

ՀԵՄՈՍԱԶԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ

Օրգանիզմում **թրոմբազոյացման** և **թրոմբալուծիչ** համակարգերը գտնվում են դիմամիկ հավասարակշռության մեջ, որի խախտումը կարող է բերել կամ արյունահոսականության կամ թրոմբազոյացման բարձրացմանը: Հնարավոր է նաև այդ երկու գործընթացների զուգորդումը՝ տարածված ներանոթային մակարդման համախտանիշի տեսքով (ՏՆՄ): Մակարդման խանգարումների կոմպլեքսային բուժման ժամանակ պետք է վերացնել նաև այդ խանգարումների պատճառները՝ հիպօքսիան, թթվազարությունը, բորբոքումը և այլն:

Հեմոստազի կարգավորմանը մասնակցում են.

1) ընդերածին հեմոստատիկները, որոնք կանխում և դադարեցնում են արյունահոսությունը ի շնորհիվ անոթների կառուցվածքային ամբողջականության պահպանման և վնասված անոթներում ընթացող թրոմբազոյացման: Այս ամենը կանխում է արյան կորուստը, ինչը սպառնում է օրգանների նորմալ արյունամատակարարումը և անհրաժեշտ շրջանառող արյան ծավալը: 2) հակաթրոմբոցիտար նյութերը, որոնք պահպանում են արյունը հեղուկ վիճակում, սպառնում են օրգանների և հյուսվածքների համարժեք արյունահոսքը:

Հեմոստազը իրագործվում է հիմնականում իրար միջև փոխազդող 3 ֆունկցիոնալ-կառուցվածքային բաղադրամասերի օգնությամբ: Այդ բաղադրամասերն են. 1) անոթների պատը (առաջին հերթին ներանոթենին, որը սպառնում է անոթասեղմումը և վնասվածքից վեր շունթերի բացումը; 2) արյան բջիջները (առաջին հերթին թրոմբոցիտներ և էրիթրոցիտներ); 3) պլազմային ֆերմենտային համակարգերը՝ մակարդման, ֆիբրինոլիտիկ, կալիկրեին-կինինային և այլն:

Համակարգը ենթարկվում է բարդ նյարդա-հումորալ կարգավորման և նրանում հստակ գործում են դրական (ինքնախթանում) և բացասական (արյան հակաթրոմբոցիտար պոտենցիալի բարձրացում) հետադարձ կապի մեխանիզմները: Այդ մեխանիզմները ստեղծում են պայմաններ մակարդման սահմանափակման համար, որի հետևանքով թրոմբազոյացման հատվածում այդ համակարգի տեղային խթանումը վերոնշված մեխանիզմների ճիշտ գործունեության պայմաններում չի վերածվում ընդհանուր արյան մակարդման:

Հեմոստազը ընթանում է 5 փուլերով. 1) Անոթային փուլ, որը դրսևորվում է անոթի վնասման հատվածից վեր անոթակծկմամբ, ինչը կարող է ժամանակավորապես դադարեցնել արյունահոսությունը: Որոշ պրոագրեգանտների ազդեցության մեխանիզմում որոշակի դեր կարող է խաղալ նրանց ունակությունը առաջացնել անոթակծկում (սերոտոնինի սինթետիկ դեղապատրաստուկներ); 2) Թրոմբոցիտների անակցման և ագրեգացիայի փուլ: Այս փուլում ձևավորվում է առաջնային, անկայուն մակարդուկը կամ սպիտակ թրոմբ, որը հիմնականում բաղկացած է թրոմբոցիտներից: Պրոագրեգանտների և հակաագրեգանտների ազդեցության թիրախն է; 3) Մակարդման փուլ, որը ընթանում է երեք ճանապարհով. արտաքին, ներքին և ընդհանուր: Այս փուլում առաջանում է երկրորդային, կայուն մակարդուկ կամ կարմիր թրոմբ, որը հիմնականում բաղկացած է ֆիբրինից: Այս փուլը մակարդիչների և հակամակարդիչների ազդեցության թիրախն է: 4) Մակարդուկի կրճատման փուլ, որը կարևոր դեր է խաղում վնասված հատվածի վերականգնման գործում; 5) Մակարդուկի կազմալուծման փուլ, որը կոչված է վերականգնել վնասված անոթի նորմալ անցանելիությունը, կազմալուծելով վնասված անոթի լուսանցքը նեղացնող մակարդուկը: Այս փուլը ֆիբրինոլիտիկ դեղերի թիրախն է:

ՀԵՄՈՍԱԶԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

1. Հ Ա Կ Ա Թ Ր Ո Ս Բ Ո Ջ Ա Յ Ի Լ Դ Ե Ղ Ե Ր

1.1 ՀԱԿԱԱԳՐԵԳԱՆՏՆԵՐ

1.1.1 արախիդոնաթթվի նյութափոխանակության ընկճողներ

1.1.1.1 ցիկլօքսիգենազի ընկճողներ (ասպիրին, ինդոբուֆեն, տրիֆլուզալ);

1.1.1.2 թրոմբոքսան սինթազի ընկճողներ (դազոքսիբեն, օզագրել);

1.1.1.3 թրոմբոքսան Ա2-ընկալիչների և թրոմբոքսան սինթազի ընկճողներ (րիդոգրել, Գիդոգրել, պիկոտամիդ);

1.1.2 Ցիկլիկ նուկլեոտիդներ առաջացնողներ

1.1.2.1 ադենիլատ ցիկլազի խթանում (PGI₂ համանմանները՝ իլոպրոստ, էպոպրոստենոլ; PGE₁ համանմանը՝ ալպրոստադիլ);

1.1.2.2 ֆոսֆոդիէսթերազի ընկճում (թեոֆիլին, դիպիրիդամոլ);

2.1.3 Ակտիվացման ընկալիչներ պաշարողներ

1.1.3.1 ADP-ի ընկալիչների ընկճում (տիկլոպիդին, կլոպիդոգրել);

1.1.3.2 թրոմբինի ընկալիչների ընկճում (պեպտիդային համանմաններ);

1.1.3.3 սերոտոնինի ընկալիչների ընկճում (կետանսերին);

1.1.4 Ագրեգացիայի ընկճողներ. ֆիբրինոգենի GPIIb-IIIa ընկալիչների պաշարում (աբցիքսիմաբ, էպտիֆիբատիդ, ագրաստատ, թիրոֆիբան);

1.1.5 Աճակցման ընկճողներ

1.1.5.1 Վիլբերանդի գործոնի ընկալիչների (GP Ib-V-IX) պաշարում (Վիլբերանդի գործոնի Ա₁ դոմենի հետ կապվող վերախմբավորված պեպտիդներ);

1.1.5.2 կոլագենի ընկալիչների պաշարում (վերախմբավորված պեպտիդներ; յուրահատուկ հակամարմիններ);

1.2 ՀԱԿԱՍԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐ

1.2.1 ուղղակի ազդող (հեպարիններ՝ ցածրամոլեկուլյար և բարձրամոլեկուլյար);

1.2.2 անուղղակի ազդող (վիտամին K-ի ներհակորդներ՝ նեոդիկումարին, սինկումար);

1.2.3 հիռուդին և թրոմբինի այլ ուղղակի ընկճողներ;

1.2.4 ակտիվացած C սպիտակուց

1.3 ՖԻԲՐԻՆՈԼԻՏԻԿՆԵՐ (պլազմին, ստրեպտոկինազա, ուրոկինազա, ակտիլիզ)

2. ՀԵՄՈՍՏԱՏԻԿՆԵՐ

2.1 ԴՐՈՍԿՐԵԳԱՆՏՆԵՐ (արդրոքսոն, էտամզիլատ, սերոտոնինի և կալցիոնի դեղապատրաստուկներ);

2.2 ՍԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐ (թրոմբին, ֆիբրինոգեն, վիտամին K-ի դեղապատրաստուկներ);

2.3 ՀԱԿԱՖԻԲՐԻՆՈԼԻՏԻԿՆԵՐ (ամինոկապրոնաթու, պրոթեազների բնական ծագման ընկճողներ):

1.1 ՀԱԿԱՍՈՐԵԳԱՆՏՆԵՐ

1.1.1 ԱՐԱՆԻՂՆԱԹԹՎԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԸՆԿՃՈՂՆԵՐ

1.1.1.1 ՑԻԿԼՕՔՍԻԳԵՆԱԶԻ ԸՆԿՃՈՂՆԵՐ (ՑՕԳ)

ԱՍՊԻՐԻՆ

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԱՄԻԿԱ. Ընկճելով տարբեր պրոստագլանդինների սինթեզը՝ ասպիրինը և այլ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերը (NSAIDs), ընկճում են թրոմբոցիտային ձերբազատման ռեակցիան և խախտում են թրոմբոցիտների նորմալ ագրեգացիան: Ինչպես թրոմբոցիտների, այնպես էլ ներանոթենու բջիջների ակտիվացումը մակածում է ֆոսֆոլիպազ Ա₂-ը (PLA₂), որը տրոհում է թաղանթային ֆոսֆոլիպիդները և ձերբազատում է արախիդոնաթուն: Վերջինս վերածվում է ցիկլիկ էնդոպերօքսիդների (հայտնի են նաև որպես պրոստագլանդին G₂, PGG₂) ցիկլոօքսիգենազ (ՑՕԳ) ֆերմենտի ազդեցության տակ: Թրոմբոցիտներում ցիկլիկ էնդոպերօքսիդը վերածվում է մի շարք պրոստագլանդինների, որոնցից գլխավորը թրոմբոքսան Ա₂-ն (TxA₂) է: Ազդելով բջջի մակերեսին տեղակայված TxA₂-ի ընկալիչի վրա, TxA₂ առաջացնում է տեղային անոթակծկում և համարվում է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի և թրոմբոցիտային ձերբազատման ռեակցիայի հզոր մակածող: Ներանոթենու բջիջներում ցիկլիկ էնդոպերօքսիդը վերածվում է մի շարք պրոստագլանդինների, որոնցից գլխավորը պրոստացիկլինն է (PGI₂): PGI₂, իր հերթին, առաջացնում է տեղային անոթալայնացում և ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան և թրոմբոցիտների ձերբազատման ռեակցիան:

