანდინების, ან მათი ოქსიგენისთან კომბინაციაში გამოყენება.

**დისმენორეა**

პირველადი დისმენორეის მიზეზად მენსტრუაციის დროს ენდომეტრიუმის მიერ PGE<sub>2</sub>-ისა და PGF<sub>2</sub>-ის ჭარბი პროდუქცია გვევლინება, რაც საშვილოსნოს შეკუმშვებთან და იმეზურ ტკივილთან არის ასოცირებული. NSAID-ები ეფექტურად ირგუნავენ ზემოთ აღნიშნული პროსტაგლანდინების სინთეზს და შესაბამისად, შემთხვევითაა 75-80%-ში ხსნიან დისმენორეულ მოვლენებს (იხ. თავი 36). ამ პრეპარატების უმრავლესობა აუთოაქტიური რეცეპტის გარეშე გასაქმვს წამლებს რიცხვს ეკუთვნის. ასპირინი ეფექტურია დისმენორეის სამკურნალოდ, მაგრამ იგი სწრაფად ჰიდროლიზდება. მისი ეფექტი არცთუ ძლიერია და ხანმოკლეა, ამიტომ აუცილებელი ხდება მისი მალევი ლოგოტი და ხანმოკლე ინტერვალებით გამოყენება. გარდა ამისა, ასპირინის მიერ თრომბოციტური COX-ის აციტალიზირებამრავ TXA<sub>2</sub>-ის შექცევად ინჰიბირებასთან არის დაკავშირებული. შესაძლოა გამარდოს მენსტრუალური სისხლდენა.

**მაშაქვის რეპროდუქციული სისტემა**

ერექციული დისფუნქციის მკურნალობაში მთავრად აღვნიშნავთ უკავია მღვიმის სხეულში ალპროსტადილის (PGE<sub>1</sub>) ინექციას, ან ურეთრალური ხანოლის სახით შეყვანას. ეფექტური დოზაა 2.5-25 მიკროგრამი. ხშირი გვერდითი ეფექტია ახის ტკივილი, რაც შესაძლოა PGE-ების ალგოზირებულ ეფექტთან იყოს დაკავშირებული. ძალზე იშვიათია ტკივილის გემო მკურნალობაზე უარის შემთხვევები. უფრო იშვიათი გვერდითი ეფექტია პროსტატის ზრდა და პრიაპიზმი, რომლებიც პაციენტთა მხოლოდ 4%-ში ვლინდება. მათი თავდასა აცილება შესაძლოა დოზის ფრთხილ გიტრაციითა და მინიმალური ეფექტური დოზის შუგტი განსაზღვრით. ინექციის სახით ალპროსტადილი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას მისოთერაპიის, ან პაპავერინთან და ფენგოლამინთან კომბინირებული თერაპიის სახით.

**რენული სისტემა**

პროსტაგლანდინების ჭარბწარმოება ბარტრის სინდრომის ერთ-ერთი ფორმასთან არის ასოცირებული. ამ ძალზე იშვიათი პათოლოგიის დაბალი ან ნორმალური არტერიული წნევა, ანგიოტენზინის მიმართ მგრძობილობის დაქვეითება, მიპერინენსიამა, მიპერალდოსტერონიზმი და ღივი რაოდენობით K<sup>+</sup>-ის კარგვა ახასიათებს. შარდში იმატებს პროსტაგლანდინების, განსაკუთრებით კი PGE-ს ექსკრეციის. COX-ის ინჰიბიტორების ხანგრძლივი გამოყენების შემდეგ, ნორმალურ უბრუნდება როგორც ანგიოტენზინის მიმართ მგრძობილობა, ასევე რენინისა და ალდოსტერონის მანქენებლები პლაზმაში. მიუხედავად იმისა, რომ K<sup>+</sup>-ის კონცენტრაცია პლაზმაში შედარებით იმატებს, ნორმალურად შედარებით იგი კვლავ დაბალი რჩება, ამასთანავე კრძალდება მისი გაძლიერებული ექსკრეციის. ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი ბარტრის სინდრომის განვითარების მექანიზმი – დაკავშირებულია თუ არა იგი პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზის ინტენსივობის გაზრდასთან, თუ უფრო ღრმა ფიზიოლოგიური დეფექტის შედეგად.

**კარდიოვასკულური სისტემა**

PGE-ს ნაწარმების ვაზოდილატაციური ეფექტი ფართოდ იქნა შესწავლილი მიპერტენსიით დაავადებულ პაციენტებში. ეს ნაერთები ნაგრუქის დიურეზიკად უწყობენ ხელს. მათი პრაქ-

ტიკული გამოყენებისათვის აუცილებელია შეიქმნას ორალური ანტიკოაგულანტი, ხანგრძლივი ნახეარდამლის პერიოდის და ნაქლები გვერდითი ეფექტის მქონე ნაერთები.

**პულმონური მიპერტენსია**

პროსტაგლანდინი ამცირებს პერიფერული, ფილტვებისა და კორონარული სისხლძარღვების რემოტორული, იგი გამოიყენება როგორც პირველადი, ასევე მეორადი პულმონური მიპერტენსიის სამკურნალო, რომელიც ზოგჯერ მიგრალურ სარქველზე ქირურგიული ოპერაციის შემდეგ ვითარდება. გარდა ამისა, პროსტაგლანდინები წარმოადგენს გამოყენება ღივილის პათოლოგიის ფონზე მეორადი განვითარებული პორტო-პულმონური მიპერტენსიის დროს. პროსტაგლანდინის კომპრესიული ფორმა (ეპროსტაგლანოლი) პირველადი პულმონური მიპერტენსიის მკურნალო საშუალებაა. იგი სწვევს დაავადების გაუმჯობესებას, ახანგრძლივებს სიცოცხლის უნარაძინობას და ხელს უწყობს ფილტვის ან გულ-ფილტვის გრანსპლანტაციის საჭიროების გადავიდებას ან პრევენციას. პრეპარატს ხანმოკლე ნახეარდამლის პერიოდი ახასიათებს, ამიტომ აუცილებელია მისი მიღება ხანგრძლივი ინტრავენური ინფუზიის სახით. შემუშავებული იქნა პროსტაგლანდინების, ხანგრძლივი ნახეარდამლის პერიოდის მქონე რამოდენიმე ანალიტიკი. გრემოტენილი პულმონური მიპერტენსიის სამკურნალო გამოიყენება, ხანგრძლივი კანქვეშა ინფუზიის სახით.

**პერიფერული სისხლძარღვების დაავადებები**

რამოდენიმე კვლევაში შესწავლილი იქნა PGE-ისა და PGI<sub>2</sub>-ის როლი რენინის ფენომენისა და პერიფერული ათეროსკლეროზის განვითარებაში. ათეროსკლეროზის დროს, ზემოთ აღნიშნული პროსტაგლანდინების ხანგრძლივი ინფუზიის შედეგად იქნა გამოიყენებული, როგორც სისხლძარღვების კვლის რემოდილატორებისა და იმეზური წყლულის რეგრესიის ხელშეწყობის ფაქტორი.

**არტერიული სპინდრის შეხორცება**

ნაყოფის ღია არტერიული ხაღის შესანახუნება დამოკიდებულია COX-2-ისგან წარმოებულ PGE<sub>2</sub>-ზე, რომელიც EP<sub>2</sub> რეცეპტორზე მოქმედებს. დაბადებისას, გაძლიერებული მიგრადიზმის შედეგად PGE<sub>2</sub>-ის დონე მცირდება, რაც ხელს უწყობს არტერიული ხაღის ოკლუზიას. გულის ზოგიერთი იანდაცილი დაავადების დროს (მაგ., მსხვილი ყალიბის არტერიების გრანსპლანტაცია, პულმონური ატრეზია, ფილტვის არტერიის სტენოზი), ქირურგიულ ხარვეამდე აუცილებელია ახალშობილის არტერიული ხაღის დაღ შენარჩუნება. ამ მიზნის განხორციელებაში PGE<sub>2</sub>-ს პრეპარატი ალპროსტადილი გვეხმარება. PGE<sub>2</sub>-ის მსგავსად, PGE<sub>1</sub> ხაც ვაზოდილატაციური და ანგიოტენზინული თვისებები ახასიათებს, გარდა ამისა იგი საშვილოსნოსა და ნაწლავის ვლუვი კუნთის შეკუმშვასაც განაპირობებს. მისი გვერდითი ეფექტებია ანოთიპროლია, მიპერტენსია და მიპერპირექსია. ფილტვისმიერი სწრაფი კლინიკის გამო, პრეპარატის ხანგრძლივი ინფუზია ინიშნება, საწყისი სინქარიტი 0.05-1 მიკროგრამი კგ წთ. რომელიც შემდგომ შესაძლოა გაზარდოს 0.4 მიკროგრამი კგ წთ -მდე. ხანგრძლივი მკურნალობა ზრდის არტერიული ხაღის დაღის დაღისა და რეპერტის რისკს.

არტერიული ხაღის დაღიანებული ოკლუზიის დროს, PGE<sub>2</sub>-ის სინთეზის დაღრუნებისა და ხაღის დაღრუნების ხელშეწყობის მიზნით, ხშირად COX-ის ინჰიბიტორები გამოიყენება. დღესათვის ახალშობილებში, ხაღის შესანარჩუნების გამო განვითარებული რესპირატორული დისტრეს სინდრომის სამკურნალოდ ინდომეტაციის გამოიყენება. მკურნალობის შედეგად ხშირად შესაძლებელი ხდება ხაღის დაღრუნების

მიზნით ქირურგიული ჩარევის თავიდან აცილება.

### სისხლი

როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, ეიკოზანოიდები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თრომბოზების განვითარებაში, რაც TXA<sub>2</sub>-ის აგრეგანტული და PGI<sub>2</sub> ანტიაგრეგანტული თვისებებით აისხნება. ასპირინის დაბალი დოზა სელექტიურად თრეგუნავს COX-1-ის აქტივობას. თრომბოციტების გააქტივებისთანავე ასპირინის 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 და განვითარების ალბათობას. თუმცა, იმპედროლად ორჯერ იმრდება საჭმლის მომწელებელი სისგემიდან ძლიერი სისხლდენის რისკი. ასპირინის მცირე დოზა ამცირებს მიოკარდიუმის ინფარქტის პირველად და განვითარების ალბათობასაც. ასპირინის დაღებითი ეფექტებისა და გასტროინტესტინური სისგემის მხრივ აღმოცენებული გართულებების შეფასება საკმაოდ რთულია. 34-ე თავში უფრო დეტალურადაა განხილული ასპირინის ზეგავლენა თრომბოციტების ფუნქციაზე.

### სასუნთქი სისგემა

ინჰალაციურ PGE<sub>2</sub>-ს ძლიერი ბრონქოდილატაციური თვისება ახასიათებს. თუმცა სამწუხაროდ იგი იწვევს ხველას. ჯერ-ჯერობით, არ არის შექმნილი მისი ისეთი ნაერთი, რომელსაც მხოლოდ ბრონქოდილატაციური ეფექტი ექნებოდა.

PGF<sub>2α</sub> და TXA<sub>2</sub> ძლიერი ბრონქოკონსტრიქტორები არიან. გარკვეული პერიოდის განმავლობაში არსებობდა აზრის, რომ ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ასთმის პათოფიზიოლოგიაში. ადამიანებში, ასთმასთან არის დაკავშირებული PGD<sub>2</sub> სინთაზისა და TP-ს გენების პოლიმორფიზმი. DP<sub>1</sub>-ის გენის ამომლა კი მკვეთრად ამცირებს ალერჯენ-განპირობებული ლიმფოციტური და ეოზინოფილური ინფილტრაციის ალბათობასა და ზოგადად ასთმის გემების ჰიპერმგრძობელობას. ფიქრობენ, რომ სასუნთქი გემების ასთმური ფეიკოლოგიის კონსტრიქციისას ღმინირებენ ცისგემური ლეიკოტრინები, - LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, და LTE<sub>4</sub>, როგორც აღწერილია 20-ე თავში, ლეიკოტრინული რეცეპტორების ინჰიბიტორები (მაგ., ზაფირლუკასტი, მონგელუკასტი) ასთმის სამკურნალო ეფექტური საშუალებებია. ასთმის სამკურნალო ხშირად გამოიყენება აგრეთვე ლიპოქსიგენაზის ვისი ინჰიბიტორი (ზილუეტონი), თუმცა იგი ვერ სარგებლობს ლეიკოტრინული რეცეპტორების ანტიაგრეგაციის მსგავსი პოპულარობით. მწვავე რესპირატორულ დისტრესის სინდრომში ლეიკოტრინების როლი ჯერ-ჯერობით უცნობია. კორტიკოსტეროიდები და კრომოლინი ასთმის სამკურნალო ეფექტურობით ხასიათდებიან. კორტიკოსტეროიდები თრგუნავენ ეიკოზანოიდების სინთეზს და შესაბამისად ამცირებენ განვითარების უფლებული ეიკოზანოიდების რაოდენობას. საიარაულოდ, კრომოლინი თრგუნავს პოხიური უჯრედებიდან ეიკოზანოიდებისა და სხვა ისეთი მედიატორების გამოთავისუფლებას, როგორცაა მისგამისი და თრომბოციტების გამაქტივებელი ფაქტორი.

### საჭმლის მომწელებელი სისგემა

გერმინის „ციკლოპროქსია“ პირველად შემოთავაზებული იქნა ცხოველებში პეპტიური წყლულის საწინააღმდეგო E პროსტაგლანდინის პროტექციული ეფექტის აღნიშვნის მიზნით, რადგან მისი ეს ეფექტი მარილმჟავას სეკრეციის დათრგუნვის გარეშე ელანდება (მცირე დოზის გამოყენებისას). მრავალმა ექსპერიმენტულმა თუ კლინიკურმა კვლევამ ცხადყო, რომ PGE

და მათი ანალოგები ხელს უშლიან NSAID-ებით ან კორტიკოსტეროიდებით განპირობებული პეპტიური წყლულის გაქნებას. მიზნობრივად PGE<sub>1</sub>-ის ორალურად აქტიური სინთეზური ანალოგია. FDA-ს მიერ იგი დამტკიცებულია როგორც NSAID-ებით განპირობებული პეპტიური წყლულის სამკურნალო საშუალება. მისი რეკომენდებული დოზაა 200 მკგ თიხჯერ დღეში. ეს და PGE-ების სხვა ანალოგები (მაგ. ენპროსტილი) დაბალი დოზებით გამოყენებისას ციკლოპროქსეტულ 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 ძელების გტვილისა და ჰიპეროსტომის დოზა-დამოკიდებული შექთხვევები ღვიძლის სხვადასხვა პათოლოგიებით დაავადებულ პაციენტებში.

კუჭის COX1-ის პროდუქტების PGE<sub>2</sub>-ისა და PGI<sub>2</sub> ის გამოყენების თავიდან აცილების მიზნით, შეიქმნილია COX-2-ის სელექციური ინჰიბიტორები (იხ. 36-ე თავი). აღსანიშნავია, რომ ამ მაღალი სელექციური საშუალებების კლინიკურ გამოყენებას შესაძლოა თან ახლდეს გულსისხლძარღვითა სისგემასთან დაკავშირებული გოქსიკური ეფექტები.

### იმუნური სისგემა

იმუნური სისგემის 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 მკაფის რესურს წარმოადგენენ. ვარდა ამისა, მტკიცებულებების მიხედვით, არსებობს თრომბოციტების, კრითროციტების, პოლიმორფონუკლეური და ენლოთელური უჯრედების ეიკოზანოიდ-დამოკიდებული უჯრეთმორის ურთიერთქმედება.

იმუნურ უჯრედულ პასუხზე დაკვირვებამ ცხადყო, რომ ეიკოზანოიდები იმუნური სისგემის მოდულატორები არიან. *In vitro*, PGE<sub>2</sub> და PGI<sub>2</sub> კორტიკოსტეროიდების მსგავსად თრგუნავენ T-უჯრედების პროლიფერაციას. T-უჯრედების კლონურ ექსპრესიას ასუსტებს აგრეთვე ინტერლეიკინ-1-ისა და II-ის ინჰიბიტორები და მაკროფაგების ან სხვა ანტიგენმარეზენტირებელი უჯრედებით კლასი II ანტიგენის ექსპრესია. ლეიკოტრინები, TXA<sub>2</sub> 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. ლეიკოტრინები ხელს უწყობენ ინტერფერონის γ-ს გამოსთავისუფლებას და ამ თვისების გამო შეუძლიათ ინტერფერონის γ-ს გამოსთავისუფლების სტიმულატორის, ინტერლეიკინ-2-ის ჩანაცვლება. ეიკოზანოიდების ეს *in vitro* ეფექტები თანმხვედრად მათი *in vivo* ეფექტების, რომლებსაც ისინი ცხოველებში გრანსპლანტაციის მოცილების მწვავე რეაქციის განვითარების დროსაც ავლენენ, როგორც ქვემოთ არის აღწერილი

### უჯრედ-დამოკიდებული ტრანსპლანტაციის მოცილება

გრანსპლანტაციური ორგანოს მწვავე მოცილება, უჯრედ-დამოკიდებული იმუნური პასუხის (იხ. 56-ე თავი). თირკმელების გაღანერგვის დროს PGI<sub>2</sub>-ის გამოყენება, ზოგიერთ შემთხვევაში მოცილების პროცესის უკუგანვითარებას განპირობებს როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro* ექსპერიმენტებში ცხადყო, PGE<sub>2</sub> და PGI<sub>2</sub> ასუსტებენ T-უჯრედულ პასუხს; ასეთი ეფექტის მიღწევა შესაძლებელია TXA<sub>2</sub>-ისა და ლეიკოტრინების სინთეზის დამთრგუნველი საშუალებებითაც. კორტიკოსტეროიდები, რომლებიც თავიანთი ლიმფოციტისკური 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 დამორგუნველი ანთების საწინააღმდეგო სხვა სამუალებები 36-ე თავშია განხილული. COX-2 უფრემენტის ის ფორმაა, რომელიც უფრო ხშირად ანთებით პროცესებში მონაწილე უჯრედებთან არის ასოცირებული. PGD<sub>2</sub>-ის გარდა, პროსტანოიდები არ არიან ქე-მოაგრაქტანტები: ლეიკოტრინები და ზოგადად HETE-ები (მაგ. 12-HETE) ძლიერი ქე-მოაგრაქტანტებია. PGE<sub>2</sub> თრეგნავს B ლიმფოციტების, როგორც ანტიგენ-განპირობებულ. ასევე მიტოგენ-განპირობებულ პროლიფერაციასა და პლაზმურ უჯრედებად დიფერენციაციას, რაც იწვევს IgM-ის სინთეზის ინჰიბირებას. PGE<sub>2</sub>-ის მიერ იმუნოლოგული რეაქციების ჯგუფის IGE-სკენ გადართვის უნარი აისხნება მძიმე გრავიტი და პოჯინის დაგეგმვის დროს შრატში IGE-ს, აგრეთვე მონოციტური PGE<sub>2</sub>-ის სინთეზის ერთდროული გაზრდა.

**რემეგროილული ართრიტი**

რემეგროილული 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 ლეიკოტრინებს წარმოქმნიან, რომლებიც აძლიერებენ T უჯრედების პროლიფერაციას და ქე-მოაგრაქტანტების სახით მოქმედებენ. ადამიანის მაკროფაგები ასინთეზირებენ COX-ის პროდუქტებს (კერძოდ, PGE<sub>2</sub>-სა და TXA<sub>2</sub>-ს) და ლეიკოტრინების დიდ რაოდენობას.

**ინფექცია**

ეიკოზანოიდების ადგილი ინფექციურ დაავადებებში ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი. დადგენილია კორელაციური კავშირი ანთების საწინააღმდეგო სტეროიდული სამუალებების გამოყენებასა და ინფექციის განვითარების რისკს შორის. საყარაულოდ, NSAID-ების გამოყენება არ ახდენს ზეგავლენას ინფექციური დაავადებების მიმართ პაციენტის საპასუხო რეაქციაზე.

**გლაუკომა**

PGF<sub>2</sub>-ის სტაბილური და ხანგრძლივი ანალოგი ლაგანოპროსტი, პროსტანოიდების შორის გლაუკომის სამკურნალო პირველი პრეპარატია. ლაგანოპროსტის წარმატებამ ბიძგი მისცა თვალის წნეხის დამაქვეითებელი უფექტის მქონე მსგავსი პროსტანოიდების. ბიმაგოპროსტის, გრავეპროსტის, და უნოპროსტონის შექმნას. ისინი FP რეცეპტორებზე მოქმედებენ და თვალის წნეხის სახით დღემდე ორჯერ ინიშნებიან. მათი გვერდითი უფექტებია: თვალის უფრადი გარსისა და წამწამების მექქევალი ეპისფერ პიგმენტაცია, თვალის სიმშრალე და კონიუნქტივიტი.

**არაქილონის მჟავას მებაოლიზმის კვებითი მანიპულაციები**

ორგანიზმში არაქილონის მჟავა საკვებითან ერთად მიღებული ესენციური ცხიმოვანი მჟავების – ლინოლისა და ალფა-ლინოლისის შემეყოებით ხვდება. ამიგომ უართოდ იქნა შესწავლილი კვებითი რეჟიმის ზეგავლენა არაქილონის მჟავას მეგაბოლიზმზე. ორი ძირითადი მდგომარეობა იქნა გამოყენებული: პირველის მხედვით კვებით რაციონში ემაგებოდა ლინოლის მჟავას (C18:2) შემეველი სიმინდის, საფლორისა და მშესუმშირის ზეთი მატვლობს. მეორეს მხედვით კი კვებით რაციონს ემაგებოდა ცივ წელუმში მობინარე თევზის ცხიმში შემავალი ე.წ. ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავები, ეიკოზაპენტაენის მჟავა (C20:5) და დოკოზაპენტაენის მჟავა (C22:6). კვების ორივე რეჟიმი ცელის უჯრედული მეგბრანების ლიპიდურ შემადგენლობას, კერძოდ ხდება არაქილონის მჟავას ჩანაცვლება კვებითი რაციონით მიღებული ცხიმოვანი მჟავით, საყარაულოდ, უნდა შემეირღე TXA<sub>2</sub>-ისა და PGI<sub>2</sub>-ის სინთეზის ინტენსივობა. რაც შეამცირებს თრომბოციტების აგრეგაციას, ეაზომოტორულ სპაზმს და ქოლესტეროლის მეგაბოლიზმს.

როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, სხვადასხვა პოლიენური მჟავების დაეანგვით მრავალი მეგაბოლიგი წარმოიქმნება. ხაზგასახებულია კვებითი თვისებურების ზეგავლენა მეგაბოლიტებზე. ამგვარად, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი საკვების მოხმარებისას იმაგებს თრომბოციტების აგრეგაციის ალბათობა, რაც სხვადასხვა საკვლევი ჯგუფების შედარებით იქნა დადგენილი. პოლიენური ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი საკვების მოხმარებულთან (მაგ. იტალიელები) შედარებით, ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი საკვების მოხმარებულში (მაგ. აშშ-ს მკედონი, ფინელები) უფრო მაღალია მიოკარდიუმის ინფარქტის გავრეელების სიხშირე.

სელემისანფლომი პრეპარატები	
ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები ჩამოთვლილია 36-ე თავში	კარბოპროსტი გრომეთამინი (კემაბაგი) ამაჟლის ერთი მლილიტრი შეიცავს 250 მკგ კარბოპროსტისა და 83 მკგ გრომეთამინს
ალპროსტადილი	დინოპროსტონი [პროსტაგლანდინი E <sub>2</sub> ] (პროსტინ E2, პრეპილი, ცერევილი)
პენისში ინექციისათვის (Caverject, Edex): 5, 10, 20, 40 მკგ სტერილური ფხვნილი რეკონსტიტუციისათვის	ეპინალიური: 20 მგ ხანოილი, 0.5 მგ გლი, 10 მგ კონტროლირებადი გამონთავისუფლების სისტემა
პენისში მოსათავსებელი გრანულა (Muse): 125, 250, 500, 1000 მკგ	ეპოპროსტენოლი [პროსტაგლანდინი] (ფლოლიანი)
პარენტერული ფორმა (Prostin VR Pediatric): 500 მკგ/მლ, ამჟულუმში	ინტრავენური: 0.5, 1.5 მგ ფხვნილი რეკონსტიტუციისათვის
ბიმაგოპროსტი (ლევიგანი)	ლაგანოპროსტი (ქსალაგანი)
ოფთალმოლოგიური: 0.03 %-იანი ხსნარი თვალის წვეთების სახით	ადგილობრივი : 0.005% ოფთალმოლოგიური ხსნარი თვალის წვეთების სახით



**ხელმისაწვდომი პრეპარატები (ვაკრძელება)**

მიზოპროსტოლი (გენერაციული სახელწოდება- საიტოტეკი  
 ორალური: 100 და 200 მკგ ტაბლეტები  
 მონტელუკასტი (სინგულარი  
 ორალური: 4, 5 მგ ხალეჭი ტაბლეტები, 10 მგ ტაბლეტი, 4 მგ  
 კრანულები  
 გრაეპროსტი (გრაეგანსი)  
 ოფთალმოლოგიური: 0.004% ხსნარი, თეალის წვეთების სახ-  
 ით  
 ტრეპროსტინილი (რემოდეუსინი)

პარენტერული: 1, 2.5, 5, 10 მგ/მლ, ხანგრძლივი კანქვეშა ინ-  
 ფუზიისათვის  
 უნოპროსტონი (რესკულა)  
 ადგილობრივად: 0.15% ოფთალმოლოგიური ხსნარი თეალის  
 წვეთების სახით  
 ზაფირლუკასტი (აკოლატი)  
 ორალური: 10, 20 მგ ტაბლეტები  
 ზილვეტონი (ზიფლო)  
 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]

აზობის ოქსიდი მეტბრანებში ადვილად დიფუნდირებადი აირთვანი სახიფათო მოლეკულაა; იგი არეგულირებს ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური პროცესების ფართო სპექტრს. მათ შორის კარდიოვასკულურ, ანთებით, იმუნურ და ნეირონულ ფუნქციებს. კარგად უნდა გაეარჩიოთ ერთმანეთისგან აზობის ოქსიდი და აზობის ქვეჟანგი (N<sub>2</sub>O): ეს უკანასკნელი ცნობილია, როგორც საანესთეზიო აირთვანი საშუალება.

### ენდოგენურად განერიჩებული აზობის ოქსიდის ალმოჩენის ისტორია

პირველად, ენდოგენურად გენერირებული აზობის ოქსიდის ბიოლოგიური როლის იდენტიფიცირება მღრნელების მკეროფაგებსა და ნეიტროფილებში მოხერხდა: ამ უჯრედებზე *in vitro* ენდოტოქსინებითა და ლიპოპოლისაქარაიდებით შემოქმედებამ მათ კულტურაში ნიტრიტებისა და ნიტრატების მნიშვნელოვანი რაოდენობით დაგროვება გამოიწვია. გარდა ამისა, ენდოტოქსინების სინქტიის შემდეგ მოგვიერთი ცხოველს შარდში საგრძნობლად გაიზარდა NO-ს დაკანსევის ორი პროდუქტის – ნიტრატებისა და ნიტრიტების დონე.

მეორე კვლევა 1980 წელს ჩატარდა, რომლის მიხედვითაც აღმოჩენილ იქნა, რომ აცეტილქოლინი ბოქვერის აორტის იმოღირებული ზოლების რელაქსაციას მხოლოდ ენდოთელის მთლიანობის პირობებში ასეხდა. ენდოთელის მოცილების შემთხვევაში, ვლუვი კუნთი ინარჩუნებდა ნიტროგლიცერინის მიმართ მგრძობილობას და აელენდა რელაქსაციურ პასუხს, ხოლო აცეტილქოლინისა და კარბაქლის მიმართ კი მგრძობილობა იკარგებოდა და რელაქსაციური პასუხი აღარ ელენდებოდა. აღმოჩნდა, რომ აცეტილქოლინის ან კარბაქლის შემდეგ ენდოთელის ათავისუფლებს ხანმოკლე მოქმედების მოლეკულას, რომელიც სრგვლო მდებარე ვლუვი კუნთის მოღუნებას იწვევს. ცილოქსიგენაზის ინჰიბიტორები ამ მოლეკულის სინთეზზე შეგუელენას არ ახლენდნენ, რის საფუძველზეც გამოირიცხა მისი კავშირი ენდოთელის შემოქმნილ პროსტაგლიცინთან. მკვლევარებმა ამ ენდოთელის ნაერთს ენდოთელისგან წარმოებული რელაქსაციური ფაქტორი უწოდეს (*Endothelium-derived relaxing factor (EDRF)*), ვინაიდან იგი ხელს უწყობდა პრეკონსტრიქციულ მღვობარეობაში მყოფი ვლუვი კუნთის რელაქსაციას.

1987 წელს, მოლეკულების ფარმაკოლოგიური და ბიოქიმიური თვისებების შემსწავლელი სამი დამოუკიდებელი კვლე-

ვის შედეგად დაღვენსლ იქნა, რომ EDRF და NO ერთილიაგივე მოლეკულაა. მოგვიანებით, გამოითქვა ვარაუდი, EDRF-ის შემადგენლობაში სხვა ენდოთელისგან მოლეკულების არსებობის შესაძლებლობის შესახებ. თუქნა ნათელია, რომ მისი აქტივობის დიდი ნაწილი NO-ზეა დამოკიდებული. მომდევნო კვლევების მიხედვით დაღვენსლ იქნა, რომ NO მრავალი სხვა უჯრედის მიერაც პროდუქირდება და ეკომონოციტების 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 გამომათავისუფლებელი ფარმაკოლოგიური საშუალებები (ნიტრატები, ნიტრიტები, ნიტროპრუსიდი; იხ. თავი 11 და 12) ძლიერ ენდოთელისგანერიჩებულს.

### აზობის ოქსიდის სინთეზი, სასინთეზო გეგანიზმები და მათი ინაქტივაცია

#### სინთეზი

ქიმიურ სტრუქტურაში ერთი არაწვეილი ელექტრონის არსებობის გამოხახავად აზობის ოქსიდი NO-ს სახით იწვერება. იგი მრავალ უჯრედში სინთეზირდება და ძალზედ რეაქტიულ სახიფათო მოლეკულად ითვლება; ძირითადად, მისი სინთეზი ნეიტრონებში, ჩონჩხის კუნთებში, ენდოთელურ და იმუნურ სისტემის მოგვიერთ უჯრედში მიმდინარეობს, NO სინთეზის სამი ერთმანეთის მსგავსი (*NOS, EC 1.14.13.49*) იმოფერმენტის მეშვეობით. რომელთაგანაც თითოეული ცალკეული გენის მიერ კოდირდება. ხოლო სახელები კი იმ ქსოვილების მიხედვით აქვთ მინიჭებული, რომელშიც პირველად იქნენ აღმოჩენილნი (იხ. ცხრილი 19-1). ეს ფერმენტებია – ნეიტრონული (*nNOS* ან *NOS-1*), მკეროფაგული ანუ ინდუცირებული (*iNOS* ან *NOS-2*) და ენდოთელური (*eNOS* ან *NOS3*) და მიუხედავად მათი სახელების სპეციფიკისა, მრავალ სხედასხვა უჯრედშია აღმოჩენილი: ერთილიაგივე უჯრედში რამოდენიმე სახის NOS არსებობაც არის შესაძლებელი. NO სინთეზის იმოფორმები მონაწილეობას იღებენ ამონომეკავა L-არგინინისგან NO-ს სინთეზში, რაც O<sub>2</sub>- და NADPH-დამოკიდებული რეაქციების მეშვეობით მიმდინარეობს (ლერაი 19-1). ამ ფერმენტულ რეაქციებში მონაწილეობას იღებენ აგრეთვე ფერმენტთან შეკავშირებული კოფაქტორები – მემი. გეტრაპიდრობიოფერინი და ფლავინ ადენინ დინუკლეოტიდი. *nNOS*-ისა და *eNOS*-ს შემთხვევაში, NO-ს სინთეზის მაპროვოცირებელ ფაქტორად გვევლინება ყველა ის პროცესი თუ ნივთიერება, რომელიც ცეტობოლური კალციუმის დონის გაზრდას განაპირობებს. კალციოლდინ-კალციუმის კომპლექსისა და *nNOS*-ის თუ *eNOS*-ს შეკავშირება ფერმენტის გააქტივებას იწვევს; მეორე მხრივ, *iNOS* იმოფერმენტის აქტივობა კალციუმზე არ არის დამოკიდებული, არამედ ინდუცირებულია. მაკროფაგებსა და მოგვიერთ სხვა ტიპის უჯრედებში ანთებით

\*აეტორი ხაზს უსეამს ამ თავის წინა აეტორების დამსახურებას, George Thomas, PhD, და Peter Ramwell, PhD.

სურათი 19-1. აზოტის ოქსიდის სინთაზის (NOS) სამი იზოფორმის თვისებები

	იზოფორმის სახელი		
მახასიათებლები	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, გლუმიკონიოციტები, უჯრედები	ენდოთელური უჯრედები
ექსპრესია	კონსტიტუციური	გრანსკრიფციული ინდუქცია	კონსტიტუციური
კალციუმ-დამოკიდებული რეგულაცია	დიახ	არა	დიახ
ქრომოსომა	12	17	7
დაახლოებითი მასა	150-160 kDa	125-135 kDa	133kDa

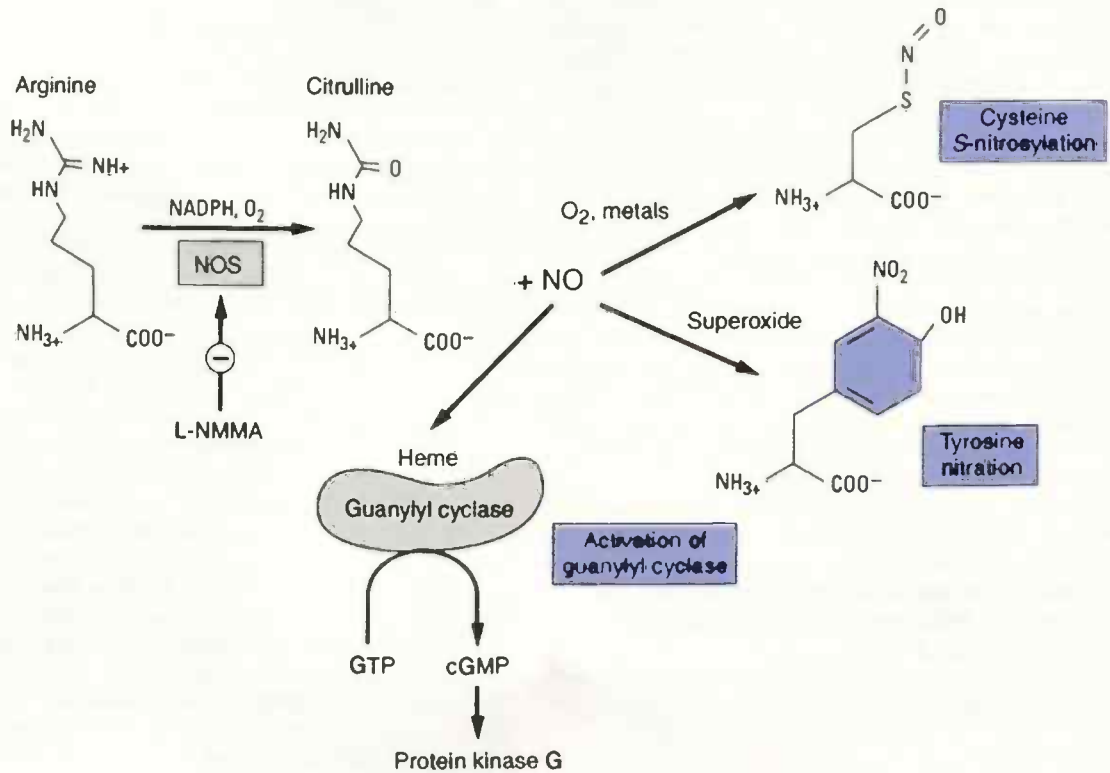
მედიკატორები იწვევენ iNOS-ს გენის გრანსკრიფციურ გააქტივებას, iNOS-ს დაგროვებას და NO-ს დიდი რაოდენობით წარმოქმნას.

**სასიგნალო მექანიზმები**

NO-ს ეფექტების განხორციელებას ცილების კოვალენტური მოდიფიკაცია ესაჭიროება. NO-ს სამიზნე სამი ძირითადი ეფექტორია (სურათი 19-1).

**მეტაბოროტიზმი**

NO ურთიერთქმედებს ლაიზინებთან, განსაკუთრებით ჰეიმის რკინასთან. ცუანოზინ გრიფოსუფატიდან (GTP) ციკლური GMP-ის წარმოქმნაში მონაწილე სხვადასხვა ცილებიდან ციკლაზა (sGC) შეიცავს ჰემს, რომელიც აღეიარა უკუმიმდებარე NO-ს, ეს კი sGC-ის გააქტივებასა და უჯრედშია cGMP-ის გაზრდას განაპირობებს. cGMP სპეციფიკური ცილების ფოსფორილაციაში მონაწილე პროტეინ კინაზა G-ს (PKG) ააქტივებს. NO-ს ვაზოდilatაციური ეფექტები (ახ. თავი 12) ახასიათებს, რომ-



სურათი 19-1

აზოტის ოქსიდის წარმოქმნა L-არგინინიდან და აზოტის ოქსიდის დონორები; cGMP-ის წარმოქმნა. L-NMMA იწვევს აზოტის ოქსიდის სინთაზის ინჰიბირებას ზოგიერთ დონორს (მაგ, ფუროქსანები, ორგანული ნიტრატები და ნიტრიტები) აზოტის ოქსიდის წარმოქმნისათვის თიოლური კოფაქტორების (მაგ, ცისტეინი და გლუტათიონი) არსებობა ესაჭიროება.

ცხრილი 19-2. აზობის ოქსიდები

სახელი	სიმბოლო	სეროილი ფუნქცია
აზობის ოქსიდი	NO*	ვაზოდოლატორი, თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორი, იმუნური რეგულატორი, ნეოორგანისსიტიკი
ნიტროქსიდის ანიონი	NO	გლუვი კუნთის რელაქსანტი
აზობის დიოქსიდი	NO <sub>2</sub> *	თავისუფალი რადიკალი, მანიტროზმული ნივთიერება, ფილტვის გამაღმზანებელი
აზობის ქვექსიტი	N <sub>2</sub> O	სახსნითი საშუალება
დინიტროგენ ტრიოქსიდი	N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	მანიტროზმული ნივთიერება
დინიტროგენ ტეტრაოქსიდი	N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	მანიტროზმული ნივთიერება
ნიტრიტი	NO <sub>2</sub>	შეაქვს pH -ის პირობებში, წარმოქმნის NO <sup>-</sup> -ს
ნიტრატი	NO <sub>3</sub>	NO <sup>-</sup> -ს დაჟანგვის სტაბილური პროდუქტი

ლებიც ძირითადად cGMP-სა და PKG-ს აქტივობის NO -დამოკიდებული გაძლიერებით არის განპირობებული. რამოლინიმ სხვა შეგალოპროტეინი NO-ს სამიზმეს წარმოადგენს. რკინა-ვოგირდოვანი კლასტრების შემცველ ფერმენტებზე (მაგ, კრების გრიკარბონულ ციკლში მონაწილე ერთი ფერმენტზე – აკონიგაზაზე) მინიპირებული ზეგავლენა რკინის მიმართ NO-ს აფინურებით არის განპირობებული. ციკლოქსიმ ოქსიდაზის ინჰიბიტორების გამო, NO მიტოქონდრული სუნთქვითი ჯაჭვის ფუნქციონირებასაც თრგუნავს. ღვიძლის ანთებით დაავადებების ძირითადი პათოგენური მექანიზმი NO-ს მიერ ჰემის შემცველი ციკლოქსიმ P450 ფერმენტების დათრგუნვაში მდგომარეობს.

**თიოლები**

NO-სა და თიოლების (SH ჯგუფების შემცველი ნაერთები) ურთიერთქმედებით ნიტროზოთიოლები წარმოიქმნებიან. ცილების შემადგენლობაში შემავალი ამინომჟავა ცისტეინი თიოლის რადიკალს შეიცავს. NO-სა და ზოგიერთი ცილის ურთიერთქმედება ნიტროზოთიოლების აკუმულირებას იწვევს, რაც ამ ცილების აქტივობის გაზრდას, ან დათრგუნვის განპირობებს. ეს პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია, ანუ S- ნიტროზილაცია, უკრულშია ადამგენების მიერ ქიმიურ რელექციას ექვემდებარება. ნიტროზოთიოლები NO-სა და თიოლების უშუალო ურთიერთქმედების შედეგად არ წარმოიქმნიებიან და ამ პროცესს, კატალიზატორის სახით, ლითონის ან ვანადის თანაარსებობა ესაჭიროება. მართლაც, NO ექვემდებარება როგორც ვანადიუმს, ასევე ალგენით რეაქციებს, რომელთა შედეგად აზოტის მრავალი სხვადასხვაგვარი ოქსიდი წარმოიქმნება, რომლებსაც აქვთ თიოლებისა და ნიტრაგ თიოზინების ნიტროზილების უნარი, ან რომლებიც დაჟანგულ სტაბილურ პროდუქტებს წარმოადგენენ (იხ. ცხრილი 19-2). უკრულების პროლიფერაციის მარეგულირებელი გენის (H-ras) გააქტივება S-ნიტროზილაციის რეაქციის შედეგია, მაშინ როცა მეტაბოლური ფერმენტი გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზა S-ნიტროზილაციის რეაქციის შედეგად თიოზინებს. სულფიდო-ლური ჯგუფების შემცველი ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი უკრული ნაერთი გლუტათიონი, NO-სთან ურთიერთქმედების შედეგად S-ნიტროზოგლუტათიონის წარმოქმნის, რომელიც NO-ს უფრო სტაბილურ ფორმას წარმოადგენს. ნიტროზოგლუტათიონი ენდოგენური NO-ს ხანგრძლივ ნაერთს, ან მაგარებელს წარმოადგენს. დაბეჭისა და ათეროსკლეროზის დროს მკვეთრად მცირდება ვასკულური გლუტათიონის შემ-

ცველობა, რაც შესაძლებელია ამ დაავადებების კარდოვასკულური გართულებების მაღალი სისხნის ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზად გვევლინებოდეს.

**თიოზინის ნიტრირება**

NO ინტენსიურად ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდიან პეროქსინიტრატის (ONOO<sup>-</sup>) წარმოქმნით. პეროქსინიტრატი ძლიერი დამენგავია და იწვევს DNA-ს დაზიანებას, თიოზინის შეუქცევად ნიტრირებას და ცისტეინის დაჟანგვას დისულფიდებად ან სხვადასხვა ოქსიდებად (SO<sub>2</sub>). რივი დაავადებების დროს, იშემიის ან უკრულის აპოპოზის შედეგად ისიცირებული უკრული დეგრადაცია სუპეროქსიდის ჭარბწარმოებას იწვევს, რაც თავის მხრივ პეროქსინიტრატის ღონის შატებას განპირობებს. ნიტროთიოზინების შემცველი მრავალი ცილაა აღმოჩენილი, რაც რივ 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 სტრუქტურის დადგენის მიზნით ცილის თიოზინის ნიტრირება შეიძლება გამოიყენებულ იქნას მარკერად. პეროქსინიტრატის განპირობებული ცილის მოდიფიკაციის რეგულირება გლუტათიონის უკრულშია კონცენტრაციაზე დამოკიდებული: გლუტათიონი, როგორც პეროქსინიტრატის სკავინჯერი, შესაბამისად, უკრულის დაზიანებისგან დაცვას უზრუნველყოფს. გლუტათიონის ბიოსინთეზისა და დეგრადაციის მარეგულირებელი ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ NO-ს გოქსიკურობის თვალსაზრისით.

**ინაქტივაცია**

NO-ს ლაბილურობა განპირობებულია ლითონთან ან ვანადის 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 ჰქონდეს ადგილი, რის შედეგად NO სისხლძარღვოვან სისგემაში გრანსპორტირდება. სუპეროქსიდის გემოქმედებით NC ინაქტივაციას განიცდის; თუმცა სუპეროქსიდული ანიონის სკავინჯერი – სუპეროქსიდ დისმუგაზა, იცავს NO-ს, რითაც ხელს უწყობს მისი მოქმედების გაძლიერებას და ვასინგრძლივებას.

## ■ აზოტის მონოქსილთან დაკავშირებული ფარმაკოლოგიური მანუქულაციები

### აზოტის ოქსიდის სინთეზის ინჰიბიტორები

უკრელებში NO-ის სინთეზის დაორგუნივის ძირითადი სტრატეგია NOS-ების ინჰიბირებაა. ინჰიბიტორების ძირითადი წარმომადგენლები არგინინის ანალოგებია, რომლებიც NOS-ს უკავშირდებიან არგინინული ბმის უბანზე. ითიოიული NOS-ის იზოლორმას მსგავსი ამინომჟავური თანმიმდევრობა ახასიათებს, ამიტომ ინჰიბიტორები იზოლორმების სელექციურ დაორგუნვას ვერ განაპირობებენ. ანიობისა და სეფისის დროს (იხ. ქვემოთ) ეფექტური იქნებოდა iNOS იზოლორმის დაორგუნვა. ხოლო ნეიროლეგენერაციული დაავადებების შემთხვევაში კი nNOS სპეციფიკური ინჰიბიტორის გამოყენება. არასელექციური NOS ინჰიბიტორების გამოყენებისას ალგული აქქს-ების კონკურენტულ ინჰიბიტორს. რაც ხელს უშლის ჰომოციტური ხასიათის სიგნალურ გადაცემას და გარდა ამისა ვაზოკონსტრიქციასაც განაპირობებს. რის შედეგადაც შესაძლებელია ორგანოთა იშემიური დაზიანება. გემოთი აღნიშნულის ვაივალისწინებით, შეიქმნა NOS-ის იზოლორმების ახალი სელექციური ინჰიბიტორები, რომლებიც ერთმანეთისგან სუბსტრატის შემაკავშირებელი უბნების მიხედვით განსხვავდებიან. NOS-ის ახალი სელექციური ინჰიბიტორები ხელს უშლიან NOS-ის დიმერობას – კონფორმაციას, რომელიც აუცილებელია ფერმენტული აქტივობისათვის. NOS-ის 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 მიზნით გამოიყენებიან. NO-ს დონორების სხვადასხვა ჯგუფს განსხვავებული ბიოლოგიური თვისებები ახასიათებს, რაც NO-ს გამოანთავსულების შექანსმებთან და NO-ს სახეობასთან არის დაკავშირებული.

#### ორგანული ნიტრატები

კორონარული არტერიებისა და ვენების დილატატორის, ნიტროგლიცერინის მეტაბოლიზმი მიტოქონდრიული ალდეჰიდ რედუქტაზას მეშვეობით მიმდინარეობს, რის შედეგადაც NO წარმოიქმნება; მიტოქონდრიული ალდეჰიდ რედუქტაზა უხვადაა წარმოდგენილი ვენების გლუვი კუნთში, რაც ნიტროგლიცერინის ძლიერ ვენურ ვაზოდilatატორ ეფექტს განაპირობებს. სხვა ორგანული ნიტრატები, მაგ. იზოსორბიდ დინიტრატი, NO-ს გამოანთავსულებელ ნაერთებადღე, ჯერჯერობით უცნობი ფერმენტების მეშვეობით მეტაბოლიზდება. მეტაბოლური სწრაფი აქტივაციისათვის აუცილებელი ფერმენტული გზების არქონის გამო, ორგანული ნიტრატები ნაკლებად მოქმედებენ თრომბოციტების აგრეგაციაზე. ხანგრძლივი გამოყენებისას თერაპიული ეფექტის დაკარგვა ორგანული ნიტრატების კლინიკური გამოყენების შემზღულადღე ფაქტორია. ნიტრატების მიმართ გოლერანტობის განვითარების მიზეზად შესაძლოა მიტოქონდრიული ალდეჰიდ რედუქტაზას NO-ით განაპირობებული ინჰიბირება გვეყვლინება.

#### ორგანული ნიტრიტები

ორგანული ნიტრიტები, მაგ., აქროლადი თხევადი ნივთიერება იზოანისტინიტი, ანგინგინალური სამუქლებია. ვაზორე-

ლაქსაციური ეფექტისათვის იგი მეტაბოლურ გააქტივებას საჭიროებს; ამ პროცესში მონაწილე ფერმენტები ჯერ-ჯერობით დადგული არ არის. ნიტრიტები არტერიულ სისხლძარღვებს აფართოვებენ და მათი ნიტრატების მსგავსი გოლერანტობის არ ახასიათებთ.

#### ნაერთების ნიტროპრუსიდი

ნაერთების ნიტროპრუსიდი, სინათლის ხაზასუხოდ, ან უკრედულ მეტბრანებში ქიმიური თუ ფერმენტული მექანიზმების მეშვეობით, იწვევს NO-ს წარმოქმნას. იგი არტერიული წნევის სწრაფი დაქვეითების მიზნით გამოიყენება. ლეგალური ინფორმაციისათვის იხ. მე-11 თავი.

#### NO-ს პიბრიდული დონორები

ახალი სტრატეგია გულისხმობს კარდიოვასკულური დაავადებების ცნობილ სამკურნალო სამუქლებში NO-ს დონორი რადიკალების ინკორპორირებას. ამ ახალი მიდგომის გამოცდა თავდაპირველად ახპირისა და ანგიოტენზინის მაკონკერტარტული ფერმენტის ინჰიბიტორზე, კაპტოპრილზე განხორციელდა. ამჟამად, ეფექტურობის შესწავლის ფაზაშია SNO-Cap, რომელიც კაპტოპრილზე ნიტროზოთიოთლური ჯგუფის ინკორპორირებას უწევს ხელს.

#### საინჰალაციო აირი NO

NO შესაძლებელია გამოიყენებულ იქნას თერაპიული მიზნებისათვის. ინჰალაციური NO აქტივობებს ფილტვისმიერ არტერიულ წნევის და აუქობებს ფილტვების ენგილატორი უბნების პერფუზიას. ინჰალაციური NO ფილტვის ფუნქციის ხანმოკლე გაუმჯობესებას განაპირობებს, ამიტომ გადაუღებელი მღვინარტობების – რესპირატორული დისტრესის ხინდრომის, ჰიპოქემიისა და კარდიო-პულმონური რეანთაციული მკურნალობის მიზნით გამოიყენება.

#### ალტერნატიული სტრატეგია

სასიგნალო გადაცემის NO-დამოკიდებული გზის გაძლიერება NO-ს აქტივობის გაზრდის კიდევ ერთი მექანიზმი. ტიპი-5 ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორი, სილენაფილი, იწვევს NO-დამოკიდებული cGMP-ის კონცენტრაციის გაზრდის გაანგრძლივებას სხვადასხვა ქსოვილში (იხ. მე-12 თავი).

## ■ აზოტის ოქსიდის როლი დაავადებათა პათოგენეზში

### სისხლძარღვოვანი ეფექტები

NO-ს მნიშვნელოვანი მეტაბოლური გაანთავსულებისათვის გლუვი კუნთის გონუსისა და არტერიულ წნევაზე ენლოთე ლიუმ-დამოკიდებული მრავალი ვაზოდilatატორი, მაგ. ანგიოტენზინი, ბრადიკინინი, შრდინი უკრედული კალციუმის დონეს, რაც NO-ს სინთეზს განაპირობებს. eNOS გუნის მეტაბოლიზმის მქონე „ნოკუტირებულ“ თავებებს აღნიშნებათ სისხლძარღვების გონუსის გაზრდა და სამუქლო არტერიული წნევის მომატება, რაც მიუთითებს eNOS-ს ფუნდამენტურ როლზე არტერიული წნევის რეგულირებაში. NOS-ის ინჰიბირება მკვეთრად შრდის ვაზოდilatატორული სამუქლების ეფექტებს.

გარდა ამისა, რომ ვაზოდilatატორია, NO-ს თრომბოზისა და ათეროსკლეროზისგან დამცავი რამოლენი მექანიზმი ახასიათებს, რომლითა შორის ძირითადია სისხლძარღვის გლუვი კუნთის პროლიფერაციისა და მიგრაციის ინჰიბირება. ეს

ოველებში, ანგიოპლასტიკის შემდგომი მთონების პროლოფერაციის დაორგულება შესაძლებელია NO-ს დონორების ან NO-ს ინჰიბიტორების გამოყენებით, აგრეთვე NOS-ს გენის გრანსფერით.

NO-ს ასეატირომბოზული 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 არასორმალური ფუნქციონირება გამოიწვიოს. სისხლძარღვის ვლუვი კუთხის მსგავსად, თრომბოციტებშიც NO-ს ეფექტის მედიატორი cGMP-ია. პლაზმინოგენზე ზემოქმედების გზით NO ასტიმულირებს ფიბრინოლიზურ პროცესებს, რის გამოც კოაგულაციის დაბრუნებას შეუწყობს, იწვევს სისხლს შედელების დაორგულებას.

ლეიკოციტებისა და მონოციტების ენდოთელური ადჰეზია ათეროგენული ფოლაქის ნაადრევი განვითარების რისკს წარმოადგენს. NO ინჰიბირებს ადჰეზიური მოლეკულების ენდოთელუმიის ზედაპირზე ექსპრესიას, რის გამოც ხელს უშლის ათერომატული ფოლაქის წარმოქმნას. გარდა ამისა, მას ანტიოქსიდატური თვისებაც ახასიათებს, რადგან აბლოკირებს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაჟინგვას, რითაც ამცირებს სისხლძარღვის კედელში „ქაფიანი“ უჯრედების წარმოქმნას. ფოლაქის წარმოქმნას ხელს უშლის აგრეთვე ლიპოპროტეინების მიმართ ენდოთელური უჯრედების გასეკლადობის NO-ით განპირობებული შემცირებაც. კარდიოგენული დაავადებების განვითარებაში eNOS-ების როლი განსაკუთრებით კარგად ვლინდება იმ ცხოველებში, რომლებსაც ფარმაკოლოგიური საშუალებებით დაორგულებული აქვთ eNOS-ების სორმალური ფუნქციონირება. ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორები – თამბაქოს მოხმარება, ჰიპერლიპიდემია, დიაბეტი და ჰიპერტენზია, ასოცირებულნი არიან ენდოთელური NO-ს სინთეზის შემცირებასთან, რაც ხელს უწყობს ათეროგენეზს.

**სეპტიური შოკი**

როგორც ზემოთ არის აღნიშნული, შარდთან ერთად NO-ს ოქსიდატიური პროდუქტის, ნიტრატის ჰარბი ექსკრეცია, გრამ უარყოფითი ბაქტერიებით ინფიცირებაზე მოუთხოვს. ბაქტერიის გარისი კედელში შემავალი ლიპოპოლისაქარული კომპონენტი ხელს უწყობს iNOS-ის სინთეზს, რაც იწვევს მნიშვნელოვან ჰიპოტენზიას, შოკს და რაც შემთხვევებში სიკვდილს. ამ შიპოტენზიური ეფექტის თავედან აცილება შესაძლებელია NOS ინჰიბიტორის, L-NMMA მკვლეობით, როგორც აღმნიშნულმა, ასევე ექსპერიმენტულ ცხოველურ მოდელებში (თხ. ცხრილი 19-3). მსგავსი ეფექტის მიღწევა შესაძლებელია NO-ს მოქმედების ინჰიბიტორებითა (მაგ., მეთილენის ლურჯი) და NO-ს „სეკინ-

ჯერებით“ ( მაგ., ჰემოგლობინი). გარდა ამისა, „სეკინირებული“ თავივები, რომლებსაც iNOS გენის ფუნქციური დეფიციტი აღნიშნებათ, რემისკენკულნი არიან ენდოთელის მიმართ, თუმცა, ჯერ-ჯერობით არ არის ნაპოენი კონელაციური კავშირი გრამ-სეგატური ბაქტერიებით განპირობებული სეფსისის სამკურნალოდ არასელექციური NOS ინჰიბიტორების გამოყენებასა (ჰემოდინამიკური ეფექტების) და გადარჩენის სისხლის შორის, ის, რომ მკურნალობის ხასერეელი შედეგის მიღწევა გამწვებელია, შესაძლოა მიუთითებდეს იმაზე, რომ NOS არასელექციური ინჰიბიტორები ვერ ახლენენ NOS ომოლორმების დეფერენცირებას, გარდა ამისა შესაძლოა ისინი iNOS ხასიგნალო ხსიგენის ხასარგებლო ასექტებზე აინჰიბირებენ.

**ანთება**

ინფექციასა და დამინებაზე ორგანიზმის ნაპასეხო რეაქცია ლეიკოციტების მობილიზაციასა და ანთებითი მედიატორების გამოთავისუფლებაში მდგომარეობს. NO ერთ-ერთი ასეთი ანთებითი მედიატორია. მრავალი სხვადასხვა ციგოქსინისა (მაგ., სიმიცის მანკროზირებული ფაქტორი, ინტერლეიკინი-1) და ბაქტერიული მედიატორების მეგაელების შედეგად ლეიკოციტებში, ფიბრობლასტებში და სხვა გიპის უჯრედებში iNOS-ს გრანსკრეციის აქეს ადვლი, რაც NO-ს დონის გაზრდას განაპირობებს. NO ძლიერი მიკრობიციული ნაერთია და შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლს ასრულებდეს ანთებითი პროცესის მიმართ ქსოვილების აღაგეციაში. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ NO-ს ჰარბად წარმოქმნა იწვევს ქსოვილების უფრო მეგად დამინებას, როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ანთებადი მდგომარეობების დროს. ანთების დროს წარმოქმნილი NO მინაწილუობს მწვავე ანთებასთან დაკავშირებულ ვაზოდილატაციას. იგი ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდთან, პეროქსინიტრატის წარმოქმნით, რის შედეგადაც იწვევს ცილების, ლიპიდების და ნუკლეოტიდების მოდფიცირებას. მწვავე ანთების ექსპერიმენტულ მოდელებში iNOS ინჰიბიტორები ავლენენ ღობადამოკიდებულ პროგნოკულ ეფექტს, რაც ადაგურებს იმ ფაქტს, რომ ანთების დროს სისხლძარღვივანი განელადობის გაზრდა და შემუქება NO-ით არის განპირობებული. ქრონიკული ართრიგის ექსპერიმენტულ მოდელებში NO ზიანის მომგან ეფექტს ავლენს; საკვებ პროდუქტთან ერთად მიღებული L-არგინისი აუარესებს ართრიგის მიმდინარეობას, iNOS ინჰიბიტორები კი პროგნოკულ ეფექტს ავლენენ. აღმნიშნულში, NO-სა და iNOS-ის სიჭარბეს აქეს ადვილი ფსორიაზის (ფსორიაზული კანის დეფექტი), ათმისა (ხასუნოქი გზების ეპითელიუმი) და სიწლავის ანთებითი დაავადებების დროს (საწლავის ეპითელიუმი). ართრიგის შემთხვევაში სისოვალური სითხე მალალი კონცენტრაციით შეიცავს NO-ს კანკვიით პროდუქტებს, კერძოდ კი პეროქსინიტრატს. უკანასკნელი კვლევების მიხედვით დადგინდა

ცხრილი 19-3. ამოგის ოქსიდის სინთეზისა და მოქმედების ზოგიერთი ინჰიბიტორი

ინჰიბიტორი	მიმართობა	კომენტარი
N <sup>G</sup> -მონომიტილ-L-არგინისი (L-NMMA)	NOS ინჰიბიტორი	რაც ქსოვილებში იგი შესაძლოა იყოს სუბსტრატია
N <sup>G</sup> -ნიტრო-L-არგინინ-მეთილის ეთერი (L-NAME)	NOS ინჰიბიტორი	NOS საკლებად ხელექციური ინჰიბიტორია
7-ნიტროინდოლი	NOS ინჰიბიტორი	NOS-1-ის ხელექციური ინჰიბიტორი <i>in vivo</i>
S-მეთილითიოცერგლინი	NOS ინჰიბიტორი	NOS-1-ის ნაწილობრივ ხელექციური ინჰიბიტორია
პეპსი	ამოგის ოქსიდის „სეკინჯერი“	

\*NOS- ამოგის ოქსიდის ხასიაზა



იქნა, რომ NO იწვევს ციკლოოქსიგენაზას იზოენზიმ- 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 დათრუნვა.

საიარაულოდ, 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 მოლეკულორის როლს, ან ორივეს ერთად. NMDA ქვეტიპის გლუტამატური რეცეპტორების აგზნების შედეგად იზრდება კალციუმის ინფლუქსი (უჯრედში შემოსვლა) და iNOS-ის აქტივობა, რაც ნეირონების პოსტსინაფსურ უბანში NO-ს სინთეზს განაპირობებს. პოსტსინაფსურად სინთეზირებული NO შესაძლებელია რეგროგრადული მესენჯერის როლს ასრულებდეს – უკან, პრესინაფსურ გერმინალში დიფუნდირდეს და გაზარდოს ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლება, რაც თავის მხრივ cGMP-ზე და N-ნიტრომილირების მექანიზმზე არის დამოკიდებული. საიარაულოდ, NO-ს ძირითადი ფუნქციაა სინაფსური ვადატემის უწყველობის შენარჩუნება, რაც სწავლისა და ქცევის პროცესების ძირითადი მოლეკულური საფუძველია.

### პერიფერიული ნერვული სისტემა

პერიფერიულ ქსოვილებში, განსაკუთრებით კი კუჭ-ნაწლავისა და რეპროდუქციულ სისტემებში ფართოდაა წარმოდგენილი არა-ადრენერგული და არა-ქოლინერგული ნეირონები (NANC) ( იხ. მე- 6 თავი). მტკიცებულებების მნიშვნელოვანი ნაწილის მიხედვით, NANC ზოგიერთი მოქმედებას NO უწყობს ხელს. ზოგიერთი ნეირონი კი NO-ს ანთავისუფლებს. საიარაულოდ, მამაკაცის სასქესო ასოს ერექცია NANC ნეირონებიდან NO-ს გამონთავისუფლების შედეგია; დადგენილია, რომ NO იწვევს მღვიმეოვანი სხეულის გლუვი კუნთის მოლუნებას, რაც ერექციის საწყისი საფეხურია. ყირთავებში, NOS-ს ინჰიბიტორები ხელს უშლიან მენჯის ნერვის სტიმულაციით განპირობებულ ერექციას. ამრიგად, NO-ს ღონიერების ერთ-ერთი გამოყენების ჩვენება იმპოტენციაა. ამ მიმართულებით ჩაგარებული კვლევები ნიტროგლიცერინის მალამოსა და სალბუნის გამოყენებით, რის შედეგადაც დადაგენილ იქნა, იმპოტენციის დროს, ერექციული ფუნქციის გასაუმჯობესებლად, სასურველია cGMP-ის დაშლის თავიდან აცილება. აქედან გამომდინარე, უპრიანია მღვიმეოვანი სხეულის გლუვი კუნთის ფოსფოდიესტერაზას (PDE 5 იზოფორმა) დათრუნვა. სილდენაფილსა და სხვა მის მსგავს პრეპარატებს (იხ. მე-12 თავი) მოქმედების სწორედ ეს მექანიზმი ახასიათებთ.

### სასუნთქო გზების დაავადებები

NO აუმჯობესებს გულსა და ფილტვების ფუნქციას ზრდასრული ასაკის პაციენტებში ფილტვის არტერიის ჰიპერტენზიის დროს, რის გამოც ამ გამოყენების ჩვენებით ინჰალაცი-

ური გზით ინიშნება (იხ. პრეპარატების ნუსხა). იგი ახალშობილი ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიისა და რესპირატორული დისტრესის სინდრომის დროსაც გამოიყენება. ამჟამად, ახალშობილებში აიროენი 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 რემისტანტობის გაზრდის შემთხვევაში, ვაზოდილატაციური ეფექტის მისაღებად, შესაძლებელია NO-ს, როგორც ინჰალაციური აირის გამოყენება. NO-თი ინჰალაციური მკურნალობა სახარგებლო ეფექტის მაგარებელია მოზრდილი ასაკის რესპირატორული დისტრესის სინდრომის შემთხვევაშიც. შესაძლოა, NO-ს დამატებითი როლი ჰქონდეს სასუნთქო გზების გლუვი კუნთის კუნთის მოლუნების თვალსაზრისით, რის შედეგადაც ბრონქოდილატატორის ფუნქციასაც ასრულებდეს. ამ მიზეზების გამო, NO-თი ინჰალაციური თერაპიის ეფექტურობა ფართოდ იქნა შესწავლილი როგორც ახალშობილი, ასევე მოზრდილი ასაკის რესპირატორული დისტრესის სინდრომის მკურნალობაში. NO-ს კლინიკური გამოყენების თანმხლები არასასურველი ეფექტები შეუფასებელი არ არის.

<b>ხელმისაწვდომი პრეპარატები</b>
აზოგის 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 ასთმის ახასიათებს შეტევიით ხასიათის ხე-  
ლა, ქოშინი, გულმკერზე მოჭერის შეგრძნება და მსგეისადი ხს-  
ინი; ფიზიოლოგიურად – უმრავლესი ბრონქული გზის შექცევა-  
დი შევიწროება და მათი მგრძობილობის მომაგება ინჰალაცი-  
ური გამაღიანებლების მიმართ; პათოლოგიური თვალსაზრისით  
კი – ბრონქული ლორწოვანი გარსის ლიმფოციტური და ეოზი-  
ნოფილური ანთეზა. პათოლოგიურად აღხანიშნაია 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.

ასთმის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს სიმპტომები ძაღზე  
იმუიათად ელინდება და დაკავშირებულია რაიმე სახის ალერ-  
გენებისა და რიგი სახის პოლუტანტების ჩასუნთქვასთან, ფიზ-  
იკურ დატვირთვასთან ან ზედა სასუნთქი გზების ვირუსული  
ინფექციასთან. ასთმის უფრო მძიმე ფორმები კი მსგეისადი ქოშინ-  
ის ეპიზოდებით მიმდინარეობს, რომლებიც უფრო ხშირად და-  
მის საათებში ვითარდება და შესაძლოა ასოციირებული იყოს  
სასუნთქი გზების ქრონიკულ შევიწროვებასთან. რაც თავის მხრივ  
იწვევს სუნთქვის ქრონიკულ დარღვევას. მწვავე ბრონქოკონ-  
სტრიქციის მომხსნელი („სიმპტომების მოკლე ვადით შემამსუ-  
ბებელი“) და სიმპტომების სისძირის გამაიმუიათებელი,  
პროფილაქტიკისათვის ყველაზე მრავალი საშუალების („სიმ-  
პტომების ხანგრძლივი კონტროლისათვის“) ხელმისაწვდომო-  
ბის გამო აქამადა, ასთმით განპირობებული გართულებები უმ-  
რავლეს შემთხვევაში პრევენციას ექვემდებარება.

ასთმის მწვავე შეტევის დროს სასუნთქი გზების შევიწროვე-  
ბის მიზეზებია: სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის შეკუმშვა, სანა-  
თურის სქელ, ბლანტი ლორწოვანი ხეცრეგითი დაიოზა, შემუბუ-  
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; შემუბუბისა და  
ინფილტრაციის საწინააღმდეგოდ კი აუცილებელია ანთეზის  
საწინააღმდეგო საშუალებებით ხანგრძლივი მკურნალობა.

ხანმოკლე თერაპიული ეფექტისათვის უმჯობესია გლუვი კუნ-  
თის მომადუნებელი საშუალებების გამოყენება, რომელთა შორის  
ყველაზე ეფექტური და ფართოდ გამოიყენებული ბეგა- ადრენო-  
რეცეპტორების აგონისტებია (თხ. თაფი 9). ბრონქოკონსტრიქცი-  
ის საწინააღმდეგოდ გამოიყენება აგრეთვე მეთილქსანტინი თეო-  
ფილინი და ანტიმუსკარინული საშუალებები (თხ. თაფი 8).

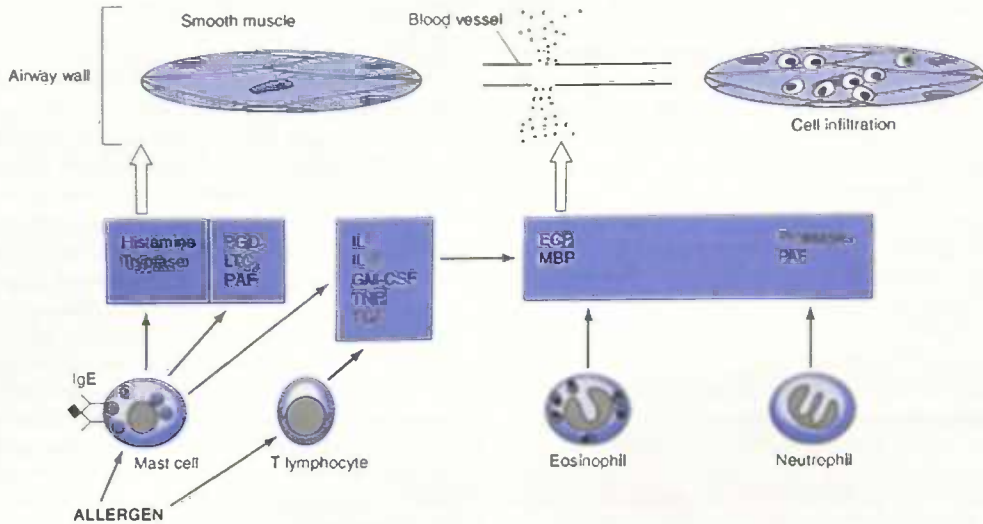
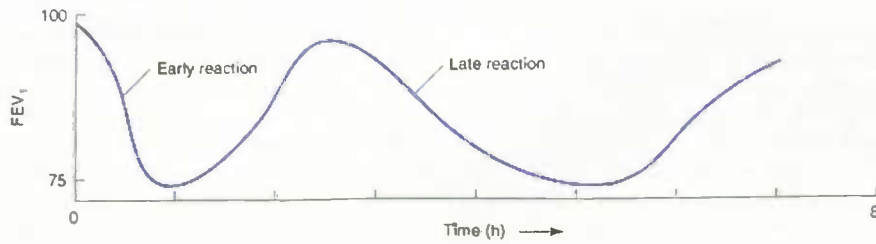
დაბედალების ხანგრძლივი კონტროლისათვის ყველაზე ეფექ-  
ტურია ანთეზის საწინააღმდეგო ისეთი ინჰალაციური საშუალე-  
ბები, როგორცაა კორტიკოსტეროიდები. უფრო ნაკლებ ეფექ-  
ტურნი არიან ლეიკოტრინების ანტიგონისტები და პოხიური  
უჯრედების ლეკრანულაციის ინჰიბიტორები – კრომოლინი ან  
ნელოკრომილი. და ბოლოს, კლინიკური კვლევების შედეგად დაღ-  
ვენლი იქნა, რომ ასთმის დროს ეფექტურია აღამიანის მონოკ-  
ლონური ანტიბიოტიკის, ომალიბუმიბის გამოყენება, რომელიც მი-  
ზანდახასულადაა შექმნილი ალერგიული ჰიპერმგრძობილო-  
ბის განვითარებაზე პასუხისმგებელი IgE-ის საწინააღმდეგოდ.

„სიმპტომების მოკლე ვადით შემამსუბუქებლებსა“ და „სიმ-  
პტომების ხანგრძლივი კონტროლირებელ“ საშუალებების  
შორის განსხვავება არც თუ ისე დიდია. ბრონქოდილატორი  
თეოფილინი აინჰიბირებს ლიმფოციტების ზოგიერთ ფუნქციასა  
და ამცირებს სასუნთქი გზების ლორწოვანი გარსის ანთეზას. „ხან-  
გრძლივი კონტროლირებელ“ საშუალებებზე წოდებული ინ-  
ჰალაციური კორტიკოსტეროიდები და უკონტროლირებელი უმნიშ-  
ვნელოდ გამოხატულ ბრონქოდილატაციას. ბეგა ადრენორეცე-  
პტორების შედარებით ახალი აგონისტები – ხალმეტროლი და  
ფორმოტეროლი, აუმჯობესებენ ასთმის მიმდინარეობას, გან-  
საკუთრებით კორტიკოსტეროიდებთან ერთად გამოიყენებისას.

ამ თაფი განხილულია მეთილქსანტინების, კრომოლინის,  
ლეიკოტრინების ანტიგონისტებისა და IgE-ის საწინააღმდეგო  
მონოკლონური ანტიბიოტიკების ძირითადი ფარმაკოლოგიური  
ასექტები. ეს ფარმაკოლოგიური ჯგუფები კლინიკურად მს-  
ოლოდ უილტეისმეერი პათოლოგიების დროს გამოიყენებიან.  
ზემოთ აღნიშნული სხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფები მხოლოდ  
ასთმის მკურნალობასთან მიმართებაში იქნება განხილული.

## ასთმის კათოგენეზი

კლასიკური იმუნური მოდელის მიხედვით ასთმა არის დაა-  
ვადება, რომლის მედიატორადაც რეაგინული იმუნოგლობული-  
ნი (IgE) გვევლინება. IgE-ის წარმოქმნის მარბოციტირებელ უცხო  
ნაწილაკებს „ალერგენები“ ეწოდებათ. ყველაზე გავრცელებულ  
ალერგენებს ეკუთვნის ცვლები, რომლებიც შედის სახლისა და  
ყვავილის მტკერში, ობის სოკოში, გარაკნებისა და კატის ქერ-  
ცლში. IgE-ს გიპის ანტიბიოტიკების წარმოქმნის მიმართ მი-  
დრეკილება გენეტიკურადაა განპირობებული; ასთმა და სხვა  
ალერგიული ეტიოლოგიის დაავადებები, როგორც წესი, ოჯახ-  
ურ ხასიათს ატარებს. IgE წარმოქმნისთანავე სასუნთქი გზების  
ლუარწოვანის პოხიურ უჯრედებს უკავშირდება (თხ. სურათი 20-  
1). სპეციფიკურ ალერგენთან განმეორებითი კონტაქტის შემთხ-  
ვევაში, ანტიგენ-ანტიბიოტიკის კომპლექსი წარმოიქმნება, რომელ-  
თა ურთიერთქმედებაც პოხიურ უჯრედებში დეპონირებული  
მედიატორების გამონთავისუფლებას, ხოლო ახალი მედიატორ-  
ების კი როგორც სინთეზის, ასევე გამონთავისუფლებას განა-  
პირობებს. გამონთავისუფლებული ჰისტამინი, გრფგაზა, ლეიკოტ-  
რინები C<sub>4</sub> და D<sub>4</sub>, პროსტაგლანდინი D<sub>2</sub> სასუნთქი გზების ლორ-  
წოვანში დიფუნდირებენ და ხელს უწყობენ გლუვი კუნთის შე-  
კუმშვასა და ადგილობრივი სისხლძარღვების ვიწვადობის მო-  
მაგებას, რაც „ასთმური ადრეული რეაქციისათვის“ დამახას-  
იათებელ ბრონქოკონსტრიქციას განაპირობებს. ამ საპასუხო  
რეაქციის შემდეგ, 4-6 საათში, ვითარდება ბრონქოკონსტრიქცი-  
ის შედარებით ხანგრძლივი, მკორე ფაზა – „დაყოვნებული ასთ-  
მური რეაქცია“, რომელიც ასოციირებულია ბრონქების ლორ-  
წოვანში ანთეზითი უჯრედების შეღწევისთან და ბრონქების  
მგრძობილობის მომაგებასთან, რაც შესაძლოა ალერგენის  
პირველი შესუნთქვადან რამბოლენამდე კვირა გავრცელდეს. სა-  
ვარაუდოდ, ამ დაყოვნებული ასთმური რეაქციის ჩამოყალიბება-  
ში მონაწილე მედიატორები



**სურათი 21-1**

ასთმის იმუნოპათოგენების კონცეფტუალური მოდელი. ალერგენტან ექსპოზიცია IgE-ს გამოთავისუფლებას იწვევს. რომელიც სასუნთქი სისტემის პოხიერ უჯრედებს უკავშირდება. პოხიერი უჯრედების ზედაპირზე ანტიგენ-ანტიგენული კომპლექსის რეცეპტორებით ანაფილაქსიური მედიატორების – ჰისტამინის, ტრიფტაზის, პროსტაგლანდინი D<sub>2</sub>-ის (PDG<sub>2</sub>), ლეიკოტრინ C<sub>4</sub>-სა და თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორის (PAF) გამოთავისუფლებას განაპირობებს. ეს ნივთიერებები სასუნთქი სისტემის გლუვი კუნთის შეკუმშვას იწვევს, რაც შესუნთქვის მოცულობის (FEV<sub>1</sub>) მისიერ შემცირებას იწვევს. ალერგენტან რეცეპტორებით პოხიერი უჯრედებიდან და T ლიმფოციტებიდან სხვადასხვაგვარი ციტოკინების სინთეზა და გამოთავისუფლებას განაპირობებს. ესენია: ინტერლეიკინი 4 და 5, გრანულოციტ-მაკროფაგული კოლონიის მასტიმულატორი ფაქტორი (GM-CSF), სიმსივნის მანიეროგენული ფაქტორი (TNF) და ქსოვილოვანი ზრდის ფაქტორი (TGF). თავის მხრივ, ზემოთ ჩამოთვლილი ციტოკინები იზიდავენ და ააქტივებენ ეოზინოფილებსა და ნეიტროფილებს. რომელთა პროლუქციასაც ეკუთვნის ეოზინოფილური კაითონური ცილა (ECP), ძირითადი გუტე ცილა (MBP), პროტეაზები და თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი. ეს მედიატორები იწვევენ შეშუპებას, ლორწოს ჰიპერსეკრეციას, გლუვი კუნთის შეკუმშვას და ზრდიან ბრონქების რეაქტიულობას, რაც მოვლენებით ასთმურ რეაქციასთან არის ასოცირებული, რომლის ინდიკატორიცაა 2-8 საათის შემდეგ FEV<sub>1</sub> შემცირება.

არაინ 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 ეპითელის მიერ ლორწოს პროლუქციას. ჯერ-ჯერობით არ არის ბოლომდე შესწავლილი, თუ რომელი უჯრედები, ლიმფოციტები თუ სასუნთქი გზების პოხიერი უჯრედები გვევლინებიან მოვლენებითი ანთებითი რეაქციის ძირითად წყაროდ, თუმცა კორტიკოსტეროიდების ეფექტურობის მიზეზად სასუნთქი გზებში ციტოკინების წარმოქმნის დათრგუნვა არის მისწვლილი.

ასთმის ყველა გამოვლინება არ აისხნება ალერგენული მოდელით. უფრო მეტიც, ასთმის უმრავლესი შეგვევა ალერგენის ინჰალაციასთან არ არის დაკავშირებული. მოვივიროთ ასობით დაავადებული მოზრდილს არ აღენიშნება ალერგენის მიმართ ალერგიული განწყობა, ხოლო ალერგიული განწყობის

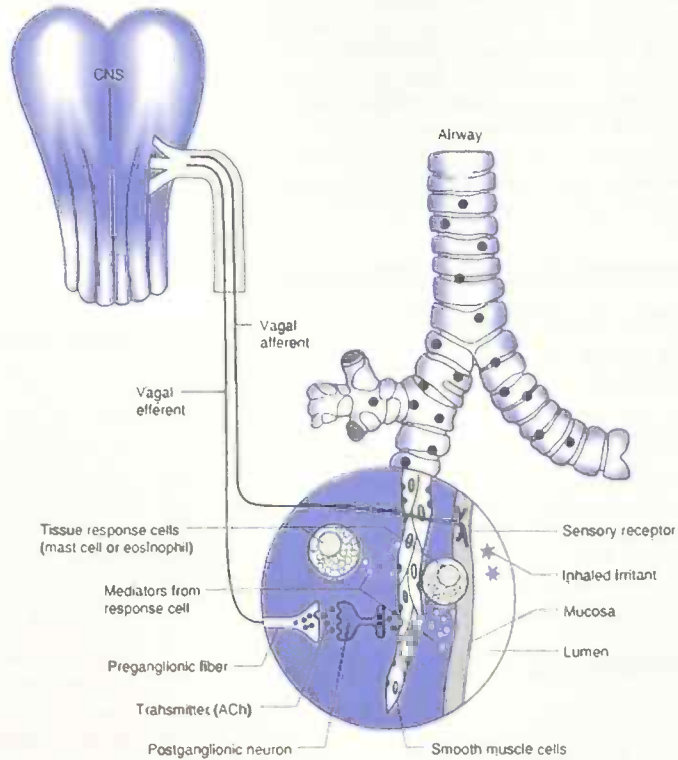
მქონე პაციენტებში არ აღინიშნება სიმპტომების სიმძიმესა და ატმოსფეროში ალერგენის კონცენტრაციას შორის კორელაციური კავშირი.

ბრონქოსპაზმის პროოციტირება არაალერგიულ სტიმულსაც შეუძლია, მაგ, გამოსილი წყალს, ვარჯიშს, ცივ ჰაერს. გოჯირდის დიოქსიდსა და სწრაფ რეპირატორულ მანიერებს.

ასთმისთვის დამახასიათებელი ნიშანია ისეთი ალერგენის მიერ ბრონქოსპაზმის განვითარება, რომელიც ჯანსაღ ადამიანში არანაირ რეაქციას არ იწვევს. მოვჯერ ამ რეაქციას, სპეციფიკური ანტიგენის მიმართ ბრონქული პასუხის განსხვავების მიზნით, „არასპეციფიკური ხასიათის ბრონქულ ჰიპერმგრძობელობას“ უწოდებენ. ბრონქული რეაქტიულობის შეფასება მეთაქოლინის მზარდი კონცენტრაციების სერული ჩასუნთქვის შემდეგ 1 წამში გამოდენილი ჰაერის ფორსირებული ამოსუნთქვითი მოცულობის (FEV<sub>1</sub>) ვირდის მიხედვით ხორციელდება. სასუნთქი გზების მომაკვებელი რეაქტიულობა ასთმის პათო

სურათი 20-2

ნასუნთქვითი გამომიზინებლების მიმართ აღმოცენებული საპასუხო რეაქციის მექანიზმი. სასუნთქო გზები მიკროსკოპულად არის წარმოდგენილი კედლის განივი ჭრილის სახით, სანათურის მახლობლად განლაგებული ცლომილი ნერვის სენსორულ ტოტებთან ერთად. ვაგუსის აფერენტული გზა შეემატება ცენტრალურ ნერვულ სისტემას; ცენტრალური ნერვული სისტემიდან მომავალი ეფერენტული გზა კი შეემატება ეფერენტულ განვლით. პოსტგანგლიური ნეირონები აცეტილქოლისინს გამოყოფენ (ACh), რომელიც უკავშირდება სასუნთქო გზების ვლუე კუნთზე ლოკალიზებულ მუსკარინულ რეცეპტორებს. სასუნთქულმა ნივთიერებებმა ბრონქოკონსტრიქცია შესაძლოა რამოდენიმე მექანიზმით გამოიწვიონ. პირველი, შესაძლოა მათ პოხიური უჯრედებიდან ქიმიური მედიატორების გამონთავისუფლება გამოიწვიონ. მეორე, შესაძლოა მათ გამოიწვიონ აფერენტული რეცეპტორების აგზნება და რეფლექსური ბრონქოკონსტრიქცია, ან ვლუე კუნთზე პირდაპირი გზით მოქმედი ტაქიკინინების (მაგ, სუბსტანცია P) გამონთავისუფლებას შეეწვიონ ხელი.



გენების 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 ჰიპერმგრძობილობის მექანიზმი რამდენიმე დაკავშირებულია სასუნთქო გზების ლორწოვანი გარსის ანთებით პროცესთან. ბრონქული რეაქტიულობის გაზრდას იწყებს ოზონი, ალერგენის სასუნთქვა. ასევე ანიუბის გამომწვევი რესპირატორული ვირუსები. ალერგენის სასუნთქვით განპირობებული ბრონქული რეაქტიულობის გაზრდას შემთხვევაში ადგილი აქვს ეოზინოფილიებისა და პოლიმორფონუკლუარი ლეიკოციტების მოზაგებას ბრონქულ სისხეში. ალერგენის სასუნთქვით განპირობებული მოგვიანებით ასთმურ პასუხთან ასოცირებული ბრონქული რეაქტიულობა (ახ. სურათი 20-2) მდგრადია და ხაიარაულოდ ასოცირებულია პროცესით არის განპირობებული, რადგან კორტიკოსტეროიდის სინპალაციით შესაძლებელია მისი პრევენცია.

ბრონქულ ჰიპერმგრძობილობაზე პასუხისმგებელი მექანიზმებიდან გამომდინარე, საყარაულოდ, ბრონქოკონსტრიქცია მარტეად, მხოლოდ გამონთავისუფლებული მედიატორების უშუალო მეტოქმელებით არ არის განპირობებული. მისი კიდევ ერთი ხელშემწყობი ფაქტორი მედიატორების მიერ ნერვული და პუმორული გზების გააქტივებაა. ნეირონული გზის მნიშვნელობის დამადასტურებელი მტკიცებულება ძირითადად, ლაბორატორულ ცხოველებზე კვლევის მიხედვით არის დადგენილი. მაღლებში, პისტამინის სინპალაციით განპირობებული ბრონქოკონსტრიქციის ინტენსიუობის დაქვეითება შესაძლებელია ალგოლობრევი საანესთეზიუმ საშუალებით ან აგროპისით პრე-

მდიკაციის, აგრეთვე ცლომილი ნერვის გაღატრის გზით. ასთმით დაავადებული ადამიანების კვლევის შედეგად დადგენილი იქნა, რომ ანტიგენური და არაანტიგენური გამომიზინებლით განპირობებულ ბრონქოსპასტურ საპასუხო რეაქციას აგროპისნი მხოლოდ ამცირებს, თუმცა სრულად ვერ აქრობს. შესაძლოა, რომ სხვა, მაგ., არაადრენერული და არაქოლინერული ნეირონული გზების აქტივობა ბრონქოკონსტრიქციის საპასუხო რეაქციის სტიმულს წარმოადგენდეს.

ამ კვლევების შედეგად შემოთავაზებულია ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც ასთმური ბრონქოსპაზმი განპირობებულია როგორც გამონთავისუფლებული მედიატორებით. ასევე მათ მიმართ მგრძობილობის მოზაგებით. რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ასთმის ეფექტური მკურნალობისათვის შესაძლებელია მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმის მიქონე პრეპარატების გამოყენება. ასთმური ბრონქოსპაზმის პრევენცია, ან მოხსნა, შესაძლებელია ისეთი პრეპარატებით, რომლებიც ამცირებენ პოხიური უჯრედთან მორეაგირე ეფ-ის კონცენტრაციას (ეფ საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკები). ხელს უშლიან პოხიური უჯრედების ლეგრანულიციას (კროთოლინი ან ნელოკროთოლინი, სიმპათომიმეტიკური საშუალებები, კალციუმის არხების ბლოკატორები), აინჰიბირებენ გამონთავისუფლებული მედიატორების მოქმედებას (ანტიჰისტამინური საშუალებები და ლეიკოტრიინული რეცეპტორების ბლოკატორები). თრგუნავენ ვაგუსის მთგორული ნეირონებიდან გამონთავისუფლებული აცეტილქოლისინის მოქმედებას (მუსკარინული ანტიგონისტები) ან პირდაპირ იწყევენ ვლუე კუნთის მიღუნებას (სიმპათომიმეტიკური საშუალებები, თეოფილასინი).

ასთმის მკურნალობისაღმი მეორე მთგომა მხოლოდ მწვაე ბრონქოსპაზმის პრევენციას, ან მოხსნას არ ითვალ-



ისწინებს. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება აგრეთვე ბრონქული საპასუხო რეაქციის უნარის დაქვეითებას. ბრონქების მგრძობილობის მომატება სასუნთქი გზების ანთებით პროცესთან არის დაკავშირებული, ანთებითი პროცესი კი მოვლენებითი ასთმური რეაქციის მახასიათებელია. ამიტომ მკურნალობის ეს სტრატეგია ითვალისწინებს, როგორც ანთების მაპროფიციერებელ 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,“ ანუ 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 რამოლენიქე ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებთ, რასაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ასთმის მკურნალობისთვის. ისინი აღწევენ გლუვი კუნთებსა და თრგუნავენ პოხიერი უჯრედებიდან ბრონქოკონსტრიქტორების გამონთავისუფლებას. ისინი ამცირებენ აგრეთვე მიკროცირკულაციაში მონაწილე სისხლძარღვთა განვლადობას და, წამწამოიანი ეპითელის აქტიუობის გაზრდის ხარჯზე, აუმჯობესებენ შუკოცილიურ გრანსპორტს. ისევე როგორც სხვა ქსოვილებში, ბეგა აგონისტები ასტმულირებენ აღენილილ

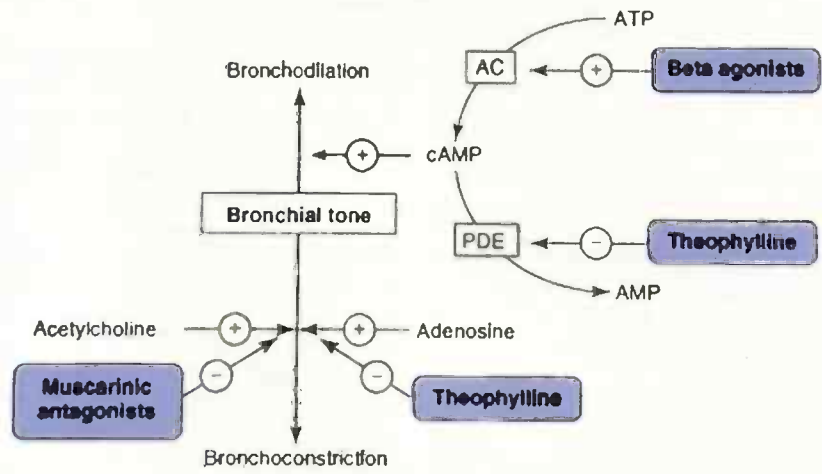
ციკლაზას, რითაც ხელს უწყობენ უჯრედშიდა cAMP-ის წარმოქმნას (იხ. სურათი 20-3).

სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის მოღუნება ბეგა აღრენორეცეპტორების ყველაზე დამახასიათებელი თვისებაა. აღამიანის სასუნთქი გზების მნიშვნელოვანი სიმპათიკური ისერეციის შესახებ მტკიცებულება არ მოგვეპოვება. თუმცა არსებობს მტკიცებულებათა მთელი რიგი, რომელთა მიხედვით სასუნთქი გზებში აღრენორეცეპტორების სიუხვეს აქვს ადვილი. ზოგადად, ბეგა აღრენორეცეპტორების აგონისტების შედეგად სასუნთქი გზების გლუვი კუნთი ღუნდება და ფერხდება მეღიაგორების გამონთავისუფლება. სოლო გვერდითი ეფექტების სახით კი ჩონჩხის კუნთების გრემორი და გაქიკარდია ელინდება.

ასთმის სამკურნალოდ ფართოდ გამოიყენება სიმპათომიმეტიკური საშუალებები – ეპინეფრინი, ეფედრინი, იზოპროტერენოლი და ალბუტეროლი. აგრეთვე სხვა ბეგა სელექციური პრეპარატები (იხ. სურათი 20-4). ეპინეფრინი და იზოპროტერენოლი იწვევენ გულის კუნთის შეკუმშვის ძალისა და გულისცემის სისხირის გაზრდას (ძირითადად ბეგა რეცეპტორებით განპირობებული), ამიტომ მათი გამოყენება მხოლოდ განსაკუთრებულ შემთხვევებშია რეკომენდებული (იხ. ქვემოთ).

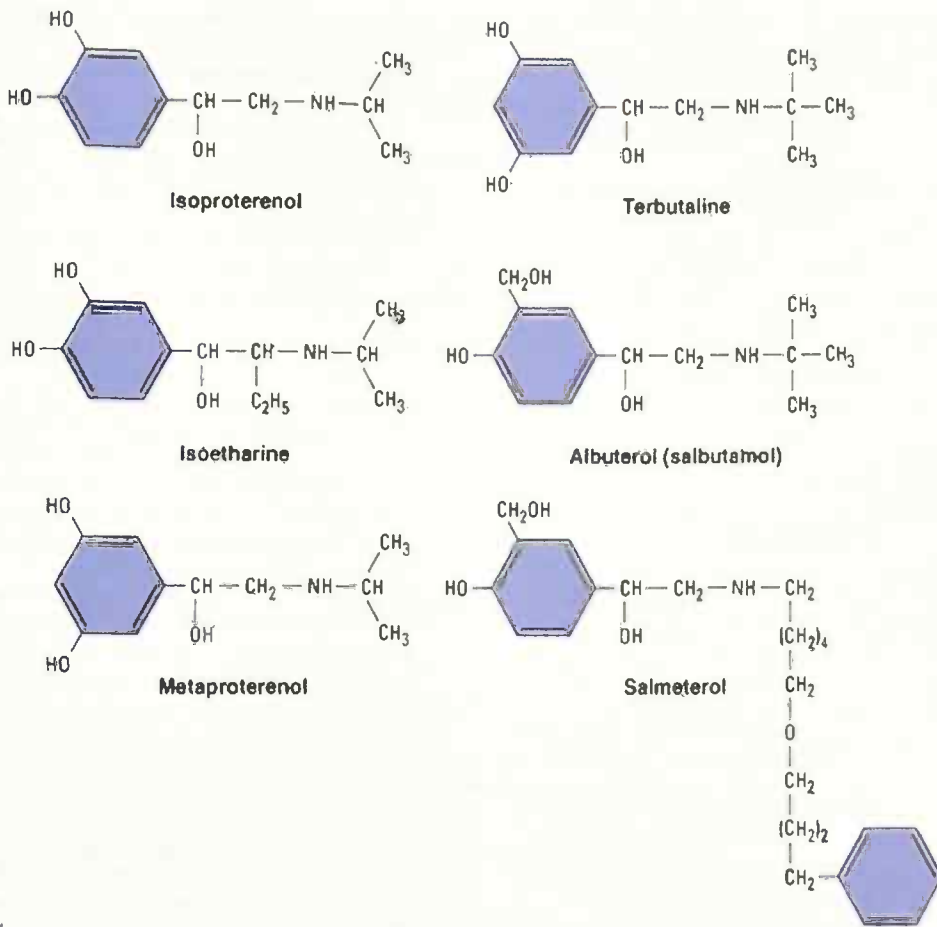
ზოგადად, ორგანიზმში აღრენორეცეპტორების აგონისტების შეყენის საუკეთესო გზა ინჰალაციურია. რადგან იგი მაქსიმალური ლოკალური ეფექტის და მინიმალური სისტემური ტოქსიკური ეფექტების განვითარების საშუალებას იძლევა. აეროზოლის შეყენებით შესუნთქული წამლის განაწილება დამოკიდებულია ნაწილაკების ზომაზე, სუნთქვაზე (მოცულობა და სისხირე) და სასუნთქი გზების გეომეტრიულ მახასიათებლებზე. ნაწილაკების ოპტიმალური ზომის (2–5 მკმ) პირობებშიც კი, შესუნთქული ღობის 80-90% ზირის ღრუში ან ხახაში დეპონირდება. 1-2 მკმ-ზე ნაკლები ზომის ნაწილაკები შესაძლოა ჩამოეკიდოს და ამოსუნთქვის დროს ამონასუნთქ აირთან ერთად გამოიღვენოს. დეპოზიციის გაზრდა შესაძლებელია ჩასუნთქვის შეკაების გზით.

ეპინეფრინი, ეფექტური და სწრაფად მოქმედი ბრონქოდილატორია, მისი მიღება შესაძლოა როგორც კანქექემ (1:1000 სისარის 0.4 მლ), ასევე ინჰალაციურად (320 მკგ ერთ შესუნთქვაზე). მაქსიმალური ბრონქოდილატაცია ინჰალაციიდან



სურათი 20-3

cAMP-ით განპირობებული ბრონქოდილატაცია. უჯრედშიდა cAMP-ის კონცენტრაციის გაზრდა შესაძლებელია აღენილილ ციკლაზას სინთეზის დაჩქარებით, რასაც ბეგა-აღრენორეცეპტორების აგონისტები განაპირობებენ; ან ფოსფოდიესთერაზას (PDE) ინჰიბიტორებით, როგორცაა თეოფილინი, რომელიც იწვევს cAMP-ის დეგრადაციის სინქარის შეზღუდვას. ბრონქოკონსტრიქციის დათრგუნვა შესაძლებელია მუსკარინული და სეარაულად, აღენომისის ანტაგონისტებითაც.



**სურათი 20-4**

იმოპროტერენოლისა და ზოგიერთი ბეტა<sub>2</sub> სელექციური ანალოგების სტრუქტურები.

15 წუთში ელინდება და 60-90 წთ გრძელდება. ეპინეფრინის ასტიმულირებს როგორც α, ასევე ბეტა<sub>2</sub> რეცეპტორებს, ამიტომ მისი სერიოზული გვერდითი ეფექტებია ტაქსიარდია, არითმია და სტენოკარდიის მიმდინარეობის გაუარესება. კარდიოვასკულური ეფექტების გამო, ეპინეფრინი მწვავე ვაზოდილატაციისა და მოკის, აგრეთვე ანაფილაქსიური ბრონქოსპაზმის სამკურნალო მნიშვნელოვანი პრეპარატია. თუმცა, ამჟამად ასთმის სამკურნალოდ უპირატესობა სელექციურ- ბეტა<sub>2</sub> აგონისტებს ენიჭებათ.

ეფედრინი დახვეწილ სამყაროში 1924 წელს გამოიხსნა, ხინურ მელიცინაში კი იგი 2000 წლით ადრე გამოიყენებოდა. ეპინეფრინთან შედარებით მას უფრო ხანგრძლივი მოქმედება, ორალური აქტიუობა, უფრო მკვეთრად გამოხატული ცენტრალური ეფექტები და მოქმედების მნიშვნელოვნად მცირე ძალა ახასიათებს. უფრო მეტად ეფექტური ბეტა<sub>2</sub> სელექციური საშუალებების ფარმაცევტულ ბაზარზე გამოჩენის გამო, მნიშვნელოვნად შემცირდა ეფედრინის როლი ასთმის მკურნალობაში.

იმოპროტერენოლი ძლიერი ბრონქოდილატატორია; მაღალი წნეების კანისტრიდან მიკროაეროზოლის სახით შესუნთქვის დროს მისი 80-120 მკგ მაქსიმალურ ბრონქოდილატაციას 5 წუთში იძლევა. იმოპროტერენოლის ეფექტი 60-დან 90-წთ-მდე გრძელდება. დიდ ბრიტანეთში, 1960-იანი წლების შუა პერიოდში ასთმით სიკვდილიანობის სახშირის ზრდა საინჰალაციო იმოპროტერენოლით განპარობებული არითმიების

შედეგი აღმოჩნდა. ამჟამად იგი ერთეულ შემთხვევაში გამოიყენება.

**ბეტა<sub>2</sub> სელექციური საშუალებები**

ამჟამად, ასთმის სამკურნალოდ, სიმპათომიმეტიკურ საშუალებებს შორის, ყველაზე ფართოდ ბეტა<sub>2</sub> სელექციური აგონისტები გამოიყენება (იხ. სურათი 20-4). ისინი ეპინეფრინისგან სტრუქტურულად განსხვავდებიან, კერძოდ არომბგულ რგოლში ჰიდროქსილის განლაგებისა და ამინოჯგუფში უფრო დიდი ზომის ჩამნაცვლებელი ჯგუფების არსებობის მიხედვით. ისინი ეფექტური არიან როგორც ორალური, ასევე სინჰალაციური გზით მიღებისას; გარდა ამისა, მათი ხანგრძლივი მოქმედება ახასიათებთ.

ალბუტეროლი, გერბუგალინი, მეტაპროტერენოლი და პირბუტეროლი ხელმისაწვდომია ღებირებული ინჰალატორების სახით. სინჰალაციურად გამოიყენებისას ისინი იმოპროტერენოლის მსგავს ბრონქოდილატაციას იწვევენ. ბრონქოდილატაციის ხარისხი მის მაქსიმუმს 15-30 წუთის შემდეგ აღწევს და 3-4 საათი გრძელდება. ყველა მათგანი შესაძლოა განზავებულ იქნას ფიზიოლოგიურ ხსნარში, რაც მათი ნებულაიზერის შემუშავებით გამოიყენების 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 ინჰალაციით მიღებული დოზა 100–400 მკგ-ის ტოლია). თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ ნებულაბიზის გამოყენებისას ეფექტის გაზრდას არ აქვს ადგილი. პრეპარატები ნებულაბიზით ძირითადად იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც უჭირთ ლობირებული საინჰალაციო საშუალებების გამოყენება.

ალბუგეროლი და გერბუგალინი გაბლუგების სახითაც არის ხელმისაწვდომი. ამ პრეპარატებით მკურნალობის წვეული რეჟიმი ერთი გაბლუგა 2, ან 3-ჯერ დღეში; მათი ძირითადი გვერდითი ეფექტებია წონხის კუნთების ტრემორი, აგზნებადობა და პერიოდული სისუსტე, რომელიც გამოვლენის ინტენსივობა შეზღუდვების შექმნისას იქნება მკურნალობის დასაწყისში, პირველი 2 კვირის განმავლობაში ნახევარი გაბლუგის დღეში 2, ან 3-ჯერ მდებარეობს. აღსანიშნავია, რომ თრალერის ვაა, ინჰალაციურ ვაა-სთან შედარებით, არაერთი უპირატესობით არ ხასიათდება.

ბეგა, აგონისტებიდან მხოლოდ გერბუგალინის კანქვეშა საინექციო ფორმა (0.25 მგ) ხელმისაწვდომი. პრეპარატის ეს ფორმა იგივე დანიშნულებისაა, რაც ეპინეფრინის კანქვეშა ინექცია. კრიძოლ, ასომის მწვავე შეგვეა, როდესაც საინჰალაციო ფორმები უეფექტოა ან ხელმისაწვდომი არ არის; გასათვალისწინებელია, რომ გერბუგალინი ხანგრძლივი მოქმედებისაა, ამიტომ განმეორებითი ინექციები კომპლაციურ ეფექტს იწვევენ.

ახალი თაობის ხანგრძლივი მოქმედების ბეგა, ხელექციური პრეპარატებია საღმებეროლი და ფორმოგეროლი. ორივე მათგანი ძლიერი ბეგა, ხელექციური აგონისტია, რომლებსაც ცხიმში მაღალი ხსნადობის გამო, მოქმედების ხანგრძლივი პერიოდი (12 საათი და მეტი) ახასიათებთ. ცხიმში ხსნადობა მათ გლუვი კუნთის უჯრედულ მემბრანაში მაღალი კონცენტრაციით განვითარებაში ეხმარება; ან, შესაძლოა ისინი ადრენორეცეპტორების მახლობლად „ლუმბინერ“ მოლეკულებს ებმოდნენ, სადასრუტ პერიოდულად თავისუფლებიან და ბეგა, რეცეპტორთან მიიგანებიან, ამიტომ ხანგრძლივად მოქმედებენ. ეს პრეპარატები ურთიერთქმედებენ საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდებთან და აუქჯობსებენ ასომის კონტროლის შესაძლებლობას. ამიტომ ამ პრეპარატებით მონო თერაპია რეკომენდირებული არ არის და ისინი მხოლოდ ინჰალაციურ კორტიკოსტეროიდებთან ერთად ინიშნება.

**ტოქსიკურობა**

თავდაპირველად, შემოთხოვბას იწვევდა ასომის სამკურნალოდ სამპათომიმეტური საშუალებების ინჰალაციური გამოყენება. ართომისა და მწვავე პიპოქსემიის განვითარების, აგრეთვე განმეორებითი გამოყენებისას გაქიფილაქსიისა და გოლერანგობის მაღალი ალბათობის გამო. საინჰალაციურ შეუხაბამება ის უაქციც, რომ ბეგა, აგონისტის ვამოდილაგაციური ეფექტი იწვევს ფილტვის ცუდად ვენტილირებადი უბნების პერფუზიის გაზრდას და არტერიულ სისხლში ეანგზადის პარციალური წნევის (PaO<sub>2</sub>) ვარდამაგვალ დაქვეითებას. წვეულებრივ, ეს ეფექტი უმნიშვნელია და იგი ნებისმიერი ბრონქოდილაგატორის გამოყენებისას ელანდება; მისი ინტენსივობა პაციენტის PaO<sub>2</sub>-ზე დამოკიდებულია. ასომის მწვავე, მძიმე შეგვეის რუგინული მკურნალობა ეანგზადის მწოდებასაც ითვალისწინებს. რაც ანიეგრალებს ამ ეფექტის რაიმე დამაბიანებელ მეგაელენას. ბეგა- აგონისტებით განპირობებული ლეგალური ართომის განვითარების ვარაუდი ჯერ-ჯერობით არ არის დადასტურებული. ბრონქოდილაგატორების მეგაელენით ართო- ცულის მოწესრიგებასთან ერთად უქჯობსდება გულის არარეგულარული რითმიც.

არ არის დადასტურებული კონცეფუცია მის შესახებ, რომ მათ მთერეე განპირობებული გაქიფილაქსიის გამო, ბეგა აგონისტები აურავსებენ ასომის კლანიკურ მამდინარეობას. კვლე-

ვითა უმრავლესობის მიხედვით, ბეგა აგონისტებით ხანგრძლივი მკურნალობა მხოლოდ უმნიშვნელოდ ცულის ბეგა რეცეპტორების აგზნებით განპირობებულ ბრონქოდილაგაციურ ეფექტს, თუმცა, პოციერთი კვლევის მიხედვით, ვარჯიშით, მეთაქოლის- ით ან ანტიგენით განპირობებული ბრონქოკონსტრექციის დროს ბეგა აგონისტები ვერ უმრუნველყოფენ ბრონქოდილაგაციას (აღნიშნულს „ბრონქოპროტექციული უნარის დაკარგვა“ ეწოდება).

ლეგალური ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგების მიხედვით უარყოფილი იქნა პიპოტივბა, ბეგა აგონისტების ინტენსიური მოხმარებისას ავადობისა და სიკვდილიანობის სისძირის გაზრდას შესახებ. ბეგა აგონისტების ინტენსიური მოხმარების საჭიროება კორტიკოსტეროიდებით პროფილაქტიკური მკურნალობის აუცილებლობაზე მიუთითებს.

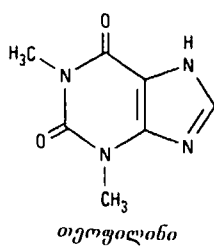
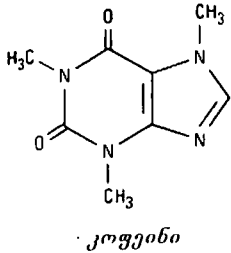
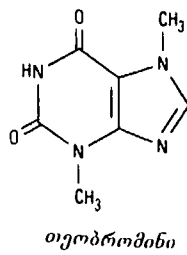
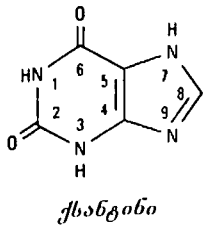
უმრავლესი პაციენტთათვის ბეგა, ადრენორეცეპტორების აგონისტები უსაფრთხო და ეფექტური პრეპარატებია, თუმცა ზოციერთი მტკიცებულების მიხედვით, ზოციერთი ინდივიდუალის ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატებით ქრონიკული მკურნალობისას მაღალია გვერდითი ეფექტების გამოვლენის რისკი, რაც სავარაუდოდ, ბეგა რეცეპტორების გენეტიკურ მრავალფეროვნებასთან უნდა იყოს დაკავშირებული. ორი რეგროსპექტული და ერთი პროსპექტული კვლევის მიხედვით დადგინდა იქნა მნიშვნელოვანი განსხვავებები იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც ბეგა რეცეპტორის B-16 ლოკუსზე პოლიმოტიფორნი არიან გლეცის მიმართ (და არა არგინინის). არგინინის მიმართ პოლიმოტიფორნი პაციენტების გენოტიპი აღმოსცილია აშშ-ს მოხალეების თეორკანიანი პოპულაციის 16%-ში, თუმცა იგი უფრო ხშირია აფრო-ამერიკული წარმომობის პოპულაციაში, რომელიც ალბუგეროლითა და საღმებეროლით მკურნალობა, იგივე ლოკუსზე გლეცის პოლიმოტიფორნი გენის მქონე პაციენტებთან შედარებით, ნაკლები ეფექტურობით ხასიათდება. აუცილებელია ასეთი ხასიათის უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევის ჩატარება, თუმცა მრავალრიცხოვანი კვლევის დროს გამოვლენა მის მტკიცება, რომ ასომის დროს ბეგა აგონისტების რეგულარო გამოყენებით განპირობებული სიკვდილიანობის მრდას გენეტიკური ვარიანტობა ულევს საფუძვლად.