Ասպիրինը ազդում է՝ ացետիլացնելով կովալենտային կապի հաստատմամբ COX ֆերմենտի ակտիվ հատվածի հարևանությամբ գտնվող սերինային մնացորդը, դրանով իսկ ընկճում է ցիկլիկ էնդոպերօքսիդների և նրա տարբեր նյութափոխանակային արգասիքների սինթեզը: TxA₂ բացակայության պայմաններում նկատվում է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի և թրոմբոցիտների ձերբազատման ռեակցիայի զգալի նվազում: Քանի որ թրոմբոցիտները չունեն ԴՆԹ և ՌՆԹ, այդ բջիջները ի վիճակի չեն վերականգնել նոր COX ֆերմենտը, երբ ասպիրինը կայուն ձևով ակտիվագերծում է առկա COX ֆերմենտի ամբողջ զանգվածը: Այլ կերպ ասած, թրոմբոցիտները 7-10 օր տևող իրենց ամբողջ կյանքի ընթացքում դառնում են անդարձելիորեն “թունավորված”: Չնայած նրան, որ ասպիրինը ընկճում է նաև ներանոթենու բջիջների COX ֆերմենտը, նրա ազդեցությունը կայուն կերպով չի դրսևորվում այդ բջիջներում, քանի որ նրանք ունակ են սինթեզել COX ֆերմենտի նոր մոլեկուլներ: Այսպիսով, ներանոթենու բջիջների կողմից պրոստացիկլինի արտադրումը համեմատորեն չի ենթարկվում ասպիրինի ցածր դեղաչափերի ազդեցությանը: COX-1-ը ցիկլոօքսիգենազ ֆերմենտի գերակշիռ իզոմերն է թրոմբոցիտներում և ներանոթենու բջիջներում: Քանի որ ասպիրինը ոչ ընտրողաբար ընկճում է COX-1 և COX-2 ֆերմենտի իզոմերները, այս դեղը կիրառվում է որպես արդյունավետ հակաթրոմբոցիտար դեղամիջոց: Ընդհակառակը, նոր սինթեզված ընտրողական COX-2 ընկճողները չեն կարող կիրառվել որպես հակաթրոմբոցիտար դեղեր: Սակայն, որպես հակաբորբոքային դեղամիջոցներ կիրառելու ժամանակ COX-2 ընկճողները չեն դրսևորի անցանկալի հակաթրոմբոցիտար էֆեկտներ, ինչը նկատվում է ասպիրինի հակաբորբոքային ազդեցության հետ զուգահեռ:

Ասպիրինը, անդարձելիորեն ընկճելով COX ֆերմենտը, դարձնում է արախիդոնաթուն ավելի մատչելի մրցակցային լիպոօքսիգենազային նյութափոխանակային ուղու համար, որտեղ առաջանում է հակաագրեգանտային ակտիվությամբ օժտված հիդրօքսիպերօքսիկոզատետրաենային թթուն (HPETE): Հարկավոր է նշել, որ արախիդոնաթուն ինքն օժտված է պրոագրեգանտային ակտիվությամբ, իսկ

ասպիրինը կարող է շատացնել արախիդոնաթթվի քանակությունը: Բացի այդ, HPETE-ից կարող է սինթեզվել պրոստագլիկին:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Ասպիրինը ներմուծում են մարսողական ճանապարհով 81-325 մգ դեղաչափով օրական մեկ անգամ, մինչդեռ այդ դեղի սովորական հակաբորբոքային դեղաչափը կազմում է 650 մգ օրական 3-4 անգամ:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Ասպիրինը առավել հաճախ օգտագործում են որպես **հակաազրեզանտային** միջոց ինսուլտի, անցողիկ իշեմիկ գրոհների և սրտամկանի ինֆարկտի զարգացմանը բերող զարկերակային թրոմբոզը կանխելու համար: Քանի որ ասպիրինի ազդեցությունը թրոմբոցիտների վրա կայուն է, ցածր դեղաչափերով կամ ոչ հաճախակի նշանակումների դեպքում նա առավել արդյունավետ է որպես ընտրողական **հակաազրեզանտային** միջոց: Ասպիրինը բարձր դեղաչափերով կարող է ընկճել պրոստագլիկինի սինթեզը՝ չբարձրացնելով հակաթրոմբոցիտար ազդեցության արդյունավետությունը: Ասպիրինի հետ համեմատ, այլ NSAIDs լայն տարածում չեն գտել զարկերակային թրոմբոզի կանխման համար, քանի որ նրանց ընկճող ազդեցությունը COX ֆերմենտի վրա կայուն չէ:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. Հակաազրեզանտ դեղաչափերից ի հայտ եկող ամենահավանական էֆեկտներն են. բրոնխիալ ասթմայի ընթացքի սրացումը և ալերգիկ ռեակցիաների զարգացումը:

ՑԻԿԼՕՔՍԻԳԵՆԱԶԻ ԱՅԼ ԸՆԿՏՈՂՆԵՐ

ԻՆՊՐՈՒՖԵՆԸ թրոմբոցիտների ցիկլօքսիգենազ ֆերմենտի դարձելի ընկճող է: Նա ընկճում է TXA₂ արտադրությունը և ԱերկՖ, ադրենալինոլ և PAF-ով մակածված ազրեզացիայի երկրորդ փուլը: Բացի այդ, դեղը առաջացնում է կոլագենով, արախիդոնաթթվով մակածված թրոմբոցիտների ազրեզացիայի դեղաչափ կախյալ ընկճում: Ինդոբուֆենը նվազեցնում է ԱեՖ-ի, սերոտոնինի, թրոմբոցիտների 3 գործոնի, թրոմբոցիտների 4-գործոնի, α-թրոմբոնոդուլինի մակարդակները, կանխում է բջիջների աճակցումը, սակայն չի երկարացնում արյունահոսության ժամանակը: Ինդոբուֆենը կանխում է թրոմբոցիտների աճակցումը թաղանթների վրա հեմոդիալիզ անցկացնելիս: Օրական դեղաչափը կազմում է 200-400 մգ: Ինդոբուֆենը ասպիրինից արդյունավետ է ծայրամասային անոթների պերոսկլերոտիկ պատահարումների բուժման ժամանակ և չի զիջում վերջինիս և այլ հակաազրեզանտներին որպես կանխարգելիչ միջոց ուղեղի անոթային հիվանդությունների, երակային թրոմբոզի ժամանակ, ինչպես նաև աորտա-կորոնար շունթերի խցանման կանխարգելման գործում:

ՏՐԻՖՆՈՒԶՍԼԸ ամենա հեռանկարային հակաազրեզանտն է, որը գերազանցում է ասպիրինին իր ակտիվությամբ: Քիմիական կառուցվածքով նման է ասպիրինին: Տրիֆուոզալը անդարձելի ընկճում է թրոմբոցիտների ՑՕԳ ֆերմենտը, սակայն, ի տարբերություն ասպիրինի, գործնականում չի ազդում ներանոթենու ՑՕԳ ֆերմենտի ակտիվության վրա: Տրիֆուոզալը ընկճում է ՖՂԷ ֆերմենտի ակտիվությունը, բարձրացնելով ցիկլիկ ԱՍՖ-ի մակարդակը (թրոմբոցիտների ակտիվացման ընկճող): Բացի այդ, դեղը խթանում է ազոտի օքսիդի (NO) առաջացումը և ընկճում է սուպերօքսիդի սինթեզը նեյտրոֆիլներում: Դեղը ընկճում է նաև NF-κB տրանսկրիպտորային գործոնի էքսպրեսիան, որը ներանոթենու բջիջներում կարգավորում է աճակցման մոլեկուլների տրանսկրիպցիան (օրինակ, VCAM-1): Հարկավոր է նշել, որ տրիֆուոզալի դեացետիլացման արգասիքը ակտիվ նյութ է հանդիսանում և կարող է ինչպես պոտենցել բնական դեղի (տրիֆուոզալի) ազդեցությունը, այնպես էլ ինքնուրույն ընկճել թրոմբոցիտների ՑՕԳ ֆերմենտը՝ անուղղակիորեն բարձրացնելով ներբջջային ցիկլիկ ԱՍՖ-ի մակարդակը: Սրանով է, միգրացե, բացատրվում տրիֆուոզալի բարձր հակաազրեզանտային ակտիվությունը ասպիրինի հետ համեմատած: Առավել հաճախ հանդիպող կողմնակի էֆեկտներից են նոդկանքը, փսխումը, ցավերը էպիգաստրալ շրջանում և այրոցի զգացում որկորի շրջանում:

1.1.1.2 ԹՐՈՍԲՈՔՍԱՆ ՍԻՆԹԵԶԻ ԸՆԿՏՈՂՆԵՐ

ԴԱՅՕՔՍԻԲԵՆ, ՕՁԱԳՐԵԼ.

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԱՄԻԿԱ. Ի տարբերություն ասպիրինի նրանք կանխում են TXA₂ առաջացումը, չազդելով պրոստագլանդինների սինթեզի վրա էնդոթելում: Բացի այդ, նրանք շատացնում են պրոստագլիկինի առաջացումը, քանի որ կուտակված հիդրոէնդոթերոքսիդ PGH₂-ը կարող է վերածվել PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF_{2α} պրոստագլիկինսինթազ, պրոստագլանդին D₂ իզոմերազ, պրոստագլանդին E₂ իզոմերազ, պրոստագլանդին F_{2α} ռեդուկտազ ֆերմենտների ազդեցության տակ, համապատասխան: Ցավոք սրտի, թրոմբոքսան սինթազի սպեցիֆիկ ընկճումը բերում է ոչ միայն PGH₂-ի, այլ նաև ցիկլիկ էնդոթերոքսիդային պրոստագլանդինների (PGD₂, PGF_{2α}) կուտակմանը, որոնք, դրսևորելով պրոազրեզանտային ակտիվություն (TXA₂ ընկալիչների խթանում), նվազեցնում են PGI₂ և PGE₂ հակաազրեզանտ էֆեկտները: Այսպիսով, մի շարք հետազոտություններում բացահայտվել է այս դեղերի ցածր հակաազրեզանտային ակտիվությունը, ինչը սահմանափակում է նրանց կլինիկական կիրառումը:

1.1.1.3 ԹՐՈՍԲՈՔՍԱՆ A₂ ԸՆԿԱԼԻՉՆԵՐԻ և ԹՐՈՍԲՈՔՍԱՆ ՍԻՆԹԵԶԻ ՊԱՇԱՐՈՂՆԵՐ

ՐԻՊՐՈՒԲԵՆ, ՆԻՊՐՈՒԲԵՆ, ՊԻԿՈՏԱՄԻՂ.