**მედიკსანტივები**

თეოფილინი, თეობრომინი და კოფეინი მეთილქსანტინების საში მნიშვნელოვანი წარმომადგენელია. მათი ძირითადი წყობრო სახმელებია (ნაი, კაკო და ყავა, შესაბამისად). ასომის მწვავე შეგვეისათვის ადრენორეცეპტორების საინჰალაციო აგონისტების, ხოლო ქრონიკული ასომისათვის კი ანიების საწინააღმდეგო საინჰალაციო საშუალებების მაღალი ეფექტურობის დადგენის შემდეგ, თეოფილისის, როცორც ასომის სამკურნალო საშუალების მნიშვნელობა ძალზე შემცირებულია. თუმცა, დაბალი უბის გამო, ეკონომიკურად წამორჩენილ ქვეყნებში იგი კვლავ ფართოდ გამოიყენება.

**ქიმიური თვისებები**

როცორც ქვემოთაა ნახეუნები, თეოფილისი 1.3 დამეილქსანტინია; თეობრომინი 3.7 – დამეილქსანტინი; ხოლო კოფეინი კი 13.7 – გრამეილქსანტინი. წვეულებრივ, თერაპიული მამნებებისთვის თეოფილისის პრეპარატი, ამსიოფილისი გამოიყენება, რომელიც თეოფილისისა და ეთილენდიამინის კომპლექს წარმოადგენს. თეოფილისის ფარმაკოკინეტიკა ქვემოთაა განხილული (სხ., მეთილქსანტინების კლანიკური გამოყენება). მეილქსანტინების მეგაბოლიზმის პროლექტება, ნაწილობრუ დემეითიარებული ქსანტინები, (არა შარლოენა) შარლოან ერთად ექსკრეტირდება.



**მოქმედების მექანიზმი**

მეთილქსანტინების მოქმედების რამოლენიმე მექანიზმია მოწოდებული. თუმცა მათგან არცერთი ბიოლოგიურად დადასტურებული არ არის. *In vitro*, მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მათ ფოსფოდიესთერაზების ოჯახის ფერმენტების რამოლენიმე წვერის ინჰიბირების უნარი გააჩნიათ (იხ. სურათი 20-3). ფოსფოდიესთერაზები ციკლური ნუკლეოტიდების პირველადი განაპირობებენ, ამიგომ 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 სტიმულირება, 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 ანთებით უჯრულებზე ფოსფოდიესთერაზას PDE4 იზოფერმენტით არის განპირობებული. ანთებით უჯრულებში PDE4-ის ინჰიბირება იცავს კუნთისა და ქრომიოციტების გამონთავისფლების ინტენსივობას აქვეითებს, რაც შესაბამისად ამცირებს იმუნური უჯრულების მიგრაციასა და აქტივობას.

ეფექტურობის გაზრდასა და გოქსიკურობის შემცირების მიზნით, ფილგვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) სამკურნალოდ შექმნილია PDE4-ის სელექციური ინჰიბიტორები. ამჟამად, ზოგიერთი უკვე კლინიკურ გამოცდაზე გადის (მაგ., როფლემილასტი, ცილომილასტი, გოფემილასტი). თუმცა ჯერ-ჯერობით FDA-ის მიერ არც ერთი მათგანი არ არის დამტკიცებული კლინიკური გამოცდებისათვის. მიუხედავად მათზე დიდი იმუნობის დამკარგებისა, არცერთი მათგანი არ არის თავისუფალი ამ ფარმაკოლოგიური ჯგუფისათვის დამახასიათებელი ძირითადი გვერდითი ეფექტებისგან (გულისრევა და პირღებინება).

მეთილქსანტინების მოქმედების კიდევ ერთი საჯაროლო მექანიზმია უჯრულის ზედაპირზე ლოკალიზებული აღნიშნული რეცეპტორების ინჰიბირება. ეს რეცეპტორები აღნიშნულ ციკლაზას აქტივობის მოდულატორები არიან; გარდა ამისა, დამტკიცებულია, რომ აღნიშნული იწვევს სასუნთქი გზების გლუვი კუნთის ბიოლარგული უჯრულების შეკუმშვას და პიზიურ უჯრულებთან მისგამისის გამონთავისფლებას. დადგენილია, რომ ქსანტინის ნაწარმები, მიუხედავად აღნიშნის მიზნით ანტიგო-

ნისგური მოქმედებისა (მაგ., ენროფილინი), ასომით დაავადებულ პაციენტებში საკმაოდ ძლიერი ბრონქოკონსტრიქციის მაინჰიბირებელ უნარს ავლენენ.

**მეთილქსანტინების ფარმაკოლინამიკა**

მეთილქსანტინები გავლენას ახდენენ ცნს-ზე, ითრკმელებზე, აგრეთვე გულის, ხონხისა და გლუვი კუნთებზე. შემოთ 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 გვიანის ქერქის საშუალო ხარისხის აგზნებას და ენერჯის მოზღვაგუზას. კოფეინი ზოგიერთი სახმელის შემადგენლობაში შედის, მაგ., ერთი ფიჯან ყავაში მისი შემცველობა დაახლოებით 100 მგ-ია, რაც ამ ნივთიერების მიმართ მგრძობიარე ადამიანში გაღმინებადობასა და უძილობას, ხოლო ასომით დაავადებულ ინდივიდებში კი სუსტ ბრონქოდილატაციას განაპირობებს. ეფექტური ბრონქოდილატაციის გამომწვევი დოზა ზოგიერთი პაციენტში გრემორთან და აღგზნებადობის გამზრდასთან არის დაკავშირებული. შეიძლება ასევე სუსტიდის მდელლობის მიზნით მიღებული კოფეინის ძალზე მაღალი დოზა ზოგრძო გვიანის სტიმულაციასა და კრუნხხებებს იწვევს, რაც შესაძლოა სასიკვდილოც კი აღმონსლეს.

**ქარდიოვასკულური ეფექტები**

მეთილქსანტინებს დადებითი ქრონოტროპული და ინოტროპული ეფექტები გააჩნიათ. მცირე დოზის გამოყენებისას მათი ეს ეფექტები ნერეული დაბლობებთან კატექოლამინების გამონთავისფლებასთან არის დაკავშირებული, რაც პრესინაფური აღნიშნული რეცეპტორების ინჰიბირების შედეგია. უფრო მაღალი კონცენტრაცია (> 10  $\mu$  მოლ/ლ, 2 მგ/ლ) იწვევს ფოსფოდიესთერაზას აქტივობის დათრგუნვას და cAMP-ის კონცენტრაციის გაზრდას, რასაც შესაძლოა თან სდევდეს კალციუმის უჯრულში შემომავალი ნაკადის გაზრდა. განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაცია (~100  $\mu$  მოლ/ლ) არღვევს კალციუმის ხარკოლაბმურ რეცეპტულუმში სეკვიტორების პროცესს.

სხვადასხვა ადამიანის კარდიოვასკულურ სისტემაზე ეს ეფექტები კლინიკურად განსხვავებულად ვლინდება. ყავისა და მეთილქსანტინის შემცველი ნივთიერებების მოხმარება, როგორც წესი მსუბუქი ხასიათის გავიკარდას, გულის წეითმეულობისა და პერიფერიული რემისგენგობის გაზრდას იწვევს, რასაც არგერიული წნევის მცირედი მაგებაე ახლავს თან. მგრძობიარე ადამიანებში კი რამოლენიმე ჰიქა ყავამ არითმიაც კი შეიძლება გამოიწვიოს. ამ ნივთიერებების მაღალი კონცენტრაცია, თავის გვიანის სისხლძარღვების გარდა, ყველა სისხლძარღვის გლუვი კუნთის მოდუნებას იწვევს; გამოინა კლისს წარმოადგენს ცერუბრული სისხლძარღვები, რომლებზედაც ისინი კონსტრიქციულად მოქმედებენ.

მეთილქსანტინები სისხლის სიძლანგეს ამცირებენ, ამიგომ ზოგიერთი გარემოების დროს შესაძლოა გააუმჯობესონ კიდევ სისხლით მოზრავება. ამ ეფექტის მოქმედების მექანიზმი ცნობილი არ არის, თუმცა დამეთილქსანტინი პენტოქსიფილინი ხანგამომეებითი კოქლობის სამკურნალოდ გამოიყენება. თუმცა, არ მოგვემოუება მტკიცებულება ამ სახის თერაპიის ეპირატეობის შესახებ სხვა სახის მკურნალობასთან მიმართებაში.

### ეუქეტები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე

მეთილქსანტინები ასტიმულირებენ კუჭის წვეცისა და საჭმლის მომწელებელი ფერმენტების სეკრეციას. სეკრეციაზე დეკოფინირებულ ყავასაც კი ძლიერი მასტიმულირებელი ეფექტი გააჩნია. რაც იმაზე მოითხოვს, რომ კოფეინი არ არის ყავაში შემავალი სეკრეცოვოგებიდან ძირითადი.

### ეუქეტები თირკმელზე

მეთილქსანტინებს, განსაკუთრებით კი თეოფილინს, მსუბუქი შარდმდენი თვისება ახასიათებთ. შარდის წარმოქმნაზე მათი ზეგავლენა შესაძლოა განპირობებული იყოს გლომერულური ფილტრაციის გაძლიერებით. აგრეთვე ნაგრიუმის მილაკოვანი რეაბსორბციის შემცირებით. მეთილქსანტინებით განპირობებული შარდმდენი ეფექტის ხარისხი არასაკმარისია ამ პრეპარატების დიურეტიკული კლინიკური გამოყენებისთვის.

### ეუქეტები 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 მალიმიტირებულ ფაქტორად იქცეს (იხ. ქვემოთ). ამ ნივთიერებების შესაბამისი კონცენტრაციები, სასუნთქი სისტემის გლუვ კუნთზე ზემოქმედების გარდა იწვევენ ჰისტამინის ანტიგენდამოკიდებული გამონთავისფლების ინჰიბირებას ფილტვის ქსოვილიდან; მუკოცილარულ გრანსპორტზე მათი ზეგავლენა უცნობია.

### ეუქეტები 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 პიპოქსისის საპასუხო ვენტილაციური 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 საშახურში 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-გამომანთავისუფლებე-

ლი მრავალი 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 რაც შემთხვევებში ღამის ბრონქოსპაზმის ძალზე 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. რესპირატორული ფუნქციის გაუმჯობესება თეოფილინის 5-20 მგ/ლ კონცენტრაციაზე აღინიშნება. თეოფილინის 15 მგ/ლ კონცენტრაციაზე ზოგიერთი პაციენტში უკვე აღვლილი აქვს უმაღლესი, გულისრევას, პირღებინებას, აბდომინურ დისკომფორტს, თავის გცივილსა და მოუსვენრობას, თუმცა უმრავლეს შემთხვევაში ეს სიმპტომები თეოფილინის 20 მგ/ლ კონცენტრაციაზე ელისდება. 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 ვარიაბელურია. 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 ინდექსი, ამიტომ თამბაქოს მოხმარება ან ლიგური თავისებურებანი იწვევენ თეოფილინის კლირენსის გაზრდას. ბავშვებში, მოზრდილებთან შედარებით, თეოფილინის კლირენსი სწრაფია (1-1.5 მლ/კგ/წთ). ახალშობილებსა და ჩვილებს ყველაზე ნელი კლირენსი ახასიათებთ (იხ. თავი 60). ამრიგად, თეოფილინის კონცენტრაცია პლაზმაში ძალზე ვარიაბელურია, ზემოთ აღნიშნული ფაქტორების გათვალისწინებით შერჩეული შემანარჩუნებელი დოზის შემთხვევაშიც კი.

ასომის ხანგრძლივი კონტროლისათვის ძალზე ეფექტურია თეოფილინი 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 გამიზნული, ჭარბი დოზით გამოყენებისას ვითარდება მძიმე, სიცოცხლისათვის საშიში ტოქსიკური ეფექტები, ზოგჯერ ლეტალური გამოსავლითაც კი. თეოფილინის მყისიერად გამომანთავისუფლებელი პრეპარატის ორალური დოზაა 3-4 მგ/კგ ყოველ 6 საათში ერთხელ. დოზის ცვლილებასთან ერთად, 1-2 დღის ინტერვალში, იცვლება სტაციონარული კონცენტრაციის მაჩვენებელიც, ამიტომ, მკურნალობის პერიოდში დასაშვებია მისი დოზის გაზრდა მხოლოდ 2-3 დღიანი ინტერვალებით, პლაზმაში თეოფილინის მაქსიმალურ კონცენტრაციაზე (10-20 მგ/ლ) ან გვერდითი ეფექტების გაზოვლენამდე.

## ანტიმუსკარინული საშუალებები

ინდივიდუალური ასთმის სამკურნალოდ *Datura stramonium* –ის გამოყენებამ საფუძველი ჩაუყარა აგროპინის, როგორც აცეტილქოლინის პოსტგანგლიური „მუსკარინული“ რეცეპტორების კონკურენტული ინჰიბიტორი ბრონქოდილატატორის აღმოჩენას. ანტიმუსკარინული ნივთიერებების მიმართ ინტენსიური 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 სისხტურული ეფექტები.

### მოქმედების მექანიზმი

მუსკარინული ანტიმუსკარინული იწვევენ მუსკარინულ რეცეპტორებზე აცეტილქოლინის ზეგავლენის კონკურენტულ ინჰიბირებას (იხ., თავი 8). აცეტილქოლინის სახეობით გზებში ცლონული ნერვის ეფერენტული დაბოლოებებიდან გამონთავისუფლება, ანტიმუსკარინული საშუალებები კი სახეობით გზების გლუვი კუნთის შეკუმშვასა და ვაგუსის სტიმულაციით განპირობებულ ლორწოს სეკრეციას ირგუნავენ (იხ. სურათი 20-2). არამუსკარინულ სტიმულაციაზე სახეობით გზების საპასუხო რეაქციის დახაზვასთან დაკავშირებით მათი ძალზე მაღალი კონცენტრაციაა საჭირო (მაქსიმალური თერაპიული ეფექტის მისაღწევად საჭიროზე მაღალი). ანტიმუსკარინული საშუალებების ამგვარი სელექციურობა ექსპერიმენტული ნივთიერებების სახით მათი გამოყენების საშუალებას იძლევა, მაგ., ბრონქოდილატორულ საპასუხო რეაქციებში პარაბიოპათიკური ნერვული სისტემის როლის შესწავლის სახით, თუმცა ხელს უშლის მათ კლინიკურ გამოყენებას ბრონქოსპაზმის პრევენციისათვის. ჩვეული დოზებით გამოყენებისას, ანტიმუსკარინული საშუალებები ირგუნავენ მხოლოდ მუსკარინული რეცეპტორებით განპირობებულ ეფექტებს, რომელთა გამოვლენა ერთი მხრივ გამომიანებებლად დამოკიდებული, მეორე მხრივ კი ერთიდაიგივე გამომიანებებლად 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 ვით გამოყენება, ამ მისი უფრო სელექციური მეოთხეული ნაწარმის – იპრატროპიუმის ბრონქოდილანტი მანაქმდება. ინჰალაციური ვით იპრატროპიუმის გამოყენება ნაკლებ რისკთან არის დაკავშირებული, რადგან იგი ცუდად შეიწოვება და ნაკლებად აღწევს ნერვულ სისტემაში. ამ პრეპარატის შესწავლისას დადგინდა იქნა, რომ ბრონქოდილატორულ საპასუხო რეაქციაზე პარაბიოპათიკური ნერვული სისტემის ზეგავლენა ინდივიდუალური ვარიანტებით ხასიათდება – ზოგჯერ ბრონქოკონსტრიქცია ეფექტურად ითრგუნება, ზოგჯერ კი ძალზე უმნიშვნელოდ. ანტიმუსკარინული საშუალებების მაღალი კონცენტრაციის არაეფექტურობა მთლიანად პროცესში პარაბიოპათიკური რეაქციის ბრუნვის გარდა სხვა მექანიზმების მონაწილეობაზე.

ამ ანტიმუსკარინული საშუალებით ნაკლებად დატულ პაციენტებში კი დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს მათ მიერ განპირობებულ ბრონქოდილატაციასა და პროუოცირებადი

ბრონქოკონსტრიქციის ნაწილობრივი ინჰიბირებას. ანტიმუსკარინულ საშუალებებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვთ ინჰალაციური ბუგა აგონისტების მიმართ პაციენტის აუტანლობის შემთხვევაში. ასეთი განპირობებული ბრონქოსპაზმის მოხსნის თვალსაზრისით ანტიმუსკარინული საშუალებები ბუგა აგონისტებზე უფრო ნაკლებად ეფექტური არიან, თუმცა ასთმის მწვავე ეპიზოდებში შეტყვის დროს იპრატროპიუმი ადვილად ინჰალაციური აღბუგებოლით განპირობებულ ბრონქოდილატაციას.

ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება ნაწილობრივად შექცევად კომპონენტს შეიცავს და მის სამკურნალოდ იპრატროპიუმი დაბალ ეფექტურობას ავლენს. სელექციური, ხანგრძლივად მოქმედი ანტიმუსკარინული საშუალება გოტროპიუმი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებების სამკურნალოდ არის მოწოდებული. იგი ინჰალაციური გზით გამოიყენება; მისი ერთჯერადი დოზა (18 მკგ) 24 საათის განმავლობაში მოქმედებს. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს

გოტროპიუმის ეფექტური ინჰალაცია არა მარტო ფილტვის ფუნქციურ მოცულობას აუმჯობესებს, არამედ გამწვავების სიმძირსაც 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 სახეობით გზების გლუვი კუნთის რელაქსაციას. ისინი ამცირებენ ბრონქების მგრძობილობას სხვადასხვა გამომიანებლების მიმართ, ხოლო მათი რეგულარული მონარება კი იწვევს ასთმის გამწვავებების ეპიზოდების გაიზარებას. სახეობით გზების ობსტრუქციაზე კორტიკოსტეროიდების ზეგავლენა საკარგოდ განპირობებულია ბრონქების ლორწოვანი გარსის გაფართოებული და სისხლით ხავე სისხლძარღვების კონსტრიქციით, მათ მიერ ბუგა-ალრენორეცეპტორების აგონისტების ეფექტების პოტენცირებით და, რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, სახეობით გზების ლორწოვანის ლიმფოციტური და ეოზინოფილური ხასიათის ანთებითი პროცესის ინჰიბირებით.

### კორტიკოსტეროიდების კლინიკური გამოყენება

კორტიკოსტეროიდების კლინიკური კვლევების მიხედვით დადგინდა, რომ ისინი ასთმის თითქმის ყველა კლინიკური გამოვლინების საწინააღმდეგო ეფექტური საშუალებებია; კერძოდ, ისინი ამცირებენ სიმპტომების სიმძიმეს, ბრონქების რეაქტიულობას, გამწვავებათა სიმძირს, აუმჯობესებენ სახეობით გზების გამავლობას, და რაც მთავარია, აუმჯობესებენ სიცოცხლის ხარისხს. მათ ქრონიკულ გამოყენებასთან ახლავს მთელი რიგი გვერდითი ეფექტები, ამიტომ მათი ორალური და პარენტული ფორმები მხოლოდ იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებიც ვალდებულ მკურნალობას საჭიროებენ, ანუ ბრონქოდილატატორების არააღქმედი ეფექტურობის, ან შემანარჩუნებელი თერაპიის ფონზე პაციენტის სიმპტომების გაუარესების შემთხვევაში. ასთმის რეგულარული, ანუ „მანკრედიტი“ შემანარჩუნებელი მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებ-

ის ინჰალაციური ფორმების შემუშავებით ხორციელდება.

კორტიკოსტეროიდებით გაღებულელი მკურნალობა ხშირად იწყება პრედნიზოლონის ორალური ფორმით, საღლეღამისო ღმობით 30-60 მგ, ან შეთიღპრედნიზოლონის ინტრავენური ინექციით, ღმობით 1 მგ/კგ, ყოველ 6 საათში ერთხელ; ობსტრუქციის გამოსწორების შემდეგ საღლეღამისო ღმობა მცირდება. უმრავლეს შემთხვევაში ღმობა შეეხება კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის შემწყვეტა 1 კვირაში, ან 10 დღეში, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში კორტიკოსტეროიდების ღმობის შემცირების პერიოდში, უმცირესი ღმობების გამოყენებისას, შეიძლება ადგილი ჰქონდეს დაავადების მიმდინარეობის გაუარესებას. თირკმელზედა ჯირკვლის კორტიკოსტეროიდებით განპირობებული სუპრესია ღმობაზე დამოკიდებული, გარდა ამისა კორტიკოსტეროიდების ბუნებრივ გამოყოფას დღეღამური რიომი ახასიათებს, ამიტომ მიზანშეწონილია კორტიკოსტეროიდების მიღება დღით, ადრეულ საათებში, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის სეკრეციის მაქსიმალური მანუენების (პიკის) მღწვევის შემდეგ. ასიომის ღმობის შეგუების (ნოქტურული ასიმა) პროფილაქტიკისათვის ეფექტურია კორტიკოსტეროიდების ინჰალაციური ან ორალური ფორმების დანიშნენა შუადღის საათებში.

კორტიკოსტეროიდებით განპირობებული გვერდითი ეფექტების თავიდან აცლებების მიზნით, ყველაზე ეფექტურია კორტიკოსტეროიდების საინჰალაციო ფორმების გამოყენება. ბეკლომეთაზონის, ბუდეზონიდის, ფლუნიზოლიდის, ფლუტიკაზონის, მომეტაზონისა და გრამეტინოლონის ხელმისაწვდომობის შემდეგ შესაძლებელი ვახდა მინიმალური სისტემური აბსორბციით სახუნოქ გზებზე კორტიკოსტეროიდების ადგილობრივი მიწოდება. ეფექტურობისათვის მიმართებაში ბეკლომეთაზონის საღლეღამისო ღმობა – თიხის შესუნთქვა ორჯერ დღეში (400 მგ/დღეში) პრედნიზოლონის 10-15 მგ/დღეში ორალური ღმობის ექვივალენტურია და რაც მთავარია, სისტემური გვერდითი ეფექტების გარეშე, კორტიკოსტეროიდების ორალური ფორმებთან ინჰალაციურზე გადახვლისას ერთ-ერთი სიყრთხილე იმაში მდგომარეობს, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის პრევენციის მიზნით, ორალური თერაპია ძალზე ყრთხილად, თანდათანობით, ხელა უნდა შეწყდეს. ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების სტანდარტული ღმობით მკურნალობისას, თუ პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა მახსენ საჭიროებს ორალური პრედნიზოლონით მკურნალობის გაგრძელებას, აუცილებელია ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის ღმობის გაზრდა; ორალური პრედნიზოლონით მკურნალობიდან „მოწყვეტის“ პერიოდში ეფექტურია ინჰალაციური ფლუტიკაზონის გამოყენება, საღლეღამისო ღმობით 2000 მგ/დღეში. ინჰალაციური სტეროიდების მღალი ღმობით გამოყენებისას არსებობს თირკმელზედა ჯირკვლის სუპრესიის გარკვეული რისკი, თუმცა, ორალურ კორტიკოსტეროიდებთან შედარებით, მათი ქრონიკული გამოყენებით განპირობებული სისტემური ტოქსიკურობის საშიშროება უმნიშვნელია.

ინჰალაციური, ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდების გამოყენების სიყეუიკური პრობლემაა ორო-ფარინგეული კანდიდიამი. რისკის შემცირება შესაძლებელია პრეპარატის ყოველი მოხმარების შემდეგ პირის ღრუში წყლის გამოილებით და ამოხვევებით. ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების მბგვრავ იოგებზე პირდაპირი, ადგილობრივი შეგუენის გამო ხშირია ხმის ჩახლევვა, მოზრდილებში ამ პრეპარატების გამოყენებისას ითიქმის არ ელსნდება მნიშვნელიოგანი ადრეული გვერდითი ეფექტები, თუმცა, დროთა განმავლობაში იზრდება ოსტეოპოროზისა და კატარაქტის განვითარების რისკი. ინჰალაციური სტეროიდები ბავშვებში იწყევენ ზრდის შეყურხებას, თუმცა, როგორც ხნანს ეს ეფექტები გარდამავალია და დროებით ხასათის ატარებს; ასიმა, როგორც კლინიკური ნიშოლოგია, თავად აყურხებს ზრდის ტემპს; გარდა ამისა, არ მთიპოეება

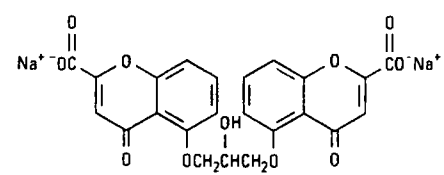
არანაირი მტეიეებულება იმის შესახებ, რომ კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა ბავშვობაში, რაიმე ხასით აიხასებოდეს ზრდარული ადამიანის სიმაღლეზე.

ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების სისტემური ეფექტების მაქსიმალურად შემცირებისადმი ახალი მღღვომა საყუქელად დღეღამე უახლესი პრეპარატის ციკლოფონიდის შექმნას. საღლეღამე საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდი პრო-წამალია და მისი გააქტიეება ბრონქული ეპითელიური უჯრელების ესთერაზების შემუშავებით ხორციელდება. აქტიური პროლექტის სისტემური ცირკულაციაში მოხვედრის შემდეგ, იგი პლამის ცილებს მჭედროდ უკავშირდება, ამიტომ გლეუკოკორტიკოიდების სხეარეცეპტორებთან (მაგ., რომლებიც ლოკალიზებულია კანზე, თვალგზისა და ძვლებში) ვერ ურთიერთქმედებს, რაც ამცირებს კანის გასქელებისა და გუხუქების, კატარაქტის, ოსტეოპოროზისა და ზრდის დროებითი შენელების რისკს.

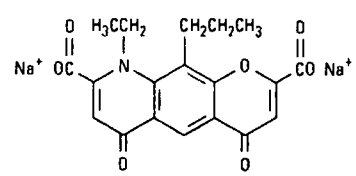
ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების ქრონიკული გამოყენება ამცირებს როგორც სიმპტომების გამოილენის სიხშირეს, ასევე აუშავთხეებს ფლგების ფუნქციურ მდგომარეობას ასიომის საშუალო სიმძიმის შემთხვევაში. ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების ქრონიკული გამოყენება ამცირებს აგრეიეე ორალური კორტიკოსტეროიდების გამოყენების აუცილებლობას ასიომის უფრო მძიმე ფორმების დროს. ბეგა-ავონისტებისა და თეოფილინისგან განსხვავებით, კორტიკოსტეროიდების ქრონიკული გამოყენებისას ქვეითდება ბრონქების რეაქტიულობა. ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების ეფექტურობისა და უსაყრთხიობის გამო, ამაჰმად ისინი რეკომენდლად გამოიყენებიან იმ პაციენტებში, რომლებსაც სიმპტომების მოსახსნელად ბეგა-ავონისტის ხშირი გამოყენება უხდებათ. მკურნალობის ერთი კურსი საშუალოდ 10-12 კურსი გრძელდება, შემდეგ კი პრეპარატის მიღება წყდება, რაც ეხმარება ექიმს იმის დღღენაში, საჭიროებს თუ არა პაციენტი მკურნალობის უფრო ხანგრძლივ კურსს. ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდები ვერ უზრუნველიოფენ პაციენტის განკურნებას. კორტიკოსტეროიდების მღალი ღმობის 2 წელზე მეტი დროითი გამოყენების შემთხვევაში, თერაპიის შეწყვეტიდან რამდენიმე კვირაში მოსაღღნელია სიმპტომების კვლავ გამოილენა.

**კრომოლინი და ნელოკრომილი**

კრომოლინი ნატრიუმი და ნელოკრომილი ნატრიუმი, სტაბილური, მატრამ ამასიანავე ძალზედ ცუდად ხსნადი მარილებია (იხ. სტრუქტურა). აეროზოლის სხით გამოყენებისას (ნებულაში-ერთი ან დობირებული ინჰალაციით), ისინი ეფექტურად აინჰიბირებენ როგორც ანტიგენ –, ასევე ვარეიშით განპირობებულ



კრომოლინი ნატრიუმი

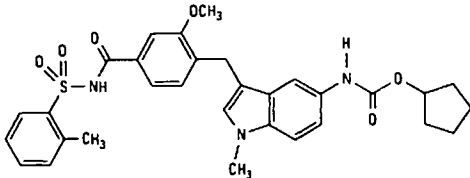


ნელოკრომილი ნატრიუმი

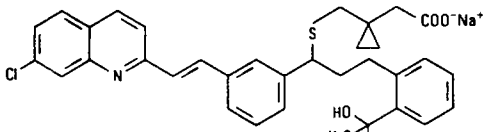




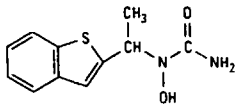
ის უნარი, როგორც 5-ლი პოქსიგენაზას ინჰიბიტორს, მილეუტონსასხევე LTD<sub>4</sub>-რეცეპტორების ანტაგონისტებს ზაფირლუკასტსა და მონტელუკასტს. კლინიკური კვლევის მიხედვით, ამბულატორიულ პაციენტებში ყველა მათგანი აუქობებს ასთმის კონტროლის შესაძლებლობას და ამცირებს შეტევითა სისშირეს. სიმპტომების (სასუნთქი გზების გაშვებლობა, ბრონქების რეაქტიულობა, ანთებითი პროცესი) გაუმჯობესების თვალთახედვით, ინჰალაციურ კორტიკოსტეროიდებთან შედარებით, მათ ვატილებით დაბალი ეფექტურობა ახასიათებთ, იუმეცა 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 აწვდებიან. მონტელუკასტი 6 წლის ასაკში ინიშნება.



ზაფირლუკასტი



მონტელუკასტი



მილეუტონი

ზოგიერთ პაციენტში ეს პრეპარატები საკმაოდ კარგ შედეგს იძლევიან, თუმცა კლინიკური გამოცდების მიხედვით ძალზე ძნელია მათი ეფექტურობის შეფასება და ეს პროცესი გარკვეული პერიოდის განმავლობაში საცდელ მკურნალობას საჭიროებს. ამშ-ში მოქმედი რეკომენდაციის მიხედვით მილეუტონი, ორალური დოზით 400-800 მგ 2-4 ჯერ ინიშნება დღეში; ზაფირლუკასტი, დოზით 20 მგ ორჯერ დღეში; ხოლო მონტელუკასტი კი 10 მგ (მოზრდილებში) ან 4 მგ (ბავშვებში) ერთხელ დღეში.

კვლევების შედეგად დადგინდა იქნა ლეიკოტრინების ინჰიბიტორების მნიშვნელოვანი როლი ასპირინით განპირობებული ასთმის მკურნალობაში. დიდი ხანია ცნობილია, რომ ასთმით დაავადებულთა 10-15% ძალზედ მგრძობიარეა ასპირინის მიმართ, ამიტომ ასპირინის უმნიშვნელო დოზის მიღებაც კი იწვევს მნიშვნელოვან ბრონქოკონსტრიქციას და ჰისტამინის გამონთავისუფლებით განპირობებულ სისტემურ ეფექტებს, როგორცაა წამოწვილი და მუცლის არეში ძლიერი გაცივლი. 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 პრისტაგლანდინის სინთეზაზების (ციკლოოქსიგენაზების) დათრგუნვას, რაც არაქილინის მქაეას მეტაბოლიზმის პრისტაგლანდინური გზიდან ლეიკოტრინულ გზაზე გადა-

რთვას განაპირობებს. ამ ვარაუდს ისიც ამყარებს, რომ ლეიკოტრინული გზის დამთრგუნველები მნიშვნელოვნად ამცირებენ ასპირინის მიმართ მგრძობიარეობას, ამასთანავე მკურნალობის პერიოდში დღითიდღე აუქობებს ასთმის კონტროლს.

ლეიკოტრინული გზის დამთრგუნველებიდან მილეუტონი ყველაზე ნაკლები პოპულარობით სარგებლობს, მისი მოუხერხებელი მკურნალობის რეჟიმისა (დღეში ოთხჯერადი მიღება, თუმცა ამჟამად მისი ორჯერადი მისაღები ფორმაც არის ხელმისაწვდომი) და ლეიძლზე გოქსიკური ზეცაელების გამო (არასასურველი ეფექტის გამოვლენის სიხშირე დაბალია). რეცეპტორების ანტაგონისტები შედარებით უსაფრთხო პრეპარატებია. იშვიათად აღწერილია ჩარჯ-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 ზაფირლუკასტის ან მონტელუკასტის გამოყენების ფონზე პრენიზოლონის დოზის შემცირებასთან ან მოხსნასთან.

## ასთმის სამკურნალო სხვა საშუალებები

### lGE-ის საწინააღმდეგო ანტიმონოკლონური ანტისხეულები

მოლეკულური ბიოლოგიის პროგრესმა ასთმის მკურნალობისადმი საესებით ახალი მიდგომა განაპირობა. თავებში კლინიკური lGE-ის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულებიდან არჩეულ იქნა პოხიერი და სხვა ანთებითი უჯრედების lGE-ურ რეცეპტორებთან (FCe-R1 და FCe-R2 რეცეპტორი) დამაკავშირებელი უბნის საწინააღმდეგოდ მიმართული მონოკლონური ანტისხეულები.

ომალიზუმაბი, (ანტი-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 დეგრანულაციას. იგი თრგუნავს აგრეთვე lGE-ის, B ლიმფოციტებით განპირობებულ სინთეზს. პრეპარატის მიმართ მგრძობიარეობის მომაგების თავედან აცილების მიზნით, თავების ანტისხეულები გენეტიკურად ჰუმანიზირებულია, მღრნელების ანტისხეულებში აღამიანის ცილის ამისომქაეური ფრაგმენტების ინტეგრაციით.

ასთმით დაავადებულ მოხალისეებში ომალიზუმაბით მკურნალობის 10 კვირის შემდეგ მკვეთრად დაეცა lGE-ის კონცენტრაცია პლაზმაში (უმნიშვნელო ნიშნულამდე), ამასთანავე შემცირდა ანტიგენით განპირობებული, როგორც აღრეული ისე გვიანი გიპის ბრონქოსპასტური რეაქციის ხარისხი. ცდების შედეგად დადგინდა რომ lGE-ის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულების ინტრავენური ან კანქვეშ მიღება მნიშვნელოვნად ამსუბუქებს მძიმე ან საშუალო სიმძიმის ასთმის მიმდინარეობას, გარდა ამისა ამცირებს კორტიკოსტეროიდების გამოყენების აუცილებლობას, განსაკუთრებით კი გარემოს ანტიგენების მიმართ ძალიან მგრძობიარე პაციენტებში; ომალიზუმაბი სეზონური ან მუდმივი ალერგიული რინიტებისა და კონსუქტივიტების სამკურნალოდ გამოიყენება.

ამ პრეპარატის უმნიშვნელოვანესი ეფექტი ასთმური შეტევების სიხშირისა და სიმძიმის მკვეთრი შემცირებაა, გარდა ამისა, იგი კორტიკოსტეროიდების დოზის დაქვეითების საშუალებასც 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, კორგიკოსგროიდების გამოყენების მაღალი საჭიროება და ფილტვების უუნქეის მკვეთრი დაქვეითება. ომალიბუშაბი შემთხვევათა 88%-ში ამცირებს ჰოსპიტალიზაციის საჭიროებას. მისი ეს თვისებები ამართლებს მის მაღალ საბაზრო ფასს.

### შესაძლო თერაპიები მომავალში

ასთმის იმუნოპათოგენების შეცნობის ელდონის ცალკემავებამ შესაძლებელი გახდა სხვადასხვა სამკურნალო საშუალების შექმნა, რომელთა სამიზნეს იმუნური კასკადის სხვადასხვა საფეხური წარმოადგენს. მათ შორისაა ციტოკინების (IL-4, IL-5, IL-13) წინააღმდეგ მიმართული მონოკლონური ანტიბიოტიკები, უჯრედის აღჭრეური მოლეკულების ანტიგონისტები, პროტეაზების ინჰიბიტორები, აგრეთვე იმუნომოდულატორები, რომლებიც CD4 ლიმფოციტების გადართვას იწვევენ TH2-დან TH1 ფენოტიპზე, ან პირდაპირ ორგუზავენ კონკრეტული ანტიგენისკენ მიმართულ TH2-ლიმფოციტებს. არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ასთმის გამწვავების (შესაძლოა ვაიმოწვევი) ერთ-ერთი ფაქტორია *Chlamydia pneumoniae* ან *Mycoplasma pneumoniae*-ით განპირობებული ქრონიკული ინფექცია. ამით აიხსნება მაკროლიდებით მკურნალობის ეფექტურობა ასთმის დროს; ეს მტკიცებულება დასაბამს დაუღებს ასთმის სამკურნალო ახალი ანტიბიოტიკებისა და დაღუღების ახალი საღიღნოსტიკო მეთოდების შექმნას.

## ასთმის სამკურნალო საშუალებების კლინიკური ფარმაკოლოგია

ასთმა დროის ორ სიერცემი განიხილება – აწმყოსა და მომავალში. აწმყო დროში, ასთმა არის დაღუღება, რომელიც იწვევს ხეღას, უძილობას, სუნთქვის უკმარისობას, რაც ხელს უღლის პაციენტს მისთვის ჩვეული, სასურველი აქტივობის ვაგრძელებაში, აგრეთვე ინტოლერანტულს ხღის მას ფიზიკური დაღვირთვის მიმართ. ასთმის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს ბრონქოღღაგატორები აღელიღ სხიან მემოთ ჩამოთღლილ ყვეღა პრობლემას და სიმპტომს. ასთმის უფრო მძიმე ფორმების დროს კი, სიმპტომების მოხსნისა და ზოგადი მღგომარეობის ვაგაუმჯობესებღად საჭირო ხღება მკურნალობის კურსში ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების ჩართუღ; მომავალ დროსთან მიმართებაში ასთმა საშიში დაღუღებაღ, რადგან მომავალში მისი რისკი მოიცავს გამწვავებებს და ფილტვების უუნქეის პროგრესულ დაქვეითებებს. აწმყო დროში ბეგღ, ავონისტების მეშვეობით ასთმის შეგვეების კონტროლი არ სინაღვს იმას, რომ მომავალ დროში პაციენტს არ ემუქრება ასთმის შორეული ვართულებები, განსაკუთრებით კი იმ შემთხვევაში, თუ იგი ერთი თვის განმავლობაში ბეგღ, ავონისტის ორ ბაღონზე მეტს მოიხმარს; აწმყოში ბეგღ, ავონისტის ასეთი მაღალი დღმობი მოხმარების აუცილებლობა მომავალში ფაგალური გამოსავლის მაღალ რისკზე მიუთითებს.

დაღუღების აწმყო და მომავალი განსხვავებულ თერაპიულ მიღგომას და შეფასებას საჭიროებს. აწმყოში გამოღენილი ღისტრესის დროს მღგომარეობის შეფასება მარტივი კითხვების დასმით არის შესაძლებელი, რომელიც ეხება შეგვეათა სხმირესს და სიმძიმეს, ინჰალაციური ბეგღ, ავონისტის მოხმარების სხმირესს და ეფექტის ხარისხს, ღამის შეგვეების სახმირესს, ფიზიკური დაღვირთვის მიმართ გოღერანტობას, მომავალი ვართულებების რისკის შეფასება უფრო მხელიღ. როგორც წესი, აწმყოში მხელიღ მართუღი ასთმა მომავალი ვართულებების წინა პირობაღ, თუღა არსებობს ასეთი შემთხვევები

როღსაც მოხუღავღ მძიმე ობსტრუქციისა სიმპტომოკომპლექსი ცუღაღა გამოხაგული (ასეთი პაციენტებს ზოგჯერ, „ღარიბღ მღრნობიარეებს“ უწოღენ) და მღგომარეობის თბიექტური შეფასება მხოლოდ ფილტვის უუნქეის შესწავღით – სპირომეტრის მეშვეობით არის შესაძლებელი: FEV<sub>1</sub> ის შემცირება მომავალი ვართულებების მაღალ რისკზე მიუთითებს. მაღალი რისკის სხვა მარკერებს ეკუთვნის ფილტვის ფუნქციის არახაბიღურობა (ეზბიღიღან ვიზიღამღე FEV<sub>1</sub> ის ცუღაღუღების ფართო ღიაპაზონი, ბრონქოღღაგატორის მოხმარების ცუღაღუღობა), ბრონქების მნიშვნელოვანი რეაქტიულობა, ნახვეღში ეოზინოფილების ღიღი რაღღენობა ან ამონასუნთქ პაერში NO-ს მაღლეღ მაღალი შემცვეღობა. ამ კრიტერიუმების შეფასება იმ პაციენტების გამოღენის საშუალებას იღლეღ, რომლებშიც განსაკუთრებულ მკურნალობის საჭიროებენ, მომავალი გამწვავებისგან ღაციის მიზნით.

### ბრონქოღღაგატორები

საინჰალაციო ალბუგეროლი სწრაფღ მოქმეღი, უსაფრთხო და იაღი ბრონქოღღაგატორიღ. პაციენტებს, რომლებსაც სიმპტომების დაბალი სიხშირე აღენიშნებათ, საინჰალაციო ბეგღ, ავონისტი მხოლოდ საჭიროების მიხეღით (შეგვეის დროს) ენიშნებათ. იმ შემთხვევაში, როღსაც აღინისნება კვირამი ორჯერ მეტი შეგვეღ, თუღი ორჯერ მეტი ღამის სიმპტომი, ან FEV<sub>1</sub>-ის მნიშვნეღული განსაზღვრუღის მხოლოდ 80%-იღ, დამაღგებობი მკურნალობა ინიშნება. ასეთ შემთხვევაში პირველი რიგის არსეღის პრეპარაგს ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდი წარმოადგენს, თუღა დასაშვეღა ლეიკოტრინული რეცეპტორების ანტიგონისტების ან კრომოღინის გამოიენებღც. თუღიღი მხოლოდ რთულღ სამართაღი ასთმის დროს არის რეკომენდებულღ, როღსაც პაციენტის მღგომარეობა არ უქობებსეღება საინჰალაციო ანთების საწინააღმღვეღ საშუალების რეგულარული და ბეგღ, ავონისტის საჭიროებისას გამოიენების შეღეღად. თუღიღიღი მკურნალობის ეფექტობის, ან მისი გვერდითი ეფექტების გამოღენის შემთხვევაში, აუცილებელიღ პღამში მისი კონცენტრაციის კონტროლი (თერაპიული ღიაპაზონი 10-12 მგ/ღ).

აღსანიშნაღიღ, რომ ასთმის მსუბუქი მიმდინარეობის დროს დაბღღა საციოცხღისთვის საშიში ვართულებების ვანთიარების რისკი, თუღა სუღის გოღი არ არის. ყვეღა პაციენტმა უნღა იცოღვს მძიმე შეგვეის დროს მოქვეის წესი: მან, 1 საათის განმავლობაში, 20 წუთის ინტერუღებით უნღა მიიღოს საინჰალაციო ალბუგეროლის 4 უღუღი. თუ ამ ღონისძიებას სიმპტომების მკვეთრი ვაუმჯობესება არ მოჰყვება, მან სასწრაფოღ უნღა მიმართოს ვაღუღებული ღანმარების ვანიოფიღებას.

### ანტიმუსკარინული საშუალებები

ასთმის სამკურნალოდ ინჰალაციური ანტიმუსკარინული საშუალებები ფართოდ არ გამოიენება. სასუნთქი გზების ბაზისურ რემოსტენტობაზე ანტიმუსკარინული საშუალებების აღექვავური ღომების ეფექტურობა სიმპათომიმეგური საშუალებების ეფექტურობის გოღეღასიღ. ანტიმუსკარინული და სიმპათომიმეგური საშუალებების სრული ღომების გამოიენებისას აღვიღი აქვს აღიგური ეფექტის გამოიენინას, რაც გამოიენებულიღ მძიმე ობსტრუქციის ვაღუღებული მკურნალობისათვის. ანტიმუსკარინული საშუალებების ღიღი აღვიღი უკავიათ ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაღუღების (COPD) მკურნალობაში. ისინი ბეგღ, ავონისტების მიმართ ინტოლერანტული პაციენტებისათვის მკურნალობის აღგერნაგულ საშუალებების წარმოადგენენ.

საღარაღღად, ანტიმუსკარინული საშუალებები აწრობენ სასუნთქი გზების ღორწოღინს და ხელს უღღიან მუკოციღ-

ური აპარატის ნორმალურ ფუნქციონირებას. თუმცა, როგორც აღმოჩნდა ცხოველის სასუნთქო გზის სუბმუკოზური ჯირკვლის ბანისურ სექრეციამდე აგრობისის ზეგავლენა უმნიშვნელოა, იგი მხოლოდ ვეგეტარიანული სტიმულაციის საპასუხო პიპერსეკრეციას ითვალისწინებს. ლორწოვანი გარსის ანტიმუცკარინული სამუქალე ბებით განპირობებული ვასკულარული შეშუპებები აღწერილი არ არის.

### კორტიკოსტეროიდები

ბრონქოლიტაგატორების გამოყენების მიუხედავად ასო-მისიის დამახასიათებელი სიმპტომების, ან სასუნთქო გზების მნიშვნელოვანი ობსტრუქციის მდგრადობის შემთხვევაში გარდაუვალია ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების საჭიროება. მძიმე სიმპტომების ან მძიმე ობსტრუქციის მქონე პაციენტებში (მაგ., FEV<sub>1</sub> < 50% ნორმის) ინჰალაციური და ორალური (მაგ., 30მგ/დღეში პრედნიზონი 3 კვირის განმავლობაში) კორტიკოსტეროიდების კომბინირებულ მკურნალობას კურსს საჭიროებენ. სიმპტომების კლასიკური 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 იზრდება. როგორც აღმოჩნდა, პაციენტების ძაღვზე მცირე რაოდენობა თუ მოსამარს კორტიკოსტეროიდებს რეგულარულად. შესაძლოა ეს ზოგადი „სტეროიდული ფობიის“ შედეგია, რომლის თანახმად კორტიკოსტეროიდების ხანგრძლივი გამოყენებისას მიუ-ღი რისკი ხაზში და არასასურველი პროცესების განვითარებას აქვს ადგილი: გარდა ამისა, საზოგადოება ხშირად იგნორირებას უკეთებს კორტიკოსტეროიდებს და ანაბოლურ სტეროიდებს შორის არსებულ სხვაობას; ეს უკანასკნელი, კუნთების მასის გაზრდის მიზნით, ზოგიერთი სპორტსმენის მიერ ბოროტად იქნა გამოყენებული. კორტიკოსტეროიდებისადმი ასეთი შიში პაციენტებს აიძულებს შეწყვიტონ მათი მიღება მცირე გამოძახილებისთანავე, რაც არასწორია. ბოლო ხანებში მღერ-ბული წესის მიხედვით, ასომის მსუბუქი, მაგრამ მდგრადი ფორ-მის დროს, პაციენტებს ურჩევენ სიმპტომების გაუარესების შემთხვევაში დაიწყონ ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდების დღე-ში ორჯერ გამოყენება, რაც ხელს შეუწყობს ფილტვების ფუნ-ქციის შესანარჩუნებასა და შეტევების ხსნის განმარტავებას.

ასომის მძიმე ფორმისათვის, როდესაც ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის სტანდარტული დოზა სიმპტომების აღქვამ-გურ კონტროლს ვერ უზრუნველყოფს, შემუშავებულია მკურ-ნალობის ორი ძირითადი პრინციპი: 1. ინჰალაციური კორტი-კოსტეროიდის ჩვეული დოზის გაორმაგება, ან 2. მკურნალობის კურსში ხანგრძლივი მოქმედების ბეგა-ალტერნირეპეგორის აგონისტის (ხალმეგეროლი ან ფორმოგეროლი) დამატება. მრავალი კვლევის მიხედვით დადგინდა, რომ კომბინირებუ-ლი მკურნალობა უფრო ეფექტურია, ვიდრე კორტიკოსტეროი-დის დოზის გაზრდა. თუმცა, FDA-მ გამოსცა გაფრთხილება ხანგრძლივი მოქმედების ბეგა-ალტერნირეპეგორების აგო-ნისტებთან დაკავშირებით, რომლის თანახმადაც ეს უკა-ნასკენელი იწვევენ სასიკვდილო (ან თითქმის სასიკვდილო) ასომური შეტევების რისკის ძალიან მცირე, მაგრამ სტატის-ტიკურად სარწმუნო შრდას, განსაკუთრებით კი აფრო-ამერიკუ-ლი წარმოშობის პოპულაციაში. FDA-ს ამ გაფრთხილებას არ მთავრდება ინჰალაციური ფლუტიკაონისისა (კორტიკოსტეროი-დი) და ხალმეგეროლის (ხანგრძლივი მოქმედების ბეგა აგო-ნისტები) კომბინირებული თერაპიის დანიშნვის ხსნის შემ-ცირება. საჯაროდ კი იმის გამო, რომ მათი კომბინირება ერთ

საინჰალაციო მოწყობილობაში მრავალი დაღებითი მხარის მაგარებელია, კომბინირებული ინჰალატორები კომფორტულია; ისინი განმარტავებენ ხანგრძლივი მოქმედების ბეგა აგონის-ტით მონოთერაპიის შესაძლებლობას (რაც პაციენტს არ იტავს ასომური შეტევების განვითარებისგან) და რაც მთავარია, ისი-ნი კლასიკური სურათისა და ფილტვის ფუნქციის სწრაფ და ხანგრძლივ გაუმჯობესებასა და ასომური შეტევების ხსნის შემცირებას განაპირობებენ. კომბინირებული მკურნალობის კურსის პერიოდში აუცილებელია პაციენტის გაფრთხილება მის შესახებ, რომ სიმპტომების მწვავედ მოხსნის მიზნით მიზანშე-წონილია ხანმოკლე მოქმედების ბეგა აგონისტის, მაგ., ალბუტერ-ოლის გამოყენება.

### კრომონინი და ნელოკრომილი; ლეიკოტრინების ანტაგონისტები

კორტიკოსტეროიდული თერაპიის ალტერნატიული ვარიანტს საინჰალაციო კრომონინი ან ნელოკრომილი, აგრეთვე ლეიკოტ-რინული რეცეპტორების ანტაგონისტების ორალური ფორმე-ბი წარმოადგენენ. მათი გამოყენება რეკომენდებულია პაციენ-ტებისთვის, რომელთაც აღენიშნებათ ასომური შეტევა, კვირამო-ორჯერ (ან მეტჯერ), ან რომლებსაც ერთი თვის განმავლობა-ში დამის შეტევების ხსნის მიზნით ორჯე მეტე აქვთ. აღსანიშნავია, რომ კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის მსგავს დაღებით ეფექტს ვერცერთი თერაპია ვერ განაპირობებს, მაგრამ „სტე-როიდული ფობიით“ შეპყრობილი პაციენტების სამკურნალოდ აუცილებელი ხდება ალტერნატიული სამუქალეების გამოყენება.

რეკომენდებულია კრომონინისა და ნელოკრომილის გამოყენება სეზონური ასომის, ვარჯიშით განპირობებული ან ცხოველის ქერგლიან, ან გამომიანებლებთან კონტაქტის შედ-ეგად გამწვავებული ასომის სამკურნალოდ. მდგრადი სიმპტომ-ების, ან გამწვავებების მიზეზების დაუდგენლობის შემთხვევაში მხელია ამ პრეპარატების ეფექტურობის წინასწარი შეფასება. ამიტომ რეკომენდებულია ოთხი კვირის მანძილზე (ინჰალაცია 4-ჯერ დღეში) საცდელი მკურნალობის ჩატარება. მკურნალო-ბის ეფექტურობის შემთხვევაში მომდევნო ეტაპზე ხდება დოზის ოპტიმიზაცია.

ლეიკოტრინების ანტაგონისტით, კერძოდ კი მონტელუკასტ-ით მკურნალობა ფართოდაა დანიშნული პრაქტიკაში, გან-საკუთრებით ჯანდაცვის პირველად რგოლში. ლეიკოტრინებ-ის ანტაგონისტების ორალურად მიღება მოხერხებულია და ამიტომ მათ, საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდებთან შედარე-ბით, უფრო რეგულარულად იყენებენ. ლეიკოტრინების ანტაგ-ონისტები იშვიათად იწვევენ სერიოზულ გვერდით ეფექტებს. ლეიკოტრინების ანტაგონისტებით და ნელოკრომილით შემა-ნარჩუნებელი თერაპია თუთფილის შემანარჩუნებელი თერ-აპიის მსგავსი ეფექტურობით ხასიათდება. საინჰალაციო კორ-ტიკოსტეროიდების ხანგრძლივ გამოყენებასთან დაკავშირებუ-ლი სისტემური გვერდითი ეფექტების გამო, ანთების საწინააღ-მდეგ სამუქალეებით (კრომონინი და ნელოკრომილი; ლეიკოტ-რინების ანტაგონისტები) შემანარჩუნებელი მკურნალობა აშშ-ში ფართოდ გამოიყენება პედიატრიული ასაკის ბავშვების სამკურნალოდ.

### IGE-ს საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხ-ეულები

ინჰალაციური კორტიკოსტეროიდის მდგრადი დოზითა და ბეგა-აგონისტის (მაგ., საინჰალაციო 500 მკგ ფლუტიკაონისა და 50 მკგ ხალმეგეროლის დღეური ორჯერადი დოზა) კომ-ბინირებულ თერაპიის ეფექტურობის შემთხვევაში კუმინირებუ

ლი IGE-ს საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტიბიოტიკები (კერძოდ ომალუმეპაბი) ინიშნება. მკურნალობის ეს ფორმა ამცირებს ბრონქების ლიმფოციტურ, ეოზინოფილურ ანთიზას, აგრეთვე გამწვანებია სისხშირესა და სიმძიმეს. IGE საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტიბიოტიკები მხოლოდ ამ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებსაც IGE-დამოკიდებული მიკრობიოტოპია (გავრცელებულ ალერგიულ კანის დაღებთი, ან რადიო-ალერგოტორბული [RAST] სინჯებით) და IGE-ის ის დონე აღემატება, რომლის დაქვეითება კვირამს ორჯერადი კანქვეშა ინექციით არის შესაძლებელი.

## ასომის საწინააღმდეგო სხვა მკურნალობა

ზოგიერთი მონაცემის თანახმად, სტეროიდ-დამოკიდებული ასომის სამკურნალოდ შესაძლებელია რეკომენდებული ართრიტის სამკურნალო ეფექტური საშუალებების გამოყენება. კორტიკოსტეროიდებით ქრონიკულმა მკურნალობამ შესაძლოა გამოიწვიოს ოსტეოპოროზი, კატარაქტა, გლუკოზის მემართ გლუკოზის დაქვეითება, მიკრობიოტოპიის მიმდინარეობის გაუარესება და კუშინგოიდური ცვლილებები. ამიტომ მნიშვნელოვანია ალტერნატიული მკურნალობის შემუშავება. საწინააღმდეგო მისელებით სტეროიდ-დამოკიდებულ პაციენტებში მეთოტრექსატის ან ოქროს მარილის ინექციები დადებით ეფექტს იძლევა, თუმცა შემდგომში მათი მოლოდინი ვერ გაამართლებს. მათგან განსხვავებით, ციკლოსპორინი რეალურად სისარგებლო შედეგს იძლევა, თუმცა მას მაღალი ტოქსიკურობა ახასიათებს. ამიტომ ეს აღმოჩენა მხოლოდ იმ შემთხვევაშია, რომ მძიმე შემთხვევაში შემუშავდება სხვა იმუნომოდულატორული მკურნალობა იმ შემთხვევებისათვის, რომელთა მართვა მხოლოდ პრედნიზონის მაღალი დოზებით არის შესაძლებელი. უკანასკნელ პერიოდში შემოთავაზებული იმუნომოდულატორული მკურნალობა ითვალისწინებს მანკილომბელები სპონდილიტისა და მძიმე რემატოიდული ართრიტის სამკურნალო საშუალებების, TNF- $\alpha$ -ის ინჰიბიტორის, ეგანერსეპტის გამოყენებას.

## ასომის მწვავე მუცლის მართვა

ასომის მწვავე შეტევა საჭიროებს კლასიკური მკურნალობის და ფილტვის ფუნქციის განმარტებულ შეფასებას. სამუალო სიმძიმის შეტევის დროს ბეგა, ადრენორეცეპტორის აგონისტის ინჰალაციისა და ეპინეფრინის კანქვეშა ინექციის ეფექტურობა გოლფასია. ამ სახის მკურნალობა ამინოფილისის (თეოფილისის ხსნაღი მართლი) ინტრავენურ ინექციებზე უფრო ეფექტურია. მძიმე ასომური შეტევის დროს აუცილებელია ვანკობადის, ინჰალაციური ალბუკეროლისა და პრედნიზონის, ან მეთილპრედნიზონის (0.5 მგ/კგ ყოველ 6 საათში ერთხელ) პარენტერული გამოყენება. მკურნალობის ეს აგრესიული ფორმა მუცელზე მეთოტრექსატის საჭიროებს და ყოველივეს ეფექტური არ არის. ზოგადი ანთიზიზა, ინტუბაცია და მქეპინიკური ვენტილაცია მძიმე გადასატან პროცედურებია, მაგრამ მძიმე რესპირატორული უკმარისობის დროს სასიცოცხლოდ აუცილებელია.

## პრევენციის პერსპექტივები

ასომის პრევენციული ღონისძიებების კრიტიკულ აუცილებლობაზე მეთითებს განვითარებულ ქვეყნებში ასომის გავრცელების მაღალი სისშირე, ხოლო განვითარებულ ქვეყნებში კი სისშირის მკვეთრი, სწრაფი ზრდა. აღმოჩნდა, რომ ახალშობილებში ანტიბიოტიკული ექსპოზიციის მკაცრი შემლუღვა არაეფექტურია. წვილობის ასაკიდან მინაურ ცხოველებთან (კატებთან და ძაღლებთან), აგრეთვე ფრინველებთან მჭიდრო კონტაქტი ასომის განვითარებისგან დასაცავს ერთ-ერთი ფაქტორია. ამჟამად, ასომის პრევენციის ერთ-ერთი პერსპექტიულ ასპექტს ახალშობილობის პერიოდში მიკრობიოტოპიის ექსპოზიციის მნიშვნელობის შესწავლა წარმოადგენს, რადგან ეს უკანასკნელი, დაბალანსებული იმუნოგენის წამოყალიბების თეალსაზრისით, ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ქვაკუთხეღია; ერთი კვლევის მისეღვით, ალერგიული მშობლების ახალშობილების კვება *Lactobacillus casei* -ით გაჯერებული საკვებით, 2 წლის ასაკისათვის მკვეთრად ამცირებს ალერგიული ღერმატიტის განვითარების ალბათობას.

თავი გრძელდება შემდეგ გვერღზე

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ასთმის სამკურნალო სიმპტომიმიმეტივი 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/იპრაგროპიუმი (Combivent, DuoNeb)  
 საინჰალაციო: ალბუტეროლი 103 მკგ + იპრაგროპიუმი 18 მკგ /შესუნთქვა;  
 ალბუტეროლი 3მგ + იპრაგროპიუმი 0.5მგ /3 მლ ნებულაიზერის ხსნარი

ბიტოლგეროლი (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  
 იზოთარინი (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  
 ლაუბუტეროლი (Xenopex)  
 საინჰალაციო: 0.31, 0.63, 1.25 მგ/3 მლ ხსნარი  
 მეტაპროტერენოლი (Alupent, ვენერიკი)  
 საინჰალაციო: 0.65 მგ/შესუნთქვა აეროზოლი 7 და 14 ციან კონტეინერებში;

0.4, 0.6, 5% ნებულაიზერის ხსნარი  
 პირბუტეროლი (Maxair)  
 საინჰალაციო: 0.2 მგ/შესუნთქვა; აეროზოლი, 80 და 300 ლობის შექცეული კონტეინერები

სალმეტეროლი (Serevent)  
 საინჰალაციო აეროზოლი: 25 მკგ სალმეტეროლის უქცე/შესუნთქვა; 60 და 120 ლობის შექცეული კონტეინერები  
 საინჰალაციო ფხვნილი: 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 ლობის შექცეული კონტეინერები

ბუდეზონიდი (Pulmicort)  
 აეროზოლი ფხვნილი (ტურბუპალერი): 160 მკგ/აქტივაციის  
 საინჰალაციო სუსპენზია: 0.25, 0.5 მგ/2 მლ  
 ფლუნბილონიდი (AeroBid, Aerospan)  
 აეროზოლი: 80, 250 მკგ/შესუნთქვა; 80, 100, და 120 ლობის შექცეული კონტეინერები

ფლუტიკაზონი (Flovent)  
 აეროზოლი: 44, 110, და 220 მკგ/შესუნთქვა, 120 ლობიანი კონტეინერში; ფხვნილი 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 ლობის ერთეულები  
 გრამაცინოლონი (Azmacort)  
 აეროზოლი: 100 მკგ/შესუნთქვა, 240 ლობიანი კონტეინერი

ლემპობრინების ინჰიბიტორები

მონტერლუკასტი (Singulair)  
 ორალური: 10 მგ გაბლეკები, 4,5 მგ-იანი საღებავი გაბლეკები; ვრანსულები 4მგ/პაკეტი  
 ზაფირლუკასტი (Accolate)  
 ორალური: 10, 20 მგ-იანი გაბლეკები  
 ზილუეტონი (Zyflo)  
 ორალური: 600 მგ-იანი გაბლეკები

კრომონ ნატრიუმი და ნელოპრომილ ნატრიუმი

კრომონ ნატრიუმი  
 პულმონარული აეროზოლი (გენერიკი, Intal): 800 მკგ/შესუნთქვა, 200 ლობიანი 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 ლობიანი 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 დროში გამომანიათეისუფლებელი 12 საათში: კაფსულები 125 მგ, 130 მგ, 250 მგ, 260 მგ, 300 მგ  
 ორალური დროში გამომანიათეისუფლებელი 12-24 საათში: გაბლეკები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ

<p>ორალური დროში გამომანთავისუფლებელი 24 საათში: 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.</p> <p><b>სხვა მეთილქსანთინები</b></p> <p><b>დიფილინი (გენერიკი)</b>                  ორალური: ტაბლეტები 200 მგ, 400 მგ; ელექსირი 333 მგ/5 მლ</p> <p><b>ოქსრიფილინი (გენერიკი, Cholearyl)</b>                  ორალური: 64, 127, 254, 382 მგ-იანი თეოფილინის ტაბლეტების ექვივალენტური; სიროფი 32, 64 მგ/5 მლ</p> <p><b>ქენტოქსიფილინი (გენერიკი, Trental)</b>                  ორალური: ტაბლეტები და კონტროლირებადი გამონთავისუფლების ტაბლეტები 400 მგ</p>	<p><b>მენიშენა:</b> პენტოქსიფილინის გამოყენება ნაჩვენებია მხოლოდ ხანგამოსწეობითი კოჭლობის დროს</p> <p><b>ასთმის სამკურნალო ანტიმუსკარინული საშუალებები</b></p> <p><b>იპრატროპიუმი (გენერიკი, Atrovent)</b>                  აეროზოლი: 17 (არ შეიცავს ფრეონს), 18 მკგ/შეხუთიქვა 200 ლმზინი ინჰალატორი; ნებულაიზერის ხსნარი 0.02% (500 მკგ/ულაკონი)                  ნაზალური სპრეი: 21, 42 მკგ/სპრეი</p> <p><b>ტიოტროპიუმი (Spiriva)</b>                  აეროზოლი: 18 მკგ/შესამზაპუნებელი 6 პაკეტში</p> <p><b>ანტიმუსკარინული</b>  <b>ომალიბუმები (Xolair)</b>                  უხვნილი კანქვეშა ინექციისათვის: 202.5 მგ</p>
--	--

**REFERENCES**

*სასუნთქო 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]

*მეთილქსანთინები*  
 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]

*კორტიკოსტიკოიდები*  
 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]

*კორტიკოსტიკოიდები*  
 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 დამორგუნელები*  
 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*  
*მულიკაპენტები*  
 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.

*პურვამგარი გზების კლასიკური მართვა*  
 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 სიმპატიომიმეტიკური საშუალებები

ალბუტეროლი(გენერიკი, Proventil, Ventolini)  
 საინჰალაციო: 90 მკგ/შესუნთქვა აეროზოლი; 0.083, 0.5, 0.63% ნებულაიზერის ხსნარი  
 ორალური: 2.4 მგ გაბლევები; 2მგ/5მლ სიროფი  
 ორალური: 4.8 მგ გაბლევები  
 ალბუტეროლი/იპრაგროპიუმი (Combivent, DuoNeb)  
 საინჰალაციო: ალბუტეროლი 103 მკგ + იპრაგროპიუმი 18 მკგ /შესუნთქვა;  
 ალბუტეროლი 3მგ + იპრაგროპიუმი 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  
 ებინეფრინი (გენერიკი, ადრენალინი)  
 საინჰალაციო: 1 ან 10 მგ/მლ ნებულაიზერის ხსნარი;  
 0.22 მგ/სპრეი ებინეფრინის ფუძის აეროზოლი  
 პარენტერული: 1:10,000 (0.1 მგ/მლ); 1:1000 (1 მგ/მლ)  
 ფორმოტეროლი (Foradil)  
 საინჰალაციო: 12 მკგ/ერთი საინჰალაციო პულსი  
 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  
 ლაუვალბუტეროლი (Xenopex)  
 საინჰალაციო: 0.31, 0.63, 1.25 მგ/3 მლ ხსნარი  
 მეტაპროტერენოლი (Alupent, გენერიკი)  
 საინჰალაციო: 0.65 მგ/შესუნთქვა აეროზოლი 7 და 14 ციან კონტეინერებში;  
 0.4, 0.6, 5% ნებულაიზერის ხსნარი

პირბუტეროლი (Maxair)  
 საინჰალაციო: 0.2 მგ/შესუნთქვა; აეროზოლი, 80 და 300 დოზის შემცველი კონტეინერები  
 სალმეტეროლი (Serevent)  
 საინჰალაციო აეროზოლი: 25 მკგ სალმეტეროლის ფუძე/შესუნთქვა; 60 და 120 დოზის შემცველი კონტეინერები

საინჰალაციო ფხენილი: 50 მკგ/ერთი სალმეტეროლი/ფლუტიკაზონი (Advair Diskus)  
 საინჰალაციო: 100, 250, 500 მკგ ფლუტიკაზონი + 50 მკგ სალმეტეროლი/ერთი

გერბუტალინი (გენერიკი, Brethine)  
 ორალური: 2.5, 5 მგ გაბლევები  
 პარენტერული: 1 მგ/მლ საინექციო ხსნარი

საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების (იხ. აგრეთვე თავი 39)  
 ბეკლომეთაზონი (QVAR)  
 აეროზოლი: 40, 80 მკგ/შესუნთქვა, 100 დოზის შემცველი

კონტეინერები  
 ბუდეზონიდი (Pulmicort)  
 აეროზოლი ფხენილი (ტურბუჰალერი): 160 მკგ/აქტივაცია

საინჰალაციო სუსპენზია: 0.25, 0.5 მგ/2 მლ ფლუნიზონიდი (AeroBid, Aerospan)  
 აეროზოლი: 80, 250 მკგ/შესუნთქვა; 80, 100, და 120 დოზის შემცველი კონტეინერები

ფლუტიკაზონი (Flovent)  
 აეროზოლი: 44, 110, და 220 მკგ/შესუნთქვა, 120 დოზიან კონტეინერში; ფხენილი 50, 100, 250 მკგ/აქტივაცია  
 ფლუტიკაზონი/სალმეტეროლი (Advair Diskus)  
 საინჰალაციო: 100, 250, 500 მკგ ფლუტიკაზონი + 50 მკგ სალმეტეროლი/ერთი  
 მომეტაზონი (Asmanex Twisthaler)  
 საინჰალაციო: 220 მკგ/აქტივაცია, 14, 30, 60, 120 დოზის ერთეულები  
 ტრიაამცინოლონი (Azmacort)  
 აეროზოლი: 100 მკგ/შესუნთქვა, 240 დოზიანი კონტეინერი

ლეიკოტრინენების ინჰიბიტორები

მონტერლუკასტი (Singulair)  
 ორალური: 10 მგ გაბლევები, 4.5 მგ-იანი სალექტი გაბლევები; გრანულები 4მგ/პაკეტი  
 ზაფირლუკასტი (Accolate)  
 ორალური: 10, 20 მგ-იანი გაბლევები  
 ზილფეტონი (Zyflo)  
 ორალური: 600 მგ-იანი გაბლევები

კრომონინ ნაბრიუმი და ნელოკრომილ ნაბრიუმი

კრომონინ ნაბრიუმი  
 პულმონარული აეროზოლი (გენერიკი, Intal): 800 მკგ/შესუნთქვა, 200 დოზიან კონტეინერში; 20 მგ/2 მლ ნებულაიზერის ხსნარი (ასთმის სამკურნალოდ)  
 ნაზალური აეროზოლი (Nasacrom): 5.2 მგ/შესუნთქვა (ალერგიული რინიტის -თივის ცხელების სამკურნალოდ)  
 ორალური (Gastrocrom): 100 მგ/5მლ კონცენტრატი (გასტროინტესტინური ალერგიისთვის)  
 ნაგრიუმის ნელოკრომილი (Tilade)  
 პულმონალური აეროზოლი: 1.75 მგ/შესუნთქვა 104 დოზიან კონტეინერში

მეთილქსანთინები: თეოფილინი და მისი ნაწარმები

ამინოფილინი (თეოფილინის ეთილენდიამინი, 79%-იანი თეოფილინი) (გენერიკი)  
 ორალური: 105 მგ/5 მლ სითხე; 100, 200 მგ-იანი გაბლევები  
 რექტალური: 250, 500 მგ-იანი სუპოზიტორები  
 პარენტერული: 250 მგ/10 მლ საინექციო ხსნარი  
 თეოფილინი (გენერიკი, Ellixophyllin, Slo-phyllin, U-iphyl, Theo-Dur, Theo-24 და სხვა)  
 ორალური: გაბლევები 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: გაბლევები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ, 450 მგ  
 ორალური დროში გამომანთავისუფლებელი 12 საათში: კაფსულები 125 მგ, 130 მგ, 250 მგ, 260 მგ, 300 მგ  
 ორალური დროში გამომანთავისუფლებელი 12-24 საათში: გაბლევები 100 მგ, 200 მგ, 300 მგ

<p>ორალური დროში გამომანთავისუფლებელი 24 საათში: 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.</p>	<p><i>შენიშვნა:</i> პენტოქსიფილინის გამოყენება ნაჩვენებია მხოლოდ ხანგამოშეებითი კოჭლოზის დროს</p> <p>ასომის სამკურნალო ანტიმუსკარინული საშუალებები</p>
<p><b>სსპა მვთილქსანტინები</b></p> <p>დიფილინი (გენერიკი)                  ორალური: ტაბლეტები 200 მგ, 400 მგ; ელექსირი 33.3 მგ/5 მლ</p> <p>ოქსრიფილინი (გენერიკი, Cholelyl)                  ორალური: 64, 127, 254, 382 მგ-იანი თეოფილინის ტაბლეტების ექვივალენტური; სიროფი 32, 64 მგ/5 მლ</p> <p>ტენგოქსიფილინი (გენერიკი, Trental)                  ორალური: ტაბლეტები და კონტროლირებადი გამონთავისუფლების ტაბლეტები 400 მგ</p>	<p>იპრატროპიუმი (გენერიკი, Atrovent)                  აეროზოლი: 17 (არ შეიცავს ფორონს), 18 მკგ/შესუნთქვა 200 ღოზინი ინჰალატორი; ნებულაზერის ხსნარი 0.02% (500 მკგ/ულაკონი)                  ნაზალური სპრეი: 21, 42 მკგ/სპრეი</p> <p>ტიოტროპიუმი (Spiriva)                  აეროზოლი: 18 მკგ/შესუნთქვა 6 პაკეტში</p> <p><b>ანტიმუსკარინები</b>                  ომალიმუმაბი (Xolair)                  უხეილი კანქემა ინექციისათვის: 202.5 მგ</p>

**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]

*მეთილქსანტინები*  
 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 ნელოკრომილი*  
 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 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]

*ასომის 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.

*ჰერვამტარი გზების კლინიკური მართვა*  
 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

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 მიზნებითი მოხმარების გარდა, მრავალი მათგანი მოსახლეობის მიერ გუნებ-განწყობის ასამაღლებლად, არასამედიცინო მიზნით, ექიმის დანიშნულების გარეშე 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 ზეგავლენის შესწავლა როგორც ცალკეულ უჯრედზე, ასევე სინაფსში ლოკალიზებულ კონკრეტულ იონურ არხზე. ასეთი კვლევის შედეგად მიღებული ინფორმაცია საუფქველად დაედო ცნს-თან დაკავშირებულ ახალ აღმოჩენებს.

ერთი მხრივ, უდავოა რომ ცნს-ზე ზეგავლენის მქონე ყველა საშუალება მოქმედებს ნეიროფიკურ რეცეპტორზე, რომლებიც თავის მხრივ ნერვული გადაცემის მოდულატორებად გვევლინებიან. ცნს-ზე ზეგავლენის მქონე საშუალებებს შორის ძალზე იმეორებად ვეხვდებით მაგ., ალკოჰოლი და ზოგადი საანესთეზიო საშუალებები, თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ამ კრძალში მათი განხილვა ჯერ კიდევ სადავო საკითხად რჩება, რადგან ეს „არარეცეპ-

ტორული“ მოქმედებაც კი სინაფსური გადაცემის ცვლილებებით არის დაკავშირებული.

მეორე მხრივ, წამლებს უდიდეს 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 ნეითიერებებზე უფრო მაღალი სელექტიურობით 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 ნეითიერებების მოქმედებისა და ცნობილი კლინიკური ეფექტების შესწავლამ. მაგ., შიზოფრენიის პათოფიზიოლოგიის მნიშვნელოვან პირობებს საფუძველი ჩაუყარა ინფორმაციამ ანტიფსიქოტური საშუალებების დოზამინურ რეცეპტორებზე მოქმედების შესახებ. γ-ამინოუბოჰიკის (GABA) რეცეპტორების აგონისტებისა და ანტაგონისტების ეფექტების შესწავლამ მრავალი დაავადების პათოფიზიოლოგიის (მათ შორის შფოთვისა და ეპილეფსიის) ახალ კონცეფციას მისცა დასაბამი.

წაგნის მომდევნო თავებში განხილული სამკურნალო საშუალებების მექანიზმების უკვე გავების თვალსაზრისით, ეს თავი ეთმობა ცნს-ის ფუნქციური ორგანიზაციისა და სინაფსური გადაცემის საფუძველების განხილვას.

აუნაბრივი ტოქსინები, როგორც იონური არხების შესწავლის ინსტრუმენტი

ეკოლუციის გზაზე ბუნებამ მრავალი ბუნებრივი გოქსინი შექმნა. რამოდენიმე ამინომჟავასგან შემდგარმა პეპტიდმა კი შესაძლოა მნიშვნელოვანი ვარაიციები ვანიცალოს. პეპტიდები კი გოქსიკური ნაერთების ფართო სპექტრის მხოლოდ ერთ ნაწილს წარმოადგენენ. მაგ., დაღვენილია რომ *Comus*-ის გენუბი, ზღვის გველითა 500 სხვადასხვა სახეობას აერთიანებს. მათი შხამი 50-დან 200-მდე სხვადასხვა სახის პეპტიდს ან ცილას შეიცავს, რაც მსხვერპლის სიკვდილს ან კიდურების დამბლას იწვევს. უფრო მეტიც, *Comus*-ის სხვადასხვა სახეობის წარმომადგენლებს შორის პეპტიდების ღუბლიკაციას თითქმის არ ვხვდებით. სხვა მნიშვნელოვან გოქსინებს შეიცავენ გველები, ბიყები, თობები, უუტკრები, ბზიკები და მორიელები. მომწამლეული თუ თერაპიული ეფექტის მქონე მცენარეების სახეობების რაოდენობა იმდენად დიდია, რომ მათი ჩამოთვლა შეუძლებელია;

მათი ცალკეული წარმომადგენელი ფართოდ არის ვანხილული წიგნის როგორც ამ ასევე სხვა თავებში. შხამების უმრავლესობა იონურ არხებზე მოქმედებს, ამიტომ გოქსინები ფასდაუდებელ ქიმიურ იარაღს წარმოადგენენ ამ არხების ფუნქციის შესწავლისათვის. ფაქტურად, იონური არხების თვისებების შესახებ ჩვენს ხელი არხებულო 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 ფამაკოლოგიის შესწავლის მეთოდები

მეცნიერების მრავალი სხვა დარგის მგავსად, ცნს-ის ფარმაკოლოგიის შესწავლის პროგრესიც ახალი ექსპერიმენტული ტექნიკის განვითარებზე დამოკიდებულია. სინაფსური გადაცემის პირველი დეგალური შესწავლა მინის მიკროელექტროდების შექმნასთან არის დაკავშირებული, რამაც უჯრედშია პროცესების რეგისტრირება გახადა შესაძლებელი. თავის ტვისის სრეობრივად შემსწავლელი ტექნიკის განვითარების შემდეგ სინაფსების ფიზიოლოგიისა და ფარმაკოლოგიის ანალიზი გახდა შესაძლებელი. როგორც ვოლტაჟ, ასევე ლიგანდ-დამოკიდებული არხების დეგალური შესწავლა პოტენციალის საფიქსაციო ტექნიკის შექმნას უკავშირდება, თითოეული არხის ღვის ინდივიდუალური რეგისტრირების შესაძლებლობის გამო. პის-ტექნიკით, იმუნოლოგიური და რადიოიზოტოპური მეთოდების წისხელასთან 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 დეგალური მოლეკულური სტრუქტურის დაღვენამი გვეჩხარება. და ბოლოს, სპეციფიკური რეცეპტორების ან ფერმენტების გენების მუტაციის მქონე თაგვების („ნოკაუტარული“ თაგვები) შესწავლა შესაძლოა მნიშვნელოვანი ფაქტორი გახდეს ამ კომპონენტების ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური როლის დაღვენამი.

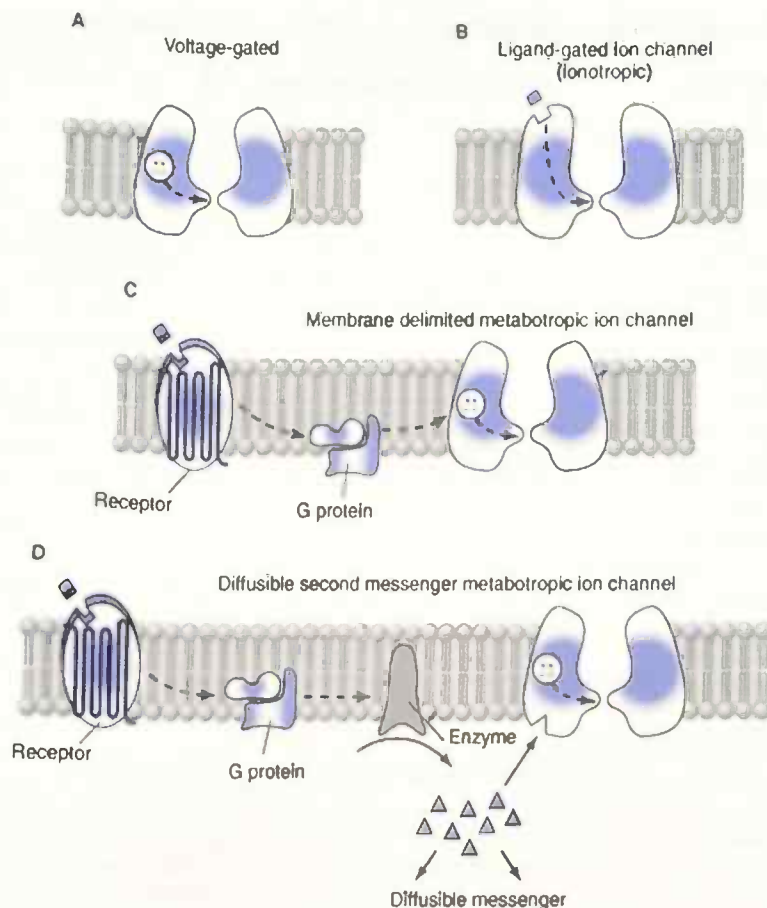
ნის საწის სეგმენტსა და აქსონზე კონცენტრირებული და უჯრედის სხეულიდან ნერველ ტერმინალზე სიგნალის გადატანს სწრაფ მოქმედების პოტენციალზე არიან პასუხისმგებელი. უჯრედის სხეულში, დენტრიტებსა და უჯრედის საწის სეგმენტებში მრავლადაა წარმოდგენილი სხვადასხვა ტიპის კალციუმისა და კალიუმის ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხები, რომლებიც ხელა მოქმედებენ და ნეირონის განმუხტვის სისშირის მოდულირებას ემსახურებიან. მაგ., კალიუმის არხების ზოგიერთი ტიპი, რომლებიც უჯრედის დეპოლარიზაციის შედეგად იხსნება, ანელებენ შემდგომ დეპოლარიზაციის და აბრკოლებენ მომდევნო მოქმედების პოტენციალთან დაკავშირებულ განმუხტვას.

ლიგანდ-დამოკიდებული არხები, რომლებსაც იონოტროპულ რეცეპტორებსაც უწოდებენ, მხოლოდ ნეიროტრანსმიტერთან შეკავშირების შემდეგ იხსნებიან. 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 მათ მისიერ გახსნას განაპირობებს (რამოლენში მილისეკუნდიდან ათეულ მილისეკუნდამდე). ლიგანდ-დამოკიდებული არხები ცნს-ის იერარქული გზებისათვის დამახასიათებელ სწრაფ სინაფსურ გადაცემაზე არიან პასუხისმგებელი (იხ. ქვემოთ).

ამეამად, უკვე ცხადია, რომ გრადიციულად დამკვიდრებული აზრი ვოლტაჟ-დამოკიდებული და ლიგანდ-დამოკიდებული არხების განცალკევებულად არხეობის შესახებ, გარკვეულ მოდიფიკაციას საჭიროებს. როგორც მე-2 თავშია ვანხილული, ნეიროტრანსმიტერების სრული უმრავლესობა იონოტროპული რეცეპტორების გარდა, G ცილასთან შეკავშირებულ რეცეპტორებსაც (ანუ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებს) უკავშირდება. მეტაბოტროპული რეცეპტორები G ცილის მეშვეობით ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხების მოდულირებას ახორციელებენ. ეს ურთიერთქმედება შესაძლოა მემბრანაში მიმდინარეობდეს, რასაც მემბრანასთან დელიმიტირებული გზა ეწოდება (იხ. სურათი 21-1). ამ შემთხვევაში G ცილა (უბშირესად მისი მუ სუბერთეული) უშუალოდ ურთიერთქმედებს ვოლტაჟ-დამოკიდებულ იონურ არხთან. როგორც წესი, ასეთი ხასიათის სასიგნალო გადაცემის სამიზნეს ორი ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხი – კალციუმისა და კალიუმის არხები წარმოადგენენ. G ცილისა და კალციუმის არხის ურთიერთქმედების შედეგად ითრგუნება

იონური არხები და ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორები

არხების ფუნქციონირების (გახსნა, დახურვა) მექანიზმის მისეღვისი ნერველი უჯრედების მემბრანებზე არხების ორ ძირითად ტიპს 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 ტიპის არხების მაგალის წარმოადგენს. ნერველ სისტემაში ამ ტიპის არხები ნეირო-



სურათი 21-1

ცნს-ის იონური არხებისა და ნეიროგრანსმიტერების მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების გი პეზი. A. ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხები, რომლებშიც ცილის ვოლტაჟ-მგრძობიარე 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 (მეგაბოტროპული), რომელიც ნეიროგრანსმიტერთან შეკავშირების შედეგად იწვევს G ცილის გააქტივებას, რომელიც შემდგომ უშუალოდ ურიოტრიქმელებს 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 ურიოტრიქმელებს.

არხის ფუნქცია. მოქმედების ეს მექანიზმია პასუხისმგებელი პრესინაფური მეგაბოტროპული რეცეპტორების გააქტივებით განპირობებულ პრესინაფური ინჰიბირების პროცესზე. ამის საპირისპიროდ, რეცეპტორების პოსტსინაფური ლოკალიზაციის შემთხვევაში აღვლი აქვს კალიუმის არხების გააქტივებას (გახსნას), რაც ხელს პოსტსინაფური ინჰიბირებას განაპირობებს. მეგაბოტროპულ 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 ალტერნოტრეცეპტორების სტიმულაცია, რის შედეგადაც აღენი-

ლილ ციკლამის გააქტივებასა და cAMP-ის წარმოქმნას აქვს აღვლი (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, მეგაბოტროპული რეცეპტორების გააქტივებით განპირობებული ეფექტები რამოდენიმე წამიდან რამოდენიმე წუთამდე გრძელდება, რაც რეცეპტორულ გიაკცემაში G ცილის თანამონაწილეობის მნიშვნელოვანი დამსახურებაა. ცნს-ის დიფუზურ ნეირონულ სისტემებში მეგაბოტროპული რეცეპტორები ჭარბად არიან წარმოდგენილი.

ცხრილი 21-1. ზოგიერთი გოქსინი, რომელიც იონური არხების შესწავლისათვის გამოიყენება

არხების ტიპი	გოქსინის მოქმედების მექანიზმი	წარმო
<b>ვოლტაჟ-დამოკიდებული არხები</b>		
ნატრიუმის არხები		
გერგოლოქსინი (TTX)	გარედან აბლოკირებს არხს	მბერაფი თევზი (Puffer fish)
ბაგრაქოგოქსინი (BTX)	ანელებს ინაქტივაციის პროცესს, ცელის აქტივაციის პირობებს	კოლუმბიური ბაყაყი
<b>კალიუმის არხები</b>		
აპამინი	აბლოკირებს „მცირე ზომის Ca-აქტივირებულ“ K-ის არხებს	ფუტკარი
ქარბიდოგოქსინი	აბლოკირებს „დიდი ზომის Ca-აქტივირებულ“ K-ის არხებს	მორიელი
<b>კალციუმის არხები</b>		
თმევა კონოტოქსინი (ω-CTX-GVIA)	აბლოკირებს N-ტიპის არხებს	წყნარი თევზის კონუსისებრი გველი
აგატოქსინი (ω-AGA-IVA) ლიბანდ-დამოკიდებული არხები	აბლოკირებს P-ტიპის არხებს	ობობა
<b>ნიკოტინური აქტივაციის რეცეპტორები</b>		
α-ბუენგაროტოქსინი	შეუქცევადი ანტაგონისტი	წყლის გველი
<b>GABA<sub>A</sub> რეცეპტორები</b>		
პიკროტოქსინი	აბლოკირებს არხს	სამხრეთ წყნარი თევზის მცენარე
<b>გლუტამინის რეცეპტორები</b>		
სტრიქნინი	კონკურენტული ანტაგონისტი	ინდური მცენარე
<b>AMPA რეცეპტორები</b>		
ფილანთოგოქსინი	აბლოკირებს არხს	ბზიკი

**სინაფსი და სინაფსური კოტენსიალი**

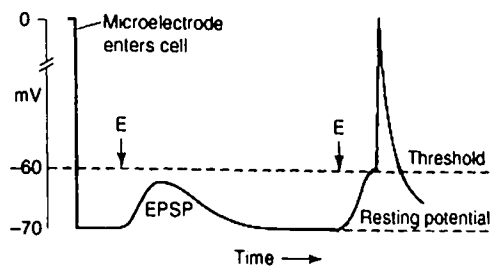
უმრავლეს შემთხვევაში, ცნს-ის ნეირონებს შორის კომუნიკაცია ქიმიური სინაფსების მეშვეობით მიმდინარეობს. (ნეირონებს შორის იშვიათად ვხვდებით ელექტრულ ურთიერთკავშირს. ელექტრული შეწყვილება შესაძლოა გარკვეულ როლს ასრულებდეს ნეირონული განშუქების სინქრონიზაციაში, თუმცა ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ელექტრული სინაფსები წამლების მოქმედების მნიშვნელოვან ადგილს წარმოადგენდნენ). სინაფსური გადაცემის საფეხურები შესაძლოა შემდეგი სახით შეჯამდეს:

პრესინაფსური ბოკოების ბიოელექტრული აგზნება სერვული გერმინალის ვოლტაჟ-დამოკიდებულ კალციუმის არხებს ააქტივებს (იხ. სურათი 6-3). ნეიროტრანსმისიტივის გამონთავისუფლებზე 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 ნეიროტრანსმისიტივი სინაფსურ ნაპრალში იღვრება და პოსტსინაფსური მემბრანის რეცეპტორებისაკენ დიფუნდირებს. ნეიროტრანსმისტივისა და მის მიმართ მგრძობიარე 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 დაფორმების ძირითად მშებმად ნეიროტრანსმისტივის გამონთავისუფლების პროცესი, კერძოდ კი კალციუმის არხების განხისიათის საჭირო დრო გვევლინება.

ცნს-ის სინაფსური პოტენციალების სისტემური ანალიზის მტელლობა პირველად ეკლესის (*Eccles*) მიერ განხორციელდა 1950-იან წლებში. იგი აწარმოებდა სპინალური მოტორ ნეირონების უჯრედშიდა აქტივობის რეგისტრაციას. მიკროელექტროდის უჯრედში შესვლისას ადგილი აქვს ელექტრულ პოტენციალის სწრაფ, გიპიურ ცვლილებას, დაახლოებით -70 mV-ის ფარგლებში (იხ. სურათი 21 2), რაც ნეირონის მემბრანის მოსვენებითი პოტენციალს წარმოადგენს. მოტონეიონებზე ორი ძირითადი გზა ახდენს გეგაელენას – ამგზნები და შემაკვეთელი.





სურათი 21-2

ამგზნების სინაფსური პოტენციალები და სპაიკის წარმოქმნა. სურათზე ნაჩვენებია პოსტსინაფსურ უჯრედში ელექტრონის შესვლისა და -70 mV-ის გილი მოხვეწების შემზრანული პოტენციალის რეგისტრირების პროცესი. ამგზნების ვის სტიმულაციის შედეგად (E) გარდამავალ დეპოლარიზაციას აქვს ადგილი. სტიმულის გაძლიერების შედეგად (მეორე E) იბრუნება დეპოლარიზაციის ზომა და იგი სპაიკის წარმოქმნის ზღურბლს აღწევს.

ამგზნების ვის სტიმულირებისას ამგზნებადი პოსტსინაფსური პოტენციალი (EPSP) რეგისტრირდება. იგი ამგზნების ნეიროტრანსმიტერებისა და იონოტროპული რეცეპტორების ურთიერთქმედების შედეგად გენერირდება და ნაგრიუმისა და კალიუმის იონების შემზრანული განვლადობის ვაზრდას განაპირობებს. გამკვარ ვებზე მოქმედი სტიმულის ინტენსიუობისა და, შესაბამისად, ვაქციუბული პრესინაფსური ნეირონების რაოდენობის ცვლილებისას ადგილი აქვს დეპოლარიზაციის ხარისხის თანდათანობით შეცვლას. ვარკვეული რაოდენობის ამგზნების ბოჭკოების ვაქციუბების შედეგად წარმოქმნილი EPSP იწვევს პოსტსინაფსური უჯრედის ზღურბლამდე დეპოლარიზებას. რასაც თან სდევს მოქმედების პოტენციალის გენერირება „ან სულ, ან არაფრის“ კანონის მიხედვით.

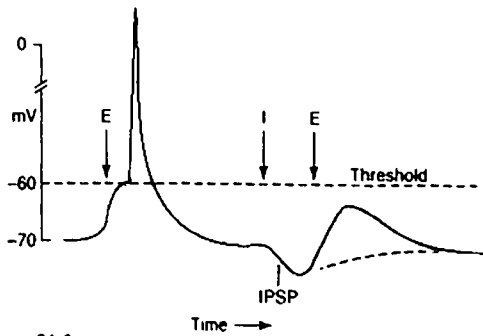
მაინიბირების ვებზე ვაქციუბა იწვევს პოსტსინაფსური შემზრანის პიპერპოლარიზაციას, რის შედეგადაც ადგილი აქვს Cl<sup>-</sup> -ის არხების სელექციურ ვახსნასა და მაინიბირების პოსტსინაფსური პოტენციალის წარმოქმნას (IPSP) (სხ. სურათი 21-3). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ შემზრანის მოხვეწებით პოტენციალით (~ -65 mV) შედარებით, Cl<sup>-</sup> -ის წინასწორული პოტენციალი მხოლოდ მცირედ არის უარყოფითი. ამგვარ პიპერპოლარიზაცია უმნიშვნელოა და შესაბამისად, შემოკლებულ როლსაც ნაკლებად ასრულებს. Cl<sup>-</sup> -ის არხების ვახსნის გამო, IPSP-ის პერიოდში ნეირონი „ვიწვადი“ ხდება, რის ვამოც შემზრანული პოტენციალის ცვლილების მიღწევა რთულდება. მუნტარების ეს ვეუქტი აქვეითებს შემზრანულ პოტენციალს ამგზნების პოსტსინაფსური პოტენციალის (EPSP) პერიოდში, რის შედეგადაც მოხვეწებულ მდგომარეობაში მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნილი EPSP ევლარ ახერხებს მოქმედების პოტენციალის აღძვრას IPSP-ის პერიოდში (სხ. სურათი 21-3). ინიბიციის მეორე ხახვს პრესინაფსური ინიბიციდა ეწოდება. აგზნების შეკავების ეს გიპი თავდაპირველად ზერვის გვისში, შემოვალი სენსორული ნეირონებისთვის იქნა აღწერალი, რომელთა ამგზნების სინაფსების გერმინალუბი აქსონო-აქსონურ სინაფსებს ქმნიან (აღწერილია მოგვიანებით). ვაქციუბების შემდეგ, სენსორული ბოჭკოების დაბოლოებების მიერ აქსონო-აქსონურ სინაფსებში გამონიავისუფლებული ნეიროტრანსმიტერის რაოდენობა მცირდება. საინტერესოა, რომ პრესინაფსური ინიბიტიორული რეცეპტორები თავის გვისის თითქმის ევლარ პრესინაფსურ გერმინალუბა წარმოვლენილი, მიუხედავად იმისა, რომ აქსონო-აქსონური სინაფსები მხოლოდ ზერვის გვისშია წარმოვლენილი. თავის გვისში ნეიროტრანსმიტერი ვონავს მეზობელი სინაფსებისკენ და პრესინაფსური რეცეპტორების ვაქციუბებისაგან იწვევს.

ხაზების მოქმედების ლოკალიზაცია

ეს-ზე მოქმედი ნებისმიერი წამალი თავის ეფექტს სინაფსური გადაცემის ქიმიური მოდულირაციის გზით იწვევს. სურათზე 21-4 წარმოვლენილია წამლების მოქმედების ზოგადი სახეობები. წამლების გრანსმიტერ-დამოკიდებული მოქმედება პირობითად შეიძლება პრე- და პოსტსინაფსურ კატეგორიებად დაიყოს.

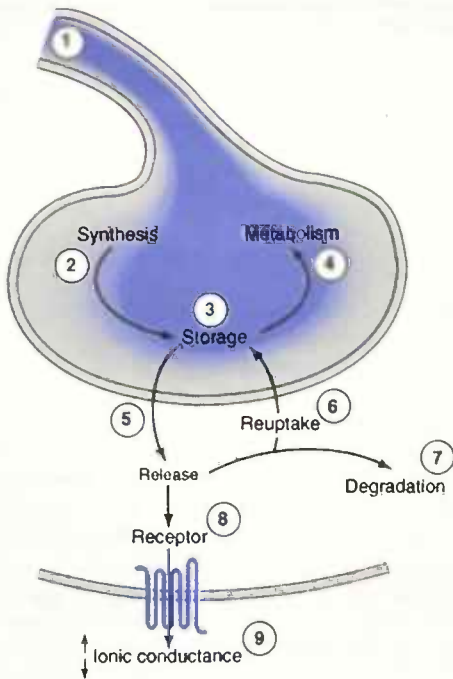
სამკურნალო სახეობები, რომლებიც მოქმედებენ ნეიროტრანსმიტერების სინიუმზე, შენახებზე, მეტაბოლიზმსა და გამონიავისუფლებზე, პრესინაფსურად მოქმედი მედიკამენტების კატეგორიას მიეკუთვნებიან. სინაფსური გადაცემის დათრგუნვა შეიძლება გრანსმიტერის სინიუმის, ან მისი დეპონირების შემცირების ვზით. მაგ., რებრეპისი მოქმედებს მონიავისურ უჯრედშია მარაგზე და იწვევს სინაფსების ვამოიგვას. ნერვულ გერმინალში ნეირომულირაციის კატაბოლიზმის დათრგუნვა იწვევს მისი კონსენტრაციისა და ერთი იმპულსის განმავლობაში გამონიავისუფლებული რაოდენობის ვაზრდას. წამლები მეგვალენას ახდენენ მედიაციორის გამონიავისუფლების პროცესზე. მაგ., სტიმულაციორი ამფეტამინი აღრენერგული სინაფსებიდან კატეკოლამინების გამონიავისუფლების ინდექსორია (სხ. თავი 6 და 32). კაპაიციინი სენსორული ნეირონებიდან პეპტიდური სუბსტანცია P-ს გამონიავისუფლებას იწვევს. ხილი გეგანუსის გოქსინი კი თრგუნავს გრანსმიტერების ვამონიავისუფლებას. სინაფსურ ნაპრალში გრანსმიტერის გამონიავისუფლების შემდეგ მისი მოქმედების წყდება. რაც ან უკუმიგაციების, ან მისი დეგრადაციის ვზით ხორციელდება. სინაფსურ გერმინალში ან შემოთფარგველ გლიამი მოქმედებს მრავალი ნეიროტრანსმიტერის უკუმიგაციების მექანიზმი. მაგ., კოკაინი თრგუნავს აღრენერგულ სინაფსებში გამონიავისუფლებული კატეკოლამინების უკუმიგაციების პროცესს, რის შედეგადაც იწვევს ამინების მოქმედების პოტენცირებას. მისავან განსხვავებით, აცეტილქოლისინს ინაქტივაციამი არ მონიავილენობენ უკუმიგაციების მექანიზმიზე და აცეტილქოლისინს მოქმედების შეწყვეტა ვერმენტული დეგრადაციის შედეგია. ანტიქოლისინსიორიზული სახეობები თგუნენენ აცეტილქოლისინს ვერმენტული დეგრადაციის პროცესს და შესაბამისად ახანგრძლივებენ მის მოქმედებას. ჯერ-ჯერობით არ არის აღმნიშნული ეს-ის მეგვალენის მოქმედების დამსარულებელი არც ერთი უკუმიგაციების მექანიზმი, აგრეთვე არც მათი ვერმენტული სპეციფიკური დეგრადაცია.

პოსტსინაფსურ რევიონში წამლების მოქმედების უმთავრეს ადგილს გრანსმიტერის მიმართ მერმინობირე რე-



სურათი 21-3

ამგზნების და შემოკლებული სინაფსების ურთიერთქმედება. მარცხნივ, ამგზნებ ვზაზე ვებლერბლოვანი სტიმულის მოქმედების შედეგად მოქმედების პოტენციალი წარმოიშობა. მარჯვნივ, მაინიბირების ვის ვაქციუბების შემდეგ იგივე ხახის სტიმული იწვევს მაინიბირების პოსტსინაფსური პოტენციალის (IPSP) აღძვრას, რაც ხელს უშლის ამგზნების პოტენციალის მიერ ზღურბლის 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) უკუმიტაცება; (7) დეგრადაცია; (8) გრანსმიტერის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორი; (9) იონური გამავლობის რეცეპტორ-დამოკიდებული გაზრდა ან შემცირება.

რეცეპტორი წარმოადგენს. წამალი შესაძლოა მოქმედებდეს, როგორც ნეიროტრანსმიტერის აკონისტი, მაგ, ოპიოიდები, რომლებიც ენკეფალინების მსგავსად მოქმედებენ, ან როგორც რეცეპტორის ფუნქციის ბლოკატორი. ცნს-ზე მოქმედი საშუალებების უმრავლესობა რეცეპტორების ანტაგონისტებია, მაგ, სტრაიქნინი იწვევს ინჰიბიტორული გრანსმიტერის, გლიცინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების ბლოკადას, რაც საფუძვლად უდევს სტრაიქნინით განპირობებულ კრუნჩხვას. ეს ეფექტი ნათელი მაგალითია იმისა, თუ ინჰიბიტორული პროცესის დათრგუნვა როგორ განაპირობებს აგზნებას. წამლები შესაძლოა იონოტროპული რეცეპტორების იონურ არხებზე მოქმედებდნენ. მაგ, ბარბიტურის მკაფას ნაწარმებს პრაქტიკულად ამგზნების იონოტროპული რეცეპტორის იონური არხში შესვლისა და მათი დათრგუნვის უნარი გააჩნიათ. მეტაბოტროპული რეცეპტორის შემთხვევაში, წამლებს შესწევთ რეცეპტორის აგზნების შედეგად უჯრედში ინიცირებული პროცესის ნებისმიერ საფეხურზე მოქმედების უნარი. ამის საუკეთესო მაგალითია მეთილქსანთინების მოქმედება, რომლებიც ნეიროტრანსმიტერზე საპასუხო რეაქციის მოდიფიცირებას მორბადი სასიგნალის სისტემის, cAMP-ის, მეშვეობით ახდენენ. მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მეთილქსანთინები თრგუნავენ cAMP-ის მეტაბოლიზმს, რაც cAMP-ის დონის გაზრდასა და მისი მოქმედების გაზანგრძლივებას 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 სეგრეგაციის გარეშე შეუძლებელი იქნებოდა ცნს-ის ფუნქციების სელექციური მოდიფიკაცია, თუნდაც პრეპარატის მხოლოდ ერთ ნეიროტრანსმიტერულ სისტემაზე მოქმედების პირობებშიც კი. ასეთი სეგრეგაციის აღმოჩენამ ნეირომეცნიერებს დიდი პერსპექტივა გაუხსნა ცნს-ის ნორმალური ფუნქციისა და პათოლოგიური პროცესების მკურნალობის 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 ნეოროფარმაკოლოგების უპირველეს 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 ნეიროტრანსმიტერის რეგიონული კონცენტრაციის ბიოქიმიურ ანალიზს; ხოლო ფერმენტებისა და პეპტიდებისათვის კი იმუნოციტოქიმიური კვლევის მეთოდების გამოყენებას.

## გამონთავისუფლება

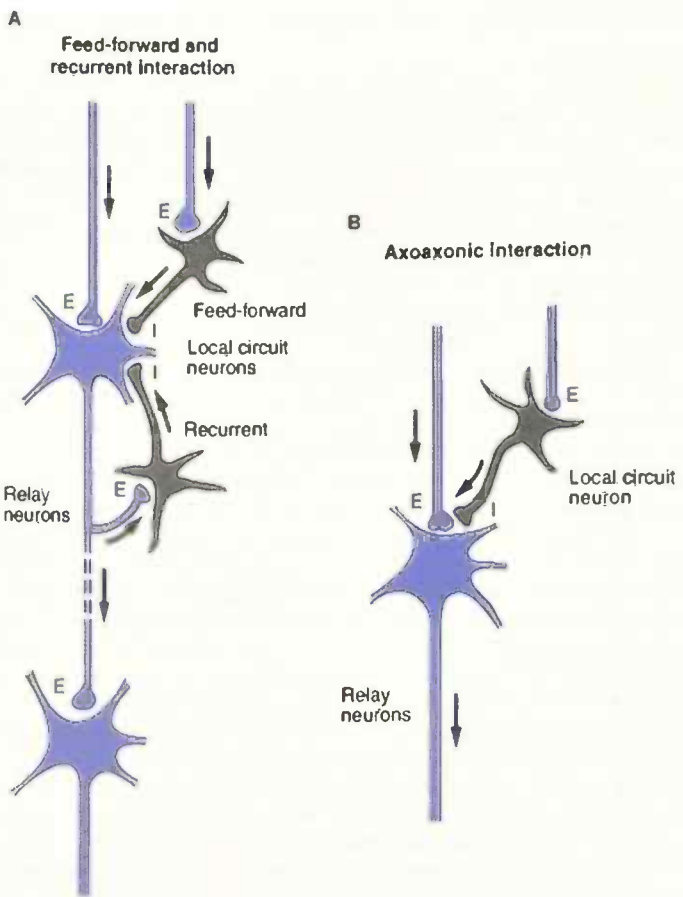
ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლების ადგილის ილენტიფიცირების მიზნით, ზოგჯერ უჯრედგარე სითხის შვეროვების ტექნიკას მიმართავენ (*in vivo*). გარდა ამისა, გამონთავისუფლებული ნივთიერებების განსაზღვრა შესაძლოა მოხერხდეს ტვინის ქსოვილის ანათლების *in vitro* ელექტროლი ან ქიმიური სტიმულირებით. სინაფსურ გადაცემასთან 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. მიკროიონტოფორები 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 უჯრედული ორგანიზაცია

ცნს-ის უმრავლესი ნეირონული სისტემები შესაძლოა დაიფოს ორ დიდ კატეგორიად: იერარქიულ და არასპეციფიკურ, ანუ დიფუზურ ნეირონულ სისტემებად.



**სურათი 21-5**

ცნს-ში სივრცის გამგარი გზები. A. გვიჩვენებს სამ სარულეო ნეირონის ნაწილებს (ფერადი) და ორი სახის ინჰიბიტორულ გზას – განმეორებითსა და პირდაპირი კავშირის მქონეს. ინჰიბიტორული ნეირონები ნაცრისფერადაა ნახევრები. B გვიჩვენებს პრესინაფსურ ინჰიბიციიან 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 მიქსონით შემოვარსული ბოქოებისგან შედგება, რომლებიც მოქმედების პოტენციალს 50 მ/წმ-ში მეტი სიჩქარით აგარებენ. ზოგადად, ისფორმაცია ფაზურ ხასიათის აგარებს და მოქმედების პოტენციალების „ამოფრქვევის“ სახით მიმდინარეობს. იგი ინტეგრაციის გზით თანმიმდევრულად გადაამუშავდება ქერქისაკენ მიმავალი გზების ბირთვებში. ამ კავშირის ჯაჭვის რომელიმე რვლის დაზიანება მთელი სისტემის ფუნქციის დარღვევას იწვევს. ბირთვებსა და ქერქში ორი სახის უჯრედებია წარმოდგენილი: სარულეო ანუ პროექციული ნეირონები და ადგილობრივ წრეში შემავალი ნეირონები (იხ. სურათი 21-5A). პროექციული ნეირონებით შექმნილი ურთიერთდაამაკავშირებელი გზები სივრცის გრძელ დისტანციაზე გაგარებას უზრუნველყოფენ. უჯრედების სხეულები შედარებით დიდი ზომისაა, ხოლო მათი აქსონები კი ნეირონის მახლობელ სივრცეში კოლაგერულ განშტოებებს წარმოქმნიან. ამ ამგზნები ნეირონების გეგავლენა სინაფსებზე იონოტროპული რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება და ძალზედ ხანმოკლეა. უმრავლეს შემთხვევაში ამ ნეირონებიდან გამონთავისუფლებულ 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 შე-

მაკავებელი ხასიათისაა და მათი სტიმულაციის შედეგად ბამპი 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 ტიპის გზაა დამახასიათებელი: განმეორებითი უკავშირის და პირდაპირი კავშირის (იხ. სურათი 21-5A). ზურვის გვინის ლოკალურ წრეში შემავალი ნეირონების განსაკუთრებული ჯგუფი სენსორული აქსონების დაბოლოებებზე ქმნის აქსო-აქსონურ სინაფსებს (იხ. სურათი 21-5B). ზოგიერთი სენსორული გადასცემი გზის (მაგ, ყნოსვის ბოლქვი და ბაღურა) ლოკალური წრის ნეირონებს შესაძლოა არც კი გააჩნდეთ აქსონები. რის გამოც ნეიროტრანსმიტერი უშუალოდ დენდრიტული დაბოლოებიდან, თანდათანობით, მოქმედების პოტენციალის გარეშეც თავისუფლდება.

იერარქული სისტემების სინაფსური კავშირების მრავალფეროვნების და მიუხედავად, მათში იმპულსის გაგარებაში გრანსმიტერების მხოლოდ ლიმიტირებული რაოდენობა იღებს მონაწილეობას. ამიტომ ამ სისტემაზე მოქმედი ნებისმიერი უარმაკოლოგიური მანიპულაცია მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენს მთელი ცნს-ის აგზნებადობაზე. მაგ, პიკროტოქსინით GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების სელექციური ბლოკადა იწვევს გენერალურ კრუნჩხვას. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ პიკროტოქსინი GABA<sub>A</sub>-ს სუციფიკური ინჰიბიტორია, მისი ფუნქციური ეფექტები საკმაოდ არასუციფიკურია. რაც თავის გვინის სინაფსებზე თვითონ GABA-ს მაინჰიბიტორული გეგავლენის ფართო გავრცელებით არის განპირობებული.

### არასპეციფიკური, ანუ ლიფუზური, ნეირონული სისტემები

სისტემა, რომელიც რომელიმე მონოამინის (მაგ. ნორეპინეფრინის, დოფამინის, ან 5-ჰიდროქსიტრეფამინის - სეროტონინის) შეიცავს, არასპეციფიკურ ნეირონულ სისტემად გვევლინება. ამ კატეგორიას ეკუთვნის აგრეთვე რეგიკულური ფორმაციდან გამოშვებული ზოგიერთი ვზა და ის ვზებშიც, რომლებშიც სიგნალის გადაცემა პეპტიდების მეშვეობით ხორციელდება. ლიფუზურ ნეირონულ და იერარქულ სისტემებს შორის უუნდამენგური სხვაობაა, რის სადამოწმებელიც მათგანია ნორადრენერული სისტემა წარმოადგენს.