TXA₂ ընկալիչների պաշարողները ընկճում են թրոմբոքսանի և էնդոգերոփիլոգենների կապումը թրոմբոցիտների TXA₂ ընկալիչների հետ և կանխում են TXA₂-ի անոթասեղմիչ ազդեցությունը: Այս դեղերը հանդիսանում են TXA₂ ընկալիչների ընտրողական ներհակորդները և չեն ազդում TXA₂ և պրոստագլիկինի կենսասինթեզի վրա: Սակայն նրանք դրսևորում են շատ ցածր արդյունավետություն և հարցականի տակ է դրվում նրանց կլինիկական կիրառման նպատակահարմարությունը:

Թրոմբոքսան U2 ընկալիչներ պաշարողները (SQ 29548, SQ 30741) չեն կիրառվում կլինիկայում, քանի որ շատ արագ ենթարկվում են նյութափոխանակության և չեն կարող երկարատև կիրառվել: Մեկ այլ TXA₂ ընկալիչների պաշարող՝ BMS-180291 օժտված է երկարատև ազդեցությամբ և կարելի է նշանակել մարտոդական ճանապարհով: TXA₂ ընկալիչների ընտրողական պաշարող՝ սուլտորոբանը (800գ օրական 4 անգամ) դրսևորել է արդյունավետություն սրտամկանի կրկնակի ինֆարկտի զարգացման կանխարգելման մեջ:

Այժմ հետազոտվում են կրկնակի ազդեցության մեխանիզմով օժտված դեղեր, որոնք և նվազեցնում են թրոմբոքսան սինթեզի ակտիվությունը (նայիր 1.1.1.2), և պաշարում են TXA₂ ընկալիչները, որոնք Gq սպիտակուց-կախյալ են: Այս ընկալիչների ակտիվացումը բերում է ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվացմանը, ինչը բարձրացնում է ներքջային Ca²⁺ իոնների խտությունը ի շնորհիվ ինոզիտոլ եռֆոսֆատի և դիացիլգլիցերոլի ազդեցության: Ca²⁺ իոնների կուտակումը նպաստում է թրոմբոցիտների ազդեցացիայի խթանմանը (նայիր 2.1): Բացի այդ, Ca²⁺ իոնները մասնակցում են ֆոսֆոլիպազ U2-ի խթանման գործընթացում, իսկ վերջինս կարող է ակտիվացնել ազդեցացիայի գործընթացներում կարևորագույն դեր խաղացող GPIIb-IIIa գլիկոպրոտեինները: Պաշարելով TXA₂ ընկալիչները այս դեղերը կանխում են ազդեցացիայի խթանումը: Բիոդրեյլը կարող է վերականգնել պսակային զարկերակների անցանելիությունն սրտամկանի ինֆարկտից հետո: Նկատվել է այս դեղերի կիրառման դրական արդյունքը Ռեյնոյի հիվանդության և իշեմիկ ինսուլտի բուժման ժամանակ:

ՑԻԿԼԻԿ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՆՈՂՆԵՐ
1.1.2.1 ԱՂԵՆԻԼՍՏ ՑԻԿԼԱԶԻ ԽԹԱՆԻՉՆԵՐ
ԻՆՊՐՈՒՍ, ԱԼՊՐՈՍԱԴԻԼ, ԷՊՈՊՐՈՍԵՆՈԼ

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻԱՄԻԿԱ. Պրոստագլիկինը (PGI₂) թրոմբոցիտների ազդեցացիայի ամենահզոր բնական ընկճողն է: Բացի այդ, նա ուժեղ անոթալայնիչ է, իջեցնում է զարկերակային ճնշումը և առաջացնում է հաճախասրտություն: Պրոստագլիկինը ոչ միայն ընկճում է թրոմբոցիտների ազդեցացիան, այլ նաև քայքայում է թրոմբոցիտների ազդեցատները շրջանառող արյան մեջ, ինչպես նաև ընկճում է թրոմբինի առաջացումը: PGI₂ կապումը թրոմբոցիտների պլազմատիկ թաղանթում տեղակայված սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ զուգորդվում է ադենիլատցիկլազի խթանմամբ, ինչը բերում է ներքջային ցիկլիկ ԱՍՖ-ի քանակության բարձրացմանը: Ցիկլիկ ԱՍՖ-ի քանակության շատացումը բերում է Ca²⁺ իոնների պահեստավորմանը թրոմբոցիտների թաղանթներում, ինչը բերում է ՅՕԳ-ի, ինչպես նաև ֆոսֆոլիպիդներից արախիդոնաթթվի ձերթազատումը կատալիզող ֆերմենտի՝ ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ընկճմանը: Այսպիսով, PGI₂ ընկճում է թրոմբոցիտների ազդեցացիան՝ ազդելով արախիդոնաթթվի նյութափոխանակության մի քանի փուլերի վրա: Բացի այդ, ցիկլիկ ԱՍՖ-ի քանակության շատացումը բերում է ցիտոզոլային կալցիումական իոնների քանակության նվազմանը, ինչը բերում է հակաազդեցանտային էֆեկտի զարգացմանը:

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԵՏԻԿԱ. PGI₂ անկայուն միացություն է, մինչև 3 րոպե կիսաարտազատման ժամանակով, ուստի ներմուծում են ն/ե կաթիլային:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Դրական արդյունք է նկատվել կայուն ստենոկարդիայի, ծայրամասային անոթների հիվանդությունների բուժման ժամանակ:

Այս խմբի բոլոր կիրառվող դեղերը հակաազդեցանտային ակտիվությամբ օժտված պրոստագլանդինների համանմաններն են, որոնք տարբերվում են իրենց ազդեցության տևողությամբ: Օրինակ, PGI₂-ի կայուն համանմանները (իլոպրոստը և բետապրոստը) ունեն ազդեցության ավելի երկար տևողություն և նրանց կարելի է ներմուծել ինչպես ն/ե, այնպես էլ մարտոդական ճանապարհով: Ընկճում են ADP-ով, ադրենալինով և թրոմբինով մակածված թրոմբոցիտների ազդեցացիան:

Կարելի է կիրառել նաև թոքային հիպերտենզիայի ժամանակ և հեմոդիալիզ անցկացնելիս:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. Առավել հաճախ հանդիպում են ստամոքս-աղիքային խանգարումներ, զարկերակային **հիպոտոնիա**, գլխացավ և մաշկային ցան:

1.1.2.2 ՖՈՍՖՈՂԻԵԱԹԵՐԱԶԻ ԸՆԿՑՈՂՆԵՐ
ԴԻՊԻՐԻՂԱՍՈԼ

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻԱՄԻԿԱ. Թրոմբոցիտներում ներքջային ցիկլիկ ադենոզին մոնոֆոսֆատի (ԱՍՖ) խտության բարձրացումը բերում է թրոմբոցիտների ազդեցացիոն ունակության նվազման: Թրոմբոցիտներում ցիկլիկ ԱՍՖ-ի քանակությունը այլ մեդիատորների հետ մեկտեղ ֆիզիոլոգիորեն կարգավորվում է TXA₂-ով և PGI₂-ով: Այն մեխանիզմը, որով բարձրացած ներքջային ցիկլիկ ԱՍՖ-ի քանակությունը բերում է թրոմբոցիտների ազդեցացիայի ունակության նվազմանը, դեռ լավ չէ պարզաբանված: Ցիկլիկ ԱՍՖ-ը ակտիվացնում է պրոթեին կինազ Ա ֆերմենտը, որն, իր հերթին, մի շարք լավ չպարզաբանված մեխանիզմների շնորհիվ նվազեցնում է թրոմբոցիտների ազդեցացիայի համար անհրաժեշտ ներքջային Ca²⁺-իոնների քանակությունը: Թրոմբոցիտների ֆոսֆոդիլեթերազ ֆերմենտն ընկճողները նվազեցնում են թրոմբոցիտների ազդեցացիան՝ ընկճելով ցիկլիկ ԱՍՖ-ի տրոհումը, մինչդեռ թրոմբոցիտների ադենիլատցիկլազի խթանողները բարձրացնում են ցիկլիկ ԱՍՖ-ի քանակությունը: Դեղը օժտված է թույլ

հակաթրոմբոցիտար էֆեկտներով և, այդ իսկ պատճառով, սովորաբար նշանակում են հակամակարդիչ վարֆարինի կամ հակաագրեգանտ ասպիրինի հետ զուգակցված:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Լավ է ներծծվում ստամոքս-աղիքային ուղուց: Լյարդում ենթարկվում է նյութափոխանակության:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Դիպիրիդամոլի և վարֆարինի զուգակցումը կիրառում են սրտի արհեստական կափյուրից առաջացած էմբոլիզացիան կանխելու նպատակով, մինչդեռ դիպիրիդամոլի և ասպիրինի զուգակցումը կիրառում են թրոմբոտիկ դիաթեզով տառապող հիվանդների մոտ թրոմբոզի զարգացման հնարավորությունը նվազեցնելու համար:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. Դիպիրիդամոլը օժտված է անոթալայնիչ ակտիվությամբ: Նա պարոդոքսալ ձևով կարող է մակածել կրծքի հեղձուկի նույն պսակային զարկերակների հիվանդությամբ տառապող հիվանդների մոտ, առաջացնելով կողոպտման ֆենոմեն, որի հիմքում ընկած է առողջ պսակային զարկերակների լայնացումը: Կարող է առաջացնել արյան ճնշման փոփոխություններ, սրտի կծկման հաճախականության փոփոխություններ, գլխապտույտ, գլխացավ, ցավ լյարդի շրջանում, մաշկային քոր:

ՊԵՆՏՈՔՍԻՖԻԼԻՆ.

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Պենտոքսիֆիլինը դիմեթիլքսանտինի ածանցյալ է, ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան հետևյալ մեխանիզմների շնորհիվ.

1) ֆոսֆոդիէսթերազայի ընկճում և gԱՄՖ-ի շատացում; 2) պրոստագլիկինի սինթեզի խթանում; 3) էնդոթելիալ բջիջներում թրոմբոքսան A2-ի սինթեզի ընկճում: Բացի այդ պենտոքսիֆիլինը կարող է օժանդակել հակաագրեգանտ ազդեցությանը ի շնորհիվ. 1) արյան մածուցիկության նվազեցման; 2) հյուսվածքներում թթվածնի խտության մեծացման; 3) անոթալայնիչ ազդեցության:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Նշանակում են մարսողական ճանապարհով, ն/ե և ներզարկերակային: Մարսողական ճանապարհով ընդունում են 0.2 գրամ օրական 3 անգամ ուտելուց հետո:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. 1) ընդմիջվող կաղոթյուն; 2) ինսուլտի և ուղեղի արյան շրջանառության անցողիկ խանգարումներ; 3) թրոմբոէմբոլիայի կանխում արտա-կրոոնար շունտավորումից և ծայրամասային անոթների վրա կատարած վիրահատությունից հետո; 4) ճանաչողական ֆունկցիաների բարելավում ինսուլտից հետո:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. Նողկանք; ստամոքս-աղիքային խանգարումներ, որոնք անցնում են դեղաչափի նվազման կամ դեղը ուտելուց հետո ընդունելիս; գլխապտույտ, դեմքի կարմրություն; արյան ճնշման նվազում:

ՑԻԼՈՍԱԶՈԼ

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Ցիլոստազոլը խինոլինային շարքի դեղ է, որը ընկճում է ֆոսֆոդիէսթերազ III-ը: Նա արդյունավետ ընկճում է ԱերկՖ-ով, արախիդոնաթթվով, կոլագենով, ադրենալինով, թրոմբոքսան Ա2-ով խթանված թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Ցիլոստազոլը օժտված է հետևյալ հատկություններով. 1)

անոթալայնիչ ի հաշիվ անոթների հարթ մկանների վրա ուղղակի ազդեցության, որի հետևանքով կանխվում է կալցիումի իոնների ձեռքազատումը ներքջային պաշարներից; 2) եռզլիցերիդների մակարդակի նվազում; 3) շատացնելով ներքջային ցիկլիկ ԱՄՖ-ի քանակությունը ցիլոստազոլը ընկճում է հարթ մկանների բջիջների բազմացումը;

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Օգտագործում են ծայրամասային անոթների հիվանդության ընդմիջվող կաղոթյուն ժամանակ: Հակացուցված է սրտային անբավարարության ժամանակ:

ՏՐԱՊԻԴԻԼ

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Դեղը ընկճում է ԱերկՖ-ով, արախիդոնաթթվով, թրոմբինով և TXA₂ խթանված թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Դեղը օժտված է ազդեցության բարդ մեխանիզմով, ներառյալ. 1) ֆոսֆոդիէսթերազ I-IV տիպերի ընկճում; 2) անոթալայնիչ, դրական ինոտրոպ և քրոնոտրոպ ազդեցություն; 3) դիաստոլիկ ճնշման նվազում; 4) հիստամինի ձեռքազատման ընկճում; 5) հարթ մկանների թուլացում; 6) հիպոլիպիդեմիկ և հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցություն:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Նշանակում են սրտի իշեմիկ հիվանդության ժամանակ: Ասպիրինից արդյունավետ է մոնոթերապիայի կամ դիպիրիդամոլի հետ զուգորդված տեսքով նշանակման ժամանակ կրկնվող սթենոզի կանխման նպատակով մաշկի միջով կատարած պսակային անգիոպլաստիկայից հետո:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. Կողմնակի էֆեկտներից են նողկանքը, փսխումը, ախորժակի բացակայումը, էպիգաստրալ շրջանում ցավերը և գլխացավը: Հազվադեպ կարող են նկատվել հորդանքներ, օրթոստատիկ հիպոտենզիա, մաշկային ալերգիկ ռեակցիաներ:

1.1.3 ԱԿՏԻՎԱՑՄԱՆ ԸՆԿԱԼԻՉՆԵՐԻ ՊԱՇՏՈՐՈՂՆԵՐ

1.1.3.1 ADP ԸՆԿԱԼԻՉՆԵՐԻ ԸՆԿՈՂՆԵՐ

ԹԻԵՆՈՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐ. ՏԻԿԼՈՊԻԴԻՆ, ԿԼՈՊԻԴՈՐԵԼ

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Ինչպես տիկլոպիդինը (ticlopidine), այնպես էլ կլոպիդոգրելը (clopidogrel) թիենոպիրիդինների (thienopyridine) ածանցյալներն են: Այս դեղերը, որոնք անդարձելիորեն ընկճում են ԱերկՖ-ից կախված թրոմբոցիտների ակտիվացման ուղին, դրսևորում են հակաթրոմբոցիտար ազդեցություն ինչպես in vitro, այնպես էլ in vivo պայմաններում: Տիկլոպիդինը և կլոպիդոգրելը ազդում են, կովալենտ ձևով փոխելով և ակտիվազերծելով թրոմբոցիտների P2Y (ADP)-ընկալիչները, որոնք ֆիզիոլոգիորեն կապված են ադենիլատցիկլազի ընկճման հետ: Թրոմբոցիտների ակտիվացման ժամանակ ցիտոպլազմատիկ բշտիկներից ձեռքազատվող ԱերկՖ-ը խթանում է այլ բջիջները ևս, դրանով իսկ ուժեղացնելով ագրեգացիայի գործընթացը: Բացի այդ, վնասված անոթի հարևանությամբ գտնվող այլ

տիպի բջիջներից նույնպես ձերբազատվում է ԱերկՖ-ի հավելյալ քանակություն: Ներանոթենու ֆունկցիայի խանգարումը ուղեկցվում է արտաբջջային ԱերկՖ-ը արագ քայքայող ֆերմենտի ակտիվության նվազմամբ, ինչը բերում է վնասված անոթի հատվածում ԱերկՖ-ի տեղային խտության բարձրացմանը, ինչը ուժեղացնում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Հայտնի է, որ ԱերկՖ-կախյալ թրոմբոցիտների ակտիվացիան կարևոր դեր է խաղում զարկերակային թրոմբոզի պաթոգենեզում, հատկապես ներանոթենու ֆունկցիայի խանգարման դեպքում:

Դեղի մարտոդակալան ճանապարհով ընդունելուց հետո թիենոպիրիդինները լյարդում ենթարկվում են նյութափոխանակության առաջացնելով ԱերկՖ-ային ընկալիչների հետ կապվող և թրոմբոցիտների խթանումը անդարձելի ընկճող ակտիվ նյութափոխանակային արգասիքներ: Թիենոպիրիդինները ընկճում են ԱերկՖ-ի կապումը G-սպիտակուցի հետ կապված ցածր խնամակցություն ունեցող ընկալիչի հետ: ԱերկՖ-ային ընկալիչի պաշարման հետևանքով ցիկլիկ ԱՄՖ-ի քանակությունը բջջում չի նվազում, ինչը կանխում է GPIIb-IIIa գլիկոպրոտեինային կոմպլեքսի ակտիվացումը: Սկզբում համարում էին, որ ԱերկՖ-ի ընկալիչների պաշարումը բերում է ֆիբրինոգենի կապման ընկճմանը GPIIb-IIIa ընկալիչների հետ, սակայն այժմ գտնում են, որ թիենոպիրիդինները 1) խախտում են GPIIb-IIIa ընկալիչների կապումը Վիլբերանդի գործոնի հետ; 2) նվազեցնում են ֆիբրինոգենի մակարդակը; 3) նվազեցնում են արյան մածուցիկությունը:

ՋԱՐԱԿՎՈՒԿԻՆՏԻՎԱ. Թիենոպիրիդինների ընդունման դադարից հետո դեղերի հակաագրեգանտ ազդեցությունը պահպանվում է 5 օրվա ընթացքում:

ԿԻՐԱՊՈՒՄ. Տիկլոպիրիդինի կիրառումը սահմանափակվում է գլխավորապես սուր ցերեբրալ իշեմիայի բուժմամբ, մինչդեռ ավելի լավ տանվող կլոպիդոգրելը նշանակում են աթերոսկլերոտիկ անոթային հիվանդությամբ տառապող հիվանդներին:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. 1) լուծ; 2) ալերգիկ ռեակցիաներ՝ հիմնականում մաշկային ցան; 3) մեյոտրոպենիա՝ զարգանում է բուժման առաջին 3 ամիսների ընթացքում: Այս կողմնակի էֆեկտը դարձելի է և վերանում է դեղի ընդունման դադարից հետո; 4) թրոմբոցիտոպենիա (ticlopidine); որոշ դեպքերում կյանքին վտանգ ներկայացնող թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրայի զարգացում, որի ժամանակ բնորոշ են թրոմբոտիկ թրոմբոցիտոպենիան, հեմոլիտիկ սակավարյունությունը (լակտատ դեհիդրոգենազ ֆերմենտի ակտիվության բարձրացում, բիլիռուբինի և ռետիկուլոցիտների քանակության բարձրացում, հապտոգլոբինի և հեմոգլոբինի մակարդակի նվազում), ֆրագմենտար էրիթրոցիտներ արյան քսուէներում; 5) արյունահոսություն՝ քթային, հեմատուրիա կամ ստամոքս-աղիքային; 6) ճերմակալակալ խանգարումներ (գլխացավ, գիտակցության մթազում, պարեզ, աֆագիա);