ნორადრენერული უჯრედების სხეულებს ვხვდებით ცენტრალური რუხი ნივთიერების კაუდალურ ნაწილში (*caudal pontine*) ლოკალიზებულ უჯრედთა კომპლექტურ ჯგუფში, რომელსაც ლერჯი ლაქა (*locus ceruleus*) ეწოდება. უჯრედთა ამ გროვაში ნეირონების რაოდენობა მცირეა, საშუალოდ, ვირთავებს თავის გენის თითოეული მხარე შეიცავს დაახლოებით 1500-ს.

აღნიშნული აქსონები ძალიან თხელია და მიეღობის გარის ვარემუა, ამიტომ მათში სიგნალის გატარება ძალიან ნელა, დაბალი სიჩქარით (დაახლოებით 0.5 მ/წმ) მიმდინარეობს. აქსონები მრავალჯერ იტოვებიან და განშტოვებიდან სივრცეში სხვადასხვაგვარად ორიენტირებულ გოტებს ქმნიან. ცნს-ის უუნქიურად განსხვავებული ნაწილი შესაძლოა ერთი და იგივე ნეირონის განშტოებით იყოს ორიენტირებული. ნეოკორტექსში ეს ბოჭკოები განვითარდა არაინ ორგანიზმებში, რის გამოც მონოსინაფურ მემოქმედებას ახდენენ ქერქის ვრცელ უბნებზე. ქერქისა და იერარქული სისტემის ბირთვების ნორადრენერული ინერეცია ლიფუზური ხასიათისაა და მათზე ამ რეციონის ბოჭკოების გოგალური რაოდენობის ძალზე მცირე პროცენტული წილი მოდის. გარდა ამისა, აქსონების ზედაპირზე ვხვდებით ვაფართოებებს, ე.წ. ვარიკოებს, რომლებიც დიდი რაოდენობით შეიცავენ ვეპოკულებს, რაც შემოხვევებში აღნიშნული ვარიკოციტების სინაფურ კონტაქტებს არ ქმნიან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ნორეპინეფრინი ლიფუზურად თავისუფლდება (გლევი კენთების ნორადრენერული ავტონომური ინერეციის შესავსად). ვიუელდე ვემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ამ სისტემების უჯრედული სამიზნეობის განმსაზღვრელი რეციპტორების ლოკალიზაციაა, და არა ნეორომედიატორის გამონთავისუფლების ადგილი. და ბოლოს, ლიფუზურ ნეირონულ სისტემებში მონაწილე ნეოროტრანსმიტერების უმრავლესობა, მათ შორის ნორეპინეფრინიც, სავარაუდოდ, მხოლოდ მეტაბოტროპულ რეციპტორებზე მემოქმედებენ და შესაბამისად, ხანვრძლივი სინაფური ვეუქტების ონიოტროტობად გვევლინებიან, ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლოა ითქვას, რომ მონოამინური სისტემები არ გადასცემენ გომოვრადიულად სპეციფიკურ ინფორმაციას. განხილულიდან გამომდინარე, ვაკვირვებთ ადარ იწვევს ის ვაქტი, რომ ეს სისტემები ხართულნი არიან ისეთ გლობალურ უუნქიებში, როგორიცაა ძილ-ღვიძილი, კონცენტრაციის უნარი, შადა და ემოციური მღვომარეობა.

### ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეოროტრანსმიტერები

თავის გენისდან ვამოციფიდი და შესწავლილია მრავალი მცირე ზომის მოლეკულა; მრავალი ცდისა და დაკვირვების შედეგად კი დამტკიცდა, რომ 21-2 ცხრალში მოცივანილი მოლეკულები ცნს-ში ნეოროტრანსმიტერების უუნქიას ასრულებენ. ქვემოთ მოციქულია ამ მოლეკულების მოკლე დახასიათება.

### ამინო მეციები

ამკამად, ფარამაკოლოგებისათვის საინტერესო ამინომეციები ორ კატეგორიად იყოფა: მეციური ამინომეციე გლეკამაგი და ნეოტრალური ამინომეციები – გლეინი და ზემე. ამ ნეოტოთავან ნებისმიერი შადალი კონცენტრაციითა წარმოლეცინული ცნს-ში, ამასთანავე ისინი ნეირონული აქცივობის უძლიერეს მოლელატობად გვევლინებიან.

### გლეკამაგი

გლეკამაგი ამგზნები სინაფური ვადაცემის მედიატორია, იგი დიდი რაოდენობითაა (~ 100 mM) წარმოლეცინილი ამგზნებ სინაფურ ვეზიკულებში. სინაფურ ნაარალში მისი გამონთავისუფლება Ca<sup>2+</sup>- დამოკიდებული ვეზოციტობით ხორციელდება (ის სურათი 21-6). გამონთავისუფლებული გლეკამაგი პოსტ-სინაფურ რეციპტორებთან ურთიერთიქმედებს, რის შემდეგვე მეზობლად ლოკალიზებულ გლიაში არსებული გლეკამაგის სატრანსპორტო სისტემის მიერ ეკემიტირება. გლიაში იგი უფრმენგ გლეკამის სინთეზას მიერ გლეკამინად ვარდაიქნება. გლიდან გამონთავისუფლებული გლეკამინი ნერული დაბოლეების მიერ მიტირება, სადაც იგი უფრმენგ გლეკამინაზის მეშვეობით კვლავ გლეკამაგად ვარდაიქმნება. სინაფურ ვეზიკულებში გლეკამაგის შადალი კონცენტრაციე გლეკამაგის ვეზიკულური ტრანსპორტერის (VGLUT) მეშვეობით ვითარდება.

გლეკამაგი ამგზნებად მოქმედებს თითქმის ყველა შესწავლილ ნეირონზე. აღგზნება განპირობებულია როგორც ონიოტროპული, ასევე მეტაბოტროპული რეციპტორების ვაქცივობით. ეს რეციპტორები ამკამად კარგადაა შესწავლილი მოლეკულური კლონირების საფუძველზე. სელექციური ავანისგების – α-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილსითქსაზოლი-4-პროპიონის მეციას (AMPA), კანის მეციასა (KA) და N-მეთილ-D-ამბარგატის (NMDA) მოქმედების მიხედვით ონიოტროპული რეციპტორები შესაძლოა სამ პირობით ვჯეუვად დაივოს. თითოეული ონიოტროპული რეციპტორი შედეგად 4 სუბერთეულისგან. AMPA რეციპტორები, რომლებიც თითქმის ყველა ნეირონზეა ლოკალიზებული, ოთხი სუბერთეულისგან (GluR1-GluR4) შედეგად პეკტროტეკრამერებს წარმოლეცინენ. AMPA რეციპტორების უმრავლესობა შეიცავს GluR2 სუბერთეულს და თავისუფლად ატარებენ Na<sup>+</sup>-ისა და K<sup>+</sup> იონების ( და არა Ca<sup>2+</sup> იონებს). ონიოტროპულ ინტენსირონებზე არსებული ზოგიერთი AMPA რეციპტორი არ შეიცავს GluR2 სუბერთეულს, ამრიგად ისინი Na<sup>+</sup>-ისა და K<sup>+</sup> იონებთან ერთად Ca<sup>2+</sup>-ის იონებისათვისაც ვანვლადნი არიან.

AMPA რეციპტორებისგან განსხვავებით, კანინაგური რეციპტორები არავრთვეარონვანდ არიან ვანაწილებულნი. ვანსაკუთრებით შადალია მათი ვესპრესია ჰიპოკამპში, ნაოხეშია და ზურგის გენში. კანინაგური რეციპტორები სუბერთეულების (GluR5-GluR7, and KA1 and KA2) სხვადასხვა კომბინაციების შედეგად წარმოიქმნება. თვითონ K1-სა და K2-ს არ ვაანითი არხის წარმოქმნის უნარი, თუმცა რეციპტორში მათი არსებობა ცვლის რეციპტორის როგორც აფისურობას, ასევე მის კინეტიკას. AMPA რეციპტორების მსგავსად, კანინაგური რეციპტორებიც ვამტარია Na<sup>+</sup> და K<sup>+</sup>-ის იონების მიმართ, ხოლო სუბერთეულების ზოგიერთი კომბინაციის პირობებში კი Ca<sup>2+</sup>-ის ვანვლადობის უნარსაც იძენს.

AMPA რეციპტორების მსგავსად, NMDA რეციპტორებიც ძალზედ ფართოდა ვავრცელებული და მათი პრაქტიკულად ცნს-ის ყველა ნეირონზე ვხვდებით.

NMDA ყველა რეციპტორის სრულიყოფილ უუნქიონირებას NR1 სუბერთეული არსებობა ვანსაზღვრავს. არხის შემადგენლობაში შედის აგრეთვე ერთი ან ორი NR2 სუბერთეული

ცხრილი 21-2 ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცხს-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოუწეციონირე ტრანსმიტერიც [იხ. გეჟიტი])

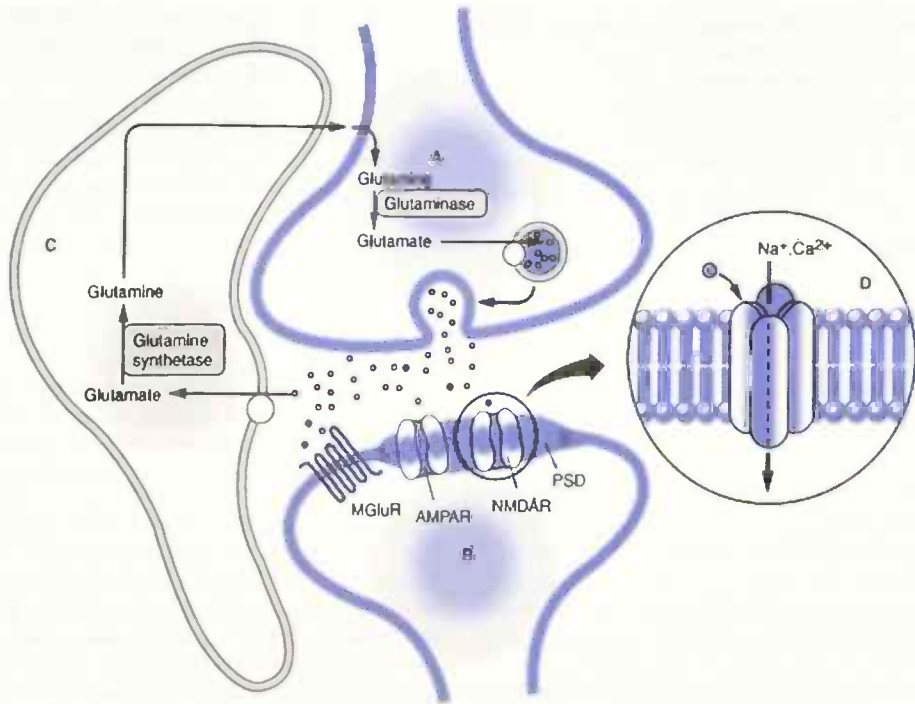
ტრანსმიტერი	ანატომია	რეცეპტორის ქვეჯგუფები და მათი შესაბამისი ავონისტები	რეცეპტორის ანტიავონისტები	მოქმედების მექანიზმები
აქეტილქოლინი	ყველა ღონისძიება ანსებული უჯრედული სხეულები: გრძელი და მოკლე კავშირები	მუსკარინული (M <sub>1</sub> ): მუსკარინი	პირენზეპანი, ატროპინი	ამგზნება: $\downarrow K^+$ გამტარობა; $\uparrow IP_3$ , DAG
		მუსკარინული (M <sub>2</sub> ): მუსკარინი ბეტაგლიკოლი	ატროპინი, მეოქტრამინი	ინჰიბიტორული: $\uparrow K^+$ გამტარობა; $\downarrow cAMP$
დოფამინი	ყველა ღონისძიება ანსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე, ხანმოკლე და გრძელი კავშირები	D <sub>1</sub>	ფენითიამინები	ინჰიბიტორული (?) : $\uparrow cAMP$
		D <sub>2</sub> : ბრომოკრიპტინი	ფენითიამინები, ბუტიროფენონები	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): $\downarrow Ca^{2+}$ ; ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური): $\uparrow K^+$ გამტარობა; $\downarrow cAMP$
GABA - გამა-ამინო-ერბის მჟავა (ბაჰჰ)	პრე- და პოსტსინაფსურ ინსინაფსური მონაწილე სეპრასინაფსური და სინაფსური ინტერნეირონები	ბაჰჰ; მუსკინოლი	ბიკუკულინი, პიკროტოქსინი	ინჰიბიტორული: $\uparrow Cl^-$ გამტარობა
		ბაჰჰ; ბაკლოფენი	2-OH ხაკლოფენი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): $\downarrow Ca^{2+}$ გამტარობა ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური): $\uparrow K^+$ გამტარობა
გლუტამატი	ყველა ღონისძიება გამტარი ნეირონი და მოციურთი ინტერნეირონი	N-მეთილ-D-ასპარტატი (NMDA): NMDA	2-ამისო-5-ფოსფონოვალურატი, დამოცილმინი	ამგზნება: $\uparrow$ კათიონური გამტარობა, განსაკუთრებით $Ca^{2+}$
		AMPA:AMPA	CNQX	ამგზნება: $\uparrow$ კათიონური გამტარობა
		კანატიკა: კანის მჟავა, დომის მჟავა	მეტაბოტროპული: ACPD, ქუსიკუალატი	MCPG
გლიცინი	მურგის ტვისის ინტერნეირონები და თავის ტვისის ღეროს მოციურთი ინტერნეირონი	გაურინი, $\beta$ -დანინი	სტრიქნინი	ინჰიბიტორული: $\uparrow Cl^-$ გამტარობა
5-ჰიდროქსი-ტრიფტამინი (სეროტონინი)	შუა ტვისა და ხილი წარმოდგენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა ღონისძიება მოციურებთან	5HT <sub>1A</sub> : LSD	მეტერგოლინი, სიპერინი	ინჰიბიტორული: $\uparrow K^+$ გამტარობა, $\downarrow cAMP$
		5HT <sub>2A</sub> : LSD	კრანსერინი	ამგზნება: $\downarrow K^+$ გამტარობა, $\uparrow IP_3$ , DAG

ცხრილი 21-2 ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცნ-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოფუნქციონირე ტრანსმიტერიც [იხ. ტექსტი]) (ვაგერძელება)

		5HT <sub>3</sub> ; 2-მეთილ-5-HT 5HT <sub>4</sub>	ონდანსეტრონი	ამგზნები: ↑კათიონური გამტარობა
				ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა
ნორეპინეფრინი	ხილისა და თავის ტვინის ღეროს ღონებზე წარმოდგენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა ღონებზე პრიოქსირდებიან	α <sub>1</sub> : უნისილფრინი α <sub>2</sub> : კლონიდინი  β <sub>1</sub> : იმოპროტერენოლი, დობუტამინი  β <sub>2</sub> : ალბუტეროლი	პრაზომინი  იოქიმბინი  აგენოლოლი, პრაქტოლოლი  ბუტოქსამინი	ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა; ↑IP <sub>3</sub> ; DAG  ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა ინჰიბიტორული: ↑K <sup>+</sup> გამტარობა; ↓cAMP  ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑cAMP  ინჰიბიტორული: შესაძლოა მოიცავს ნატრიუმის ელექტროგენული ტუმბოს აქტივობის გაზრდას; ↑cAMP
ჰისტამინი	ჰიპოთალამუსის უკანა ვენტრალური უჯრედები	H <sub>1</sub> : 2 (ო-ფლუროფენილი) - ჰისტამინი  H <sub>2</sub> : დიმარიტი  H <sub>3</sub> : R-α-მეთილჰისტამინი	მეპირამინი  რანიტიდინი  თიოპერამიდი	ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑IP <sub>3</sub> , DAG  ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑cAMP  ინჰიბიტორული აუტორეგულატორები
ოპიოიდური პეპტიდები	ყველა ღონებზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	μ (მიუ): ბენდორფინი  δ (დელტა): ენკეფალინი  κ (კაპა): ლისორფინი	ნალოქსონი  ნალოქსონი  ნალოქსონი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა; ↓cAMP  ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური):  ↑K <sup>+</sup> გამტარობა; ↓cAMP
გაქიკინინები	პირველადი სენსორული ნერვები, ყველა ღონებზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	NK1: სუბტანცია P მეთილესთერი  NK2  NK3		ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა; ↑IP <sub>3</sub> , DAG
ენდოკანაბინოიდები	უარყოფითი რეგულაცია	CB1: ანანდამიდი, 2 არაქიდონილგლიცეროლი	რიმონაბანტი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა; ↓cAMP

ACDP – ტრანს-1- ამინო-ციკლოპენტან-1,3-დიკარბოქსილატი; AMPA – DL-α- ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილბოქსაზოლ-4-პროპიონატი; cAMP – ციკლური ადენოზინოსინოფოსფატი; SQNX – 6-ციასო-7-ნიტროქინოქსალინ-2,3 დიონი; DAG – დიაცილგლიცერილი; IP<sub>3</sub> – ისომიგოლ ტრიფოსფატი; LSD – ლიზერგინის მკაეას დიეთილამინი; MCPG – α-მეთილ-4-კარბოქსიფენილვლითინი.





სურათი 21-6

ვლუტამაგური სინაფსის სქემატური გამოსახულება. (A) ვლუტამაგურ ნეირონში ვლუტამინის ტრანსპორტირების შემდეგ იგი ვლუტამინაზას მეშვეობით ვლუტამაგად გარდაიქმნება. ვლუტამაგის ემ-იკულური ტრანსპორტირების (VGLUT) მეშვეობით ვლუტამაგა ემ-იკულურში კონცენტრირდება. (B) სინაფსში გამოთავისუფლების შემდეგ ვლუტამაგა ურთიერთქმედებს პოსტსინაფსურ AMPA და NMDA იონოტროპულ რეცეპტორულ არსებთან (AMPA, NMDAR), აგრეთვე პოსტსინაფსურ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებთან (mGluR). (C) სინაფსური გადაცემა ვლუტამაგის აქტიური ტრანსპორტის შედეგად წყდება. ეს პროცესი მებობლად ლოკალიზებულ ვლიურ უჯრედებში არსებული ვლუტამაგის ტრანსპორტირის მეშვეობით ხორციელდება. ვლუტამინ სინთეზა ვლუტამაგს გარდაქმნის ვლუტამინად, ვლუტამინი კი ვლუტამაგურ ნეირონში ტრანსპორტირდება. (D) გეტრამერული ცილისაგან შემდგარი NMDA რეცეპტორის არხის კომპლექსური მოდელის სქემატური გამოსახულება; ვლუტამაგთან შეკავშირების შემდეგ გეტრამერული ცილა გამტარი ხდება Na<sup>+</sup>-ისა და Ca<sup>2+</sup>-ის იონების მიმართ.

(NR2A-D). AMPA და კაინაგური რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, NMDA ყველა რეცეპტორი ადვილად ატარებს Ca<sup>2+</sup>-ის Na<sup>+</sup>-ისა და K<sup>+</sup>-ის იონებს. NMDA რეცეპტორების ფუნქციონირება სხვადასხვა გზების მეშვეობით კონტროლდება. ვლუტამაგთან შეკავშირების გარდა, არხი გლიცინთან შეკავშირებისაგან (განსხვავებულ უბანზე) საჭიროებს. გლიცინთან შეკავშირებული უბანი გლიცინის ნორმალური ამბიენტური კონცენტრაციის პირობებშიც კი გაჯერებულია, ამიტომ გლიცინთან შეკავშირების ფიზიოლოგიური როლი ჯერჯერობით უცნობია. AMPA და კაინაგური რეცეპტორებსა და NMDA რეცეპტორებს შორის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავება იმაში მდგომარეობს, რომ AMPA და კაინაგური რეცეპტორების გააქტივება მოსევენების პოტენციალის პირობებშიც კი იწვევს შეშინებული არხების გახსნას. ხოლო NMDA რეცეპტორების გააქტივება კი ამ პროცესის ინიციატორად არ გვევლინება, რის მიზეზადაც Mg<sup>2+</sup>-ის ექსტრაცელულური იონებით განპირობებული NMDA ფორის ელვტაქ-დამოკიდებული ბლოკადა ვეველინება. სინაფსის, ან შემობლად ლოკალიზებული სინაფსების ძლიერი სტიმულაცია იწვევს ნეირონის ძლიერ დეპოლარიზაციას, რასაც თან სდევს Mg<sup>2+</sup> ის იონების „გამოტყორცნა“ და არხების გახსნა. აქედან გამომდინარე, NMDA რეცეპტორების არხების გახსნისათვის ორი პირობაა აუცილებელი: რეცეპტორისა და ვლუტამაგის შეკავშირება, აგრეთვე შეშინების დეპოლარიზა-

ცია. არხების გახსნა იწვევს Ca<sup>2+</sup>-ის უჯრედშია კონცენტრაციის გაზრდას და სინაფსური ძალის ხანგრძლივად გაძლიერებას, რასაც ხანგრძლივი პოტენციალია ეწოდება (LTP). ამ ცელილების ხანგრძლივობამ შესაძლოა რამოდენიმე საათიდან რამოდენიმე დღემდე გასტანოს. ზოგადად, ითვლება, რომ ეს უჯრედული მექანიზმი შესწავლისა და მეხსიერების პროცესებში იღებს მონაწილეობას. ვლუტამაგის მეტაბოტროპული რეცეპტორები C ცილასთან არიან შეწყვილებულნი და იონურ არხებზე არაპირდაპირი გზით ზემოქმედებენ, კერძოდ კი C ცილების მეშვეობით. პირობითად, მეტაბოტროპული რეცეპტორები (mGluR1-mGluR8) სამ კატეგორიად (I, II, III) იყოფა. მეტაბოტროფული რეცეპტორების სხვადასხვა კატეგორიაზე სულექციურად მოქმედი მრავალი სხვადასხვა ანტაგონისტია შექმნილი. პირველ კატეგორიის რეცეპტორები პოსტსინაფსურად არიან ლოკალიზებულნი. სავარაუდოდ, სერულ აგზნებას ისინი იწვევენ არასულექციური კაითონური არხის გააქტივების გზით. ეს რეცეპტორები ააქტივებენ აგრეთვე ფოსფოლიპაზა C-ს, რასაც თან სდევს Ca<sup>2+</sup>-ის, IP<sub>3</sub> ით განპირობებული. გამოთავისუფლება. რეცეპტორთა ამ კატეგორიისაგან განსხვავებით, II და III კატეგორიის რეცეპტორები ნერულ დაბოლოებებში პრესინაფსურად არიან ლოკალიზებულნი და მაინპიბირებული აუტონიფორონების ფუნქციას ასრულებენ. მათი გააქტივება იწვევს Ca<sup>2+</sup>-ის არხების

დახურვას და შესაბამისად, გრანსმიტერის გამოსთავისუფლების დაორგულებას. ამ რეცეპტორების გააქტივება მხოლოდ ვლუტამატის ძალიან მაღალი კონცენტრაციის პირობებში არის შესაძლებელი. ვლუტამატის კონცენტრაცია კი ასეთ მაღალ მანქვებულს მხოლოდ სინაფსის განმორებადი სტიმულაციის პირობებში აღწევს. II და III კატეგორიის რეცეპტორების გააქტივებისას ადგილი აქვს ადენილილ ციკლაზას ინჰიბირებას და შესაბამისად, cAMP-ის წარმოქმნის დაქვეითებას.

ამგზნებ სინაფსებში პოსტსინაფსური შემზრანა შესქელებულია, რასაც პოსტსინაფსური სიმჭიდროვე ეწოდება (PSD) (იხ. სურათი 21-6). ეს მაღალკომპლექსური სტრუქტურა შეიცავს ვლუტამატურ რეცეპტორებს, აგრეთვე სასიგნალო, სკაფოლდურ (სტრუქტურული) და ციტოსკელეტურ ცილებს. გიპიური ამგზნები სინაფსის შემადგენლობაში შედის უპირატესად პერიფერიულად განლაგებული AMPA რეცეპტორები და ცენტრალურად კონცენტრირებული NMDA რეცეპტორები. ამგზნებ სინაფსებში კანინატურ რეცეპტორებსაც ვხვდებით, იუმცა მათი ზუსტი ლოკალიზაცია უცნობია. ზოგიერთ ამგზნებ სინაფსებში ვხვდებით აგრეთვე პოსტსინაფსური სიმჭიდროვის (PSD) გარეთ განლაგებულ I კატეგორიის ვლუტამატურ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებს.

**„ბაჰმ“ და გლიცინი**

ბაჰმ და გლიცინი ინჰიბიტორულ ნეიროტრანსმიტერებს წარმოადგენენ და ისინი უპირატესად ლოკალურ ინტერნეირონებში გამოსთავისუფლებიან. გლიცინის გამოთავისუფლებები ინტერნეირონები ძირითადად გვიისის ღეროსა და ზურვის გვიისში არიან ლოკალიზებული, ხოლო ბაჰმ-ისა კი უარყოფით არიან გაერცელებულნი მთელ ცნს-ში, მათ შორის ზურვის გვიისშიც. აღსანიშნავია, რომ ზურვის გვიისში არსებული ზოგიერთი ინტერნეირონი გამოიმუშავებს როგორც ბაჰმ-ს, ასევე გლიცინს. გლიცინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორები პენტამერული სტრუქტურისაა და სელექციურად განუღადნი არიან Cl<sup>-</sup>-ის იონების მიმართ. უპირატესად ზურვის გვიისზე მოქმედი ძლიერი კონულსანტი სტრაქინის იწვევს გლიცინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების სელექციურ ბლოკადას.

ბაჰმ რეცეპტორები ორ ძირითად ჯგუფად იყოფა - ბაჰმ<sub>A</sub> და ბაჰმ<sub>B</sub>.

გვიისის სხვადასხვა უბანში IPSP-ებს ახასიათებთ როგორც სწრაფი, ასევე ნელი კომპონენტები. სწრაფი კომპონენტის მედიატორად ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორი გვევლინება, ნელისა კი ბაჰმ<sub>B</sub>. მათ შორის არსებული სხვაობა დამოკიდებულია მათი მოქმედების კინეტიკაზე. აგრეთვე რეცეპტორისა და იონური არხის ერთმანეთთან შეწყვილებამზე. ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორები, ისინოტროპული რეცეპტორების ჯგუფს მიეკუთვნება და გლიცინის რეცეპტორების მსგავსად, Cl<sup>-</sup> ის იონების სელექციურად გამტარი ხეით სუბერთიულსიგან შედგება. გენერალისებური კრუნსხვების გამომწვევი ნივთიერებები - პიკროტოქსინი და ბიკუკულისი იწვევენ ამ რეცეპტორების სელექციურ ინჰიბირებას. ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორების ძალიან მრავალი სუბერთიული იქნა კლასირებული. რაც ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორების ფარმაკოლოგიური ბუნების მრავალფეროვნებასა და კლასიკურად მნიშვნელოვანი ნივთიერებების სამიშენებლად გამოიყენება განაპირობებს (იხ. თავი 22). ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები მეტაბოტროპული ხასიათისაა. ანგისაპასტიური საშუალება ბაკლოფენი მათი სელექციური აქტივატორია. ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები G ცილასთან არიან შეწყვილებული და ლოკალიზაციის მხედვით იწვევენ ან Ca<sup>2+</sup> ის არხების ინჰიბირებას, ან K<sup>+</sup> არხების გააქტივებას. IPSP-ის ბაჰმ<sub>B</sub> კომპონენტს K<sup>+</sup> იონების განუღადობის სელექციური გაზრდა წარმოადგენს. რეცეპტორის გააქტივებასა და K<sup>+</sup> -ის არხის გახსნას შორის კავშირი არაპირდაპირი და დაყოფიებულია, ამიტომ IPSP-იც ხანგრძლივი და შექელებულია. ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები

პერისინაფსურ რეციონში არიან ლოკალიზებული და ამიტომ სინაფსური ნაპრალიდან ბაჰმ-ის გადმოღერას საჭიროებს. ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები ლოკალიზებული არიან აგრეთვე მრავალ ამგზნებში თუ შემაკვებელი სინაფსის აქსონურ დაბოლოებებზე. შემაკვებელ სინაფსში ბაჰმ უკავშირდება ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორებს და იწვევს Ca<sup>2+</sup>-ის არხების დაორგულებას, რაც ნეიროტრანსმიტერის გამოსთავისუფლების ინჰიბირებას განაპირობებს. იონურ არხებთან შეკავშირებასთან ერთად, ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები ორგუნივენ ადენილილ ციკლაზას აქტივობასა და შესაბამისად cAMP-ის წარმოქმნას.

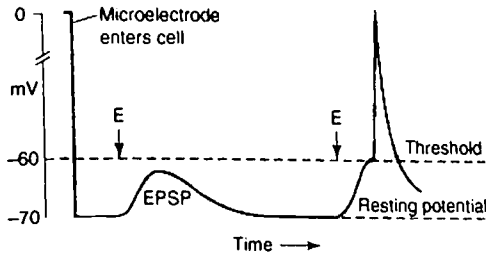
**აცეტილქოლინი**

აცეტილქოლინი პირველი ნივთიერებაა, რომლის ცნს-ის ნეიროტრანსმიტერული ფუნქცია ფარმაკოლოგიურად იქნა დაღვენილი. 1950-იან წლებში ცნობილი გახდა, რომ ნიკოტინის ანტიგონისტები იწვევენ ზურვის გვიისის მოტორული აქსონების კოლაგერალბით განპირობებული რენშოუს უჯრელების აგზნების დაორგულებას. გარდა ამისა, დაღვენილ იქნა, რომ რენშოუს უჯრელები ძალზე მგრძობიარენი არიან ნიკოტინური აგონისტების 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 მუქმწოვრების ცნს-ში ყველაზე კარგად დოკუმენტირებული ქოლისინტრული ნიკოტინური სინაფსის მაგალითად. მიუხედავად ამისა, რომ ნიკოტინური რეცეპტორები ცნს-ში ფართოდ არიან გაერცელებული, რაც *in situ* ჰიბრიდიზაციის მეთოდით არის დაღვენილი. აცეტილქოლინიც ცნს-ის ყველა საპასუხი რეაქცია G ცილასთან შეწყვილებული მუსკარინული რეცეპტორების დღი ოჯახით არის განპირობებული. რამდენიმე ადგილას აცეტილქოლინი იწვევს ნეირონის ნელ ინჰიბიციას, M<sub>2</sub> ქვეტიპის რეცეპტორების გააქტივების ხარჯზე, რომლებიც კალიუმის არხების გახსნას განაპირობებენ. აცეტილქოლინის მუსკარინული მოქმედების ყველაზე ხშირ შედეგს ნელი აგზნება წარმოადგენს, რაც უფრო ხშირად M<sub>1</sub> რეცეპტორებით არის განპირობებული. რენშოუს უჯრელებზე ნიკოტინურ ეფექტებსა და ამისო შედეგების ეფექტებთან შედარებით, ეს მუსკარინული ეფექტები გაცილებით უფრო ნელია. უფრო მეტი აცეტილქოლინისათვის ეს M<sub>1</sub> ტიპის მუსკარინული ადგზნება უწყველია, რადგან მას კალიუმის გამტარობის შექცობა უკლებ საფუძვლად, რაც გრანსმიტერის წვეული მოქმედების სრულად საწინააღმდეგო შექცინაშია.

აცეტილქოლინი გვხვდება სიგნალის გადაცემის მრავალ გზაში, მათ შორის ნეოსტრიატუმის, მედიალური სუბტალური ბირთვისა და რეტიკულური ფორმაციის ნეირონებში. საერთაოდ ქოლისინტრული გზები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კონტიგურ ფუნქციებში, განსაკუთრებით მეხსიერებაში. ალცისამერის ტიპის პრესინილური ტერმინალიზაცია (დემენცია) ქოლისინტრული ნეირონების მნიშვნელოვან დაკარგვასთან არის ასოცირებული. იუმცა, ამ ცვლილებების სპეციფიკურობა საიოფა, რადგან ამ დროს დაქვეითებულია აგრეთვე მეორე გრანსმიტერის, სომატოსტატინის დონეც.

**მონოამინები**

მონოამინებს ეკუთვნის კატეკოლამინები (დოფამინი და ნორეპინეფრინი) და 5-ჰიდროქსიტრიატამინი. მიუხედავად ამისა, რომ ცნს-ში ეს ნაერთები მცირე რაოდენობით გვხვდება, ძალიან მგრძობიარე მეთოდების მიშველობით მათსე შესაძლებელია მათი ლოკალიზაციის იდენტიფიცირება. მონოამინური



სურათი 21-2

ამგზნების სინაფსური პოტენციალები და სხვათა წარმოქმნა. სურათზე ნახვევებია პოსტსინაფსური უჯრედში ელექტრონის შესვლისა და -70 mV-ის გოლი მოსვენების შემდრანული პოტენციალის რეგისტრირების პროცესი. ამგზნების გზის სტიმულაციის შედეგად (E) გარდამავალ დეპოლარიზაციას აქვს აღვითი. სტიმულის გაძლიერების შედეგად (მეორე E) იმრდება დეპოლარიზაციის მომა და იგი სხვათა წარმოქმნის ზღურბლს აღწევს.

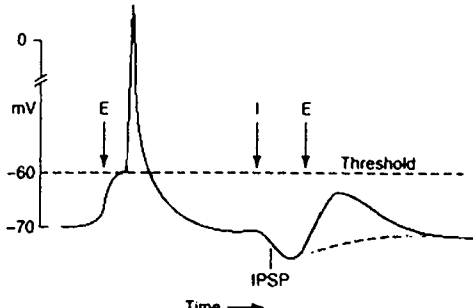
ამგზნების გზის სტიმულირებისას ამგზნებადი პოსტსინაფსური პოტენციალი (EPSP) რეგისტრირდება. იგი ამგზნების ნეიროტრანსმიტერებისა და იონტროპული რეცეპტორების ურთიერთქმედების შედეგად გენერირდება და ნაგნისისა და კალციუმის იონების შემდრანული განვლადობის გაზრდას განაპირობებს. გამგარ გზებზე მოქმედი სტიმულის ინტენსივობისა და, შესაბამისად, გააქციებული პრესინაფსური ნეირონების რაოდენობის ცვლილებისას აღვითი აქვს დეპოლარიზაციის ხარისხის თანდათანობით შეცვლას. ვარკვეული რაოდენობის ამგზნების მოქმედების გააქციების შედეგად წარმოქმნილი EPSP იწვევს პოსტსინაფსური უჯრედის ზღურბლამდე დეპოლარიზებას, რასაც თან ხდევს მოქმედების პოტენციალის გენერირება „ას სულ, ან არაფრის“ კანონის მიხედვით.

მაინპიბირებული გზების გააქციება იწვევს პოსტსინაფსური შემდრანის მიპერპოლარიზაციას, რის შედეგადაც აღვითი აქვს Cl<sup>-</sup> -ის არხების სელექციურ გახსნასა და მაინპიბირებული პოსტსინაფსური პოტენციალის წარმოქმნის (IPSP) (იხ. სურათი 21-3). თუმცა, აღხანისწავთა, რომ შემდრანის მოსვენებით პოტენციალითან (~ -65 mV) შედარებით, Cl<sup>-</sup> -ის წონასწორული პოტენციალი მხოლოდ მცირედ არის უარყოფითი. ამგომ მიპერპოლარიზაციაც უნაშეხვლოა და შესაბამისად, შემაკავებულ როლსაც ნაკლებად ასრულებს. Cl<sup>-</sup> -ის არხების გახსნის გამო, IPSP-ის პერიოდში ნეირონი „ეონვადი“ ხდება, რის გამოც შემდრანული პოტენციალის ცვლილების მიღწევა რთულდება. შეგნების ეს ეფექტი აქვითების შემდრანულ პოტენციალს ამგზნების პოსტსინაფსური პოტენციალის (EPSP) პერიოდში, რის შედეგადაც მოსვენებულ მდგომარეობაში მოქმედების პოტენციალის წარმოქმნილი EPSP ევადარ ასერნებს მოქმედების პოტენციალის აღმერას IPSP-ის პერიოდშიც (იხ. სურათი 21-3). ინპიბირების მეორე სახეს პრესინაფსური ინპიბირება ეწოდება. ამგზნების შეკავების ეს გიმი თავდაპირველად ზურგის გენისში, შემაკავალი სენსორული ნეირონებისთვის იქნა აღწერილი. რომელთა ამგზნების სინაფსების გერმინალები აქსონო-აქსონურ სინაფსებს ქმნიან (აღწერილია მოგვიანებით). გააქციების შემდეგ, სენსორული ბოქკოების დაბოლოებების მიერ აქსონო-აქსონურ სინაფსებში გამონათავისუფლებული ნეიროტრანსმიტერის რაოდენობა მცირდება. საინტერესოა, რომ პრესინაფსური ინპიბირებული რეცეპტორები თავის გენის თითქმის ევვლა პრესინაფსურ გერმინალზეა წარმოდგენილი. მიხედვად ამისა, რომ აქსონ-აქსონური სინაფსები მხოლოდ ზურგის გენისშია წარმოდგენილი, თავის გენისში ნეიროტრანსმიტერი ეონავს შემობული სინაფსებისკენ და პრესინაფსური რეცეპტორების გააქციებასაც იწვევს.

ენს-ზე მოქმედი ნებისმიერი წამალი თავის ეფექტს სინაფსური ვადიკების ქიმიური მოდულირების გზით იწვევს. სურათზე 21-4 წარმოდგენილია წამლების შემოქმედების მოტივითი საფეხური. წამლების გრანსმიტერ-დაბოკიდებული მოქმედება პირობითად შეიძლება პრე- და პოსტსინაფსურ კატეგორიებად დაიყოს.

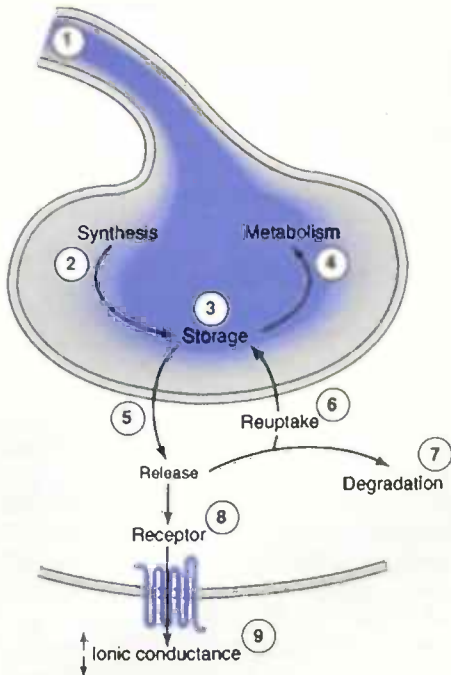
სამკერნალი საშუალებები, რომლებიც მოქმედებენ ნეიროტრანსმიტერების სინაფსებზე, შესახებ, მეგაბოლიმშია და გამონათავისუფლებამდე, პრესინაფსურად მოქმედი მედიკამენტების კატეგორიას მიეკუთვნებიან. სინაფსური ვადიკების დაირგენვა შემადლებელია გრანსმიტერის სინაფსის, ან მისი ეკონირების შემცირების გზით. მაგ., რებერმისი მოქმედებს მონოამინურ უჯრედშია მარაგზე და იწვევს სინაფსების გამოვიგვას. ნერვულ გერმინალში ნეირომედიატორის კატაბოლიზმის დაირგენვა იწვევს მისი კონცენტრაციისა და ერთი სმულის განმავლობაში გამონათავისუფლებული რაოდენობის გაზრდას. წამლები შეკავებისას აღვითი შედიატორის გამონათავისუფლების პროცესზეც, მაგ., სტიმულატორი ასეკამინს ადრენერგული სინაფსებიდან კატეკოლამინების გამოთავისუფლების ინდეტორია (იხ. თავი 6 და 32). კამაიციის სენსორული ნეირონებიდან მეკატლური სუბსტანცია P-ს გამონათავისუფლებას იწვევს, ხოლო გეგანის გოქსინს კი თრგუნავს გრანსმიტერების გამონათავისუფლებას. სინაფსურ ნაბრალში გრანსმიტერის გამონათავისუფლების შემდეგ მისი მოქმედების წყდება, რაც ან ეკუმიტაციების, ან მისი დეგრადაციის გზით ხორციელდება. სინაფსურ გერმინალში ან შემომფარგვულ გლიაში მოქმედებს მრავალი ნეიროტრანსმიტერის ეკუმიტაციების მექანიზმი. მაგ., კოცინს თრგუნავს ადრენერგულ სინაფსებში გამონათავისუფლებული კატეკოლამინების ეკუმიტაციების პროცესს, რის შედეგადაც იწვევს ამინების მოქმედების პოტენცირებას. მისაგან განსხვავებით, აცეტილქოლისინს ინაქციაციამა არ მონაწილეობენ ეკუმიტაციების მექანიზმებში და აცეტილქოლისინს მოქმედების შეწყვეტა უერმეტგული დეგრადაციის შედეგია. ანგაქოლისიოთერაზული საშუალებები თგუნავენ აცეტილქოლისინს უერმეტგული დეგრადაციის პროცესს და შესაბამისად ახანგრძლივებს მის მოქმედებას. ჯერ-ჯერობით არ არის აღმოჩენილი ენს-ის პეტილების მოქმედების დამასრულებელი არც ერთი ეკუმიტაციების მექანიზმი, აგრეთვე არც მათი უერმეტგული სპეციფიკური დეგრადაცია.

პოსტსინაფსურ რეგონში წამლების შემოქმედების უმთავრეს ადვანს გრანსმიტერის მამარი გერმინობირე რე-



სურათი 21-3

ამგზნების და შემაკავებელი სინაფსების ურთიერთქმედება. მარცხნივ, ამგზნების გზაზე ზღურბლოვანი სტიმულის მოქმედების შედეგად მოქმედების პოტენციალი წარმოიშობა. მარჯვნივ, მაინპიბირებული გზის გააქციების შემდეგ იგივე სახის სტიმული იწვევს მაინპიბირებული პოსტსინაფსური პოტენციალის (IPSP) აღმერას, რაც ხელს უმლის ამგზნების პოტენციალის მიერ ზღურბლის 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) უკუმიტაცება; (7) ლეგრადაცია; (8) გრანსმიტერის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორი; (9) იონური გაძაბვლობის რეცეპტორ-დამოკიდებული გაზრდა ან შემცირება.

ცეპტორი 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, სტრიქნინი იწვევს ინჰიბიტორული გრანსმიტერის, გლიცინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების ბლოკადას, რაც საფუძვლად უდევს სტრიქნინით განპირობებულ კრუნჩხვას. ეს ეფექტი ნათელი მაგალითია იმისა, თუ ინჰიბიტორული პროცესის დათრგუნვა როგორ განაპირობებს აგზნებას. წამლები შესაძლოა იონოტროპული რეცეპტორების იონურ არხებზე მოქმედებდნენ. მაგ, ბარბიტურის შეკავს ნაწარმებს მრავალი ამგზნები იონოტროპული რეცეპტორის იონური არხში შესვლისა და მათი დათრგუნვის უნარი გააჩნიათ. მეტაბოტროპული რეცეპტორის შემთხვევაში, წამლებს შესწევთ რეცეპტორის აგზნების შედეგად უჯრედში ინიციურული 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 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 ნეიროგრანსმიტერებს 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 ნეიროგრანსმიტერულ სისტემაზე ზემოქმედების პირობებშიც კი. ასეთი სეგრეგაციის აღმოჩენამ ნეირომედიკინებს 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, წერეული გადაცემის სხვადასხვა გზაში იმპულსის გრანსმისია სხვადასხვა გრანსმიტერის მეშვეობით ხორციელდება, ამიტომ ნეოროფარმაკოლოგების უპირველეს მიზანს ცნს-ის გზებში გრანსმიტერის ილენტიფიცირება წარმოადგენს. პერიფერიულ სინაფსებთან შედარებით, ცენტრალურ სინაფსებში გაცილებით უფრო ძნელია ქიმიური ნაერთის გრანსმიტერული ფუნქციის დადგენა. გრანსმიტერის ილენტიფიკაციისათვის შეძლებვი კრიტერიუმებია მოწოდებული.

## ლოკალიზაცია

შესწავლილი გზების პრესინაფსურ ტერმინალში საეარაულო 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 უჯრედგარე სითხის შეგროვების ტექნიკას მიმართავენ (*in vivo*). ვარდა ამისა, გამონთავისუფლებული ნივთიერებების განსაზღვრა შესაძლოა მოხერხდეს ტვინის 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).

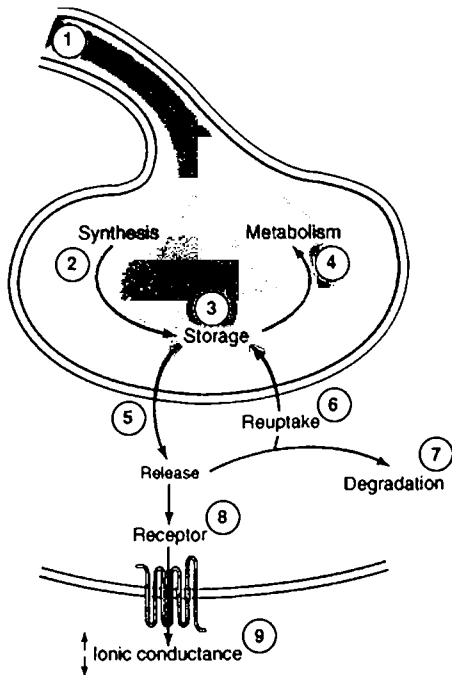
## სინაფსური მიმერი

საბოლოოდ, საეარაულო ნივთიერებამ წერვის სტიმულირების შედეგად გამონთავისუფლებული გრანსმიტერის მოქმედების მსგავსი საპასუხო რეაქცია უნდა გამოიწვიოს. უფრო მეტიც, სელექციურობა ანტაგონისტმა უნდა დათრგუნოს ეს საპასუხო რეაქცია. მიკროიონტოფორები 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 უჯრედული ორგანიზაცია

ცნს-ის უმრავლესი ნეირონული სისტემები შესაძლოა დაიფოს ორ დიდ კატეგორიად: იერარქიულ და არასპეციფიკურ, ანუ დიფუზურ ნეირონულ სისტემებად.





სურათი 21-4

წამლების შესაძლო მოქმედების ლოკალიზაცია. 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 მგრძობიარე რეცეპტორი; (9) იონური გამაჟღერების რეცეპტორ-დამოკიდებული გაზრდა ან შემცირება.

ეპტორი 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., სტრიქნინი იწვევს ინჰიბიტორული გრანსმიტერის, ვლიცინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების ბლოკადას, რაც საფუძვლად უდევს სტრიქნინით განპირობებულ კრუნჩხვას. ეს ეფექტი ნათელი მაგალითია იმისა, თუ ინჰიბიტორული პროცესის დათრგუნვა როგორ განაპირობებს აგზნებას. წამლები შესაძლოა იონოტროპული რეცეპტორების იონურ არხებზე მოქმედდნენ. მაგ., ბარბიტურის მექანიზმი წარმოადგენს პრაქტიკულ ანტიკონვულსანტურ რეცეპტორის იონური არხში შესვლისა და მათი დათრგუნვის უნარი ვაანხიანთ. მეტაბოტროპული რეცეპტორის შემთხვევაში. წამლებს შესწევთ რეცეპტორის აგზნების შედეგად უკრედში სინაფსურული პროცესის ნებისმიერ საფეხურზე მოქმედების უნარი. ამის საუკეთესო მაგალითია მეთილქსანტინების მოქმედება, რომლებიც ნეიროგრანსმიტერზე საპასუხო რეაქციის მოლოდინიერებას მეთრადი სხვისგან სისტემის, cAMP-ის, მეშვეობით ახდენენ. მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მეთილქსანტინები ორგუნიანენ 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 სეგრევირდებიან. ამ სეგ-

რეგაციის გარეშე შეუძლებელი იქნებოდა ცნს-ის ფუნქციების სელექციური მოლოდინი, იუნდაც პრეპარატის მოლოდინი ერთი ნეიროგრანსმიტერულ სისტემაზე ზემოქმედების პირობებშიც კი. ასეთი სეგრეგაციის აღმოჩენამ ნეირომეცნიერებს 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 უპირველეს მიზანს ცნს-ის გზებში გრანსმიტერის ილენტიფიცირება წარმოადგენს. პერიფერიულ სინაფსიბთან შედარებით, ცენტრალურ სინაფსებში გაცილებით უფრო ძნელია ქიმიური ნაერთის გრანსმიტერული ფუნქციის დადგენა. გრანსმიტერის ილენტიფიკაციისათვის შემდეგი კრიტერიუმებია მოწოდებული.

## ლოკალიზაცია

შესწავლილი გზების პრესინაფსურ გერმინალში საყარაულო გრანსმიტერის ლოკალიზაციის ადგილის განსაზღვრა მოიცავს ნეიროგრანსმიტერის რეგიონული კონცენტრაციის ბიოქიმიურ ანალიზს; ხოლო ფერმენტებისა და პეპტიდებისათვის კი იმუნოციტოქიმიური კელევის მეთოდების გამოყენებას.

## გამონთავისუფლება

ნეიროგრანსმიტერის გამონთავისუფლების ადგილის ილენტიფიცირების მიზნით, ზოგჯერ უკრედარე 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

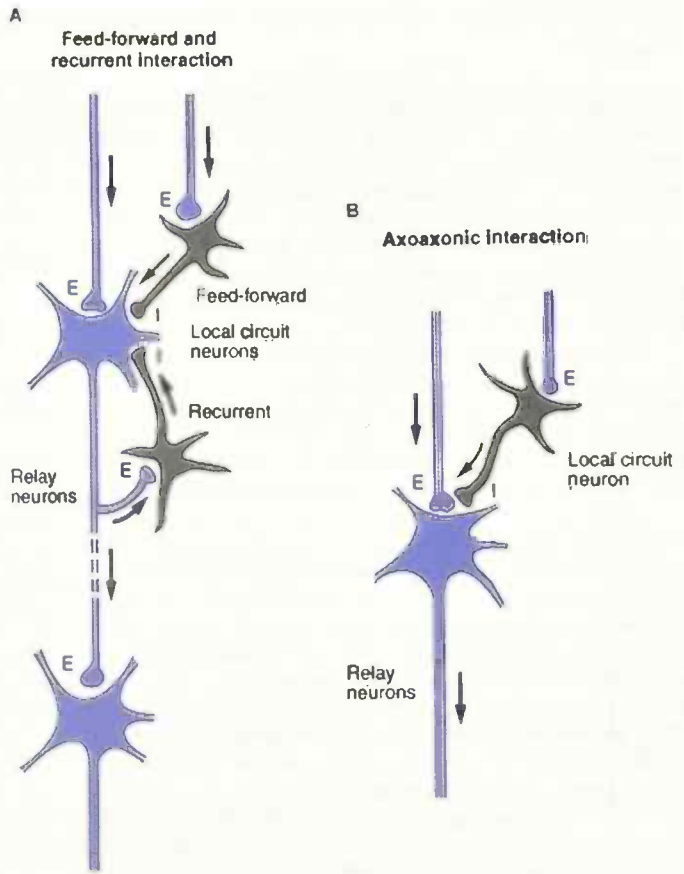
საბოლოოდ, საყარაულო ნივთიერებამ ნერვის სტიმულირების შედეგად გამონთავისუფლებული გრანსმიტერის მოქმედების მსგავსი საპასუხო რეაქცია უნდა გამოიწვიოს. უფრო მეტიც, სელექციურმა ანტაგონისტმა უნდა დათრგუნოს ეს საპასუხო რეაქცია. მიკროინტროფორები წამლის სასურველ ადგილას შეყვანის საშუალებას იძლევა, ამიტომ ამ მეთოდს 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 დაიფოს ორ დიდ კატეგორიად: იერარქიულ და არასპეციფიკურ, ანუ დიფუზურ ნეირონულ სისტემებად.

**სურათი 21-5**

ცნს-ში სიგნალის გამგარი ვეზები. A. ვეიხენებს სამ სარელეო ნეირონის ნაწილებს (ფერადი) და ორი სახის ინჰიბიტორულ ვეზს – ვანმეორებითა და პირდაპირი კაეშირის მქონეს. ინჰიბიტორული ნეირონები ნაცრისფრადაა ნაჩვენები. B ვეიხენებს პრესინაფსურ ინჰიბიციამე პასუხისმგებელ ვეზს, რომელშიც ინჰიბიტორული ნეირონის აქსონი (ნაცრისფერი) ქმნის სინაფსურ კაეშირს ამგზნები ნეირონის (ფერადი) აქსონურ გერმინალითან.



**იერარქიული სისგემები**

იერარქულ სისგემა მოიცავს ყველა იმ ვეზს, რომელიც სენსორული შეგრძნებებისა და მოგორულ კონტროლშია ჩართული. იერარქულ სისგემაში შემაჯავლი ვეზები კარგად შემოსაზღვრულია და დიდი ზომის მივლინით შემოგარსული ბოჭკოებისგან შედგება, რომლებიც მოქმედების პოტენციალს 50 მ/წმ-ში შეგი სიქარით აგარებენ. ზოგადად, ინფორმაცია ფაზურ სასიათის აგარებს და მოქმედების პოტენციალების „ამოფრქვევების“ სახით მიმდინარეობს. იგი ინტეგრაციის ვებით თანმიმდევრულად გადაამუშავება ქერქისაკენ მიმაჯავლი ვეზების ბირთვებში. ამ კაეშირის ჯაჭვის რომელიმე რგოლის დაზიანება მთელი სისგემის ფუნქციის დარღვევის იწვევს. ბირთვებსა და ქერქში ორი სახის უჯრედებია წარმოდგენილი: სარელეო ანუ პროექციული ნეირონები და ადგილობრივ წრეში შემაჯავლი ნეირონები (იხ. სურათი 21-5A). პროექციული ნეირონებითი შექმნილი ურთიერთდამაკაეშირებელი ვეზები სიგნალის გრძელ დისტანციაზე ვაგარებას უზრუნველყოფენ. უჯრედების სხეულები შედარებით დიდი ზომისაა, ხოლო მათი აქსონები კი ნეირონის მასლობელ სიერცეში კოლაგერულ განსტოებებს წარმოქმნიან. ამ ამგზნები ნეირონების შეგავლენა სინაფსებზე იონოტროპული რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება და ძალზედ ხანმოკლეა. უმრავლეს შემთხვევაში ამ ნეირონებიდან გამონთავისუფლებულ ამგზნებ ნეიროტრანსმიტერს ვლუტამაგი წარმოადგენს. პროექციულ ნეირონებიდან შედარებით, ლოკალური წრის ნეირონები უფრო მცირე ზომისაა და მათი აქსონები საკუთრივ უჯრედის სხეულის მახლობელ სიერცეში ბოლოვდება. ამ ნეირონების უმრავლესობა შე-

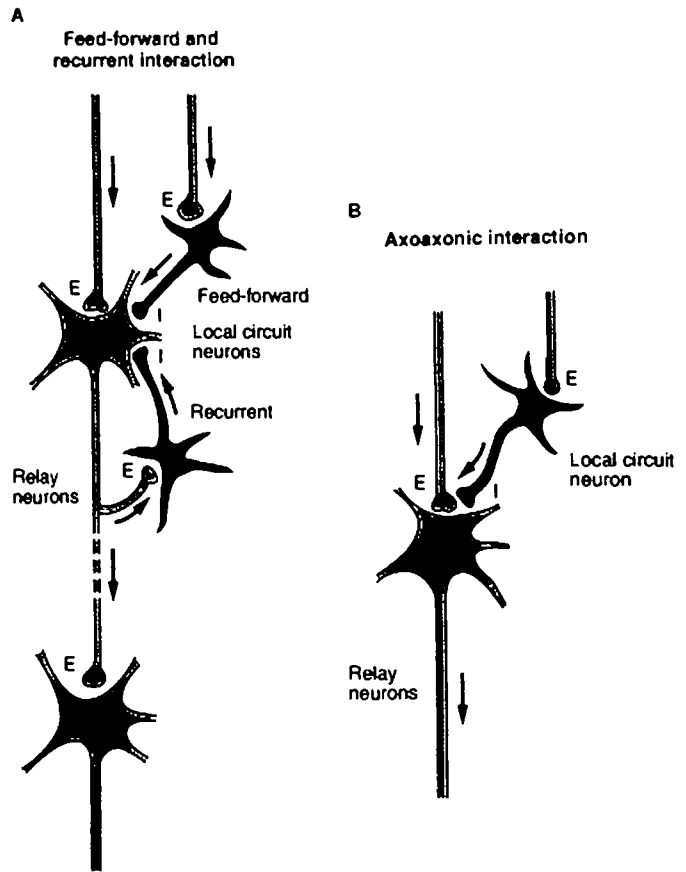
მაკაეებელი ხასიათისაა და მათი სტიმულაციის შედეგად ბამში ან ვლიცინი თავისუფლდება. უფრო ხშირად ისინი სინაფსებით უკაეშირდებიან უჯრედის სხეულს, თუმცა შესაძლებელია, რომ მათ სინაფსური კაეშირები პროექციული ნეირონების დენტრიტებთან, ან უშუალოდ ერთმანეთთანაც წარმოქმნან. ამ ნეირონებისათვის ორი გიპის ვება დამახასიათებელი: ვანმეორებითი უკუკაეშირის და პირდაპირი კაეშირის (იხ. სურათი 21-5A). ზურვის გინის ლოკალურ წრეში შემაჯავლი ნეირონების ვანსაკუთრებული ჯგუფი სენსორული აქსონების დაბოლოებებზე ქმნის აქსო-აქსონურ სინაფსებს (იხ. სურათი 21-5B). ზოგიერთი სენსორული ვადამცემი ვზის (მაგ. ყინოსის ბოლქვი და ბადურა) ლოკალური წრის ნეირონებს შესაძლოა არც კი ვააჩნდეთ აქსონები, რის ვამოც ნეიროტრანსმიტერი უშუალოდ დენდრიტული დაბოლოებიდან, თანდათანობით, მოქმედების პოტენციალის ვარემეც თავისუფლდება.

იერარქული სისგემების სინაფსური კაეშირების მრავალფეროვნების და მიუხედავად, მათში იმპულსის ვაგარებაში ტრანსმიტერების მხოლოდ ლიმიტირებული რაოდენობა იღებს მონაწილეობას, ამიგომ ამ სისგემაზე მოქმედი ნებისმიერი ფარმაკოლოგიური მანი პულაცია მნიშვნელოვან შეგავლენას ახდენს მთელი ცნს-ის აგზნებალობაზე. მაგ., პიკროტოქსინით GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების სელექციური ბლოკადა იწვევს ვენერალიზებულ ერუნჩხვას. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ პიკროტოქსინი GABA<sub>A</sub>-ს სპეციფიკური ინჰიბიტორია, მისი ფუნქციური ეფექტები საკმაოდ არასპეციფიკურია, რაც თავის გენის სინაფსებზე თვითონ GABA-ს მანიპიბირებელი შეგავლენის ფართო ვაგერცელებით არის ვანპირობებული.



სურათი 21-5

ცნს-ში სიგნალის გამგარი გზები. A. გვიჩვენებს სამ სარელეო ნეირონის ნაწილებს (ფერადი) და ორი სახის ინჰიბიტორულ გზას – განმეორებითსა და პირდაპირი კავშირის მქონეს. ინჰიბიტორული ნეირონები ნაცრისფრადია ნაჩვენები. B გვიჩვენებს პრესინაფსურ ინჰიბიციამე პასუხისმგებელ გზას, რომელშიც ინჰიბიტორული ნეირონის აქსონი (ნაცრისფერი) ქმნის სინაფსურ კავშირს ამგზნები ნეირონის (ფერადი) აქსონურ გერმინალთან.



იერარქიული სისტემები

იერარქულ სისტემა მოიცავს ყველა იმ გზას, რომელიც სენსორული შეგრძნებებისა და მოგორულ კონტროლშია ჩართული. იერარქულ სისტემაში შემაჯავლი გზები კარგად შექმნილია და დიდი ზომის მიელინით შემოვარსული ბოქსიკონებისგან შედგება. რომლებიც მოქმედების პოტენციალს 50 მ/წმ-ში შეგი სისქარით ატარებენ. ზოგადად, ინფორმაცია ფაზურ ხასიათის ატარებს და მოქმედების პოტენციალების „ამოფრქვევების“ სახით მიმდინარეობს. იგი ინტეგრაციის გზით თანმიმდევრულად გადაამუშავდება ქერქისაკენ მიმავალი გზების ბირთვებში. ამ კავშირის ჯაჭვის რომელიმე რგოლის დაზიანება მთელი სისტემის ფუნქციის დარღვევას იწვევს. ბირთვებსა და ქერქში ორი სახის უჯრედებია წარმოდგენილი: სარელეო 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 კოლაგურულ განსტოვებებს წარმოქმნიან. ამ ამგზნები ნეირონების ზეგაყვანა სინაფსებზე იონოტროპული რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება და ძალზედ ხანმოკლეა. უმრავლეს შემთხვევაში ამ ნეირონებიდან გამოსინაფისულებულ ამგზნებ ნეიროტრანსმიტერს გლუტამატი წარმოადგენს. პროექციულ ნეირონებიდან შედარებით, ლოკალური წრის ნეირონები უფრო მცირე ზომისაა და მათი აქსონები საკუთრივ უჯრედის სხეულის მახლობელ სივრცეში ბოლოვდება. ამ ნეირონების უმრავლესობა მქ-

მაკავებელი ხასიათისაა და მათი სტიმულაციის შედეგად ბაშპ-ი ან გლიცინი თავისუფლდება. უფრო ხშირად ისინი სინაფსებით უკავშირდებიან უჯრედის სხეულს, თუმცა შესაძლებელია, რომ მათ სინაფსური კავშირები პროექციული ნეირონების დენდრიტებთან, ან უშუალოდ ერთმანეთთანაც წარმოქმნან. ამ ნეირონებისათვის ორი გიპის გზაა დამახასიათებელი: განმეორებითი უკუკავშირის და პირდაპირი კავშირის (იხ. სურათი 21-5A). ზურგის გვირის ლოკალურ წრეში შესავალი ნეირონების განსაკუთრებული ჯგუფი სენსორული აქსონების დაბოლოებებზე ქმნის აქსო-აქსონურ სინაფსებს (იხ. სურათი 21-5B). ზოგიერთი სენსორული ვადამცემი გზის (მაგ. ყნოსვის ბოლქვი და ბაღურა) ლოკალური წრის ნეირონებს შესაძლოა არც კი ვაანდეთ აქსონები, რის გამოც ნეიროტრანსმიტერი უშუალოდ დენდრიტული დაბოლოებიდან, თანდათანობით, მოქმედების პოტენციალის გარეშეც თავისუფლდება.

იერარქული სისტემების სინაფსური კავშირების მრავალფეროვნების და მიუხედავად, მათში იმპულსის გატარებაში ტრანსმიტერების მხოლოდ ლიმბიტორული რაოდენობა იღებს მონაწილეობას, ამიტომ ამ სისტემაზე მოქმედი ნებისმიერი ფარმაკოლოგიური მანიპულაცია მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს მთელი ცნს-ის აგზნებადობაზე. მაგ., პიკროტოქსინით GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების სელექციური ბლოკადა იწვევს გვირგვინებულ კრუნჩხვას. ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ პიკროტოქსინი GABA<sub>A</sub>-ს სპეციფიკური ინჰიბიტორია, მისი ფუნქციური ეფექტები საკმაოდ არასპეციფიკურია, რაც თავის გვირგვინის სინაფსებზე თვითონ GABA-ს მანისპირებული ზეგავლენის ფართო გავრცელებით არის განპირობებული.

## არასპეციფიკური, ანუ დიფუზური, ნეირონული სისტემები

სისტემა, რომელიც რომელიმე მონოამინის (მაგ., ნორეპინეფრინის, დოფამინის, ან 5-ჰიდროქსიტრიფტამინის - სეროტონინის) შეიცავს, არასპეციფიკურ ნეირონულ სისტემად ვეწოდებით. ამ კატეგორიის ეკუთვნის აგრეთვე რეგიკულური ფორმაციიდან გამოშვებული ზოგიერთი ვბა და ის ვბებიც, რომლებსაც სივრცის ვადაცემა პეპტიდების მეშვეობით ხორციელდება. დიფუზური ნეირონული და იერარქული სისტემებს შორის ფუნდამენტური სხვაობაა, რის საღმონსტრაციო მაგალითსაც ნორადრენერგული სისტემა წარმოადგენს.

ნორადრენერგული უჯრედების სხეულებს ეხედებით ცენტრალური რუხი ნივთიერების კეალაღურ ნაწილში (*caudal pontine*) ლოკალიზებულ უჯრედთა კომპაქტურ ჯგუფში, რომელსაც ლურჯი ლაქა (*locus ceruleus*) ეწოდება. უჯრედთა ამ გროვარში ნეირონების რაოდენობა მცირეა, საშუალოდ, ვირთაგვას თავის გვინის თითოეული მხარე შეიცავს დაახლოებით 1500-ს.

აღნიშნული აქსონები ძალიან თხელია და მიქლისის გარსის ვარუქა, ამგვომ მათში სივრცის ვაგარება ძალიან ნელა, დაბალი სისქარით (დაახლოებით 0.5 მ/წმ) მიმდინარეობს. აქსონები მრავალჯერ იგოგებიან და განშტოებებიდან სერცემის სხედასიგაგარად ორიენტირებულ გოგებს ქმნიან. ცნს-ის ფუნქციურად განსხვავებული ნაწილი შესაძლოა ერთი და იგივე ნეირონის განშტოებით იყოს ისერვირებული. ნეოკორტექსში ეს ბოჭკოები განგენციურად არიან ორგანიზებული, რის ვამოც მონოსინაფსურ გემოქმედებას ახლენენ ქერქის ვრცელ უბნებზე. ქერქისა და იერარქული სისტემის ბირთვების ნორადრენერგული ინერვიცია დიფუზური ხასიათისაა და მათზე ამ რევიცინის ბოჭკოების გოგალური რაოდენობის ძალზე მცირე პროცენტული წილი მარის. ვარდა ამისა, აქსონების გედაბრზე ეხედებით ვაფართოებებს, ე.წ. ვარიკოზებს, რომლებიც დიდი რაოდენობით შეიცავენ ვეჭკულებს. რაც შემთხვევებში აღნიშნული ვარიკოციგები სინაფსურ კონტაქტებს არ ქმნიან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ნორეპინეფრინი დიფუზურად თავისუფლება (გლუვი კუნიების ნორადრენერგული ავგონომური ისერვიციის მსგავსად). ყოველივე გემოთი აღნიშნულიდან ვამომდინარე, ამ სისტემების უჯრედული ხამიზნეების განსხვავებული რეცეპტორების ლოკალიზაციაა, და არა ნეორომედიაცორის ვამონთავისუფლების ადგილი. და ბოლოს, დიფუზური ნეირონულ სისტემებში მონაწილე ნეოროგრანსმიგერების უმრავლესობა, მათ შორის ნორეპინეფრინიც, სავარაულოდ, მხოლოდ შეგადბოტროპულ რეცეპტორებზე გემოქმედებენ და შესაბამისად, ხანგრძლივი სინაფსური უფექტების ისიციაგორებად ვეველსინებიან. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლოა ითქვას, რომ მონოამინური სისტემები არ ვადასეცემენ გოპოგრაფიულად სპეციფიკურ ისორმაციას. ვანხილულიდან ვამომდინარე, ვაკვირებებს აღარ იწვევს ის ფაქტი, რომ ეს სისტემები ნართულნი არიან ისეთ ვლობალურ ფუნქციებში, როგორიცაა ძილ-ღვიძილი, კონცენტრაციის უნარი, მაღა და ემოციური მღვობარეობა.

## ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტარები

თავის გვინიდან ვამოყოფილი და შესწავლილია მრავალი მცირე ზომის მოლეკულა: მრავალი ცლისა და დაკვირების შედეგად კი დამკვიცლა, რომ 21-2 ცხრილში მოყვანილი მოლეკულები ცნს-ში ნეოროტრანსმიტარების ფუნქციას ასრულებენ. ქვემოთ მოცემულია ამ მოლეკულების მოკლე დახასიათება.

## ამინო მკაეები

ამკამალ, ფარმაკოლოგებისათვის საინტერესო ამინომკაეები ორ კატეგორიად იყოფა: მკაეური ამინომკაეა გლუტამატი და ნეიგრალური ამინომკაეები – გლიცინი და ზამპი. ამ ნეიროთავან ნებისმიერი მაღალი კონცენტრაციითა წარმოღვენილი ცნს-ში, ამასთანავე ისინი ნეირონული აქციოვობის უძლიერეს მოღულაგორებად ვეველსინებიან.

## გლუტამატი

გლუტამატი ამგვნები სინაფსური ვადაცემის მეღიაგორია. იგი დიდი რაოდენობითაა (~ 100 mM) წარმოღვენილი ამგვნებ სინაფსურ ვეჭკულებში. სინაფსურ ნაპრალში მისი ვამონთავისუფლება  $Ca^{2+}$  - დამოკიდებული ევბოციგობით ხორციელდება (იხ. სურათი 21-6). ვამონთავისუფლებული გლუტამატი პოსტსინაფსურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებს, რის შედეგაზე შემობლად ლოკალიზებულ ვლიამი არსებული გლუტამატის საგრანსპორტო სისტემის მიერ უკუმიგაცემა. ვლიამი იგი ფერმენტ გლუტამინ სინთეზაზის მიერ გლუტამინად ვარდაქმნება. ვლიიდან ვამონთავისუფლებული გლუტამინი ნერვული დაბოლოების მიერ მიგაცემა, საღაც იგი ფერმენტ გლუტამინაზის მეშვეობით კვლავ გლუტამაგად ვარდაქმნება. სინაფსურ ვეჭკულებში გლუტამატის მაღალი კონცენტრაცია გლუტამატი ვეჭკულებში გრანსპორტორის (VGLUT) მეშვეობით ვითარდება.

გლუტამატი ამგვნებად მოქმედებს თითქმის ყველა შესწავლილ ნეირონზე. აღგვნება ვანსირბებულია როგორც იონოტროპული, ასევე მეგაბოტროპული რეცეპტორების ვააქცივებით. ეს რეცეპტორები ამკამალ ვარგაღა შესწავლილი მოლეკული. ეს ონონების საუფექტლზე. სელექციური ავონისგების –  $\alpha$  -ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილისოქსაზოლი-4-პროპიონის მკაეას (AMPA), კინის მკაეასა (KA) და N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) მოქმედების მიხედვით იონოტროპული რეცეპტორები შესაძლოა სამ პირობით ვგუფად დაიყოს. თითოეული იონოტროპული რეცეპტორი შეღება 4 სუბერთეულსგან. AMPA რეცეპტორები, რომლებიც თითქმის ყველა ნეირონზე ვალოკალიზებული, ოთხი სუბერთეულსგან (GluR1-GluR4) შეღვარ პეტეროტეგრამერებს წარმოადგენს. AMPA რეცეპტორების უმრავლესობა შეიცავს GluR2 სუბერთეულს და თავისუფლად აგარებენ  $Na^{+}$  -ისა და  $K^{+}$  იონების ( და არა  $Ca^{2+}$  იონებს). ისმისტროულ ისტერენეონებზე არსებული ზოგიერთი AMPA რეცეპტორი არ შეიცავს GluR2 სუბერთეულს, ამრიგად ისინი  $Na^{+}$  -ისა და  $K^{+}$  იონებთან ერთად  $Ca^{2+}$  -ის იონებისათვისაც ვანვლადნი არიან.

AMPA რეცეპტორებისგან ვანსხევეებით, კინაგური რეცეპტორები არავრთეგროვნად არიან ვანაწილებულნი. ვანსაკუთრებით მაღალია მათი ექსპრესია ჰიპოკამპში, ნათხემა და გურგის გვინში. კინაგური რეცეპტორები სუბერთეულების (GluR5-GluR7, and KA1 and KA2) სხვადახსევა კომბინაციების შედეგად წარმოქმნება. თვითონ K1 -სა და K2-ს არ ვაანსიათ არხის წარმოქმნის უნარი, თუმცა რეცეპტორში მათი არსებობა ცვლის რეცეპტორის როგორც აფინობას, ასევე მის კინეტიკას. AMPA რეცეპტორების მსგავსად, კინაგური რეცეპტორებიც ვამგარია  $Na^{+}$  და  $K^{+}$  -ის იონების მიმართ, ხოლო სუბერთეულების ზოგიერთი კომბინაციის პირობებში კი  $Ca^{2+}$  -ის ვანვლადობის უნარსაც იძენს.

AMPA რეცეპტორების მსგავსად, NMDA რეცეპტორებიც ძალზედ ფართოდაა ვარეცელებული და მათი პრაქტიკულად ცნს-ის ყველა ნეირონზე ეხედებით.

NMDA ყველა რეცეპტორის სრულყოფილ ფუნქციონირებას NR1 სუბერთეული არსებობა ვანსამღვრავს. არხის შემადგენლობაში შეღის აგრეთვე ერთი ან ორი NR2 სუბერთეულიც

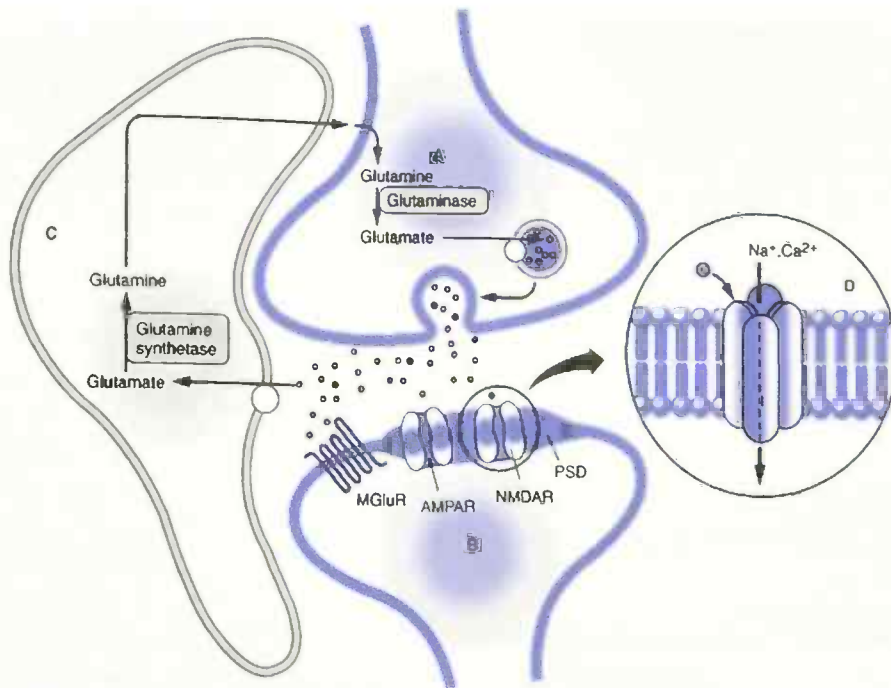
ცხრილი 21-2 ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცხს-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოუენქციონირე ტრანსმიტერიც [იხ. გეჟსკი])

ტრანსმიტერი	ანიტომია	რეცეპტორის ქუჩუტუფუბი და შათი შუსაბამისი აგონისტები	რეცეპტორის ანტიგონისტები	მოქმედების მექანიზმი
აცეტაქოლასი	ყველა დონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; გრძელი და მოკლე კეჟსირები	მუსკარინული (M <sub>1</sub> ): მუსკარინი	პირენზეპინი, აგროპინი	ამგზნება: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა; ↑IP <sub>3</sub> , DAG
	მიტოქონდრული ნეირონი რენსის უჯრედის სისაფის	მუსკარინული (M <sub>2</sub> ): მუსკარინი ბეგანსელი	აგროპინი, მითოქრამინი	ინსიბიტორული: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა; ↓cAMP
ლოფამინი	ყველა დონეზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე, სამუქალი და გრძელი კეჟსირები	ნიკოტინური: ნიკოტინი	ლიბიდრო-ქერიროლდინი, α ბუზგაროქოქსინი	ამგზნება: ↑ კაითონური გამტარობა
		D <sub>1</sub>	ფენითიამინები	ინსიბიტორული (?): ↓cAMP
GABA - გამა-ამინო-ერბის შეეა (ბამმ)	პრე- და პოსტსინაფსურ ინსიბიტორული მონაქილე სუპრასინაფსური და სინაფსური ინტერსინაფსური	ბამმ: მუსხეითილი	ბიქუქელსინი, მიკროტოქსინი	ინსიბიტორული: ↓Cl <sup>-</sup> გამტარობა
		ბამმ: ბიკლოფენი	2-OH ბიკლოფენი	ინსიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა ინსიბიტორული (პოსტსინაფსური): ↑K <sup>+</sup> გამტარობა
ვლუტამატი	ყველა დონის გამტარი ნეირონი და მოჯიერთი ინტერსინაფსური	N-მიოილ- D-ასპარტატი (NMDA): NMDA	2-ამინო-5-ფოსფონოვალდურატი, დიზოქალპინი	ამგზნება: ↑ კაითონური გამტარობა, ვანსაქოტრები Ca <sup>2+</sup>
		AMPA:AMPA	CNQX	ამგზნება: ↑ კაითონური გამტარობა
		კაისატი: კაისის შეეა, დიოსის შეეა		
		მეგაბოტროქული: ACPD, ქუსიქვალატი	MCPG	ინსიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა; ↓cAMP ამგზნება: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑IP <sub>3</sub> , DAG
ვლიეინი	ზურგის ტვისის ინტერსინაფსური და თაის ტვისის ლერის მოჯიერთი ინტერსინაფსური	გურისი, β-ალანინი	სტრიქნინი	ინსიბიტორული: ↓Cl <sup>-</sup> გამტარობა
5-ჰიდროქსი-ტრიფამინი (სეროტონინი)	შუა ტვისა და ხილში წარმოლდენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა დონეზე პროქციერდებიან	5HT <sub>1A</sub> : LSD	მეგერვოლსინი, სპიქერონი	ინსიბიტორული: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↓cAMP
		5HT <sub>2A</sub> : LSD	ქიტანსერონი	ამგზნება: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑IP <sub>3</sub> , DAG

ცხრილი 21-2 ცენტრალური ნერვული სისტემის ნეიროტრანსმიტერების ფარმაკოლოგია. (ცხს-ში აღმოჩენილია მრავალი სხვა მოფუნქციონირე ტრანსმიტერიც [იხ. ტექსტი]) (ვაგერძელდება)

		5HT <sub>2</sub> ; 2-მეთილ-5-HT 5HT <sub>4</sub>	ონდანსეტრონი	ამგზნები: ↑კათიონური გამტარობა
				ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა
ნორეპინეფრინი	ხიდსა და თავის გინის ღეროს ღონებზე წარმოდგენილი უჯრედული სხეულები რომლებიც ყველა ღონებზე პროექცირდებიან	α <sub>1</sub> : ფენილეფრინი α <sub>2</sub> : კლონიდინი β <sub>1</sub> : იმპროტერენოლი, დობუტამინი β <sub>2</sub> : ალბუტეროლი	პრაზომინი იოქიმბინი აგენოლოლი, პრაქტოლოლი ბუტოქსამინი	ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა; ↑IP <sub>3</sub> ; DAG  ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა ინჰიბიტორული: ↑K <sup>+</sup> გამტარობა; ↓cAMP  ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑cAMP  ინჰიბიტორული: შესაძლოა მოიცავს ნაგრიუმის ელექტროგენული ტემპის აქტივობის გაზრდას; ↑cAMP
ჰისტამინი	ჰიპოთალამუსის უკანა ვენტრალური უჯრედები	H <sub>1</sub> : 2 (ო-ფლურორფენილი) - ჰისტამინი H <sub>2</sub> : დიჰაპრიტი H <sub>3</sub> : R-α-მეთილჰისტამინი	მეპირამინი რანიტიდინი თიოპერამიდი	ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑IP <sub>3</sub> , DAG  ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა, ↑cAMP  ინჰიბიტორული აუტორეგულაციები
ოპიოიდური პეპტიდები	ყველა ღონებზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	μ (მიუ): ბენდორფინი  δ (დელტა): ენკეფალინი  κ (კაპა): დისორფინი	ნალოქსონი  ნალოქსონი  ნალოქსონი	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა; ↓cAMP  ინჰიბიტორული (პოსტსინაფსური):  ↑K <sup>+</sup> გამტარობა; ↓cAMP
ტაქსინინები	პირველადი სენსორული ნერვები, ყველა ღონებზე არსებული უჯრედული სხეულები; მოკლე და გრძელი კავშირები	NK1: სუბსტანცია P მეთილესთერის NK2 NK3		ამგზნები: ↓K <sup>+</sup> გამტარობა; ↑IP <sub>3</sub> , DAG
ენდოკანაბინოიდები	ფართო ვაერელები	CB1: ანანდამიდი, 2 არაქიდონილგლიცეროლი	რომონაბანგა	ინჰიბიტორული (პრესინაფსური): ↓Ca <sup>2+</sup> გამტარობა; ↓cAMP

ACDP - ტრანს-1- ამინო-ციკლოპენტილ-1,3-დიკარბოქსილაგა; AMPA - DL-α ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილიმპოქსაზოლ-4-პრო-პიონაგა; cAMP - ციკლური ადენოზინოსინოფოსფატი; SQNX - 6-ციაზო-7-ნიტროქვინოქსალინ-2,3 დიონი; DAG - დიაცილგლიცეროლი; IP<sub>3</sub> - ინოზიტოლ ტრიფოსფატი; LSD - ლიზერგინის მკაეახ დიცილიამინი; MCPG - α-მეთილ-4-კარბოქსიფენილგლიცინი.



სურათი 21-6

გლუტამაგური სინაფსის სქემატური გამოსახულება. (A) გლუტამაგურულ ნეირონში გლუტამინის გრანსპორტირების შემდეგ იგი გლუტამინაზის მეშვეობით გლუტამაგად ვარდაიქმნება. გლუტამაგის ვემბიკულური გრანსპორტირების (VGLUT) მეშვეობით გლუტამაგა ვემბიკულურში კონცენტრირდება. (B) სინაფსში გამოთავისუფლების შემდეგ გლუტამაგა ურთიერთქმედებს პოსტსინაფსურ AMPA და NMDA იონოტროპულ რეცეპტორულ არხებთან (AMPA, NMDAR), აგრეთვე პოსტსინაფსურ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებთან (mGluR). (C) სინაფსური გადაცემა გლუტამაგის აქტიური გრანსპორტის შედეგად წყდება. ეს პროცესი ამბობდა ლოკალიზებულ გლიურ უჯრედებში არსებული გლუტამაგის გრანსპორტირების მეშვეობით ხორციელდება. გლუტამინ სინთეზა გლუტამაგს ვარდაიქმნის გლუტამინად, გლუტამინი კი გლუტამაგურულ აქსონში გრანსპორტირდება. (D) გეტრამერული ცილისაგან შემდგარი NMDA რეცეპტორის არხის კომპლექსური მოდელის სქემატური გამოსახულება: გლუტამაგთან შეკავშირების შემდეგ გეტრამერული ცილა გამგარი ხდება  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{Ca}^{2+}$ -ის იონების მიმართ.

(NR2A-D). AMPA და კაინაგური რეცეპტორებისაგან განსხვავებით, NMDA ყველა რეცეპტორი ადვილად ატარებს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის  $\text{Na}^+$ -ისა და  $\text{K}^+$ -ის იონებს. NMDA რეცეპტორების ფუნქციონირება სხვადასხვა გზების მეშვეობით კონტროლდება. გლუტამაგთან შეკავშირების გარდა, არხი გლიცინთან შეკავშირებასაც (განსხვავებულ უბანზე) საჭიროებს. გლიცინთან შეკავშირებული უბანი გლიცინის ნორმალური ამბიენტური კონცენტრაციის პირობებშიც კი გაჯერებულია. ამიტომ გლიცინთან შეკავშირების უიმბოლოგური როლი ჯერჯერობით უცნობია. AMPA და კაინაგურ რეცეპტორებსა და NMDA რეცეპტორებს შორის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავება იმაში მდგომარეობს, რომ AMPA და კაინაგური რეცეპტორების გააქტივება მოსვენების პოტენციალის პირობებშიც კი იწვევს მემბრანული არხების გახსნას, ხოლო NMDA რეცეპტორების გააქტივება კი ამ პროცესის ინიციატორად არ გვევლინება, რის მიზეზადაც  $\text{Mg}^{2+}$ -ის ექსტრაცელულური იონებით განპირობებული NMDA ფორის ეოლტაე-დამოკიდებული ბლოკადა გვევლინება. სინაფსის. ან მემობლად ლოკალიზებული სინაფსების ძლიერი სტიმულაცია იწვევს ნეირონის ძლიერ დეპოლარიზაციას. რასაც თან სდევს  $\text{Mg}^{2+}$ -ის იონების „გამოტყორცნა“ და არხების გახსნა. აქედან გამომდინარე, NMDA რეცეპტორების არხების გახსნისათვის ორი პირობაა აუცილებელი: რეცეპტორისა და გლუტამაგის შეკავშირება, აგრეთვე მემბრანის დეპოლარიზა-

ცია. არხების გახსნა იწვევს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდას და სინაფსური ძალის ხანგრძლივად გაძლიერებას, რასაც ხანგრძლივი პოტენციატია ეწოდება (LTP). ამ ცვლილების ხანგრძლივობამ შესაძლოა რამოდენიმე საათიდან რამოდენიმე დღემდე გახსნოს. მოგადად, ითვლება, რომ ეს უჯრედული მექანიზმი შესწავლისა და მეხსიერების პროცესებში იღებს მონაწილეობას. გლუტამაგის 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 ხელეციურად მოქმედი მრავალი სხვადასხვა ანტაგონისტია შექმნილი. პირველ კატეგორიის რეცეპტორები პოსტსინაფსურად არიან ლოკალიზებულნი. სავარაუდოდ, ნერულ აგზნებას ისინი იწვევენ არასელექციური კათიონური არხის გააქტივების გზით. ეს რეცეპტორები ააქტივებენ აგრეთვე ფოსფოლიპაზა C-ს, რასაც თან სდევს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის,  $\text{IP}_3$  ით განპირობებული, გამონთავისუფლება. რეცეპტორთა ამ კატეგორიისაგან განსხვავებით, II და III კატეგორიის რეცეპტორები ნერულ დაბოლოებებში პრესინაფსურად არიან ლოკალიზებულნი და მანისპირებული აუტონეირონების ფუნქციის ასრულებენ. მათი გააქტივება იწვევს  $\text{Ca}^{2+}$ -ის არხების

დახურვას და შესაბამისად, გრანსმიტერის გამონთავისუფლების დათრგუნვას. ამ რეცეპტორების გააქტივება მხოლოდ გლუტამატის ძალიან მაღალი კონცენტრაციის პირობებში არის შესაძლებელი. გლუტამატის კონცენტრაცია კი ასეთ მაღალ მასშტაბზე მხოლოდ სინაფსის განმორბადი სტამულაციის პირობებში აღწევს. II და III კატეგორიის რეცეპტორების გააქტივებისას აღვილი აქვს აღენილილ ციკლაზას ინჰიბირებასა და შესაბამისად, cAMP-ის წარმოქმნის დაქვეითებას.

ამგზნებ სინაფსებში პოსტსინაფსური მემბრანა შესქელეუბულია, რასაც პოსტსინაფსური სიმჭიდროვე ეწოდება (PSD) (იხ. სურათი 21-6). ეს ძალიანკომპლექსური სტრუქტურა შეიცავს გლუტამატურ რეცეპტორებს, აგრეთვე ხახიგნალო, სკაფოლურ (სტრუქტურული) და ციტოსკელურ ცილებს. გიპიური ამგზნები სინაფსის შემადგენლობაში შედის უპირატესად პერიფერიულად განლაგებული AMPA რეცეპტორები და ცენტრალურად კონცენტრირებული NMDA რეცეპტორები. ამგზნებ სინაფსებში კანონიერ რეცეპტორებსაც ვხვდებით. თუმცა მათი ზუსტი ლოკალიზაცია უცნობია. ზოგიერთი ამგზნებ სინაფსებში ვხვდებით აგრეთვე პოსტსინაფსური სიმჭიდროვის (PSD) გარეთ განლაგებულ I კატეგორიის გლუტამატურ მეტაბოტროპულ რეცეპტორებს.

**„ბაჰმ“ და გლიცინი**

ბაჰმ და გლიცინი ინჰიბიტორულ ნეიროტრანსმიტერებს წარმოადგენენ და ისინი უპირატესად ლოკალურ ინტერნეირონებში გამონთავისუფლებიან. გლიცინის გამომთავისუფლებელი ინტერნეირონები ძირითადად გინის ღეროსა და ზურგის გინში არიან ლოკალიზებულნი. ხოლო ბაჰმ-ის კი უფროდ არიან გავრცელებულნი მთელ ცნს-ში. მათ შორის ზურგის გინშიც. აღსანიშნავია, რომ ზურგის გინში არსებული ზოგიერთი ინტერნეირონი გამოიმუშავებს როგორც ბაჰმ-ს, ასევე გლიცინს. გლიცინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორები პენტამერული სტრუქტურისაა და სელექციურად ვანდვანდნი არიან Cl<sup>-</sup>-ის იონების მიმართ. უპირატესად ზურგის გინში მოქმედი ძლიერი კონვულსანტი სტრიქინინი იწვევს გლიცინის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების სელექციურ ბლოკადას.

ბაჰმ რეცეპტორები ორ ძირითად ჯგუფად იყოფა – ბაჰმ<sub>A</sub> და ბაჰმ<sub>B</sub>.

გინის სხვადასხვა უბანში IPSP-ებს ახასიათებთ როგორც სწრაფი, ასევე ნელი კომპონენტები. სწრაფი კომპონენტის შეღავათად ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორი გვექვინება, ნელისა კი ბაჰმ<sub>B</sub>. მათ შორის არსებული სხვაობა დამოკიდებულია მათი მოქმედების კინეტიკაზე. აგრეთვე რეცეპტორისა და იონური არხის ერთმანეთთან შეწყვილებაზე. ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორები, იონოტროპული რეცეპტორების ჯგუფს მიეკუთვნება და გლიცინის რეცეპტორის მსგავსად, Cl<sup>-</sup> ის იონების სელექციურად გამტარი ხუთი სუბერთეულისგან შედგება. გენერალზებული კრუნჩხვების გამომწვევი ნივთიერებები - პიკროტოქსინი და ბიკუკულინი იწვევენ ამ რეცეპტორების სელექციურ ინჰიბირებას. ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორების ძალიან მრავალი სუბერთეული იქნა კლონირებული, რაც ბაჰმ<sub>A</sub> რეცეპტორების ფარმაკოლოგიური ზუნების მრავალფეროვნებასა და კლასიკურად მნიშვნელოვანი ნივთიერებების ხამიშნებლად გამოყენებას განაპირობებს (იხ. თავი 22). ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები მეტაბოტროპული ხასიათისაა. ანგისპასტიური საშუალება ბაკლოფენი მათი სელექციური აქტივატორია. ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები G ცილასთან არიან შეწყვილებულნი და ლოკალიზაციის მიხედვით იწვევენ ან Ca<sup>2+</sup> ის არხების ინჰიბირებას, ან K არხების გააქტივებას. IPSP-ის ბაჰმ<sub>B</sub> კომპონენტს K<sup>+</sup> იონების განვლადობის სელექციური ვაზრდა წარმოადგენს. რეცეპტორის გააქტივებასა და K<sup>+</sup>-ის არხის გახსნას შორის კავშირი არაპირდაპირი და დაყოფიებულია. ამიტომ IPSP-ი ხანგრძლივი და შენელებულია. ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები

პერისინაფსურ რეცეპტორში არიან ლოკალიზებულნი და ამიტომ სინაფსური ნაპრალიდან ბაჰმ-ის ვაძმოდერას საჭიროებს. ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები ლოკალიზებულნი არიან აგრეთვე მრავალი ამგზნები თუ შემაკავებელი სინაფსის აქსონურ დაბოლოებებზე. შემაკავებელ სინაფსში ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორებს და იწვევს Ca<sup>2+</sup>-ის არხების დათრგუნვას, რაც ნეიროტრანსმიტერის გამონთავისუფლების ინჰიბირებას განაპირობებს. იონურ არხებთან შეკავშირებასთან ერთად, ბაჰმ<sub>B</sub> რეცეპტორები თრგუნავენ აღენილილ ციკლაზას აქტივობასა და შესაბამისად cAMP-ის წარმოქმნას.

**აცეტილქოლინი**

აცეტილქოლინი პირველი ნივთიერებაა, რომლის ცნს-ის ნეიროტრანსმიტერული ფუნქცია ფარმაკოლოგიურად იქნა დადგენილი. 1950-იან წლებში ცნობილი ვახდა, რომ ნიკოტინის ანტაგონისტები იწვევენ ზურგის გინის მოტორული აქსონების კოლაგერალეებით განპირობებული რენშოუს უჯრედების აგზნების დათრგუნვას. ვარდა ამისა, დადგენილი იქნა, რომ რენშოუს უჯრედები ძალზე მგრძობიარენი 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 ვახდა ბაჰმ-ისა და გლიცინის არსებობა; მეორე, მოტორული აქსონის კოლაგერალური სინაფსი დღემდე რჩება მუქმწოდების ცნს-ში ყველაზე კარგად ლოკუმენტირებული ქოლინერგული ნიკოტინური სინაფსის მსგავსივად, მიუხედავად იმისა, რომ ნიკოტინური რეცეპტორები ცნს-ში უფროდ არიან გავრცელებული, რაც *in situ* ჰიბრიდიზაციის მეთოდით არის დადგენილი. აცეტილქოლინიც ცნს-ის ყველა სიპასხეო რეაქცია G ცილასთან შეწყვილებული მუსკარინული რეცეპტორების დიდი ოჯახით არის განპირობებული. რამოლენიმე ადგილას აცეტილქოლინი იწვევს ნეირონის ნელ ინჰიბიციას, M<sub>2</sub> ქვეკლასის რეცეპტორების გააქტივების ხარჯზე, რომლებიც კალიუმის არხების გახსნას განაპირობებენ. აცეტილქოლინის მუსკარინული მოქმედების ყველაზე ხშირ შედეგს ნელი აგზნება წარმოადგენს, რაც უფრო ხშირად M<sub>1</sub> რეცეპტორებით არის განპირობებული. რენშოუს უჯრედებზე ნიკოტინური ეფექტებსა და ამისო მკავების ეფექტებთან შეღავათით, ეს მუსკარინული ეფექტები გაცილებით უფრო ნელია. უფრო მეტი ექსპერიმენტისხაითვის ეს M<sub>1</sub> გიპის მუსკარინული ადგზნება უჩვეულია, რადგან მას კალიუმის გამტარობის შეტყობება უღევს საუფქვლად, რაც გრანსმიტერის ჩვეული მოქმედების სრულიად საწინააღმდეგო შექნისშია.

აცეტილქოლინი გვხვდება სიგნალის ვადაცემის მრავალ გზაში, მათ შორის ნეოსტრიატუმის, მეღიალური სუბტალური ბირთვისა და რეგიკულური ფორმაციის ნეირონებში. სავარაუდოდ ქოლინერგული გზები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კოტინურ ფუნქციებში, ვახსაკუთრებით მეხსიერებაში. ალუპიამერის გიპის პრესენილური ჰქუასუსტობა (დემენცია) ქოლინერგული ნეირონების მნიშვნელოვან დაკარგვასთან არის ასოცირებული. თუმცა, ამ ცვლილებების სპეციფიკურობა ხათუოა, 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 ნივთიები მცირე რაოდენობით გვხვდება, ძალიან მგრძობიარე მეთოდების მეშვეობით მათი შესაძლებულია მათი ლოკალიზაციის იდენტიფიცირება. მონოამინური



გზები, მრავალი წამლის სამსხვერპლი წარმოადგენს, მაგ. ცხს-ის სეპტულატორები – კოკაინი, აგრეთვე ამფეტამინებიც, ძირითადად კატექოლამინურ სინაფსებზე მოქმედებენ. კოკაინი ირგუნავს დოფამინისა და ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების პროცესს, ხოლო ამფეტამინები კი ხელს უწყობენ ამ გრანსმეტაციების გამოსთავისუფლებას პრესინაფსური ტერმინალებიდან.

**ლოფამინი**

ლოფამინის შემცველ სისხელებს ძირითადად ეხელება შავი სუბსტანციისა და ნეოსტრიატუმის დამაკავშირებელ გზებში, აგრეთვე ენდორალური ტეგმენტული უბნის ლამბერ სისხეებისა. კერძოდ ლამბერ კორტექსიდან, დამაკავშირებელ გზებშიც. პარკინსონიზმის სამკურნალო საშუალება ლევოდოპა თავის გეისის შავ სუბსტანციასა და ნეოსტრიატუმზე მოქმედებს (იხ. თავი 28), ხოლო ანტიფოსფორული საშუალებები კი ლამბერ კორტექსზე (იხ. თავი 29). ტუბეროკლავურ ენდორალურ პიპოთალამუსის ლოფამინის შემცველი ნეირონები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პიპოთალამო-პიპოფორული ფუნქციის რეგულირებაში. იდენტიფიცირებულია ხუთი სახის ლოფამინური რეცეპტორი. ისინი პირობითად ორ დიდ კატეგორიად იყოფა: D<sub>1</sub>-მსგავსი (D<sub>1</sub> და D<sub>2</sub>) და D<sub>2</sub>-მსგავსი (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>). ლოფამინის ყველა რეცეპტორი მეტაბოტროპული ხასიათისაა. ცხს-ის ნეირონებზე ლოფამინი ძირითადად, ნელ, მაინიზირებულ ზეგავლენას ახდენს. ამ ეფექტის საუკეთესო მაგალითს წარმოადგენს შავი სუბსტანციის ლოფამინური ნეირონები, სადაც D<sub>2</sub> რეცეპტორების გააქტივება უზრუნველყოფს კალიუმის არხების გახსნას, ცილის შემცობით.

**ნორადრენერგიკი**

ნორადრენერგიკი ნეირონების უმრავლესობა ლოკალიზებულია ლურჯ ლაქაში (*locus ceruleus*) ან რეცეპტორული ფორმაციის ლაგერალურ ტეგმენტურ რეგიონში. მაინერვრებელი ნეირონების ბოჭკოების სამფიდროვე სხედასხვა რეგიონის მიხედვით ვარირებს, თუმცა ცხს-ის უმრავლესი უბანი დიფუზური ნორადრენერგიკი გეისი ინერვირდება. ნორადრენერგიკი რეცეპტორების ყველა ქვეჯგუფი მეტაბოტროპულია. ნეირონზე მოხვედრის შემდეგ, ნორეპინეფრინი იწვევს კალიუმის განვლადობის მკვეთრი გაზრდას ინიცირებულ პიპეროლარობაციას. ეს ეფექტი α<sub>2</sub> რეცეპტორებით არის განპირობებული და განსაკუთრებით კარგად არის შესწავლილი *locus ceruleus*-ში. ცხს-ის მრავალ სხედასხვა რეგიონში ნორეპინეფრინი, როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი მექანიზმებით, იწვევს ამგვანებში იმპულსების გაძლიერებას. არაპირდაპირ მექანიზმში ეკუთვნის დისინიზირება – ლოკალური წრის მაინიზირებელი ნეირონების დათრგუნვა. პირდაპირი მექანიზმში გულისხმობს ნეირონული განმუხტვის შემცირებელი კალიუმის განვლადობის ბლოკადას. იმის და მიხედვით, თუ პროცესში ნეირონის რომელი გეისი ჩართულია, ეს ეფექტი α<sub>1</sub> ან β რეცეპტორების შემცობით ხორციელდება. ამგვანებში სინაფსური გადაცემის გააძლიერება ნორადრენერგიკი გზების მომცველი მრავალ ქვევით პროცესიდან არის კავშირში, მაგ., ყურადღება და სიფხიმბლე.

**5-ჰიდროქსიტრიფტამინი**

5-ჰიდროქსიტრიფტამინის (5-HT, სეროტონინი) გზების უმრავლესობა ლოკალიზებულია ვაროლის ხილს ნაკერის შუა რეგიონში, აგრეთვე და თავის გეისის ღეროს ზედა ნაწილში. 5HT-ს შეიცავს ცხს-ის სხედასხვა რეგიონის დიფუზურად მაინერვრებელი არამიელინირებული მრავალი ნეირონი, თუმცა მათი სამფიდროვე რეგიონების მიხედვით ვარირებს. 5-HT

მრავალ რეცეპტორზე მოქმედებს, რომლებიც, 5-HT<sub>1</sub> რეცეპტორების გარდა, ყველა მათგანი მეტაბოტროპულია. ცხს-ის მხოლოდ მოციური უბანშია იზოტროპული 5-HT<sub>1</sub> რეცეპტორები, რომლებიც ხწრაფი ამგვანებში მოქმედებით ხასიათდებიან. ცხს-ის უმრავლეს რეგიონებში კი 5-HT- რეცეპტორები, კერძოდ კი 5-HT<sub>2</sub>, მკვეთრად მაინიზირებულ მოქმედებას ავლენენ. რაც კალიუმის განვლადობის გაზრდას და შემზრანის პიპეროლარობით არის განპირობებული. დადგენილია, რომ 5-HT<sub>1A</sub> და 5-HT<sub>2</sub> რეცეპტორები ერთი და იგივე კალიუმის არხებზე მოქმედებენ. უკრულის მოციურთი გეისის 5-HT- ის ზეგავლენით ნელა აგვანება, რაც კალიუმის არხების 5-HT<sub>2</sub> და 5-HT<sub>4</sub> რეცეპტორებით განპირობებული ბლოკადის შედეგია. ამგვანებში და შემაკავებელი მოქმედება შესაძლებელია ერთი და იგივე ნეირონში გამოვლინდეს. LSD იწვევს 5HT-ის პერიფერიული ეფექტების ბლოკადას, ამიტომ ვარაუდობენ, რომ LSD-ით განპირობებულ პალეოსინაფსებში 5HT გზები იღებენ მინაწილობას, თუმცა აღხანაშნაა, რომ LSD ცხს-ში არ გვევლინება 5HT-ს ანტაგონისტად და LSD-ით განპირობებული გეისური ქვევითი თავისებურებები ცხოველებში ნაკერის ბაროვის დამანების შედეგად ვლინდება. უიკრობენ, რომ ვარდა გემოთ აღნაშნულსა, 5HT-ს შემცველი ნეირონების სხვა მარეველირებულ ფუნქციებს ეკუთვნის ძილის, სხეული გემპერაგურის, მადისა და ნეიროენდოკრინული პროცესების კონტროლი.

**პეპტიდები**

პეპტიდების მრავალი წარმომადგენელია აღმოჩენილი. ისინი დიდ ზეგავლენას ახდენს ცხოველების როგორც ქვევანზე, ასევე ინდივიდუალური ნეირონის აქტივობაზე. პეპტიდების უმრავლესობა, მათ შორის ოპიოიდური პეპტიდები (მაგ., ენკეფალინები, ენდორფინები), ნეიროტრანსმისი სუბსტანცია P, სიმპტოტიკინი, ქოლეციტოკინინი, ვაზოპრესინი, ინტერსინური პოლიპეპტიდი, ნეიროპეპტიდი Y, აგრეთვე თიროტროპინის გამოჰანაივისულებელი პორტინი, შესწავლილი იქნა იმუნოპოტიკინი-მიური მეოთხედის შემცობით. პერიფერიული ნერვული სისტემის მსგავსად, ხშირად ცხს-ის ნეირონებშიც პეპტიდები არაპეპტიდურ მედიატორებთან ერთად მოიპოვება. სუბსტანცია P-ს შესწავლის საფუძველზე დადგენილი იქნა პეპტიდების როლი ცხს-ის ფუნქციონირებაში. სუბსტანცია P გამოსთავისუფლება ზურგის გეისისა და თავის გეისის ღეროს მცირე ზომის არამიელინირებული პირველადი სენსორული ნეირონებიდან და ხანძრის ნეირონებში ნელა EPSP-ის წარმოქმნას განაპირობებენ. ცნობილია, რომ ეს მგრანობიარე ბოჭკოები ტეცილის იმპულსების გადაცემას უმსახურებიან და მიუხედავად იმისა, რომ სუბსტანცია P-ს რეცეპტორების ანტაგონისტებს გააჩნიათ ზოგიერთი გეისის ტეცილის საპასუხო რეაქციის მოდიფიცირების უნარი, ისინი არ იწვევენ ამ საპასუხო რეაქციების სრულ ბლოკს. სუბსტანცია P-სთან ერთად ხსნაფხებიდან გლუტამატაც თავისუფლდება და იგი უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს ტეცილის სტიმულის გადაცემაში. სუბსტანცია P მრავალი სხვა ფუნქციის რეგულატორაც იღებს მინაწილობას, რამაც ის ფაქტი მიუთითებს, რომ იგი ცხს-ის იმ უბნებშიც არის აღმოჩენილი, რომლებიც ტეცილის მეგრანებასთან არაუთარო კავშირი არ აქვთ.

ხანოთილილი პეპტიდებიდან მრავალი პერიფერიულ სტრუქტურებში, მათ შორის პერიფერიულ სინაფსებშიცაა აღმოჩენილი. ისინი ლეგალურად მე-1 და მე-12 თავებშია განხილული.

**აზოტის ოქსიდი**

აზოტის ოქსიდის სინიაზა (NOS) საკმაო რაოდენობით გვხვდება ცხს-ის ნეირონების განსაკუთრებულ ჯგუფებში. ნეირონული NOS ფერმენტაა, რომელიც კალციუმ კალმოდულინის კომპლექსისა და NMDA რეცეპტორების ზეგავლენით აქ

ტიდება, რაც იწვევს კალციუმის უჯრედშიდა ღონის გაზრდასა და აზოტის ოქსიდის წარმოქმნას. დადგენილია აზოტის ოქსიდის როლი სისხლძარღვების გლუვი კუნთების რეგულაციაში, თუმცა სინაფსურ გადაცემასა და სინაფსურ პლასტიურობაში მისი როლი ჯერ კიდევ უცნობი რჩება.

## ენდოკანაბინოიდები

კანაფის უშუალო ფსიქოაქტიური კომპონენტს  $\Delta^9$ -ტეტრაჰიდროკანაბინოლი წარმოადგენს ( $\Delta^9$  THC), რომელიც სპეციფიკური კანაბინოიდური რეცეპტორების, CBI-ის მეშვეობით ახდენს ზეგავლენას თავის გვინზე. CBI რეცეპტორები უხვად ექსპრესირდებიან თავის გვინის სხვადასხვა რეგიონში. რამდენიმე გვინოვანი ენდოგენური ლიპიდი, მათ შორის ანანდ-

ამიდი და 2-არაქილონილგლიცეროლი, მათ ენდოგენურ ლიგანდებს წარმოადგენენ. კლასიკური ნეიროტრანსმიტერებისაგან განსხვავებით, აღნიშნული ლიგანდები მარავის სახით არ ინახებიან. დეპოლარიზაციისა და კალციუმის შემომსვლელი 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 CBI 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]

# სელასიური და საძილე საშუალებები

სელაციური და საძილე საშუალებების ფარმაკოლოგიური ჯგუფის წარმომადგენლებს სელაციის (შოთივის საწინააღმდეგო თანხვედრი ეფექტი) ან ძილის ხელშეწყობის უნარი ახასიათებს. ამ ჯგუფში შემავალი პრეპარატები ერთმანეთისგან ქიმიურად მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან, ამიტომ ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით მათი კლასიფიცირება ძნელია. სელაციური და საძილე საშუალებების კლასიფიკაცია მათი კლინიკური გამოყენების თავისებურებებს ეფუძნება. შოთივითი მდგომარეობები და ძილის დარღვევა საკმაოდ გავრცელებულია თანამედროვე სამყაროში, შესაბამისად, სელაციური და საძილე საშუალებებიც მთელ მსოფლიოში ფართოდ გამოიყენება.