1.1.3.2 ԹՐՈՍԲԻՆԻ ԸՆԿԱԼԻՉՆԵՐԻ ԸՆԿՃՈՂՆԵՐ

ՊԵՊՏԻԴԱՅԻՆ ՀԱՍՆՆԱՆՆԵՐ

Թրոմբինը հանդիսանում է չափազանց ուժեղ ագրեգացնող նյութ, որը ակարտին է հասցնում ներթիթեղիկային գործոնների “ձերբազատման ռեակցիան”, թրոմբոցիտար խցանի կոնսոլիդացիան և ձևավորումը ֆիբրինի օգնությամբ: Ագրեգացիան նա խթանում է արյան մակարոնան համար անհրաժեշտ շատ ավելի ցածր դեղաչափերով: Թրոմբոցիտար խցանի ձևավորումը առաջ է ընկնում մակարոնանից, սակայն ֆիբրինի առանձին թելիկներ հայտնաբերվում են այդ խցանում ագրեգացիայի վաղ շրջանում:

Փոխազդելով թաղանթային գլիկոպրոտեին V-ի հետ, թրոմբինը թրոմբոցիտների վրա ձևավորում է ընկալիչներ՝ ակտիվացված X և V պլազմային գործոնների համար: Ամրացվելով թրոմբոցիտի վրա, Xa գործոնը դառնում է պաշտպանված հակաթրոմբին III-ի և հեպարինի հակամակարոնիչ ագրեգությունից, ինչը անոթի թրոմբոցիտների գոտում տեղային արյան մակարոնան իրականացնում համար շատ մեծ նշանակություն ունի:

Ագրեգացիայի խթանիչների և նրանց մի շարք պլազմային կոֆակտորների փոխազդեցությունը թրոմբոցիտների հետ տեղի է ունենում այդ բջիջների թաղանթների վրա՝ նախորդ կամ խթանման գործընթացում “բացվող” ընկալիչների վրա: Այդ ընկալիչները հիմնականում պատկանում են գլիկոպրոտեինների (ԳՊ): Թրոմբոցիտների պաթոլոգիայի շատ ձևեր (Գլանցմանի թրոմբասթենիա, Բերնար-Սուլյեի մակրոցիտար թրոմբոցիտոպենիա, Մեյ-Խեզլինի համախտանիշ) պայմանավորված են թաղանթային ԳՊ-ընկալիչների բացակայությամբ կամ նրանց այլաձևմամբ: Այս գործընթացները կարող են խախտվել պեպտիդային համանմաններով:

1.1.3.3 ՍԵՐՈՏՈՆԻՆԻ ԸՆԿԱԼԻՉՆԵՐԻ ԸՆԿՃՈՂՆԵՐ

ԿԵՏԱՆՍԵՐԻՆ

Սերոտոնինը կենսաբանական ակտիվ նյութ է՝ կենսածին ամինների շարքից: Պարունակվում է ստամոքս աղիքային ուղում, ԿՆ-7-ում, ինչպես նաև թրոմբոցիտներում: Սերոտոնինը օժտված է կենսաբանական ակտիվության լայն ոլորտով, մասնավորապես, **խթանում է** թրոմբոցիտների ագրեգացիան՝ փոխազդելով սպեցիֆիկ սերոտոնինային (S₂) ընկալիչների հետ: Սակայն սերոտոնինի ներհակորդները (կետանսերին, նաֆրոնիլ, սարպոգրեգատ) դրսևորեցին ցածր արդյունավետություն սիրտ-անոթային համակարգի հիվանդությունների բուժման ժամանակ: Բացի այդ, կետանսերինով բուժման ժամանակ կարող են առաջանալ լուրջ կողմնակի երևույթներ՝ ներառյալ կյանքին սպառնացող փորոքային հաճախասարտությունները: Սերոտոնինի այլ ներհակորդներ (նաֆրոնիլ, սարպոգրեգատ, սուլոպտիդիլ) կիրառվել են ընդմիջվող կաղության և երակային թրոմբոզի բուժման ժամանակ:

1.1.4 ԱԳՐԵԳԱՑԻԱՅԻ ԸՆԿՈՂՆԵՐ
ՖԻՐԻՆՈԳԵՆԻ GPIIb-IIIa ԸՆԿԱԼԻՉՆԵՐԻ ՆԵՐՅԱԿՈՐՂՆԵՐ
ԱՐՑԻՔՍԻՄԱՐ, ԷՊՏԻՖԻՔԱՏԻՂ, ԱԳՐԱՍՍԱՏ

Ֆիրինոգենի կապումը գլիկոպրոտեիդային GPIIb-IIIa ընկալիչների հետ հնարավոր է դարձնում ոչ միայն թրոմբոցիտների կապումը մեկը մյուսին, այլ նաև թրոմբոցիտի նորմալ գործունեության համար շատ անհրաժեշտ ազդանշանի փոխանցումը թրոմբոցիտի ներս (այսպես կոչված դրսից կառավարում): Կարգավորող ազդանշանների փոխանցման մեջ շատ մեծ դեր են խաղում թրոմբոցիտների GPIIb-IIIa ընկալիչները, որոնք պայմանավորում են.

1) ֆիրինոգենի կապումը; 2) կալցիումի իոնների հոսքի փոփոխությունը; 3) թրոմբոքսան Ա2-ի առաջացումը; 4) թրոմբոցիտների ակտիվացման մարկերների էքսպրեսիայի բարձրացումը: Փորձարկումները in vitro պայմաններում ցույց տվեցին, որ թրոմբոցիտների GPIIb-IIIa ընկալիչների 50% պաշարումը **աբցիքսիմաբով** զգալիորեն նվազեցնում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Աբցիքսիմաբի կապումը թրոմբոցիտների GPIIb-IIIa ընկալիչների հետ անդարձելի բնույթ է կրում, իսկ կիսա-տրոհման ժամանակը 18-24 ժամ է կազմում: Կլինիկական փորձարկումները ցույց տվեցին, որ աբցիքսիմաբի ավելացումը ընդունված հակաթրոմբոտիկ թերապիային նվազեցնում է ինչպես երկարատև, այնպես էլ կարճատև իշեմիկ գրոհները բարձր վտանգ ներկայացնող պսակային անգիոպլաստիկ վիրաբուժական միջամտությանն ենթարկված հիվանդների մոտ:

GPIIb-IIIa ընկալիչների ներհակորդ **էպտիֆատիդը** (eptifibatide) թրոմբոցիտների ագրեգացիայի շատ արդյունավետ ընկճող է: Էպտիֆատիդը սինթետիկ ցիկլիկ պեպտիդ է, որը կազմված է երկուլեֆիդային կամրջակով կապված 7 ամինաթթվային մնացորդներից (հեպտապեպտիդ): Ցիկլիկ պեպտիդը պարունակում է բարբուրին դեզհիտեզրինի մոլեկուլում GPIIb-IIIa ընկալիչի կապող հատվածին նմանվող ազդանշանային RGD ամինաթթվային հաջորդականությունը: Էպտիֆատիդը կապվում է RGD ամինաթթվային հաջորդականության կապման յուրահատուկ հատվածի հետ և, ի տարբերություն աբցիքսիմաբի, չի ազդում այլ ինտեգրինների ակտիվության վրա: Բացի այդ, փոխազդելով GPIIb-IIIa ընկալիչի հետ, էպտիֆատիդը պաշարում է ոչ միայն ֆիրինոգենի, այլ նաև ֆոն Վիլբերանդի գործոնի կապումը: Այսպիսով, դեղը բարձր խնամակցությամբ ներհակորդում է GPIIb-IIIa ընկալիչների հետ: Շնորհիվ ոչ բարձր մոլեկուլյար քաշի, դեղը չունի իմունոգեն հատկություն: Կլինիկական փորձարկումներում չի արձանագրվել և ոչ մի դեպք էպտիֆատիդի հանդեպ յուրահատուկ հակամարմինների առաջացման: Նա կիրառվում է պսակային անոթների անգիոպլաստիկ վիրաբուժության ենթարկված հիվանդների իշեմիկ գրոհների հաճախականությունը նվազեցնելու համար, ինչպես նաև անկայուն կրծքի հեղձուկի բուժման նպատակով:

Ագրաստատը (aggrastat) իր կառուցվածքով թիրոզին հիշեցնող փոքրիկ ոչ պեպտիդային մոլեկուլ է: Դեղը օժտված է բարձր խնամակցությամբ և ընտրողականությամբ GPIIb-IIIa ընկալիչների հանդեպ: Դեղը չի փոխազդում այլ ինտեգրինների հետ: Ի տարբերություն GPIIb-IIIa ընկալիչների ֆիրինոգեն-կապող հատվածի հետ փոխազդող էպտիֆատիդի ոչ պեպտիդային միմետիկները՝ ագրաստատը, լամիֆիբանը և թիրոֆիբանը նմանակում են RGD ամինաթթվային հաջորդականության երկրաչափական և ստերեոտաքսիկ հատկություններին, ինչպես նաև լիցքի տեղաբաշխումը RGD ազդանշանային հաջորդականության մակերեսի վրա: Ագրաստատը զբաղեցնում է ամբողջ RGD-կապող մակերեսը GPIIb-IIIa գլիկոպեպտիդի մոլեկուլում և լրիվ պաշարում է ֆիրինոգենի կապումը Վիլբերանդի գործոնի հետ:

1.1.5 ՎԻԼԵՐԱՆԴԻ ԳՈՐԾՈՆԻ ԸՆԿՈՂՆԵՐ (ՎԳԸ)
Վիլբերանդի գործոնի Ա₁ դոմենի հետ կապվող վերախմբավորված պեպտիդներ

Վիլբերանդի գործոնը (ՎԳԸ) կարևոր դեր ունի թրոմբոցիտների աճակցման գործում, միաժամանակ փոխազդելով ներանոթենային մատրիքսի բաղադրիչների և թրոմբոցիտների GPIIb-IX ընկալիչների հետ: Այդ կոմպլեքսը (ներանոթենու մատրիքսի բաղադրիչներ: GPIIb-IX ընկալիչներ) խթանում է GPIIb-IIIa գլիկոպրոտեիդը, ինչը զուգորդվում է ֆիրինոգենի պոլիմերիզացիայով և թրոմբոցիտների

ագրեզագցիայով: Ներհակորդները կանխում են Վիլբերանդի գործոնի (ՎԳ) կապումը GPIb-IX ընկալիչների հետ և ընկճում են ոչ միայն թրոմբոցիտների ագրեզացիան, այլ նաև թրոմբի ձևավորումը (կանխելով GPIIb-IIIa ակտիվացումը):