## სელაციურ-საძილე საშუალებების ბაზისური ფარმაკოლოგია

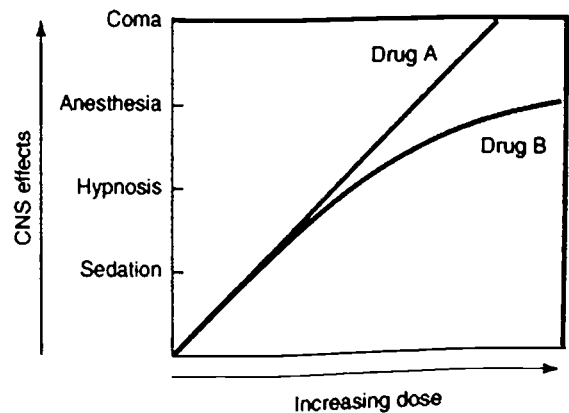
ეფექტურმა სელაციურმა (ანქსიოლიზურმა) საშუალებამ უნდა შეამცროს შოთივა და გამოიწვიოს დამამშვიდებელი ეფექტი. სასურველია, რომ ცნს-ზე ღრმად გუნჯილი მდგომარეობა სელაციური საშუალების თერაპიული ეფექტის მინიმალურ შემადგენელ კომპონენტს წარმოადგენდეს. საძილე საშუალებამ უნდა გამოიწვიოს გაბრუნების ეფექტი, აგრეთვე ხელი შეუწყოს ბუნებრივი ძილის მსგავსი ძილის დადგომასა და შენარჩუნებას. სელაციურთან შედარებით, საძილე ეფექტი უფრო მეტად არის დაკავშირებული ცნს-ის დათრგუნებასთან. რისი მიღწევაც აღვილია ამ ჯგუფში შემავალი მრავალი პრეპარატის ღრმის გაზრდით. სელაციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობისათვის დამახასიათებელია ცნს-ის ფუნქციის თანდათანობითი, ღრმა-დამოკიდებული დათრგუნვა, თუმცა ცალკეულ პრეპარატს ღრმისა და ცნს-ის დათრგუნვა უნარს შორის განსხვავებული დამოკიდებულება ახასიათებს. ღრმა-პასუხის დამოკიდებულების ორი მაგალითია ნაჩვენები სურათზე 22-1. A პრეპარატისათვის დამახასიათებელი წრფივად დახრილი მრუდი გიპოურია სელაციურ-საძილე საშუალებების ძველი თაობის უმრავლესი წარმომადგენლისათვის, მათ შორის ალკოჰოლისა და ბარბიტურის მქაეას ნაწარმებისათვის. ასეთი ნივთიერებების ღრმის გაზრდამ (საძილე ეფექტისათვის საჭირო რაოდენობაზე მეტად) შესაძლოა ზოგადი ანესთეზიის მდგომარეობა გამოიწვიოს, ხოლო კიდევ უფრო მაღალ დოზებში კი ადგილი ექნება მოგრძო გენში ლოკალიზებული სუნიქვისა და სისხლძარღვითა მამორავებელი ცენტრების დათრგუნვას, რაც კომისა და სასიკვდილო გამოსავლის მიზეზად შეიძლება მოგვევლინოს.

ღრმა-პასუხის წრფივი დამოკიდებულებიდან გადახრის შემთხვევაში, რაც B პრეპარატის მაგალითზეა ნაჩვენები, ცნს-ის დათრგუნვისათვის გაცილებით უფრო მაღალი დოზებია საჭირო. საერთაოდ, ღრმა-ეფექტის სწორედ ასეთი დამოკიდებულება დამახასიათებელი ბენზოლიამბენებისა და ზოგიერთი ახალი საძილე საშუალებისათვის.

## ქიმიური კლასიფიკაცია

ბენზოლიამბენები ფართოდ გამოიყენებული სელაციურ-საძილე საშუალებებია. მათი სტრუქტურა ნაჩვენებია სურათზე 22-2. ისინი წარმოადგენენ 1-4 ბენზოლიამბენებს და 7 წევრიან ჰეტეროციკლურ ბირთვში მათი უმრავლესობა კარბოქსამიდურ ჯგუფს შეიცავს. სელაციური 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 სელაციურ-საძილე საშუალების ქიმიური სტრუქტურა, მათ შორის ბარბიტურის მქაეას ზოგიერთი ნაწარმი. ელუტეითმდსა და მეპრობამაგს განსხვავებული ქიმიური სტრუქტურა აქვთ, თუმცა ბარბიტურის მქაეას ნაწარმების იდენტური ფარმაკოლოგიური ეფექტები ახასიათებთ. მათი კლინიკური გამოყენების სისშირე სწრაფად მცირდება. სელაციურ-საძილე



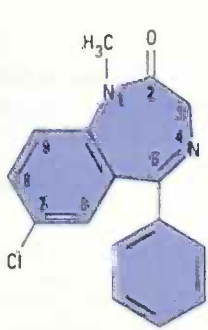
სურათი 22-1  
ორი ჰიპოთეზური სელაციურ-საძილე საშუალების ღრმა-პასუხის დამოკიდებულების მრუდი.

საშუალებებს მიეკუთვნება აგრეთვე შედარებით მარტივი ქიმიური სტრუქტურის მქონე ნაერთებიც. მათ შორის ეთაზილი (იხ. თავი 23) და ქლორალჰიდრატი.

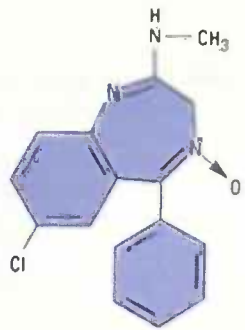
ძილის ღარღვევის სამკურნალო მრავალი ახალი ქიმიური სტრუქტურის მქონე საშუალება ამჟამად შექმნილი. იმიდაზოლოპირიდინის ნაწარმი ზოლპიდემი, პირაზოლოპირიდინის ნაწარმი ზალეპლონი და ციკლოპროლონის ნაწარმი ეს-ზოპიკლონი (იხ. სურათი 22-4) სტრუქტურულად მკვეთრად განსხვავდებიან ბენზოდიამპინებისგან, თუმცა მათ მსგავსი მოქმედების 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 მელაგონის რეცეპორების აგონისტი (იხ. რამელტონი).

ანქსიოლმური საშუალება ბუსპირონის ეფექტი ნელა ეთარდება და მისი მოქმედება სხვა სელაციურ-საძილე საშუალებებისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება (იხ. ბუსპირონი).

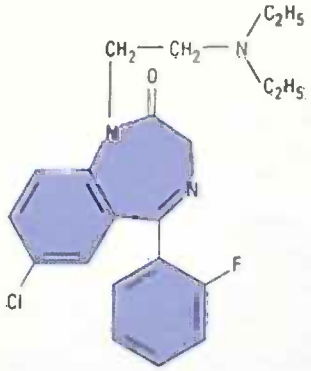
სელაციური ეფექტი სხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფების წარმომადგენლებსაც ახასიათებთ, მათ შორის ანტიფსიქოზურ (იხ. თავი 29) და დეპრესიის სამკურნალო მრავალ საშუალებას (იხ. თავი 30). ეს უკანასკნელი ქრონიკული შფოთვის სამკურნალოდ გამოიყენებია. რიგი ანტიბისტამინური საშუალება, მაგ, ჰიდროქსისინი და პროპითაზინი (იხ. თავი 16) სელაციური ეფექტით ხასიათდება. ეს მედიკამენტები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ აგრეთვე პერიფერიულ ავტონომურ ნერვულ სისტემაზე. სელაციური ეფექტის მქონე ზოგიერთი ანტიბისტამინური საშუალება აუთიაქიდან უძილობის სამკურნალო რეცეპტის გარეშე ვახაეუმი წამლის სახით არის ხელმისაწვდომი.



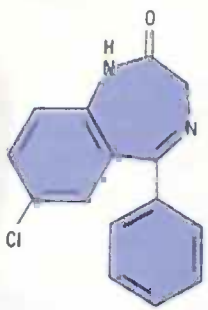
Diazepam



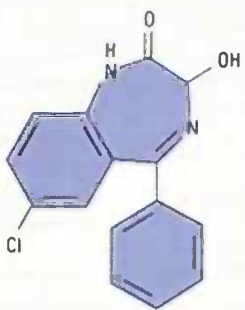
Chlordiazepoxide



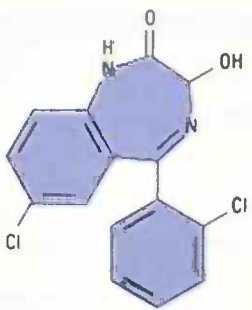
Flurazepam



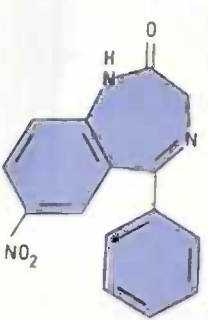
Desmethyldiazepam



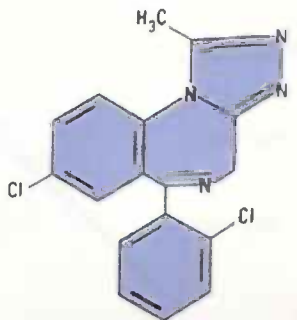
Oxazepam



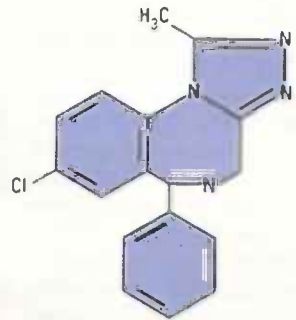
Lorazepam



Nitrazepam



Triazolam



Alprazolam

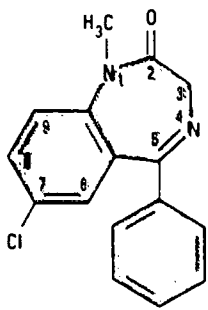
სურათი 22-2  
ბენზოდიამპინების ქიმიური სტრუქტურები

საშუალებებს მიეკუთვნება აგრეთვე შედარებით მარტივი ქიმიური სტრუქტურის მქონე ნაერთებიც, მათ შორის ეთასილი (იხ. თავი 23) და ქლორალჰიდრატი.

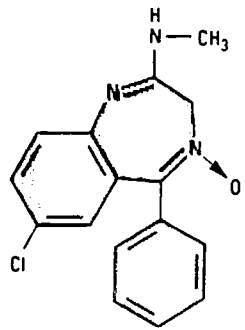
ძილის დარღვევის სამკურნალო მრავალი ახალი ქიმიური სტრუქტურის მქონე საშუალებაა ამჟამად შექმნილი. იმიდაზოლიპირიდინის ნაწარმი ზოლპიდემი, პირაზოლიპირიმიდინის ნაწარმი ბალეპლონი და ციკლოპროლიდინის ნაწარმი ეს-ზოპიკლონი (იხ. სურათი 22-4) სტრუქტურულად მკვეთრად განსხვავდებიან ბენზოლიაზეპინებისგან, თუმცა მათ მსგავსი მოქმედების მექანიზმები ახასიათებთ, რაც ქვემოთ არის განხილული. საძილე საშუალება ესზოპიკლონი ზოპიკლონის (S)- ენანტიომერს წარმოადგენს. აშშ-ს სამღერებს გარეით იგი 1989 წლიდან არის ხელმისაწვდომი. ახალი საძილე საშუალება რამელგონი მელაგონისინის რეცეპორების აგონისტია (იხ. რამელგონი).

ანიხილომური საშუალება ბუსპირონის ეფექტი ნელა ეითარდება და მისი მოქმედება სხვა სელაციურ-საძილე საშუალებებისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება (იხ. ბუსპირონი).

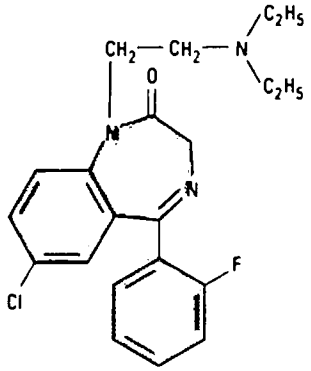
სელაციური ეფექტი სხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფების წარმომადგენლებზე ახასიათებთ, მათ შორის ანგიფიქობურ (იხ. თავი 29) და ლეპრესის სამკურნალო მრავალ საშუალებას (იხ. თავი 30). ეს უკანასკნელი ქრონიკული შფითვის სამკურნალოდ გამოიყენებია. რიგი ანგიპოსტამინური საშუალება, მაგ., პიდროქსიმინი და პრომეთაზინი (იხ. თავი 16) სელაციური ეფექტით ხასიათდება. ეს მედიკამენტები მნიშვნელოვან გეგავლენას ახდენენ აგრეთვე პერიფერიულ ავტონომურ სერვული სისტემაზე. სელაციური ეფექტის მქონე მოტიერითი ანგიპოსტამინური საშუალება აფთიაქიდან უძილობის სამკურნალო რეცეპტის გარეშე გასაცემი წამლის სახით არის ხელმისაწვდომი.



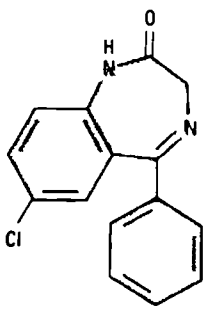
Diazepam



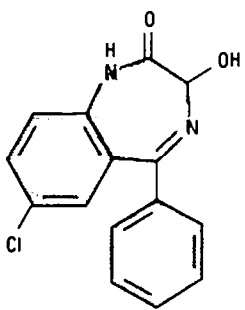
Chlordiazepoxide



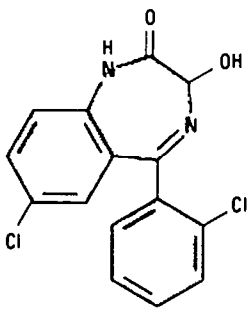
Flurazepam



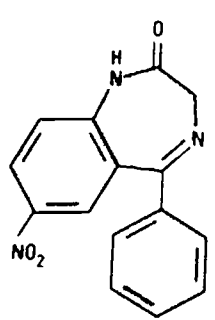
Desmethyldiazepam



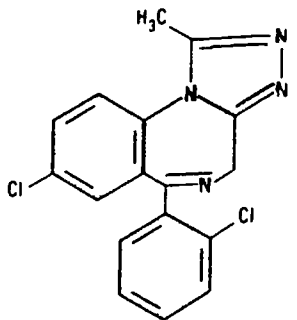
Oxazepam



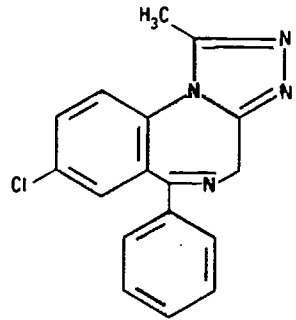
Lorazepam



Nitrazepam

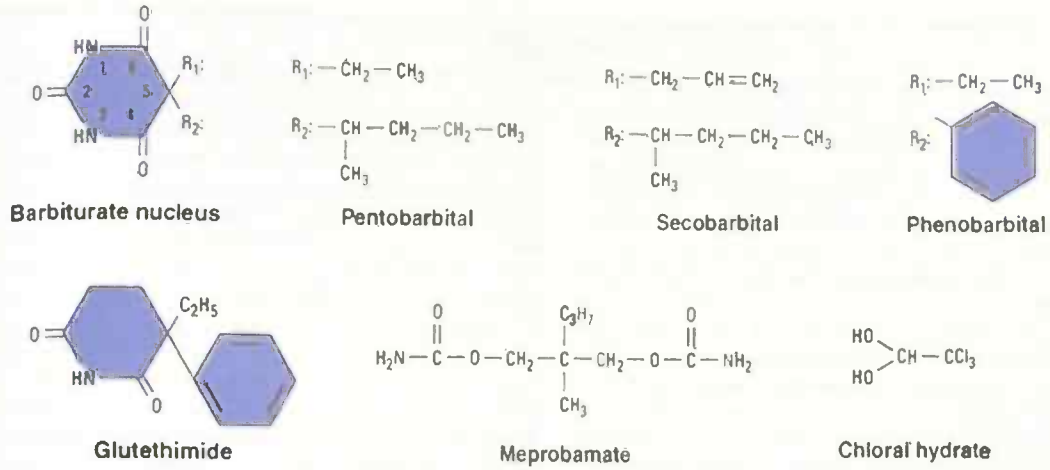


Triazolam



Alprazolam

სურათი 22-2  
ბენზოლიაზეპინების ქიმიური სტრუქტურები



სურათი 22-3

ბარბიტურის მკეფას ნაწარმებისა და სელაციურ-საძილე სხვა საშუალებების ქიმიური სტრუქტურები.

**ფარმაკოკინეტიკა**

**ფენოპა (აბსორბცია) და განაწილება (ლისტრიბუცია)**

ორალური მიღებისას სელაციურ-საძილე საშუალებებს აბსორბციის განსხვავებული სარისხის ახასიათებთ, რაც შრავალი ფაქტორითაა განპირობებული. შორის ლიპოფილობით. მაგ, ძალიან სწრაფია გრიაზოლამის აბსორბცია: სხვა ბენზოდიამინებისთან შედარებით, სწრაფია დიაზეპამისა და კლორაზეპაგის აქტიური მეტაბოლიტის შეწოვის სიჩქარეც. პროწამალი კლორაზეპაგის აქტიური მეტაბოლიტად, დესმეთილდიაზეპამად (ნორდიაზეპამი), კუჭში მკეფა ჰიდროლიზის შედეგად გარდაიქმნება. ორალურად მიღებისას სისხლში სწრაფად შეიწოვებიან ბარბიტურის მკეფას თითქმის ყველა ნაწარმი, უფრო ძველი თიობის სელაციურ-საძილე საშუალებები და ახალი საძილეები (ესზოპიკლონი, ზალეპლონი, ზოლპიდემი).

ცხიმში ხსნადობა ნებისმიერი სელაციურ-საძილე საშუალების ცნს-ში მოხევერის სიჩქარის განმსაზღვრელი ფაქტორია. სწორედ ეს მახასიათებელი განსაზღვრავს გრიაზოლამის, თიოპენგალის (ახ. თაეი 25) და ახალი საძილე საშუალებების მოქმედების სწრაფ დაწვებას.

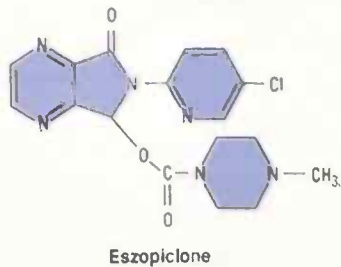
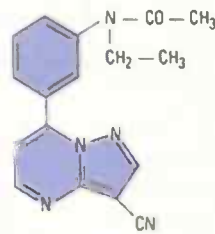
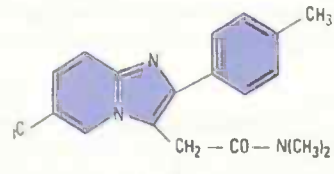
ყველა სელაციურ-საძილე საშუალება გადის პლაცენტრალ ბარიერს. მშობიარობის წინა პერიოდში მათ გამოეყენება შესაძლოა თან მოჰყვეს ახალშობლის სახიციოხლო ფუნქციების დათრგუნვა. ამ ჯგუფის პრეპარატები დედის რძეშიც გადადიან, რაც ასევე იწვევს ახალშობლის ცნს-ის დეპრესიას.

**ბიოტრანსფორმაცია**

სელაციურ-საძილე საშუალებების კლირენსისათვის აუცილებელია მათი მეტაბოლური ტრანსფორმაცია წყალში ხსნად ნაერთებად. ამ პროცესში უმნიშვნელოა რიგის ასრულე ბენ წამლების მეტაბოლიზმში მონაწილე ლიპიდის მიკროსომული ფერმენტები. ორგანიზმიდან უცელებლი სახით მხოლოდ რამოდენიმე სელაციურ-საძილე საშუალება ექსკრეტირდება, აქედან გამომდინარე უმრავლესი სელაციურ-საძილე საშუალების ელიმინაციის სიჩქარე მათი ბიოტრანსფორმაციის სიჩქარის პირდაპირპროპორციულია.

**ბენზოდიამინები**

ყველა ბენზოდიამინის კლირენსი ლიპიდისმიერი მეტაბოლიზმის მეშვეობით სორცეულდება. მეტაბოლიზმის ტიპი და სიჩქარე კი თვითონ პრეპარატის ქიმიურ მახასიათებლებზეა დამოკიდებული. ბენზოდიამინების უმრავლესობა, მიკროსომულ ოქსიდაციას ექვემდებარება (ფაზა I რეაქცია), რაც N-დეალკილაციასა და ციტოქრომ P450 სისტემის იმოქმედებზეა დამოკიდებული.



სურათი 22-4

ახალი საძილე საშუალებების ქიმიური სტრუქტურები



**რამელგეონი**

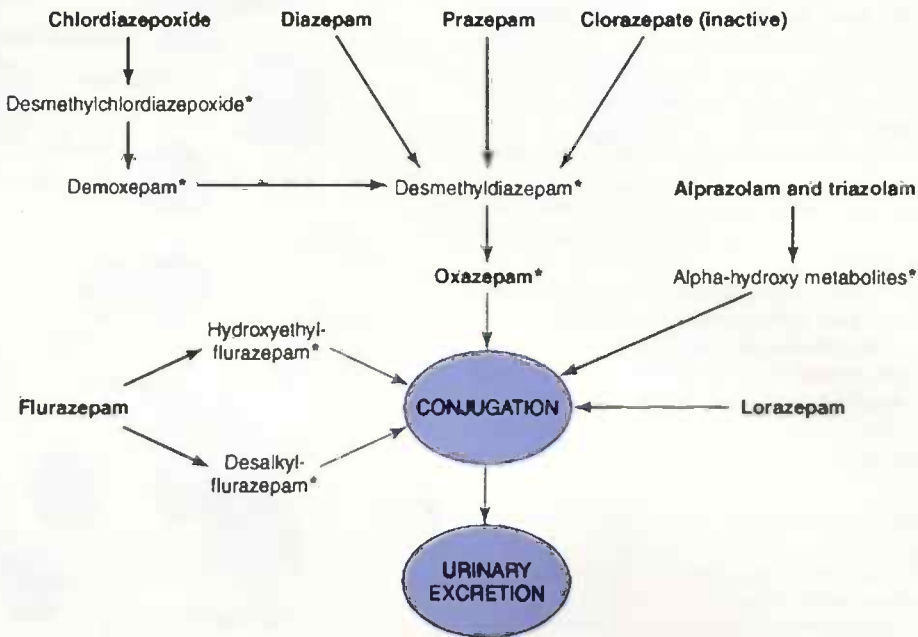
ძილ-ლეიძილის ციკლს საფუძვლად უდევს დღე-ღამის ცირკადული რითმის შენარჩუნება, რაშიც უმნიშვნელოვანეს როლს მელატონინის რეცეპტორები ასრულებენ (იხ. თავი 16). ახალი საძილე საშუალება რამელგეონი, რომელიც ჩაძინებასთან დაკავშირებული პრობლემების მქონე პაციენტებს სპეციფიკურად ენიშნებათ, თავის ტვინში სუპრაქიამურ ბირთვში ლოკალიზებული MT<sub>1</sub> და MT<sub>2</sub> მელატონინური რეცეპტორების აგონისტია. იცა უშუალოდ არ მოქმედებს ცნს-ში ბაჰმ-ერვულ ნეიროგრანსმისიაზე. ქრონიკული უძილობით დავადებული პაციენტების პოლისომნოგრაფიული კვლევის მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ რამელგეონი ამცირებს პერსისტენტული ძილის ლაგენგური 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, „შშობელი“ წამალთან შედარებით უფრო ხანგრძლივია (2-5 საათი). რამელგეონის მეტაბოლიზმი ძირითადად ციტოქრომ P450-ის იზოფორმით – CYP1A2-ის მიმდინარეობს. რამელგეონისა და ფლუოქსამინის (CYP1A2 -ის ინჰიბიტორი) ერთად დანიშნა ღვიძლის დაავადებების მქონე პაციენტებში რეკომენდებული არ არის. რამელგეონის გვერდითი ეფექტებია თავბრუსხვევა, ძილიანობა, დაღლილობა და ენდოკრინული ცვლილებები, აგრეთვე გესტოსტერონის სეკრეციის დაქვეითება და პროლაქტინის მომატება. რამელგეონი არ ეკუთვნის კონგროლირებად 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 ბენზოდიამაზეპინების მრავალი მეტაბოლიტი ფარმაკოლოგიურად აქტიურია, ზოგიერთ მათგანს კი ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ახასიათებს (იხ. სურათი 22-5). მაგ., ქლორდიამაზეპოქსიდის, დიაზეპამის, პრაზეპამის და კლორაზეპატის აქტიური მეტაბოლიტის დესმეთილდიაზეპამის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 40 საათია. ალპრაზოლამი და ტრიაზოლამი ალფა-ჰიდროქსილირებას ექვემდებარება და ძალზედ ხანმოკლე ფარმაკოლოგიური ეფექტის მქონე მეტაბოლიტი წარმოიქმნება, რაც

მისი სწრაფი კონიუგირებითაა განპირობებული. ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის (2-3 საათი) გამო გრძელვადიანი უკონიუგირდ საძილე საშუალების სახით (და არა სედაციური გამოიყენება.

აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნა ართულებს ბენზოდიამაზეპინების ფარმაკოკინეტიკის შესწავლას ადამიანებში. რადგან „შშობელი“ წამლის ნახევარდაშლის პერიოდსა და ეფექტის ხანგრძლივობას შორის კორელაციური კავშირი არ არსებობს. ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე ბენზოდიამაზეპინების (ან ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე აქტიური მეტაბოლიტების) განსეორებითი მიღება ხშირად იწვევს კუმულაციურ ეფექტებს. ესტაბოლამს, ოქსაზეპამსა და ლორაზეპამს ნაკლებად ახასიათებთ კუმულაციური და ნარ-



სურათი 22-5  
ბენზოდიამაზეპინების ბიოგრანსფორმაცია.

**ბუსპირონი**

ბუსპირონის სელექციური ანქსიოლიტიკური მოქმედება ახასიათებს და მისი ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები მკვეთრად განსხვავდება ამ თავში აღწერილი სხვა სამუ-ალეების თვისებებისაგან. ბუსპირონი ხსნის შუიოიას, მა-გრამ არ იწვევს სედაციას, ძილიანობას ან ვიუორიას. ბენზოლიაზეპინებისაგან განსხვავებით, მას არ გააჩნია კრუნსხეის საწინააღმდეგო ან კუნთების მომადუნებელი ეფექტები. ბუსპირონი უშუალოდ არ მოქმედებს ბჰმ-ერგულ სისტემაზე. იგი თავის გენის 5-HT<sub>1A</sub> რეცეპტორუ-ბის ნაწილობრივი აგონისგია და შესაძლოა მისი ანქსი-ოლიტიკური მოქმედებაც ამით იყოს განპირობებული. თუმ-ცა მას ასევე გააჩნია აფისურობა თავის გენის ლოპამინ-ის D<sub>2</sub> რეცეპტორების მიმართაც. ბუსპირონი არ იწვევს მკურნალობის შეწყვეტის შემდგომ შუიოიასა და მოხხ-ნის სინდრომს. იგი არ არის ეფექტური ბენზოლიაზეპინუ-ბის ან სხვა სედაციურ-საძილე საშუალებების ძილების მკვეთრი შეწყვეტის შემდგომი მოხხნის მწვავე სინდრო-მის დროს. მინიმალურია ბუსპირონისადმი დამოკიდე-ბულების განვითარების ალბათობა. ბენზოლიაზეპინუ-ბისგან განსხვავებით, ბუსპირონის ანქსიოლიტიკური ეფექტის გამოვლენას ერთ კვირამე უფრო ხანგრძლივი პერიოდი ესაჭიროება. რის გამოც იგი მწვავე შუიოიის მდგომარ-ეობების სამურნალოდ არ გამოიყენება. ბუსპირონი ინ-იშნება შუიოიის გენერალიზებული ფორმების დროს, თუმ-ცა ნაკლებ ეფექტურია პანიკური მდგომარეობების შემთხ-ვევაში.

ორალურად მიღების შემდეგ ბუსპირონი სწრაფად შეიწოვება. დეიდლში ექვემდებარება პირველი გაელის ინ-გენსიურ მეტაბოლიზმს და, ჰიდროქსილირებისა და

დეალკილირების შედეგად, რამოდენიმე აქტიურ მეტაბ-ოლიტს წარმოქმნის. მის უმნიშვნელოვანეს მეტაბოლიტს 1-(2 პირიმიდილი)-პიპერაზინი (1-PP), ალფა<sub>2</sub> ადრენორე-ცეპტორების დამორგუნავი მოქმედება ახასიათებს. იგი აღწევს ცნს-ში და „მშობელ“ წამალზე გაცილებით უფრო მაღალ კონცენტრაციას ქმნის. ბუსპირონის ცენტრალურ ეფექტებში PP-1- ის როლი (თუკი ასეთი არსებობს) ცნო-ბილი არ არის. ბუსპირონის ნახევარდაშლის პერიოდი 2-4 საათია. თუმცა დეიდლს დისფუნქციის შემთხვევაში შესაძლოა მისი კლირენსი გახანგრძლივდეს. ციგოქრომ P 450 სისტემის ინდუქტორი რიფამპინი, ამოკლებს ბუს-პირონის ნახევარდაშლის პერიოდს, ხოლო CYP3A4-ის ინჰიბიტორები (მაგ. ერითრომიცინი, კეტოკონაზოლი) კი ზრდიან ბუსპირონის კონცენტრაციას პლაზმაში.

ბენზოლიაზეპინებისგან განსხვავებით, ბუსპირონი ნაკლებად იწვევს რაიმე სახის ფსიქომოტორულ დის-ფუნქციას და არ მოქმედებს მანქანის მართვის უნ-არზე, ამხთანავე. იგი არ იწვევს სედაციურ-საძილე ჩუეუ-ლებრივი მედიკამენტების, მაგ. ალკოჰოლის ან ტრისიკ-ლური ანტიდეპრესანტების მოქმედების პოტენცირებას. ხანდაზმული პაციენტები არ არიან უფრო მეტად მგრძობიარენი მისი მოქმედების მიმართ. ბუსპირო-ნის ძილებისა შეიძლება აღინიშნებოდეს გაქიარდია, პულსაციის მეგრძნება, აგზნებადობა, საჭმლის მომსეუ-ბელი გრაქტის დისფუნქცია და პარესთეზიები. ასევე გუვის ღობა-დამოკიდებული შევიწროებაც. MAO-ინჰიბ-იტორებთან ერთად ბუსპირონის გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს არტერიული წნევის მომატება.

ჩენი ეფექტები, მაგ. ძილიანობა, რადგან მათ შედარებით ხანმოკ-ლე ნახევარდაშლის პერიოდი აქვთ და მეტაბოლიზმის შედე-გად ისინი პირდაპირ არააქტიურ გლუკურონიდებად გარდაქმ-ნებიან. ზოგიერთი ბენზოლიაზეპინის ფარმაკოკინეტიკური მახ-ასიათებლები 22-1 ცხრილშია მოცემული. რამოდენიმე ფართოდ გამოყენებადი ბენზოლიაზეპინის, მაგ. დიაზეპამის, მიაზოლამ-ისა და ტრიაზოლამის მეტაბოლიზმზე ზეგავლენას ახდენენ ციგოქრომ P 450 იზოფერმენტების ინჰიბიტორები და ინდუქ-ტორები (იხ. თავი 4).

**ბარბიტურატები**

ფუნობარბიტალისაგან განსხვავებით, ბარბიტურის მკაე-ას ნაწარმების მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილი გამოიყოფა ორ-განიშნულად უცელები სახით. დეიდლში მათი მეტაბოლიზმის ძირითად ვზას დაკანტვა წარმოადგენს, რის შედეგადაც ალკო-ჰოლები, მეაეები და კეტონები წარმოიქმნიებიან, ეს უკანასკნელნი კი გლუკურონიდების სახით შარდთან ერთად გამოიყოფიან. ადამიანებში დეიდლისმიერი მეტაბოლიზმის სიჩქარე თვითონ ინდივიდუალურ წამალზეა დამოკიდებული (გამონაკლისს წარ-მოადგენენ თეობარბიტურატები). თუმცა, ჩუეულებრივ ეს პრო-ცესი ხანგრძლივია. სხვადასხვა ინდივიდუალურ სუკობარბიტალ-ისა და ფუნობარბიტალის ნახევარდაშლის პერიოდი მერყეობს 18-48 საათის ფარგლებში. ხოლო ადამიანებში ფუნობარბიტ-ალის ნახევარდაშლის პერიოდი კი 4-5 დღეა. ამ პრეპარატების განმეორებად, მრავალჯერად გამოყენებისას მაღალია კუმუ-ლატიური ეფექტების განვითარების რისკი.

**ახალი საძილე საშუალებები**

ზოლიდემის სგანდარტული ფარმაცეუტული ფორმების ორალურად მიღებისას პლაზმაში მაქსიმალური კონცენტრაც-ია 1.6 საათში ვითარდება. ბიოაზური გამონთავისუფლების ფორმების გამოყენებისას კი პლაზმაში მისი შემეეელობა 2 საათით ხანგრძლივდება. პრეპარატის მეტაბოლიზმი დეიდლის ციგოქრომ P450 და მისი CYP3A4 იზოფერმენტების მეშეეობით (ქანვეითი რეაქციები და ჰიდროლიზი) ხორციელდება. ზოლიპ-ლემის ნახევარდაშლის პერიოდი 1.5-3.5 საათია. ხანდაზმულ პაციენტებში მისი კლირენსი ხანგრძლივდება. ზალეკლონის არააქტიურ მეტაბოლიტებად გარდაქმნა ნაწილობრივ დეიდ-ლის ალდეჰიდ ოქსიდაზაზე, ხოლო ნაწილობრივ კი ციგოქრომ P 450 სისტემის CYP3A4 იზოფორმაზეა დამოკიდებული. პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით ერთი საათია. დეიდლის დაავადებების დროს, აგრეთვე ხანდაზმულ პაციენტებში აუცილებელია დოზის შემცირება. ალდეჰიდ დე-ჰიდროგენაზისა და CYP3A4-ის ინჰიბიტორი ციმეტიდინი, მსიშ-ენულეონად ზრდის ზალეკლონის მაქსიმალურ კონცენტრაციას პლაზმაში. ესმოპიკლონი დეიდლის ციგოქრომ P450 სისტემის ფერმენტების (ჯანსაკუთრებით კი CYP3A4) შეშეეობით მეტაბ-ოლიზდება. არაქტიური N-ოქსიდ ნაწარმისა და სუსტი აქტივო-ბის მქონე დესმეთილესმოპიკლონის წარმოიქმნია. ესმოპიკ-ლონის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 6 საათია, თუმ-ცა ხანდაზმულებსა და CYP3A4-ის ინჰიბიტორებთან ერთად (მაგ. კეტოკონაზოლი) გამოყენებისას ხანგრძლივდება. CYP3A4-ის ინდუქტორები (მაგ. რიფამპინი) იწვევენ ესმოპიკლონის დეიდლისმიერი მეტაბოლიზმის გააქტივებას.

ცხრილი 22-1. ზოვერთი ბემოლიაბეპისის და ახალი საძილე საშუალებების ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

პრეპარატი	მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის ღრწ (საათებში)	ელემინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი (საათებში)	შენიშვნები
ალპრაზოლამი	1-2	12-15	სწრაფი ორალური აბსორბცია
ქლორდიამფეპოქსიდი	2-4	15-40	აქტიური მეტაბოლიტები; კუნთებში ინექციის შემთხვევაში ცვალებადი ბიომეწვევადობა
კლორაზეპატი	1-2 (ნიორდიაბეპისში)	50-100	პროწამალი; აქტიურ ფორმად კეწში პილროლიმღება
ლიაბეპამი	1-2	20-80	აქტიური მეტაბოლიტები; კუნთებში ინექციის შემთხვევაში ცვალებადი ბიომეწვევადობა
ესმოპკლონი	1	6	ღაბალი აქტიუობის მქონე მეტაბოლიტები
ფლურაზეპამი	1-2	40-100	ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე აქტიური მეტაბოლიტები
ლორაზეპამი	1-6	10-20	არ გაანსია აქტიური მეტაბოლიტები
ოქსაზეპამი	2-4	10-20	არ გაანსია აქტიური მეტაბოლიტები
ტემაზეპამი	2-3	10-40	ნელი შეწოვა ორალური მიღების შემდეგ
ტრაზოლამი	1	2-3	ეფექტის სწრაფი განვითარება; მოქმედების ხანმოკლე პერიოდი
ზალეპლონი	<1	1-2	მეტაბოლიმღება ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზის მეშვეობით
ზოლპიდემი	1-3	1.5-3.5	არ გაანსია აქტიური მეტაბოლიტები

<sup>1</sup> ძირითადი მეტაბოლიტების ნახევარდაშლის პერიოდის ჩათვლით

**მესკრეპისი**

სელაციურ-საძილე საშუალებების წყალში ხსნადი მეტაბოლიტები ფაზა I რეაქციის შედეგად მიღებული მეტაბოლიტების კონიუგირების შედეგად წარმოიქმნებიან. ისინი უპირატეხად თირკმელების მეშვეობით, შარდთან ერთად ექსკრეტირებიან. უმრავლეს შემთხვევაში, თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება საწყისი, „ამოხელი“ წამლის ელემინაციამზე შეგავლენას თითქმის არ ახლენს. ფუნოზარბიგალის გარკვეული ნაწილი (აღაბინებში 20-30%) უკელული სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად, ამიგომ შარდის გარეგანიების შედეგად შესაძლებელია მისი ელემინაციის მნიშვნელოვნად დაჩქარება: ფუნოზარბიგალი სუსტი მკავაა, რომლის  $pK_a$  7.4-ის გოლია, ამიგომ შარდის გრეე pH-ის პირობებში მკვეთრად იმრღება მისი იონიზაციის ხარისხი.

**ბიოლოგიკინეტიკაში მოქმედი ფაქტორები**

სელაციურ-საძილე საშუალებების ბიოლოგიკინეტიკაზე შესაძლოა რამოდენიმე ფაქტორმა იქონიოს შეგავლენა. მათ შორისაა ლვიძლის ფუნქციის დარღვევა, რაც თავის მხრივ შესაძლოა განპირობებული იყოს ან რომელიმე დაავადებით, ან ლვიძლის მიკროსომული ფერმენტების აქტიუობის წამლისმიერი გააქტიუებით ან ინჰიბირებით (იხ.თავი 4). ძალიან ხანღამულ პაციენტებში ან ლვიძლის დაავადებების დროს ამ წამლების ელემინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი მნიშვნელოვნად ხანგძლივდება. ამიგომ მკვეული დოზის განმკირებით, მრავალჯერადი მიღებისას იმრღება ცნს-ზე გაღაჭარბებული ზემოქმედების რისკი.

პაციენტებს, რომლებიც წარსულში ხანგრძლივად იყენებდნენ ძელი თიაობის სელაციურ-საძილე საშუალებებს, აღნიშნებით ლვიძლის მიკროსომული ფერმენტების გააქტიუება (ფერმენტული ინდექსია: იხ. თავი 4). ეს ეფექტი ყველაზე მეტად ახასიათებთ ბარბიტურის მკავას ნაწარმებსა (განსაკუთრებით ფუნოზარბიგალი) და მეპრობამაგს, რის შედეგადაც შესაძლებელია ალგილი პქონდეს როგორც სხვა მედიკამენტების, ასევე საკუთარი ლვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის გაზრდას. ბარბიტურის მკავას ნაწარმების მოხმარების ფონზე სხვა ფარმაკოლოგიური საშუალებების ბიოგრანსფორმაციის გაძლიერება წამალითაშორისი ურთიერთქმედების ერთ-ერთი მაგალითია (იხ. დანართი II). აღნიშნულისაგან განსხვავებით, ბენზოლიაბეპისები და ახალი საძილე საშუალებები, ხანგრძლივი მოხმარების პირობებშიც არ ცველიან წამლების მეტაბოლიზმში მონაწილე ლვიძლისმიერი ფერმენტების აქტიუობას.

**ბენზოლიაბეპისების, ბარბიტურატებისა და ახალი საძილე საშუალებების ფარმაკოდინამიკა**

**GABA<sub>A</sub> რეცეპტორის მოლეკულური ფარმაკოლოგია**

ბენზოლიაბეპისები, ბარბიტურატები, ზოლპიდემი, ზალეპლონი და სხვა მრავალი პრეპარატი ცნს-ის ნეირონულ მემბრანაზე ლოკალიზებულ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორის მოლეკულურ კომპონენტს უკავშირდებიან. GABA<sub>A</sub> რეცეპტორი ქლორის იონის არხის ფუნქციის ასრულებს და მისი გააქტიუება შემკავებული ნეიროგრანსმიტებით, კერძოდ GABA-თი, არის შესაძლებელი (იხ.თავი 21).

GABA<sub>A</sub> 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 აღუა, ოთხი ბეგა და სამი გამა. GABA<sub>A</sub> რეცეპტორის ჰიპოთეტიკური მოდელი მოცემულია სურათზე 22-6.

GABA<sub>A</sub> რეცეპტორის ძირითადი იზოფორმა თავის გენის მრავალ სხედასხეა უბანში გვხვდება. იგი ორი ალფა, ორი ბეგა<sub>2</sub> და ერთი გამა<sub>2</sub> სუბერთეულსაგან შედგება. ამ იზოფორმაში GABA-ს შემაკავშირებელი უბანი ალფა<sub>1</sub> და ბეგა<sub>2</sub> მიმდებარე სუბერთეულებს შორის მდებარეობს, ხოლო ბენზოდიამფინების (GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების BZ უბანი) შემაკავშირებელი ჯიბე კი ალფა<sub>1</sub> და გამა<sub>2</sub> სუბერთეულებს შორის არის ლოკალიზებული. აღსანიშნავია, რომ ცნს-ის სხედასხეა რეციონში ეხვდებათ ძირითადი სუბერთეულების სხედასხეა კომბინაციებისაგან შექმნილი GABA<sub>A</sub> რეცეპტორებს. ბენზოდიამფინების მრავალ კომბინაციასთან ამყარებენ კავშირს, მათ შორის იმათთან, რომლებიც შეიცავენ ალფა<sub>2</sub>, ალფა<sub>3</sub> და ალფა<sub>4</sub> სუბერთეულებს. GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების სხედასხეა იზოფორმებთან ბარბიტურაგვებზე ამყარებენ კავშირებს. თუმცა ბენზოდიამფინებისაგან განსხვავებულ უბანთან. ბენზოდიამფინებისგან განსხვავებით, ზოლიდემი, ზალეპონი და ესმოიკლონი სელექციურად უკავშირდებიან მხოლოდ იმ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორებს, რომლებიც ალფა<sub>1</sub> სუბერთეულებს შეიცავენ. ბენზოდიამფინებისა და მსგავსი

ნაერთების მრავალფეროვანი ფარმაკოლოგიური ეფექტების მოლეკულურ საფუძველს შესაძლოა სწორედ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების ჰეტეროგენობა წარმოადგენდეს (იხ., GABA რეცეპტორის ჰეტეროგენობა და ფარმაკოლოგიური სელექციურობა).

GABA-საგან განსხვავებით, ბენზოდიამფინებისა და სხეა სელაქონურ-საძილე საშუალებებს GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების მიმართ ძალზე დაბალი აფინურობა ახასიათებთ. სპაზმოლიზური საშუალება ბაკლოფენი იწვევს GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების გააქტივებას (იხ. თავი 21 და 27).

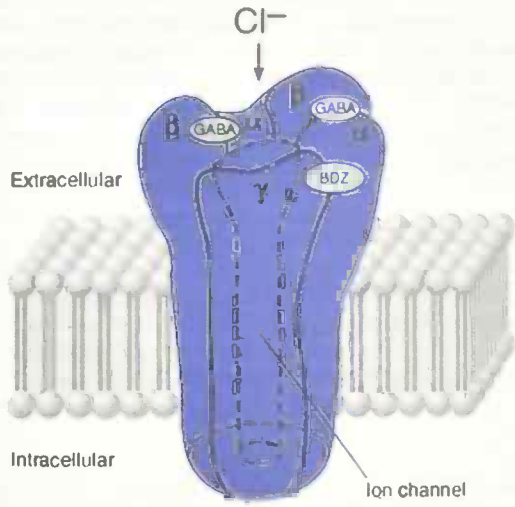
**ნეიროფარმაკოლოგია**

GABA (გამა-ამინოჰრობო მჟავა) ცნს-ის ძირითადი შემაკავებული მედიატორია (იხ. თავი 21). ელექტროფიზიოლოგიური ექვლევის მიხედვით დადგენილია, რომ ბენზოდიამფინების იწვევენ GABA-ურგული ინჰიბირების პოტენციურებას

ნეიროლერძის ყველა ღონეზე, მათ შორის მურგის გენის, ჰიპოთალამუსის, ჰიპოკამპის, შავი სუბსტანციის, ნათხემისა და თავის გენის ქერქის ღონეებზე. საეარაულოდ, ბენზოდიამფინების ზრდიან GABA-ს დამთრგუნაე მოქმედების ეფექტურობას სინაფსურ გადაცემაზე. ბენზოდიამფინების არ იმეორებენ

GABA-ს მოქმედებას, არამედ ალოსტერუდად აძლიერებენ GABA-ს ეფექტებს ისე, რომ უშუალოდ არ ააქტივებენ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორებს და არ სხნიან მათთან ასოცირებულ ქლორის არხებს. GABA -სა და ბენზოდიამფინების ურთიერთქმედების შედეგად იზრდება ქლორის იონების განვლადობა, რაც განპირობებულია არხის გახსნის ხიხშირის გაზრდით (და არა მათი გახსნის მდგომარეობაში ყოფნის გახანგრძლივებით).

ბარბიტურის მჟავას ნაწარმებიც ხელს უწყობენ GABA-მოქმედებას ცნს-ის მრავალ უბანში, თუმცა, ბენზოდიამფინებისგან განსხვავებით, ისინი *ახანგრძლივებენ* GABA დამოკიდებული ქლორის არხების გახსნის მდგომარეობაში ყოფნის დროს. მაღალ კონცენტრაციებში ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები აუღუნენ GABA-მიმეტიკური მოქმედებას და უშუალოდ ააქტივებენ ქლორის არხებს. ამ მოქმედებაზე პასუხისმგებელი უბანი (ან უბნები) განსხვავებულია რეცეპტორის ბენზოდიამფინებთან შემაკავშირებელი უბნისაგან. ბენზოდიამფინებთან შედარებით, ბარბიტურის მჟავას ნაწარმებს ნაკლებად სელექციური მოქმედება ახასიათებთ და მათ ამგზნები (მაგ. ვლუტამატი) ნეირომედიატორების მოქმედების დათრგუნვის უნარიც გააჩნიათ. გარდა ამისა, GABA გადაცემაზე ზეგაუნის პარალელურად ისინი არასინაფსურ მეზრანულ ეფექტებსაც იწვევენ. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმების მოქმედების ადგილების მრავალფეროვნება შესაძლოა საეუბელად უღევს მათ ქირურგიული ინსტიტუტის ინტექციის უნარს, აგრეთვე ბენზოდიამფინებთან და ახალ საძილე საშუალებებთან შედარებით. უფრო გამოსხვულ ცნს-ის დამთრგუნაე მოქმედებას (რის გამოც მათ უფრო დაბალი უსაფრთხოების საზღვრები ახასიათებთ; იხ. თავი 25).



სურათი 22-6

GABA<sub>A</sub> რეცეპტორ-ქლორის იონის არხის მაკრომოლეკულური კომპლექსი. კომპლექსი - ჰეტეროოლიგომერული გლიკოპროტეინი, შედგება მემბრანის გამჭოლი ხუთი ან მეტი სუბერთეულსაგან. ალფა ბეგა და გამა სუბერთეულები სხედასხეა პენტამერულ კომბინაციებში შეიძლება იყოს წარმოდგენილი, ისე რომ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორები მოლეკულურ ჰეტეროგენობას აეღუნენ. GABA ურთიერთქმედებს ალფა ან ბეგა სუბერთეულებთან და ქლორის არხის გახსნას განაპირობებს. რაც იწვევს მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციას. ბენზოდიამფინების შემაკავშირება გამა სუბერთეულთან. ან ალფა სუბერთეულის იმ უბანთან, რომელიც გამა სუბერთეულის გაუნის ქვეშ იყოფება, ხელს უწყობს ქლორის არხების გახსნის პროცესს, თუმცა უარესში ქლორის შესვლის უშუალო ინსიტივაცი არ არის.

**ბენზოდიამფინების შემაკავშირებელი უბნების ლიგანდები**

GABA<sub>A</sub> რეცეპტორ-ქლორის იონური არხის მაკრომოლეკულის კომპონენტი, რომელიც ბენზოდიამფინებთან შემაკავშირებელი უბნის როლს ასრულებს, ძლიერ ჰეტეროგენობას აუღუნს (იხ. ქლორის არხი-GABA რეცეპტორული კომპლექსის მრავალფეროვნება). ლიგანდ-ბენზოდიამფინის რეცეპტორის ურთიერთქმედების სამი გიპია აღწერილი: (1) აგონისტი ხელს უწყობენ GABA-ს მოქმედებას. რაც ბენზოდიამფინების შემაკავშირებელ მრავალ უბანზე ხორციელდება (მაგ. ბენ-

GABA რეცეპტორის კვებრობენობა და ფარმაკოლოგიური სელექციურობა

გენური ინჟინერიის მეშვეობით გამოყენებულ თაგვებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით დადგინდა იქნა, რომ ბენზოდიამფინებისა და GABA-ს მოქმედების სხვა მოლეკულორების ფარმაკოლოგიური ეფექტები GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების სუბერთეულების შემადგენლობაზეა დამოკიდებული. ბენზოდიამფინები თავის გვისის მხოლოდ იმ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორებზე მოქმედებენ, რომელთა ალფა (1, 2, 3, და 5) სუბერთეულს N გერმინალურ ნაწილში ჰისტიდინის ნაშთი გააჩნიათ. მუტაციის მეშვეობით მიღებული თაგვების სახეობებს, რომლებსაც ალფა სუბერთეულში ჰისტიდინი ჩანაცვლებული აქვთ არგინინით, გამოუმუშავდათ რემისგენგობა ბენზოდიამფინების როგორც სელაქციური, ასევე ამნიზიური ეფექტების მიმართ, თუმცა მათ შენარჩუნებული ჰქონდათ ბენზოდიამფინების ანქსიოლიზური და მორელაქსაციური ეფექტები. ასეთი ცხოველები ალფა სუბერთეულის მქონე GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების სელექციური აგონისტების, ზოლპიდემისა და ზალექლონის ძილის მომგვრელი ეფექტების მიმართაც

ხლებიან რემისგენგულნი. ამის საპირისპიროდ, იმ თაგვებს, რომლებშიც GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების ალფა სუბერთეულში გამოიწვიეს ჰისტიდინ-არგინინის მუტაცია, სელექციურად განუვითარდათ რემისგენგობა ბენზოდიამფინების ანქსიოლიზური ეფექტის მიმართ. ასეთი გვიის კვლევებზე დაყრდნობით დადგინდა იქნა, რომ სავარაუდოდ, GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების ალფა სუბერთეული პასუხისმგებელია ბენზოდიამფინების სელაქციურ, ამნიზიურ და კრუნხვის ნაწინააღმდეგო ეფექტებზე. ხოლო GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების ალფა სუბერთეული კი ანქსიოლიზურ და მორელაქსაციურ ეფექტებზე. მუტაციებზე დაფუძნებული სხვა კვლევების შედეგად გამოვლენდა იქნა აგრეთვე, რომ ალფა სუბერთეული შესაძლოა ჩართული იყოს ბენზოდიამფინებით განპირობებულ მეხსიერების დარღვევის პროცესში. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების გენეტიკურ კვლევებში წამლების ანქსიოლიზური და ამნიზიური ეფექტები მღრნელების მოდელზე იყო შესწავლილი.

ზოლიამფინები). როგორც გვითხრობს იქნა აღნიშნული, ზოლიამფინი, ზალექლონი და ესმოპიკლონი 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<sub>A</sub> რეცეპტორების ბენზოდიამფინების შემაკავშირებული უბნების მიმართ აფინური მოლეკულები. (2) ანტაგონისტების ერთ-ერთი გვიური წარმომადგენელია ფლუმაზენილი. იგი აბლოკირებს ბენზოდიამფინების, ესმოპიკლონის, ზალექლონისა და ზოლიამფინის მოქმედებას, თუმცა ბარბიტურატების, მეპრობამაგის ან ვიანოლის ანტაგონისტად არ გვექმნება. ბენზოდიამფინებისა და მათი შემაკავშირებული უბნების ურთიერთქმედების დათრგუნვა რამოდენიმე სახის ენდოგენურ სერიოკინაზებს შეუძლია. (3) GABA რეცეპტორების უწყვიტობაზე უარყოფითი ალოსტერული მოლეკულორების მსგავსად მოქმედებენ ინვერსიული აგონისტები. GABA<sub>A</sub>-სა და მათი ურთიერთქმედება შესაძლოა შუოთვის მდგომარეობისა და კრუნხვის მიზეზად კი მოგვექმნოს. ამ გვიის მოქმედება ახასიათებს ბეგა კარბონილებს, მაგ., ი-ბუტილ-ბეგა-კარბონილ-3-კარბოქსილატს (ბეგა-CCB). უშუალო შემოქმედებების გარდა ამ მოლეკულებს ბენზოდიამფინების მოქმედების დათრგუნვის უნარიც გააჩნიათ.

GABA-ს მოქმედების ენდოგენური მოლეკულორების შესახებ ჯერ კიდევ ცოგაა ცნობილი. ღმრედ არ არსებობს უგყვარი მტკიცებულება ბენზოდიამფინების შემაკავშირებულ უბნების სავარაუდო ლიგანდების რაიმე როლის შესახებ შუოთვის მდგომარეობაზე, ძილსა ან ცნს-ის უწყვიტობის ქვევით გამოვლინებებზე.

ეფექტები ორგანულ ღონეზე

სელაქცია

ბენზოდიამფინების, ბარბიტურის მეფას ნაწარმებს და ძველი თაობის სელაქციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობა დაბალ ღმრებში იწვევენ სელაქციურ, დამამშვიდებელ ეფექტს.

ზოგადად, სელაქციურ-საძილე საშუალებების ანქსიოლიზურ მოქმედებას თან ახლავს ფსიქომოტორული და კოგნიციური უწყვიტობის დათრგუნვა. ექსპერიმენტულ ცხოველებში, ბენზოდიამფინების და ძველი თაობის სელაქციურ-საძილე საშუალებები ხელს უწყობენ დასჯით განპირობებული დათრგუნული ქვევის დისინჰიბირებას. ეს დისინჰიბიცია, სელაქციურ-საძილე საშუალებების ანქსიოლიზურ მოქმედებებთანაა ვათანაბრებული; აღსანიშნავია, რომ ეს მოქმედება სელაქციური ეფექტის მქონე ეფელა საშუალებას არ ახასიათებს, მაგ., ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტებსა და ანტიჰისტამინურ საშუალებებს. შესაძლოა, რომ წინათ დათრგუნული ქვევის დისინჰიბიცია მეგად იყოს დაკავშირებული სელაქციურ-საძილე მედიკამენტების ქვევით დისინჰიბიტორულ ეფექტებთან, როგორცაა ვიფორია, მსჯელობის უნარის დარღვევა და თვითკონტროლის დაკარგვა, რამაც შესაძლოა თავი იჩინოს პრეპარატების თერაპიულ ღმრებში გამოყენებისას. ბენზოდიამფინებს ღმრე-დამოკიდებული ანტიოკრადული ამნიზიაც ახასიათებს (პაციენტი ვერ იხსენებს წამლის შემოქმედების პერიოდში მომხდარ მოვლენებს).

ძილი

საკმარისად მაღალი ღმრით მიღებისას თითქმის ყველა სელაქციურ-საძილე საშუალება იწვევს ძილს. ძილის ფაზებზე სელაქციურ-საძილე საშუალებების ზეგავლენა რამოდენიმე ფაქტორზეა დამოკიდებული, რომელთა შორისაა წამლის სპეციფიკობა, ღმრე და მიღების სისხირე. ბუნებრივ ძილზე ბენზოდიამფინებისა და ძველი თაობის სელაქციურ-საძილე საშუალებების ზოგადი ზეგავლენა შემდეგში მდგომარეობს: (1) დაძინების ფაზის ხანგრძლივობის შემცირება; (2) ძილის 2 NREM ფაზის გახანგრძლივობის შემცირება; (3) REM ძილის ხანგრძლივობის შემცირება; და (4) ძილის 4 NREM, ე.წ. ნელ-გალღოვანი ფაზის ხანგრძლივობის შემცირება. ახლად შექმნილი ყველა საძილე საშუალება ამცირებს მღრად ძილის წინა ლაგენტური ფაზის ხანგრძლივობას. ზოლიამფინი ამცირებს REM ძილის ხანგრძლივობას, მაგრამ მინიმალურ ეფექტს ახლენს ნელ-გალღოვანი ძილის ფაზაზე. ზალექლონი ამცირებს ჩაძინების ფაზის ხანგრძლივობას იხე, რომ მცირედ მოქმედებს მილიანი ძილის, აგრეთვე ცალკე REM-ის, ან NREM-ის ხანგრძლივობაზე. ეს-



გოპიკლონი ზრდის მილიანი და ძილის ხანგრძლივობას, ძირითადად ძილის მეორე NREM ფაზის გახანგრძლივებით, ხოლო დაბალ ღრმობაში კი უმნიშვნელო გეგავლენას ახდენს ძილის სტრუქტურაზე. უძალესი რეკომენდირებული დოზით ესმოპიკლონის გამოყენებისას მცირდება REM ძილის ხანგრძლივობა.

სწრაფი ჩადისება და ძილის მეორე ფაზის გახანგრძლივება კლინიკურად შეგად სახურველი ეფექტებია. სელაციურ-საძილე საშუალებების REM და ნელგაღლოვანი ძილის ფაზებზე გეგავლენის მნიშვნელობა ბოლომდე ცნობილი არ არის. ძილის REM ფაზის ძალდატანებითი შეწყვეტა (დეპრევიცია) შფოთვასა და გაღიზიანებადობას იწვევს, რასაც ექსპერიმენტის ბოლოს თან სდევს REM ძილის უკუგების პრინციპით გახანგრძლივება. ასეთივე სახის „REM უკუგებას“ აქვს ადგილი ძველი სელაციურ-საძილე საშუალებებით შეკურნალობის უკუარი შეწყვეტის შემთხვევაში, განსაკუთრებით ხანმოკლე მოქმედების სელაციურ-საძილე საშუალებების (მაგ., გრიაზოლამი) მძალი დოზით გამოყენებისას. ზოლიდემისა და ახალი საძილე საშუალებების რეკომენდირებული დოზების მიღების შეწყვეტის შემთხვევაში იშვიათად ელინდება REM უკუგება, თუმცა, ზოლიდემისა და ზალეპრონის მძალი დოზებისათვის დამახასიათებელია უკუგებითი უძილობა. საძილე საშუალებებად ბარბიტურატების ან ბენზოდიამინების გამოყენებისას, ნელ-გაღლოვანი ძილის ხანგრძლივობის შესაძლო შემცირების მიხედვით, არა აქვს ადგილი ჰიპოთეზის ან თირქეთელვდა ჯირკეთლის ჰორმონების სეკრეციის დარღვევას. 1-2 კვირაზე უფრო ხანგრძლივად სელაციურ-საძილე საშუალებების გამოყენება იწვევს გოლერანგობას.

**ანესთეზია**

როგორც 22-1 სურათზეა ნახეული, ზოგიერთი სელაციურ-საძილე საშუალებების მძალი 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 ფიზიო-ქიმიურ თვისებებზე, თიოპენტალი და მეთოპექსილი ექვლაზე ლიპოფილური ნაერთებია ბარბიტურის შეგავს ნაწარმებს შორის. ისინი ინგრავენური ინექციის შემდეგ სწრაფად აღწევენ გვიის ქსოვილში, რის გამოც ხელსაყრელია მათი გამოყენება ანესთეზიის ინდექსის მიზნით. მათი ხანმოკლე ეფექტი ქსოვილებში პრეპარატის სწრაფი გადაწევალით (და არა სწრაფი ელამინაი) არის განპირობებული, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ანესთეზიიდან სწრაფად გამოსვლისათვის.

ბენზოდიამინები, მათ შორის დიაზეპამი, ლორაზეპამი და მიდაზოლამი, ხშირად გამოიყენება ინტრავენური ანესთეზიისათვის სხვა საშუალებებთან კომბინაციაში (იხ. თავი 25). ვასაკური არ იქნება თუ ვიგევიით, რომ ბენზოდიამინებისა და ზოგად საანესთეზიო საშუალებების კომბინირებული გამოყენებისას ძალზე მძალია ანესთეზიის შემდგომი სუნთქვის მღერადი დათრგუნვის განვითარების ალბათობა, რაც ბენზოდიამინების ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდითა და მათი აქტიური მეტაბოლიტების არსებობით არის განპირობებული. თუმცა, ცნს-ის დამთრგუნველი მოქმედება შექცევადი ხდება ულუპაბენილის გამოყენების შემდეგ.

**კრუნხვის საწინააღმდეგო ეფექტები**

სელაციურ-საძილე მრავალ საშუალებას გააჩნია ეპილეფსიური ელექტრული აქტივობის აღმოსვენებისა და ვაერეცვლის დათრგუნვის უნარი ცნს-ში.

ამ ჯგუფის ზოგიერთ წარმომადგენელს გარკვეული სელექტიურობა ახასიათებს, რაც იმაში მდგომარეობს, რომ მათი მიერ განპირობებულ კრუნხვის საწინააღმდეგო ეფექტს ცნს-ის ნაკლებად გამოხატული დეპრესია ახლავს თან (თუმცა, შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ფიციომოტორული ფუნქციის დარღვევას). რამოდენიმე ბენზოდიამინი, მაგ., კლონაზეპამი, ნიგრაზეპამი, ლორაზეპამი და დიაზეპამი, საკმარისად სელექტიურია იმისათვის, რომ კრუნხვების მართვისათვის იქნას კლინიკურად გამოყენებული (იხ. თავი 24). გენერალიზებული გონურ-კლონური კრუნხვების სამკურნალოდ ბარბიტურატებიდან უფრობარბიტალი და მეთარბიტალი (რომელიც მეტაბოლიზმის შედეგად უფრობარბიტალიად გარდაიქმნება) გამოიყენებთან. ზოლიდემს, ზალეპრონსა და ესმოპიკლონს კრუნხვების საწინააღმდეგო მოქმედება არ გააჩნიათ, რაც საკმარისად, GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების იმოფორმებთან მათი უფრო სელექტიურად შეკავშირების უნარით აიხსნება (ბენზოდიამინებთან შედარებით).

**კუნთების რელაქსაცია**

ზოგიერთი სელაციურ-საძილე საშუალება, კერძოდ, კარბამაგების ჯგუფის წარმომადგენლები (მაგ., შეპრობამაგი) და ბენზოდიამინები, დამთრგუნველად მოქმედებენ პოლისინაფსურ რეულექსებსა და ინტენსიონულგადაცემებზე, მძალი კონცენტრაციებში კი ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის დათრგუნვასაც კი იწვევენ. ასეთი სელექტიური მოქმედების დემონსტრირება ადვილად არის შესაძლებელი ცხოველურ მოდელზე. ექსპერიმენტებმა მართლაც დაადასტურეს ამ პრეპარატების სარეგულიანობა შეკუმშული ნეითი კუნთების მოძალუნებული მოქმედება

**GABA-ქლორის არხის რეგულირებადი კომპლექსის მრავალფეროვნება**

<p>GABA<sub>A</sub>-ქლორის არხის მაკრომოლეკულური კომპლექსი ადამიანის სხეულში წამლის ერთ-ერთ, ექვლაზე მრავალფეროვან საძილეს წარმოადგენს. ამ შეგად რთული და მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური რეცეპტორის ფუნქციის მოლოფიცირება ბენზოდიამინების, ბარბიტურატებისა და ახალი საძილე საშუალებების (მაგ., ზოლიდემი) გარდა ცნს-ზე მოქმედ სხვა მედიკამენტებსაც შეუძლიათ. ასეთი ნეითრებებს მიეკუთვნება: ალკოჰოლი; ალფაქსოლონი, ეტომდაგი და პროპოფოლი (ინტრავენური საანესთეზიო საშუალებები); აქროლადი საანესთეზიო საშუალებები (მაგ., ჰალოტანი); კრუნხვის საწინააღმდეგო ზოგიერთი</p>	<p>საშუალება (მაგ., ვაბაპენტინი, ვიგაბატრინი); და ივერმექტინი (ანტიპელმინთური საშუალება). ჩამოთვლილი ნაერთების უმრავლესობა ხელს უწყობს GABA-ს მოქმედებას ან იმოფორმებს მის ეფექტებს. (არ არის დადასტურებული ის ფაქტი, რომ ეს მედიკამენტები მხოლოდ ამ მექანიზმებით მოქმედებენ). პიროგოქსინი და ბიკუკულინი ქლორის არხებზე მოქმედი ცნს-ის აღმგზნები საშუალებებია. ისინი იწვევენ კრუნხვებს, ან უშუალოდ ქლორის არხების დათრგუნვის (პიროგოქსინი), ან რეცეპტორისა და GABA-ს შეკავშირების ხელის შეშლის გზით (ბიკუკულინი).</p>
--	---



კენიების ხაზმის დროს (იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია). ზოლპიდემს, ზალეპლონსა და ესზოპიკლონს კენიების მომაღლებელი ეფექტი არ ახასიათებთ.

**მოქმედება სუნთქვისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემებზე**

სელაციურ-საძილე საშუალებების ძილის მომგვრელი ღონისძიებები ჯანსრთული აღამიანების სუნთქვითი ფუნქციაზე იწვევენ ბუნებრივი ძილის დროს არსებული ცელილებების მსგავს ეფექტებს, ხოლო ფილგების დაკავების დროს სელაციურ-საძილე საშუალებების თერაპიული ღონისძიებები კი სუნთქვის მნიშვნელოვანი დაორგანება შეიძლება გამოიწვიოს. სუნთქვაზე ამ პრეპარატების ზეგავლენა ღონისძიების დაბალი დონით და სუნთქვის სიღრმის, სიკვდილის მომზად მოვრდით გენისში არსებული სუნთქვის ცენტრის დაორგანება გვევლინება.

ჯანსრთულ აღამიანებში სელაციურ-საძილე საშუალებების თერაპიული ღონისძიებები მნიშვნელოვან ზეგავლენას არ ახდენს გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე. თუმცა, პიოლეკსური მღვო-მარეობის და გულის უკმარისობის დროს, ან გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციის დაქვეითებით მიმდინარე სხვა დაავადებების შემთხვევაში, სელაციურ-საძილე საშუალებების თერაპიულმა ღონისძიებმა კი შესაძლოა გამოიწვიოს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაორგანება, რაც საყარადლოდ მოვრდით გენისში არსებულ ვაზომოტორულ ცენტრებზე მოქმედების შედეგია. გოქსიკურ ღონისძიებში ამ პრეპარატების მიღებისას ადვილი აქვს გულის კუმულირებისა და სისხლძარღვების გონისის დაორგანების, რასაც ცირკულაციური კოლაფსი მოჰყვება. მათი ეს გოქსიკური ზეგავლენა შეიძლება განპირობებულია როგორც ცენტრალური, ისე პერიფერიული ეფექტებით, სასუნთქ და გულ-სისხლძარღვთა სისტემებზე მოქმედება უფრო გამოხატულია სელაციურ-საძილე საშუალებების ინტრავენური გამოყენებისას.

**გოლერანგობა; ფიზიოლოგიური და ფსიქოლოგიური დამოკიდებულება**

სელაციურ-საძილე საშუალებების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თვისებაა გოლერანგობა, რაც განსეირებითი მიღებისას წამლის ფარმაკოლოგიური ეფექტის შემცირებაში მღვომარეობს, ამიგომ ხშირად, სიმპტომების გაუმჯობესების ან ძილის ხელშეწყობის მიზნით, შეიძლება დადგეს პრეპარატის დონის ვარდის საჭიროება. აღსანიშნავია ის ვარემოებაც, რომ სელაციურ-საძილე საშუალებების ახასიათებით ნაწილობრივი ჯვარედინი გოლერანგობა, როგორც ჯგუფის შიგნით, ასევე ეთანოლთან (იხ. თავი 23); მათი ეს თვისება მნიშვნელოვანია კლინიკური თვალსაზრისით, რაც ქვემოთ არის განხილული. სელაციურ-საძილე საშუალებებისადმი გოლერანგობის განვითარების მექანიზმი ზოლომდე 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 მგრძობილობის შეცვლა (ფარმაკოლოგიური გოლერანგობა). ცხოველებში ბენზოლიამბეჟინების მიმართ გოლერანგობა თავის გენის ბენზოლიამბეჟინური რეცეპტორების რაოდენობის შემცირებასთან (დაუნ-რეგულაციასთან) არის დაკავშირებული. აღწერილია გოლერანგობა ზოლპიდემის ხანგრძლივად გამოყენების დროს. ზალეპლონის 5 კვირიანი კურსის შემთხვევაში გოლერანგობა მინიმალურად აღინიშნებოდა, ხოლო ესზოპიკლონის შემთხვევაში კი გოლერანგობას 6 თვეზე უფრო ხანგრძლივად მიღებისას კქონდა აღვსია.

სელაციურ-საძილე საშუალებების დამამშვიდებელი, ძილის მომგვრელი და ეთორის მომხსნელი ეფექტების გამო, ხშირია მათი არამიზნობრივი გამოყენება (დეგალური ინფორმაციისათვის იხ. თავი 32), ამიგომ სელაციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობა III რიგის და IV რიგის მედიკამენტებს განეკუთვნება. სელაციურ-საძილე საშუალებების ახასიათებით როგორც ფსიქოლოგიური, ასევე ფიზიკური დამოკიდებულება, თავდაპირველად, ფსიქოლოგიური კომპონენტი შესაძლოა მარტივი სახის ნერვოზული ქცევით გამოვლინდეს, რაც სიგარეტისა და ყავის მომხმარებლის ქცევის მსგავსია. სელაციურ-საძილე საშუალებების მოხმარების გადაკლახავი სურვილის განვითარებისას თავს იხენს უფრო მძიმე ვართულებები, როგორცაა ფიზიკური დამოკიდებულება და გოლერანგობა.

ფიზიკური დამოკიდებულება შესაძლოა განიმარტოს, როგორც ფიზიოლოგიური მღვომარეობის ისეთი ცვლილება, რომელიც საჭიროებს წამლის მუდმივ მოხმარებას აბსტინენციის ანუ მოხსნის სინდრომის თავიდან აცილების მიზნით. სელაციურ-საძილე საშუალებების შემთხვევაში აბსტინენციის სინდრომი ხასიათდება მომატებული გოლერანგობით, უძილობით და ცენტრალური ნერვული სისტემის მომატებული აგზნებლობით, რაც შესაძლოა კრუნხვებით გამოვლინდეს. სელაციურ-საძილე საშუალებების უმრავლესობას, მათ შორის ბენზოლიამბეჟინებსაც, ხანგრძლივი მოხმარების პირობებში ფიზიკური დამოკიდებულების გამოქვეყნება უნარი გააჩნიათ. თუმცა, მოხსნის სინდრომის სიმძიმე დამოკიდებულია როგორც მოხმარებული მედიკამენტის გოქმე, ასევე ამ ღონისძიებში მოხმარებული მედიკამენტის მოხსნის წინ გამოიყენებოდა. მაღალი დონით 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 სელაქიმინირებულიან, და ამიგომ მათ მიერ განპირობებულ მოხსნის სინდრომს თანდათანობითი მიმდინარეობა ახასიათებს, რაც უმნიშვნელო ფიზიკურ სიმპტომებს იწვევს. ძალიან ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პრეპარატების გამოყენებისას მიღებულ შორის ინტერვალში კი ულისდება აბსტინენციური სინდრომი, მაგ., თიხსაათიანი ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პრეპარატის გრიაზოლამის საძილე გამოყენების შემთხვევაში დღის საათებში ულისდება შოთიყა, ზოლპიდემის, ზალეპლონის ან ესზოპიკლონის მიღების უეცარი შეწყვეტის დროს შესაძლებელია ნაკლები ინტენსივობის მოხსნის სინდრომის განვითარება (ბენზოლიამბეჟინებთან შედარებით).

**ბენზოლიამბეჟინების ანტიპონისტები: ფლუმაგენილი**

ბენზოლიამბეჟინების კონკურენტული ანტიგონისტი, ფლუმაგენილი, ბენზოლიამბეჟინის 14-ის ერთ-ერთი ნაწარმია, რომელიც GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების მიმართ მაღალი აფინულობით ხასიათდება. იგი თრგუნავს ბენზოლიამბეჟინების, ზოლპიდემის, ზალეპლონისა და ესზოპიკლონის მრავალ ეფექტს, თუმცა სხვა სელაციურ-საძილე საშუალებების (ეთანოლის, თანოიდებისა და ზოგად საანესთეზიოების) ცენტრალური ეფექტების ანტიგონისტად არ გვევლინება. რეკომენდებულია ფლუმაგენილის გამოყენება ბენზოლიამბეჟინების ჭარბი მიღებისათვის დამახასიათებელი ცნის-ს დაორგანების დროს, აგრეთვე ამ პრეპარატების ანესთეზიისა და დიაგნოსტიკური პროცედურებისათვის გამოყენებისას, მათი მოქმედების სწრაფად შეწყვეტის მიზნით. მარჯვლად იმისა, რომ იგი უწინააღმდეგავად ბენზოლიამბეჟინების სელაციურ ეფექტს, მისთვის ნაკლებად და მამახასიათებელი ბენზოლიამბეჟინებით განპირობებული რეპირაციული დეპრესიის

ანგაგონიზმი. ვენაში შეეყვანისას ფლუმაზენილი სწრაფად იწყებს მოქმედებას, თუმცა სწრაფი დეკლინისიური კლარენსის გამო, ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი (0.7-1.3 საათი) ახასიათებს. მისი გამოყენების შემდეგ შესაძლებელია სედაციის ხელმძღვრედ განვითარება, რადგან, ფლუმაზენილიან შედარებით, თითქმის ყველა ბენზოდიამბიენის უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი გააჩნია, ამიტომ, ჩვეულებრივ, ბენზოდიამბიენებით მოწამულებისას საჭირო ხდება ამ ანგაგონისგან განსხვავებით გამოყენება.

ფლუმაზენილის გვერდით ეფექტებია გაღიზიანებადობა, დაბნეულობა, თავბრუსხვევა და გულსისხლეკა. ბენზოდიამბიენისადმი ფიზიკური დამოკიდებულების შემთხვევაში ფლუმაზენილის გამოყენება ძლიერი აბსტინენციური სინდრომის განვითარებას განაპირობებს. ფლუმაზენილის გამოყენებამ ბენზოდიამბიენებითა და ტრისიკლური ანტიდეპრესანტებით კომბინირებული მკურნალობის ფონზე შესაძლოა ართიმისა და კრუნჩხვების განვითარება გამოიწვიოს.

## სედაციურ-საძილე საშუალებების კლინიკური უარაგმობა

### ფოთოვითი მდგომარეობების მკურნალობა

შფოთისათვის დამახასიათებელია სხვადასხვა სახით გამოხატული ფსიქოლოგიური, ქივიითი და ფიზიოლოგიური საპასუხო რეაქციები. შფოთის კლასიკური ფსიქიკური გამოვლინებაა უხიზლად ყოფნა, მოტორული დაძაბულობა და ავგონიზური ნერვული სისტემის ჰიპერაქტიუობა. შფოთვა ხშირად შეორაღად ვითარდება რომელიმე ამ ორგანული დაავადების (როგორცაა, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი, სტენოკარდია, კუჭნაწლავის გრაქტის წყლულოვანი დაავადება და სხვა) დროს, რომლებიც თავისთავად ხაჭანობენ სპეციფიკურ მკურნალობას. მეორადი შფოთის სხვა ჯგუფი (სიგუიური შფოთითი მდგომარეობა) დაკავშირებულია ამ გარემოებებთან, რომელიც ადამიანის სიცოცხლეში ერთხელ, ან სულ რამდენჯერმე ხდება, მაგ., სამედიცინო ან სტომატოლოგიური პროცედურის მოლოდინი, ოჯახის წევრის ავადმყოფობა ან სხვა რაიმე სტრესული მდგომარეობა. ჩვეულებრივ, სიგუიური შფოთვა თვითონავე კონტრბადაა, მაგრამ სედაციურ-საძილე საშუალებებით მისი დაზოგვით დაავადებასთან ასოცირებული მეორადი შფოთის ხანმოკლე მკურნალობა შესაძლოა მიზანშეწონილი იყოს. რაციონალური და მართებულია აგრეთვე პრემედიკაციის მიზნით სედაციურ-საძილე საშუალებების გამოყენება ქირურგიულ ოპერაციამდე, ან არასასიათოვნო სამედიცინო პროცედურების წინ (იხ. ცხრილი 22-2).

ცხოვრებისეულ გარემოებების გამო გადაჭარბებული ან უმიზნო შფოთვა (გენერალიზებული შფოთვა), პანიკური და ავორაფობიის მდგომარეობები ექვემდებარებიან მედიკამენტურ მკურნალობას, რომელიც ზოგჯერ სასურველია ფსიქოთერაპიის კურსთან ერთად ჩატარდეს. ბენზოდიამბიენები ფართოდ გამოიყენებიან მწვავე განვითარებული შფოთის მართვისა და პანიკური შეტევების სწრაფი კონტროლის მიზნით, აგრეთვე გენერალიზებული შფოთითი და პანიკური მდგომარეობების გრძელვადიანი მკურნალობისთვის. მრავალ ბენზოდიამბიენს აქვს შფოთის სამკომპეტის მოხსნის უნარი, თუმცა ძნელია რომელიმე მათგანის უპირატეობის დასაბუთება. აღსანიშნავია, რომ აღწარმოვალამ განსაკუთრებით ეფექტურია პანიკური და ავორაფობიული მდგომარეობების სამკურნალოდ, აგრეთვე

### ცხრილი 22-2. სედაციურ-საძილე საშუალებების კლინიკური გამოყენება

შფოთვა
უძილობა
ქირურგიულ ნარეყამდე და ოპერაციის პერიოდში, სედაციისა და ამნეზიის მიზნით
ეპილეფსიისა და კრუნჩხვების მკურნალობის მიზნით
ბოლანსირებული ანესთეზიის კომპონენტი (სედაციურად)
ეთანოლის ან სხვა სედაციურ-საძილე საშუალებების მოხსნის სინდრომის მკურნალობის მიზნით
ნერვო-ქსიოფინი რიგი დაავადებების შემთხვევაში, კუნთების ტულაქსიაციის მიზნით
ფსიქიატრიაში, დიაგნოსტიკური ან მკურნალობის მიზნით

ისიც, რომ ამ მდგომარეობების დროს, სხვა ბენზოდიამბიენებთან შედარებით, იგი გაცილებით უფრო სელექტურია. შფოთის სამკურნალოდ პრეპარატის შერჩევის პროცესი დაუწყებულა რამდენიმე ფარმაკოლოგიურ კრიტერიუმზე: (1) შედარებით მაღალი თერაპიული ინდექსი (იხ. წამალი B სურათზე 22-1) და პრეპარატის გადაჭარბებული დოზით ძილებისას ფლუმაზენილი მკურნალობის ეფექტურობა; (2) დეიდის ფერმენტების ინდექსითი განპირობებული წამალთაშორისი უროთეროქსიკლების დაბალი ალბათობა; (3) გულ-სისხლძარღვითა და ავგონიზური ნერვული სისტემების ფუნქციებზე მინიმალური ზეგავლენა.

ბენზოდიამბიენების არასასურველი ეფექტებია დამოკიდებული განვითარების რისკი, ცნს-ის დათრგუნვა და ამნეზია. ამასთანავე აღსანიშნავია, რომ სხვა წამლებთან (მათ შორის ეთანოლთან) ერთად გამოყენებისას ბენზოდიამბიენები აღრმავენ ცნს-ის ფუნქციის დამთრგუნველ ეფექტს. მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია პაციენტის გაფრთხილება აბრთხების სისხარტესთან ან მოტორულ კოორდინაციისთან დაკავშირებული დაავადებების შესრულების უნარის გაუარესების შესაძლებლობის შესახებ. ამკამად, გენერალიზებული შფოთისა და მოვითრითი ფობიის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებად მრავალი მარგუალირებული ორგანოს მიერ 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 ფრიხილად გამოყენება. დოზის შერჩევისას გასათვალისწინებელია ის გარემოება, რომ სიფხიზლის პერიოდში წამალმა არ უნდა იმოქმედოს გონებრივ და მოტორულ ფუნქციებზე. წამლის ამგანობის გაუმჯობესების მიზნით, რეკომენდებულია რიგ პაციენტებში პრეპარატის ხალღელამის დოზის განაწილება – დოზის ძირითადი ნაწილის ძილის წინ მიღება, დღის საათებში კი დარჩენილი მცირე ნაწილის გამოყენება. აღნიშნულია 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. ანქსიოლამბური საშუალებების კომბინირებული გამოყენება რეკომენდებული არ არის. მიზანშეწონილია პაციენტის გაფრთხილება სედაციურ საშუალებებით მკურნალობის დროს ალკოჰოლის მოხმარებისა და თავისუფალ ვაყიდვაში არსებული ანგამისგამსურნი თუ ანტიქოლინურგული საშუალებების ძილების ხანშიშროების შესახებ.

## ძილის ღარღვევისთან დაკავშირებული პრობლემების მკურნალობა

ძილის ღარღვევისთან დაკავშირებული პრობლემები ფართოდ არის გავრცელებული და ისინი ხშირად დაკავშირებულია სხვადასხვა სამუდამო მდგომარეობების არაადექვატურ მკურნალობასთან. აგრეთვე ფსიქიატრულ დაავადებებთან. პირველადი ჭეშმარიტი უძილობა ძალზე იშვიათად გვხვდება. ძილის ღარღვევისთან დაკავშირებული პრობლემების არაფარმაკოლოგიური მკურნალობის ეფექტური ღონისძიებებია სწორი კვება, ფიზიკური ვარჯიში, ძილის წინ მასტიმულირებელი საშუალებების მიღებისაგან თავის შეკავება, ძილისათვის კომფორტული გარემოს შექმნა და ერთდროულად დროს 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 აქტივ გამოსაგული ძილის როგორც REM, ასევე ნელგაღღვების ფაზის ხანგრძლივობის ღრმა-ღამოკიდებული შემცირება. ბენზოდიამეპინებთან შედარებით, ძილის სტრუქტურის ღარღვევას ნაკლებად იწვევენ ახალ საძილეები - ზოლიდემი, ზალეპლონი და ესზოპიკლონი. იმდენად მწირია მონაცემები ამ ეფექტების კლინიკური მნიშვნელობის შესახებ, რომ წამლის შერჩევისას ძილის სტრუქტურაზე მისი გეგაელენის გათვალისწინება უფრო თეორიულ (ვიდრე პრაქტიკულ) ხასიათს ატარებს. ძილის ღარღვევისთან 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 გამოლეიტების შემდგომ არ უნდა იწვევდეს „ნაბახუსეის“ მსგავს სინდრომს – გაბრუნებას, დისფორიას და მოგორული უუნქიის ან აბრუნების დაირგუნებას. მართალია ამჟამად ძველი თაობის საძილე საშუალებებიც (მაგ., ქლორ-

ალპიდრატი, სეკობარბიტალი და პენტობარბიტალი) გამოიყენებიან, თუმცა უპირატესობა მაინც ბენზოდიამეპინებს, ზოლიდემს, ზალეპლონსა და ესზოპიკლონს ენიჭებათ. დღის განმავლობაში სედაციური ეფექტი უფრო მეტად დამახასიათებელია წელი ელიმინაციის სიჩქარის მქონე (მაგ., ლორაზეპამი) ან აქტიურ მეტაბოლიტების წარმოქმნილი (მაგ., ფლურაზეპამი 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 ანტიეოგრაფული ამნეზია.

ძილის ღარღვევისთან დაკავშირებული პრობლემების მართვის თეალსაზრისით, ესზოპიკლონს, ზალეპლონსა და ზოლიდემს საძილე ბენზოდიამეპინების მსავსე ეფექტურობა ახასიათებთ. მოქმედების სწრაფად დაწყება და სუსტად გამოსაგული „გამოყენების მომდევნო დღის“ ფიქსირებული 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 შემქმნილი ბიფაზური გამოთავისუფლების ფარმაცევტული ფორმაც, რაც ძილის მდგომარეობის შენარჩუნების საშუალებას იძლევა. ზალეპლონი სწრაფად იწყებს მოქმედებას და ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის გამო იგი იმ პაციენტებს ენიშნებათ, რომლებიც ძილის ციკლის დრეკული ფაზის დარღვევა ახასიათებთ. ზოლიდემიან და ბენზოდიამეპინებთან შედარებით, ზალეპლონისა და ესზოპიკლონის 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 ძედიკამენტების ნუსხა და მათი რეკომენდებული დოზები. *შენიშვნა:* საძილე საშუალებების ხანგრძლივი მოხმარება არარაციონალური და საშიში საშუალებების გამოაწვევითაა.

ცხრილი 22-3. სედაციისა და ძილის გაუმჯობესების მიზნით ყველაზე ფართოდ გამოყენებული პრეპარატების დოზები

ს ე დ ა ც ი ა		ძ ი ლ ი	
პრეპარატი	დოზა	პრეპარატი	დოზა (ძილის წინ)
ალპრაზოლამი (ქსანაქსი)	0.25-0.5 მგ 2-3-ჯერ დღეში	ქლორალპიდრატი	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	ესზოპიკლონი (ლუნესტა)	1-3 მგ
კლორაზეპამი (ტრანქსენი)	5-7.5 მგ ორჯერ დღეში	ლორაზეპამი (ატივანი)	2-4 მგ
დიამზეპამი (ეალიუმი)	5 მგ ორჯერ დღეში	ქეაზეპამი (ლორალი)	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	გემამეპამი (რესტორიდი)	7.5-30 მგ
ოქსაზეპამი	15-30 მგ 3-4-ჯერ დღეში დღეში	ტრიამოლამი (პალციონი)	0,125 - 0,5 მგ
ფენობარბიტალი	15-30 მგ 2-3-ჯერ დღეში დღეში	ზალეპლონი (სონატა)	5-20 მგ
		ზოლიდემი (ამბიენი)	5 მგ - 10 მგ

## სხვა თერაპიული გამოყენებები

22-2 ცხრილში თავმოყრილია სელადიურ-საძილე სმუალეების ყველა მნიშვნელოვანი სხვადასხვა კლინიკური ჩვენება. კრუნჩხვის საწინააღმდეგო და ინგრავენური საანესთეზიო სმუალეები 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 სმუალეებზე ფიზიკური დამოკიდებულების მოხსნის მიზნით ხანგრძლივად მოქმედი პრეპარატები (მაგ., ქლორდიამფიქსიდი და დიაზეპამი, უფრო იმეფიანად ფენობარბიტალი) პროგრესულად კლებადი ღებობით ინიშნება. ღორაგუპამის პარენტერული ფორმა „თიერი ცხელის“ (*delirium tremens*) სიმპტომების დათრგუნვის მიზნით გამოიყენება.

ცენტრალური მიორელაქსანტის სახით ხშირად გამოიყენება მეპრობაზატი, უკანასკნელ პერიოდში კი ბენზოდიამფინებიც, თუმცა თანამხლები სელადიის გარეშე მათ ზოგად ეფექტურობაზე დონაცემები მწირია. შესაძლოა გამოსაკლის წარმოადგენდეს ღორაგუპამი, რომელიც ცენტრალური გუნების სპასტიკურობის შემთხვევაში ეფექტურად აღუწებს ჩონჩხის კუნთებს (ხე. თავი 27).

ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში ბენზოდიამფინები შუთოთითი მღვობარეობების გარდა, მანების მართვისათვისაც გამოიყენება დაავადების საწყის ეტაპზე წაშლით ინლუცირებული პიპერაგზებლობის კონტროლის მიზნით (მაგ., ფენციკლიდინით ინტოქსიკაციის დროს). ბენზოდიამფინები დეპრესიული მღვობარეობების სამკურნალოდაც გამოიყენება და ამ მიზნით უპირატესობა ალპროლოზამს ენიჭება. სელადიურ და საძილე სმუალეებს ნევროლოგიასა და ფსიქიატრიაში დიაგნოსტიკური მნიშვნელობაც გააჩნიათ.

## სელადიურ-საძილე სავსალეპების კლინიკური ტოქსიკოლოგია

### პირდაპირი ტოქსიკური ეფექტები

სელადიურ-საძილე სმუალეების მრავალი ჩვეული გვერდითი ეფექტი ძირითადად ცნს-ის ფუნქციის ღობა-დამოკიდებული დათრგუნვით არის განპირობებული. შედარებით დაბალ ღობებში მათ შესაძლოა გამოიწვიონ ძილიანობა, მსჯელობისა და მოტორული უნარის დარღვევა. ზოგჯერ მნიშვნელოვნად ირღვევა აგრეთვე მანქანის მართვის, სამუშაოს შესრულებისა და პიროვნული ურთიერთობების უნარიც. ბენზოდიამფინები იწვევენ გამოხატულ, ღობა-დამოკიდებულ ანტიტოტორადულ ამნეზიას. ეს პრეპარატები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ახალი ინფორმაციის შესწავლის უნარზე, განსაკუთრებით თუ ეს პროცესი კოგნიტიური ფუნქციის დაბინჯისათვის არის დაკავშირებული, თუმცა დრე ნაწილად ინფორმაციის გამოყოფის ეფექტურობა ინტაქტური რჩება. მათი ეს თვისებები ხშირად გამოიყენება არასახიამოვნო კლინიკური პროცედურების ჩატარებისას, მაგ., ენდოსკოპიის დროს – პროცედურის პერიოდში პაციენტს შენარჩუნებული აქვს კონტაქტის დამყარების უნარი, თუმცა მოგვიანებით მას ეოველივე ეს ავიწყდება. ბენზოდიამფინების კრმინალური გამოყენება, მაგ. „აპეტიმანზე გაუპატიურების“ მცდელობის მიზნით („date rape“), სწორედ ამ ღობა-დამოკიდებულ ამნეზიურ ეფექტს ეფუძნება. ნახევარდაშლის ხანგრძლივი პერიოდის მქონე საძილე სმუალეებს ნაბახუსევის მსგავსი ხინდრომი ახასიათებს. ხანდაზმულები მეტად მგრძობიარენი არიან სელადიურ-საძილე

სმუალეების მიმართ, ამიგომ, უსაფრთხოების მიზნით, მათ სმუალე თერაპიული ღობის დაახლოებით ნახევარი ენიშნებათ. ხანდაზმულებში ცნობიერების დარღვევის ყველაზე ხშირ შექცევად მიზეზად სწორედ სელადიურ-საძილე სმუალეების ჭარბად გამოყენება გვევლინება. უფრო მალად ღობებში მათი გოქსიკურობა შეიძლება გამოვლინდეს ლეთარგიისა და დაღლილობის შეგრძნების სახით, ან ეთიანოლის ინტოქსიკაციისათვის დამახასიათებელი ძირითადი სიმპტომებით. ექსმის მიერ გათვალისწინებულ უნდა იქნას სელადიურ-საძილე სმუალეების გვერდითი ეფექტების პაციენტთა მორისი ღობადამოკიდებული ვარიანტობა. სელადიურ-საძილე სმუალეების მიმართ მგრძობილობა მომაგებულია ხანდაზმულებში, გულ-სისხლძარღვითა და სასუნთქი სისტემების, აგრეთვე ღვდის დაავადებების დროს. სელადიურ-საძილე სმუალეებმა შეიძლება გააღრმავონ სუნთქვისათვის დაკავშირებული პრობლემები ფილტვების ქრონიკული დაავადებებისა და ძილის პერიოდში სიმპტომური ანოქსიის მქონე პაციენტებში.

განზრახ მოწამელის მიზნით ყველაზე ხშირად სელადიურ-საძილე სმუალეები გამოიყენებიან, რაც მათი ფართო გამოყენებითა და სელმისაქვლომობით არის განპირობებული. ამ თვალსაზრისით საძილე-სელადიურ სმუალეებს მორის ყველაზე უსაფრთხო ბენზოდიამფინები ითვლება, რადგან მათ შედარებით უფრო დამრეცი ღობა-ეფექტის მრული ახასიათებით. ეს მოსაზრება დახტურდება წამლების ჭარბი მოხმარებით განპირობებული სიკვდილობის სხმირის ეთადიკოლოგიური კვლეებით, მაგ., ერთადიგივე კვლევაში დამეკამის ძილიანობაზე სახიკვლილო გამოსავალის მანქნებული იყო მ.კ. ხილო სეკობარბიტალის ძილიანი კახუსლისათვის იგივე მანქნებული 11.6-ს შეადგენდა. საეარაულოდ, ბენზოდიამფინებს მორის ალპროლოზამის გადაჭარბებული ღობით ყველაზე მეტად გოქსიკურობა. ამ მანქნებლებზე სპეციფიკური სელადიურ-საძილე მოქმედების გარდა, რა თქმა უნდა, სხვა მრავალი ფაქტორიც ახდენს ზეგავლენას, კერძოდ, ცნს-ის სხვა დეპრესანტების, (მაგ., ეთიანოლის) თანაჯდროული გამოყენება. ცნობილია, რომ განზრახ ან უნებლიე მოწამელთა ითიქმის ყველა მძიმე შემთხვევა პოლიფარმაკოლოგიურ ხასიათის აგარებს და რამოლენიმე პრეპარატის ერთდროულად გამოყენებით არის განპირობებული. სხვა პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას ბენზოდიამფინების პრაქტიკული უსაფრთხოება, მათი მონოთერაპიისთან შედარებით, მნიშვნელოვნად მცირდება.

ნებისმიერი სელადიურ-საძილე სმუალეების ლეგალური ღობა ვარიანტულია, როგორც პაციენტებისა, ასევე გარემოებების მიმართობაში (ხე. თავი 59). პრეპარატების გადაჭარბებული რაოდენობით მიღების დროულად დადგენისა და კონსერვატიული მკურნალობის სწრაფად დაწყების შემთხვევაში ფაგალური გამოსავალი იმეფათა (ძალიან მაღალი ღობების მიღების შემთხვევაშიც კი). მეორე მხრივ, დროული დახმარების აღმოსენის გარეშე, უმრავლეს სელადიურ-საძილე სმუალეების (ბენზოდიამფინების) და მსგავსი მოქმედების მექანიზმის მქონე ახალი საძილეების გარდა) საძილე ღობაზე ათჯერადად მაღალი ღობაც კი შეიძლება გახდეს სახიკვდილო. მძიმე გოქსიკურობის შემთხვევაში ცენტრალური მოქმედების რესპირატორული დეპრესიისთან ერთად უკუბრადლებულ მტოკოეული პაციენტების მღვობარეობის კუქის მოვითავსის ახპირიციე ამძიმებს, რაც განსაკუთრებით ხშირია ეთიანოლისთან ერთად მათი მიღებისას. რეინსმაციის პროცესს ართულებს აგრეთვე გულ-სისხლძარღვითა სისტემაზე დამორგუნველი ზემოქმედება. ახეთ პაციენტებში აუცილებელია პერგამარი გვების გამაგლობის უზრუნველყოფა, საჭიროების შემთხვევაში კი მექსიკური ვიტილიატი. აუცილებელია აგრეთვე პლაზმის მოეულობის, თირკმელებისა და გულის ფუნქციების შენარჩუნებაც. თირკმელების სისხლმომარაგების შენარჩუნების მიზნით, რაც შემთხვევაში ნახტუნება დაღბითი ინოტროპული ეფექტის მქონე პრეპარატების, მაგ., ღობამინის

გამოყენება. ზოგიერთი პრეპარატის ელემენტის დაჩქარების მისით ზოგჯერ კემოთერაპიისა და კემოპრეფერენციის მიმართავენ. ულუმინალური ექსტრაქტივი ბენზოლიამინების და ხავერდული ექსტრაქტივის, ზალკონისა და ზალკონის სელაქურ ეფექტს.

თუმცა, ახალი სელაქურ-საძილე სამუალებების გადაჭარბებული დოზით მიღებისას ულუმინალური გამოყენების გამოიწვევდა შეზღუდულია. ულუმინალური ახსიათებს ხანმოკლე მოქმედება, მსელა საძილეებით დაირგუნულ სუნთქვაზე მისი ანტიკონსიმიის წინასწარ განსაზღვრა, აგრეთვე, ბენზოლიამინების ხანგრძლივად მომხარებლებში მან შესაძლებელია მოხსნის სიმპტომები გამოიწვიოს, აქედან გამომდინარე, ბენზოლიამინებით მოწამელისას ულუმინალური გამოყენების მართებულობა ხადავია. მოწამელის დროს ანტიკონსიტი გამოიყენებათთან ერთად *აუცილებელია* რესპირატორული ფუნქციის მუდმივი კონტროლი და უზრუნველყოფა. გრძელვადიანი უარყოფითი

კლინიკურ გამოყენებას თან მოჰყვა ცნს-ის მხრივ სერიოზული არასასურველი ეფექტების გამოიყენა, როგორცაა ქვევითი დისინჰიბიცია, ბოლა, აგრეთვე და ძალადობრივი ქმედება. ქვევითი დისინჰიბიცია შესაძლოა სელაქურ-საძილე სამუალებების გამოყენებაზე ახლდეს თან და გრძელვადიანი შემთხვევაში მისი გამოიყენების სისმირე ბევრად არ აჭარბებს სხვა ბენზოლიამინების იგივე მანქანებს. ქვევითი დისინჰიბიციის განვითარება ბენზოლიამინების შემთხვევაში უფრო მეტად ასოცირებულია მათი ძალიან ძალიან დოზებთან, ან მკურნალობის დაწყებამდე პაციენტის აგრეთვე ულობასთან.

უფრო იშვიათად აღინიშნება სელაქურ-საძილე სამუალებების ის გვერდითი ეფექტები, რომლებიც არ უკავშირდება მათი შეგავლენას ცნს-ზე. ამ ჯგუფის პრეპარატებს იშვიათად ახასიათებთ პიკრესიის სერიოზული რეაქციები (მათ შორის გამოიწვიოს კანზე). პიკრესიის სერიოზულობის ნაწარმებისა და რივი ბენზოლიამინების გამოყენება ორსულებში განსაკუთრებულ საფრთხილს ნაჭირებს, მათი სიმპტომების გამოიწვევა გერიატრიული ეფექტის გამო. ბარბიტურის შეკვას ნაწარმები მრდიან პორფირიის სინთეზის ინჰიბიციობას, ამისგან დაუშვებელია მათი გამოყენება ანამნეზში მწვავე ხანგამოშვებითი პორფირიის, მერყული პორფირიის, გენეტიკური კოპოლიპორფირიისა ან სიმპტომური პორფირიის არსებობის შემთხვევაში.

**წამალზე საპასუხო რეაქციის ცვალებადობა**

დროთა განმავლობაში პაციენტი გოლერანგული ხდება სელაქურ-საძილე სამუალებების ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური ეფექტის მიმართ, რომლის ინტენსივობა პრეპარატის დოზასა და მიღების ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულია. აღნიშნავია, რომ სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ეფექტის მიმართ გოლერანგობა განსხვავებული ხარისხით ულსინდება. არსებობს მტკიცებულებები იმის თაობაზე, რომ სელაქურ-საძილე სამუალებების ხანგრძლივი გამოყენებისას სარწმუნოდ არ იცვლება მათი ლეგალური დოზის ბღვარი. ამ პრეპარატების სტანდარტული დოზები ვეღარ იწვევენ დამაკმაყოფილებელ თერაპიულ პასუხს წარუდგენს სელაქურ-საძილე სამუალებების ჭარბად მომხარებელ პაციენტებში, რაც შეიძლება ახსნილი იქნას სელაქურ-საძილე სამუალებებს (მათ შორის ეთანოლის) შორის არსებული ჯვარედინი გოლერანგობით. აღნიშნავია,

რომ ესპოპიკონის, ზოლპიდემის ან ზალკონის 4 კვირაზე ნაკლები პერიოდით გამოყენებისას გოლერანგობის მხოლოდ ერთიედი შემთხვევაზე აღწერილია.

სელაქურ-საძილე სამუალებების ხანგრძლივად, განსაკუთრებით მშარდი დოზებით გამოყენებისას შესაძლოა განვითარდეს უმთილოგიური დამოკიდებულება, რომელიც ხარისხით ზოგჯერ გაცილებით ჭარბობს სხვა ჯგუფებით განპირობებულ ანალოგიურ არასასურველ ეფექტს, მათ შორის *ოპიოიდურ დამოკიდებულებას*. სელაქურ-საძილე სამუალებებისათვის დამახასიათებელი აბსტინენციის სინდრომი – მოუსვენრობა, მოთივების უსტეკორიოსტაგული პიკრესია, აგრეთვე პიკრესიული ექსტრაქტივი და გენერალიზებული კრუნჩხვა – შეიძლება იყოს ძალიან მძიმე და სიცოცხლისათვის საშიში. ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პრეპარატებს ბევრად მძიმე აბსტინენციური სინდრომი ახასიათებთ. გამონაკლისს წარმოადგენს ესპოპიკონი, ზოლპიდემი და ზალკონი, რადგან ამ ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატების მიღების უეცრად შეწყვეტის დროს აბსტინენციური სინდრომი მინიმალური სიმპტომებით ულსინდება. ხანგრძლივად მოქმედ პრეპარატებს სუსტად გამოხატული აბსტინენციური სინდრომი ახასიათებთ, რადგან ნელი ელემენტის ვაღს იხსნი ორგანიზმში შედარებით ხანგრძლივად რჩებიან („თანდათანობით“ მოხსნა). ერთი წამლის მიერ მეორე წამლის აბსტინენციური სინდრომის დათრგუნვის უნარს ჯვარედინი-დამოკიდებულება ეწოდება. სელაქურ-საძილე სამუალებებს კარგად გამოხატული ჯვარედინი-დამოკიდებულება ახასიათებთ, მათი ეს თვისება აბსტინენციური სინდრომის რაციონალურ მკურნალობას უღვეს საფუძვლად. ხანმოკლე მოქმედი სელაქურ-საძილე სამუალებების, მათ შორის ეთანოლის, აბსტინენციური სინდრომის სამკურნალოდ ხანგრძლივად მოქმედი პრეპარატები ინიშნება, მაგ., ქლორდიამფენამი, დიაზეპამი და ფენობარბიტალი.

**წამალშორისი ურთიერთქმედება**

სელაქურ-საძილე სამუალებების წამალშორისი ურთიერთქმედება ყველაზე ხშირად ცნს-ის დამორგუნავ სამუალებთან ერთად მათი გამოყენებისას ულსინდება. ასეთ ურთიერთქმედებას შესაძლოა თერაპიული სარგებლისათვის ჰქონდეს, მაგ., ანესთეზიის დროს, დამაგებთი ეფექტის მღწვევის მიზნით, ისინი საანესთეზიო სამუალებებთან ერთად გამოიყენებიან. წინასწარ განსაზღვრისა და გათვალისწინების გარეშე ამ წამალშორისი ურთიერთქმედებას შეიძლება სერიოზული გართულებები მოჰყვეს (მათ შორის, ცნს-ის დამორგუნავი ეფექტის გაძლიერება რამდენიმე პრეპარატის ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში). დამაგებთი ეფექტის წინასწარ განჭვრევა შესაძლებელია ალკოჰოლურ ხანმელებთან, თითილებთან, ანტიკონულსანგებთან და ფენოთიამინებთან ერთად სელაქურ-საძილე სამუალებების გამოყენებისას. გაუგებარი, მაგრამ ასევე მნიშვნელოვანია ცნს-ის დამორგუნველი მოქმედების გამაძლიერებელი წამალშორისი ურთიერთქმედება ანტიბიოტიკების და ანტიპიკრესიული სამუალებებთან, აგრეთვე ტრისიკლურ ანტიდეპრესანტებთან.

წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე დიდი რაოდენობის ფერმენტული სისტემის აქტივობის ცვალებებით განპირობებული წამალშორისი ურთიერთქმედება წინა თავებშია განხილული (თხ. თავი 4 და ღანართი II).

ხელმისაწვდომი პრეპარატები

ბენზოლიმინოქსიპროპილი

ალპრაზოლამი (გენერიკი ქსანაქსი)  
 ორალური: 0.25, 0.5, 1, 2 მგ გაბლევები, გახანგრძლივებული  
 გამოთავისუფლების გაბლევები, ან შიგნით ღებინგეგირი-  
 ბული გაბლევები;  
 1.0 მგ/მლ ხსნარი  
 ქლორდიამფოქსიდი (გენერიკი, ლიბრიქმი)  
 ორალური: 5, 10, 25 მგ კაფსულები  
 პარენტერული: 100 მგ ფხვნილი ინექციისთვის  
 კლორაზეპატი (გენერიკი, ტრანქსენი)  
 ორალური: 3.75, 7.5, 15 მგ გაბლევები და კაფსულები  
 ორალური გახანგრძლივებული-გამოთავისუფლების: 11.25, 22.5  
 მგ გაბლევები  
 კლონაზეპატი (გენერიკი, კლონოპინი)  
 ორალური: 0.5, 1, 2 მგ გაბლევები;  
 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 მგ შიგნით მისაღები ღებინგეგირი-  
 ბული გაბლევები  
 დიაზეპატი (გენერიკი, ვალიუმ)  
 ორალური: 2, 5, 10 მგ გაბლევები;  
 1, 5 მგ/მლ ხსნარი  
 პარენტერული: 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 ესგაზოლამი (გენერიკი, პროსომი)  
 ორალური: 1, 2 მგ გაბლევები  
 ფლურაზეპატი (გენერიკი, დალმანი)  
 ორალური: 15, 30 მგ კაფსულები  
 ლორაზეპატი (გენერიკი, აგიფანი)  
 ორალური: 0.5, 1, 2 მგ გაბლევები;  
 2 მგ/მლ ხსნარი  
 პარენტერული: 2, 4 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 შიდაზოლამი (ვერსედი)  
 ორალური: 2 მგ/მლ სიროფი  
 პარენტერული: 1, 5 მგ/მლ საინექციო ხსნარის 1, 2, 5, 10 მლ-  
 იანი ფლაკონები  
 ოქსაზეპატი (გენერიკი)  
 ორალური: 10, 15, 30 მგ კაფსულები  
 ქვაზეპატი (დორალი)  
 ორალური: 7.5, 15 მგ გაბლევები  
 ტემაზეპატი (გენერიკი, რეკორილი)  
 ორალური: 7.5, 15, 22.5, 30 მგ კაფსულები  
 ტრაზოლამი (გენერიკი, ჰალციონი)  
 ორალური: 0.125, 0.25 მგ გაბლევები

ბენზოლიმინოქსიპროპილის ანტიპრონოტიკები

ფლუმაგენილი (რომპინი)  
 პარენტერული: 0.1 მგ/მლ ხსნარი ინტრავენური ინექციის-  
 სათვის

ბარბიტურის მჟავის ნაწარმები

ამობარბიტალი (ამიგალი)  
 პარენტერული: ფხვნილი რეკონსტიტუციისთვის 250, 500  
 მგ ფლაკონებში, საინექციო  
 მეთობარბიტალი (მებარალი)  
 ორალური: 32, 50, 100 მგ გაბლევები  
 პენტობარბიტალი (გენერიკი, სემპუგალ ნაგრიქმი)  
 ორალური: 50, 100 მგ კაფსულები;  
 4 მგ/მლ ელექსირი  
 რექტალური: 30, 60, 120, 200 მგ ხანოლები  
 პარენტერული: 50 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 ფენობარბიტალი (გენერიკი, ლემისალ ნაგრიქმი)  
 ორალური: 15, 16, 30, 60, 90, 100 მგ გაბლევები;  
 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

სხვადასხვა

ბუსპირონი (გენერიკი, ბუსპარი)  
 ორალური: 5, 7.5, 10, 15, 30 მგ გაბლევები  
 ქლორალჰიდრატი (გენერიკი, აქვაქლორალ სუპრეგსი)  
 ორალური: 500 მგ კაფსულები;  
 250, 500 მგ/5 მლ სიროფი  
 რექტალური: 324, 648 მგ ხანოლები  
 ესმოპიკლონი (ლენესგა)  
 ორალური: 1, 2, 3 მგ გაბლევები  
 ჰიდროქსიმინი (გენერიკი, აგარაქსი, ვისგარალი)  
 ორალური: 10, 25, 50, 100 მგ გაბლევები;  
 25, 50, 100 მგ კაფსულები;  
 10 მგ/5 მლ სიროფი;  
 25 მგ/5 მლ სუსპენზია  
 პარენტერული: 25, 50 მგ/მლ საინექციო ხსნარი  
 მეპრობამატი (გენერიკი, ექსანილი, მილგოქსინი)  
 ორალური: 200, 400 მგ გაბლევები  
 პარალდეჰიდი (გენერიკი)  
 ორალური და რექტალური საითი: 1 გ/მლ  
 რამელტეონი (რომერემი)  
 ორალური: 8 მგ გაბლევები  
 ზალეპრონი (სონატა)  
 ორალური: 5, 10 მგ კაფსულები  
 ზოლპიდემი (ამბიენი, ამბიენ-CR)  
 ორალური: 5, 10 მგ გაბლევები  
 6.25, 12.5 მგ გახანგრძლივებული-გამოთავისუფლების  
 გაბლევები



## 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  $\alpha_1$  or  $\beta_2$  subunit of GABA<sub>A</sub> 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 hypnotosedatives: 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 alpha-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]