Ներկայումս սինթեզվել են ՎԳ-ի տարբեր դասի բազմաթիվ ներհակորդներ, ներառյալ մոնոկլոնալ հակամարմիններ, ռեկոմբինանտային պեպտիդներ, աուրինեռկարբոքսիլաթթու (ԱԵԹ): Վերջինս իրենից ներկայացնում է պոլիամինոնային, պոլիկարբոքսիլացված պոլիմեր, որն ընկճում է ՎԳ-ով միջնորդված թրոմբոցիտների ագրեզացիան: ԱԵԹ-ի հետ կապումը բերում է ՎԳ մոլեկուլների երրորդային և չորրորդային կառուցվածքի փոփոխությունների և կանխում է ՎԳ-ի փոխազդեցությունը GPIb-IX ընկալիչների հետ:

Բարձր հակաագրեզանտային ակտիվությամբ են օժտված նաև ՎԳ-ի **A1** դոմենի հետ կապված ռեկոմբինանտային պեպտիդները, ինչպես նաև ՎԳ-ի դեմ ուղղված մոնոկլոնալ հակամարմինները: Սակայն այս բոլոր դեղերը անցնում են կլինիկական փորձարկման փուլը:

ՀԱՎԱԱԳՐԵՎԱՆՏԵՐԻ ՀԱՎԱՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐԸ

Թրոմբոցիտոպենիաների և թրոմբոցիտոպաթիաների (Վերլզոֆի հիվանդություն, ցիտոստատիկների ազդեցություն և այլն) ֆոնի վրա նկատվող արյունահոսություններ:

ՀԱՎԱՍԱԿՈՂԻՉՆԵՐ **1.2.1 ՈՒՂՂԱԿԻ ԱԶՂՈՂ. ՀԵՊԱՐԻՆՆԵՐ**

Հեպարինները իրենցից ներկայացնում են շարքային անիոնային պոլիէլեկտրոլիտների խումբ, որոնց ներկայացուցիչները տարբերվում են մեկը մյուսից ծծումբաթթվի մնացորդների որակով և քանակով: Անիոնային խմբերը մոլեկուլներին տալիս են բացասական լիցք: Դեղապատրաստուկները ստանում են խոշոր եղջրավոր անասունների (**հեպարինի նատրիումական աղ**) և խոզերի (**հեպարինի կալցիումական աղ** կամ **կալցիադիոն**) թոքերից և լյարդից: Իրենցից ներկայացնում են բարձրամոլեկուլյար կամ ոչ ֆրակցիոն հեպարին (10-16 կԴ և ավել միջին մոլեկուլյար քաշով): Բժշկության մեջ կիրառում են նաև հեպարինի ցածրամոլեկուլյար կամ ֆրակցիոն դեղապատրաստուկները (2.5-8 կԴ մոլեկուլյար քաշով)՝ **լոզիպարին, ֆոաքսիպարին, դալտեպարին, կլիվարին**, որոնք ստանում են բարձրամոլեկուլյար հեպարինի ֆերմենտատիվ դեպոլիմերիզացիայի եղանակով բակտերիալ հեպարինազայի օգնությամբ: Նրանք պատկանում են հեպարինների II սերնդին, որոնք տարբերվում են I սերնդի հեպարիններից հետևյալ հատկություններով. 1) օժտված են թույլ հակամակարդիչ ակտիվությամբ (չեն կապում II գործոնը), այսինքն նրանք չեն երկարացնում արյան մակարդման ժամանակը, բայց նրանք թերապևտիկ ազդեցությունը ավելի մեծ է: Դա ևս մեկ անգամ վկայում է այն մասին, որ չի կարելի անտեսել հեպարինի հակաագրեզանտ ակտիվությունը; 2) ունեն բարձր կենսամատչելիություն (ե/մ, մ/մկ) (մոտենում է 100%); հեպարինի I սերնդի կենսամատչելիությունը հավասար է 30%; 3) ունեն պլազմայի սպիտակուցների հետ կապման ցածր աստիճան: Ինհալյացիոն ծանապարհով ներմուծման ժամանակ հեպարինը զավթվում է պլվեոլյար մակրոֆագերով, որտեղ ստեղծվում են պաշարներ դեղապատրաստուկի երկար մուտքը արյան մեջ ապահովելու համար: Կարելի է նշանակել շաբաթը 2-3 անգամ; 4) ինտենսիվ զավթվում են էնդոթելիալ և ռետիկուլո-էնդոթելիալ համակարգի բջիջներով, կուտակվելով լյարդում և փայծաղում: Ինչքան շատ է հեպարինի կուտակումը այդ բջիջներում, այդքան նրա հակաթրոմբոցիտար էֆեկտը ավելի արտահայտված է երկարատև է: Ենթամաշկային ներմուծման ժամանակ կարելի է նշանակել 1-2 անգամ (I սերնդի հեպարինները նշանակում են 4-6 անգամ); 5) ունեն ազդեցության երկար տևողություն; 6) հազվադեպ են առաջացնում արյունահոսություններ; 7) չեն առաջացնում II տիպի թրոմբոցիտոպենիա, քանի որ նրանք դեմ չեն առաջանում հակամարմիններ:

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԱՄԻԿԱ. Հեպարինը գործում է in vivo և in vitro պայմաններում և օժտված է հակամակարդիչ, ֆիբրինոլիտիկ և հակաագրեզանտ ազդեցությամբ:

1. Հակամակարդիչ ազդեցություն. Հեպարինի ազդեցության մեխանիզմը կախված է պլազմային պրոթեազի յուրահատուկ ընկճողի՝ հակաթրոմբին III-ի առկայությունից: Իրականում հակաթրոմբին III անվանումը սխալ է, քանի որ բացի թրոմբինի ակտիվազերծումից նա ակտիվազերծում է նաև այլ սերինային պրոթեազներ, ներառյալ IXa, Xa, XIa և XIIa: Հակաթրոմբին III-ը կարելի է համարել այդ պրոթեազների համար նախատեսված ստոյքիոմետրիկ “ինքնասպան թակարդ”: Երբ այդ պրոթեազներից մեկը հանդիպում է հակաթրոմբին III-ին, պրոթեազը հարձակվում է հակաթրոմբինի ռեակտիվ հատվածում տեղակայված յուրահատուկ արգինին-սերինային (Arg-Ser) պեպտիդային կապի վրա և ընկնում է “թակարդի” մեջ ի շնորհիվ պրոթեազի սերինային մնացորդի և արգինինային մնացորդի միջև հակաթրոմբին III-ի ակտիվ հատվածում կովալենտ էսթերային կապի հաստատման: Այս ամենը բերում է պրոթեազի և հակաթրոմբինի մոլեկուլներից բաղկացած 1:1 հարաբերությամբ կայուն կոմպլեքսի առաջացմանը, ինչը

կանխում է պրոթեազի հետագա մասնակցությունը մակարդման կասկադային ռեակցիաներում:

Չեպարինի բացակայության պայմաններում կապի հաստատման ռեակցիան պրոթեազի և հակաթրոմբին III-ի միջև ընթանում է շատ դանդաղ: Չեպարինը, ազդելով որպես կոֆակտոր, արագացնում է այդ ռեակցիան 1000 անգամ: Չեպարինը օժտված է 2 կարևոր ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաներով. 1) պրոթեազների և հակաթրոմբինի միջև հաստատվող կատալիտիկ մակերեսի դեր; 2) հեպարինը հակաթրոմբին III-ի մոլեկուլում մակածում է կոնֆորմացիոն փոփոխություններ, ինչը այդ մոլեկուլի ռեակտիվ հատվածը դարձնում է ավելի հասանելի հարձակվող պրոթեազի համար: Այդ ռեակցիայի առաջին փուլը ներառում է բացասական լիցքավորված հեպարինի կապումը հակաթրոմբին III մոլեկուլի լիզինով հարուստ շրջանի հետ (դրական լիցքի շրջան): Այսպիսով, հեպարինի և հակաթրոմբին III-ի փոխազդեցությունը մասնակիորեն էլեկտրոստատիկ բնույթ է կրում: Այդ պրոթեազի և հակաթրոմբին III-ի միջև ընթացող կոմպլեքսավորման ռեակցիայի ընթացքում հեպարինը անջատվում է հակաթրոմբին III-ից և, այդ իսկ պատճառով, ունակ է կատալիզել հավելյալ պրոթեազ-հակաթրոմբին III փոխազդեցության ռեակցիան: Այսպիսով, հեպարինը այդ կոմպլեքսավորման ռեակցիայում չի ծախսվում:

Չետաքրքիր է, որ տարբեր մոլեկուլյար քաշով հեպարինները օժտված են տարբեր հակամակարդիչ ակտիվությամբ: Այդ տարբեր ակտիվությունը պայմանավորված է հեպարինի կապման համար տարբեր պահանջարկներով, ինչը դրսևորվում է հակաթրոմբին III-ով իրականացված թրոմբինի և Xa գործոնի ակտիվազերծմամբ: Հակաթրոմբին III-ով թրոմբինի ակտիվազերծումը առավել արդյունավետ կատալիզելու համար հեպարինի մեկ մոլեկուլը պետք է միաժամանակ կապվի ինչպես թրոմբինի, այնպես էլ հակաթրոմբինի հետ: Չեպարինով մակածված հակաթրոմբին III մոլեկուլի կոնֆորմացիոն փոփոխություններից բացի այս “կադապարային” ֆունկցիան անհրաժեշտ է նրա համար, որպեսզի հակաթրոմբին III մոլեկուլը դառնա ավելի մատչելի կամ զգայուն թրոմբինի հետ կոմպլեքսավորման համար: Ընդհակառակը, հակաթրոմբին III-ով Xa գործոնի ակտիվազերծումը կատալիզելու համար հեպարինը պետք է կապվի միայն հակաթրոմբինի հետ: Չեպարինի հետ կապի հաստատումով մակածված հակաթրոմբին III-ի կոնֆորմացիոն փոփոխությունները ինքնըստինքյան բավարար են, որպեսզի հակաթրոմբինը դառնա ավելի զգայուն Xa գործոնի հետ կոմպլեքսավորվելու համար: Այսպիսով, *ցածրամոլեկուլյար հեպարինները*, որոնց մոլեկուլյար քաշը տատանվում է 3-4 kDa և որոնք բաղկացած են 18-ից քիչ մոնոսախարիդային միավորներից, *ունակ են արդյունավետորեն կատալիզել Xa գործոնի ակտիվազերծումը հակաթրոմբին III-ով, սակայն սակավ արդյունավետ են հակաթրոմբին III-ով թրոմբինի ակտիվազերծումը կատալիզելու ժամանակ:* Դրան հակառակ, *ոչ ֆրակցիոն հեպարինը*, որի մոլեկուլյար քաշը տատանվում է 20 kDa սահմաններում և օժտված է բավարար երկարությամբ թրոմբինը և հակաթրոմբինը միաժամանակ կապելու համար, քանի որ բաղկացած է 18-ից ավել մոնոսախարիդային միավորներից, և, այդ իսկ պատճառով, *ունակ է արդյունավետորեն կատալիզելու ինչպես թրոմբինի, այնպես էլ Xa գործոնի ակտիվազերծումը հակաթրոմբին III-ով:* Քանակապես, ցածրամոլեկուլյար հեպարինի հակա-Xa / հակա-թրոմբին (IIa) ակտիվության հարաբերությունը 3 անգամ ավելի մեծ է, քան ոչ ֆրակցիոն հեպարինի: Ինչպես ցածրամոլեկուլյար, այնպես էլ բարձրամոլեկուլյար հեպարինները օգտագործում են խիստ բացասական լիցքավորում ունեցող պենտասախարիդային կառուցվածքը հակաթրոմբին III-ը կապելու, ինչպես նաև կոմպլեքսավորման ռեակցիայի համար անհրաժեշտ հակաթրոմբին III-ի կոնֆորմացիոն փոփոխությունները մակածելու համար: Այդ պենտասախարիդը այժմ ուսումնասիրում են որպես Xa գործոնի առավել ընտրողական ակտիվազերծող:

Այսպիսով, հեպարինի հակամակարդիչ ակտիվությունը կախված է արյան մեջ շրջանառող հակաթրոմբին III-ի մակարդակից: Այդ իսկ պատճառով հեպարինի այդ կոֆակտորի պակասը անհրաժեշտ է կոմպենսացնել թարմ արյան կամ թարմ սառեցված արյան փոխներարկման միջոցով, իսկ ավելի հազվադեպ՝ ալբումինի ներմուծումով:

2. **Ֆիբրինոլիտիկ էֆեկտի** հիմքում ընկած է հակապլազմինի հետ կոմպլեքս միացության առաջացումը և դրանով պայմանավորված ֆիբրինոլիտիկ համակարգի ակտիվության բարձրացումը:

3. Հակաազդեգանտային էֆեկտի հիմքում ընկած է հեպարինի կուտակումը էնդոթելիալ և արյան բջիջների մակերեսին, ստեղծելով նրանց թաղանթներում 100 անգամ ավել խտություն, քան արյան պլազմայում: Դրանով հեպարինը ստեղծում է բացասական լիցք էնդոթելիալ և թրոմբոցիտար բջիջների մակերեսին, որը և ադիեզիայի և ազդեգացիայի կանխման պատճառն է հանդիսանում:

Հեպարինը ունի մի շարք այլ էֆեկտներ, որոնք կապ չունեն նրա հիմնական ազդեցության հետ. 1) T- և B-լիմֆոցիտների կոպերացիայի խախտում և, հետևաբար, իմունոգլոբուլինների առաջացման խանգարում; 2) կոմպլեմենտի համակարգի ընկճում; 3) ալդոստերոնի չափը գերազանցող սինթեզի ընկճում; 4) հիստամինի կապում և հիստամինազայի ակտիվացում; 5) լիպոպրոտեինլիպազայի խթանում:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. 1) ԴՆՄ-համախտանիշ; 2) Թրոմբոզների և էմբոլիաների պրոֆիլակտիկա սրտի կափյուրների պրոտեզներ ունեցող հիվանդների մոտ, կրծքի հեղձուկով, սրտի ինֆարկտով, շողացող առիթմիայով տառապող հիվանդների մոտ; 3) էքստրակորպորալ հեմոդիալիզ և հեմասորբցիա անցկացնելիս; 4) Թարախային մեմինգիտ: Այս պաթոլոգիայի ժամանակ ողնուղեղային հեղուկում նվազում է հեպարինի քանակությունը և շատանում է սպիտակուցների (այդ թվում նաև ֆիբրինոգենի), սերոտոնինի, տարբեր ֆերմենտների քանակությունը, որոնք առաջացնում են ուղեղի թաղանթների նեկրոտիկ փոփոխություններ և ուղեղի անոթներում թրոմբեր: Հեպարինի էնդոլյունքալ ներմուծումը բերում է վերոնշված ֆերմենտների կապման և ակտիվազերծման, կտրուկ նվազեցնելով մահացությունը և նյարդային բարդությունները; 5) հեպարինը օգտագործում են ռևմատիզմի, հիպերալդոստերոնիզմի, բրոնխիալ ասթմայի բուժման ժամանակ:

ԿՈՂՄԱՎԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. 1) արյունահոսությունները, որոնք գերդոզավորման կամ էլ հեպարինի հանդեպ գերզգայունության հետևանք կարող են լինել: Այս դեպքում ներմուծում են հեպարինի ներհակորդը՝ հիմնային սպիտակուց *պրոտամինի սուլֆատ* կամ *քլորիդ*, որը ներմուծում են ն/ե դանդաղ (5000 պրոտամինային միավոր 10 րոպեի ընթացքում): Այդ սպիտակուցի ներմուծումը կարող է առաջացնել ոչ սպեցիֆիկ ալերգիկ ռեակցիաներ (դեմքի կարմրություն; եղջրացան; ցավեր երակներում, կրծքի շրջանում, փորացավեր; դող և այլն): Բայց ամենավտանգավոր էֆեկտն է հանդիսանում թրոմբոքսան A₂-ի ձերբազատումը հեպարին-պրոտամին կոմպլեքսով: Թրոմբոքսան A₂-ի ձերբազատումը նկատվում է պրոտամինի ներմուծման առաջին իսկ րոպեներից, առաջացնելով զարկերակային ճնշման բարձրացում թոքերի անոթներում, աջփորոքային անբավարարություն և համակարգային հիպոտենզիա: Որպես հեպարինի ներհակորդներ կիրառում են նաև սինթետիկ դեղապատրաստուկներ՝ *տոլուլիդինային կապուլտը* կամ *ուբիկվինը*, բայց առաջինը քիչ արդյունավետ է, իսկ մյուսը՝ տոքսիկ է (երիկամների խողովակների վնասում, զարկերակային հիպոտոնիա); 2) հեպարինից առաջացած թրոմբոցիտոպենիաների 2 տեսակ են տարբերում. a) անցողիկ միջին ծանրության թրոմբոցիտոպենիա, որը ի հայտ է գալիս բուժման 2-4 օրը և կարող է անհետանալ նույնիսկ հեպարինի ներմուծման շարունակման դեպքում: Պատճառը պարզ չէ; b) բուժման 6-12 օրը կարող է զարգանալ II տիպի թրոմբոցիտոպենիան, որը կյանքի համար շատ վտանգավոր է: Նրա պատճառն է հանդիսանում հակամարմինների (իմունոգլոբուլիններ G և M) առաջացումը, որոնք առաջացնում են թրոմբոցիտների ազդեգացիա, որի ժամանակ թրոմբոցիտներից ձերբազատվում են ազդեգացնող գործոններ (ԱերՖ, թրոմբոքսան A₂, սերոտոնին և այլն): Առաջանում է հեպարին-ինդուկցվող թրոմբոզ (սպիտակ մակարդուկի համախտանիշ), որը կարող է պսակային, երիկամային, թոքային և այլ զարկերակային էմբոլիաների պատճառ հանդիսանալ շատ ծանր հետևանքներով: II տիպի թրոմբոցիտոպենիայի բացահայտումից 1-2 օր առաջ հիվանդի մոտ մանր անոթների թրոմբոզի հետ կապված իշեմիայի պատճառով զարգանում են փորացավեր և ցավեր մեջքի ներքին մասում: Հեպարինով բուժման 5-6 օրվանից անհրաժեշտ է հսկողության տակ պահել թրոմբոցիտների քանակը, ինչպես նաև արյան մակարդման արագությունը, որը չպետք է գերազանցի նորմալ ցուցանիշները 2-3 անգամ; 3) դիսպեպսիկ երևույթներ՝ սրտխառնոց, փսխում, ախորժակի անկում, լուծ; 4) ալերգիկ ռեակցիաներ (եղջրացան, մաշկային քոր, միալգիա, արթրալգիա); 5) օստեոպորոզ և փափուկ հյուսվածքների կալցիֆիկացում: Օստեոպորոզի կլինիկական դրսևորումները կարող են ի հայտ գալ հեպարինով երկարատև բուժման ժամանակ (6

ամիս և ավել) և արտահայտվել քաշի նվազումով, ցավերով մեջքի շրջանում և գոտկատեղում, հակումով դեպի կոտրվածքները: Այդ էֆեկտը հեպարինի և ճարպաթթուների Ca^{2+} -ի հետ կապման արդյունք է, իսկ ճարպաթթուները առաջանում են լիպոպրոտեին լիպազայի ազդեցության տակ և պարատ **h**որմոնի ակտիվացման հետևանքով; 6) տեղային (հազվադեպ՝ համակարգային) ալուպեցիա (մազաթափում) և/կամ մազերի սպիտակում; 7) Ռեթրոմբոզներ, որոնք կարող են զարգանալ դեղի սխալ (շատ արագ կամ վաղաժամ) հանման պատճառով: Նպատակահարմար է հեպարինը հանել անուղղակի հակամակարդիչներ ֆոնի վրա:

1.2.2 ԱՆՈՒՂԱԿԻ ԱԶԴՈՂ ՀԱՎԱՍԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐ

ՎԻՏԱՄԻՆ Կ-Ի ՆԵՐՅԱԿՈՐԴՆԵՐ. ՆԵՌԴԻՎՈՒՄԱՐԻՆ, ՍԻՆԿՈՒՄԱՐ, ՎԱՐՖԱՐԻՆ

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԱՄԻԿԱ. Այս խմբի ներկայացուցիչները իրենց էֆեկտները դրսևորում են միայն *in vivo* պայմաններում: Նրանք ընկճում են վիտամին Կ-ի էպօքսիդային ձևը խինոնային ձևի վերածող էպօքսիդեզուկտազան, դրանով իսկ խախտելով վիտամինի ցիկլային ձևափոխումները և ընկճելով նրա ակտիվությունը (նույնատիպ էֆեկտ առաջացնում է ասպիրինը): Արդյունքում խախտվում է II, VII, IX և X գործոնի ակտիվացումը, ինչը անհրաժեշտ է ֆիբրինային թրոմբի առաջացման համար: Բայց միաժամանակ անուղղակի հակամակարդիչները կանխում են հակամակարդիչ ակտիվությամբ օժտված սպիտակուցներ C և S-ի ակտիվացումը:

Երկարատև օգտագործման ժամանակ կարող են առաջացնել անոթների էլաստիկությունը պահպանող գործոնի ընկճում, ինչը կբարձրացնի անոթների թափանցելիությունը և դյուրաբեկությունը և արյունահոսությունների պատճառ կհանդիսանա:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. 1) Թրոմբոզների, թրոմբոֆլեբիտների, ինֆարկտի ժամանակ թրոմբոլիզիկ բարդությունների, էմբոլիկ (բայց ոչ հեմոռագիկ) ինսուլտների, տարբեր օրգանների էմբոլիաների պրոֆիլակտիկա և բուժում; 2) Հետվիրահատական շրջանում օգտագործում են թրոմբազոյացումը կանխելու համար:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. 1) արյունահոսություններ; 2) փափուկ հյուսվածքներում “կումարինային” նեկրոզների առաջացում (հետույք, կրծքագեղձեր, այտեր, առնանդամ), ինչը մազանոթների և վենուլների թրոմբոզի հետևանք է: Դրա պատճառն է C և S սպիտակուցների քանակության ավելի վաղ նվազումը, քան II, VII, IX, X գործոնների: Այդ բարդության վերացման համար ներարկում են C և S սպիտակուցներով հարուստ թարմ սառեցված արյան պլազմա3) Ռեթրոմբոզներ, որոնք առաջանում են դեղի հանկարծակի հանումից; 4) Դիսպեպտիկ երևույթներ՝ սրտխառնոց, փսխում, լուծ, փորացավ և այլն; 5) Ալերգիկ ռեակցիաներ (եղջրացան, էրիթեմատոզ, մակուլյար կամ պապուլյոզ մաշկային ցան և նույնիսկ էքսֆոլիատիվ դերմատիտ); 6) Երիկամների (երիկամների խողովակների դեգեներատիվ փոփոխություններ, ալբումինուրիա, զանգվածային այտուցներ) և լյարդի (տրանսամինազների, հիմնային ֆոսֆատազայի ակտիվության կամ բիլիրուբինի մակարդակի բարձրացում) տոքսիկ ախտահարումներ; 7) Տարածուն ալուպեցիա:

1.2.3 ՀԻՐՈՒԴԻՆ և ԹՐՈՄԲԻՆԻ ԱՅԼ ՈՒՂԱԿԻ ԸՆԿՃՈՂՆԵՐ

Թրոմբինը շատ կարևոր դեր է խաղում հեմոստազի գործընթացում: Այս մակարդման գործոնը 1) պրոթեոլիտիկ ձևով ֆիբրինոգենը փոխակերպում է ֆիբրինի; 2) ակտիվացնում է XIII գործոնը, որը խաչաձև կարող է ֆիբրին-պոլիմերները, առաջացնելով կայուն մակարդուկ; 3) ակտիվացնում է թրոմբոցիտները և 4) մակածում է ներանոթենուց PGI_2 , հյուսվածքային պլազմինոգենի ակտիվատոր (t-PA) և պլազմինոգենի ակտիվատորի 1-տիպի ընկճողի (PAI-1) ձերբազատումը: Այսպիսով, թրոմբինի ուղղակի ընկճողները կարող են թողնել զգալի ազդեցություն մակարդման գործընթացների վրա:

Թրոմբինի ուղղակի ընկճող՝ հիբրոլիզինը ռեկոմբինանտ 65-ամինոթթվային պոլիպեպտիդ է, որը ստացվում է բժշկական տգրուկներից: Տարիների ընթացքում վիրաբույժները օգտագործում էին բժշկական տգրուկները որպեսզի կանխեն թրոմբոզի առաջացումը նոր կպցրած մատի նուրբ անոթներում: Հիբրոլիզինը (լեպիբրոլիզին) բարձր խնամակցությամբ կապվում է թրոմբինի մոլեկուլի 2 հատվածների հետ. 1) ֆերմենտատիվ ակտիվ հատվածի հետ և 2) “էքսոսայտի” հետ: Հիբրոլիզինը, կապվելով թրոմբինի հետ, կանխում է թրոմբինով միջնորդված ֆիբրինոգենի և XIII գործոնի ակտիվացումը: Հիբրոլիզինը շատ արդյունավետ հակամակարդիչ է, քանի որ զարգացող մակարդուկներում կարող է ընկճել ինչպես ազատ, այնպես էլ ֆիբրինի հետ կապված թրոմբինը:

Ազդեցության մեխանիզմից ելնելով, կարելի է ենթադրել, որ արյունահոսությունը հիբրոլիզինի գլխավոր կողմնակի էֆեկտներից է: Այսօր, FDA հաստատել է հիբրոլիզինի կիրառումը միայն այն

հիվանդների մոտ, որոնք չեն կարող տանել հեպարինը (օրինակ, այն հիվանդների, որոնց մոտ հեպարինը առաջացնում է թրոմբոցիտոպենիա): Արգատրոբանը (argatroban) և հիրուդինի սինթետիկ համանման բիվալիրուդինը (bivalirudin) մեկ այլ թրոմբինի ուղղակի ընկճողներից են, որոնք թույլատրվել են կիրառման:

1.2.4 ՌԵԿՈՄԵՆԴԱԿՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎԱԾ C ՍՊԻՏԱԿՈՒՅ (r-APC)

Ընդերաժին մեխանիզմով ակտիվացած C սպիտակուցը դրսևորում է հակամակարոզիչ ազդեցություն, ընկճելով Va և VIIIa գործոնները: Ակտիվացած C սպիտակուցը (APC) նաև նվազեցնում է արյան մեջ շրջանառող պլազմինոգենի խթանիչի 1 տիպի ընկճողի քանակությունը, դրանով իսկ ուժեղացնելով ֆիբրինոլիզը: Վերջապես, APC նվազեցնում է բորբոքման ինտենսիվությունը, ընկճելով մոնոցիտներից ուռուցքային մեռուկացնող α գործոնի ձերբազատումը: Քանի որ բարձրացած մակարդուճակությունը և բորբոքումը հանդիսանում են սեպտիկ շոկի ցուցանիշ, APC փորձարկվել էր այդ հիվանդության ժամանակ կենդանիների և մարդու վրա: Ռեկոմբինանտային ակտիվացած C սպիտակուցը (r-APC) զգալիորեն նվազեցնում է մահացությունը այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն սեպտիկ շոկից մահանալու բարձր վտանգ, իսկ FDA թույլատրել է APC կիրառումը ծանր սեպսիսի բուժման համար, որի ժամանակ նկատվում է օրգանների սուր դիսֆունկցիա, շոկ, օլիգուրիա, ացիդոզ և հիպոքսեմիա: Ինչպես և այլ հակամակարոզիչները r-APC բարձրացնում է արյունահոսության վտանգը: Այդ իսկ պատճառով այդ նյութը հակացուցված է նոր վիրահատված հիվանդներին, լյարդի, երիկամի քրոնիկական անբավարարությամբ տառապող հիվանդներին, ինչպես նաև թրոմբոցիտոպենիայով հիվանդներին:

ՀԱԿԱՍԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐԻ ՀԱԿԱՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐԸ

1) հեմատուրիաներ; 2) ստամոքսի և 12-մատնյա աղիների խոցային հիվանդություն; 3) խոցային կոլիտ; 4) միզաքարային հիվանդություններ հեմատուրիայի նախատրամադրվածությամբ; 5) հղիություն; 6) անուղղակի ազդող հակամակարոզիչները պետք է զգուշությամբ նշանակել լյարդի ախտահարումների ժամանակ:

1.3 ՖԻԲՐԻՆՈԼԻՏԻԿՆԵՐ

ՊԼԱՉԻՆ, ՍՏՐԵՊՏՈԿԻՆԱԶԱ, ՈՒՐՈԿԻՆԱԶԱ, ԱԿՏԻԼԻՉԵ

Զնայած այն հանգամանքին, որ հեպարինը և վարֆարինը արդյունավետ են թրոմբի առաջացման և տարածման կանխարգելման գործում, այս տարբեր դասերի հակամակարոզիչները սովորաբար արդյունավետ չեն արդեն կազմավորված թրոմբի դեմ: Թրոմբոլիտիկները կիրառում են արդեն ձևավորված մակարոուկների լուծման համար և, դրանով իսկ, խցանված անոթների անցանելիությունը վերականգնելու համար, կանխելով հեռակա հյուսվածքների մեռուկացումը: Թրոմբոլիտիկները ազդում են պրոթեոլիտիկ եղանակով ակտիվացնելով պլազմինոգենը, որը վերածվում է պլազմինի: Պլազմինը ոչ սպեցիֆիկ պրոթեազ է, որը լուծում է ֆիբրինը՝ առաջացնելով քայքայման արգասիքներ: Ցավոք սրտի, թրոմբոլիտիկ թերապիան կարող է լուծել ոչ միայն պաթոլոգիկ թրոմբը, այլ նաև ֆիզիոլոգիական առումով համապատասխան ֆիբրինային մակարոուկները, որոնք առաջանում են անոթային վնասմանն ի պատասխան: Այսպիսով, թրոմբոլիտիկների կիրառումը կարող է բերել տարբեր աստիճանի ծանրության արյունահոսությունների:

Ֆիբրինոլիտիկների ազդեցության սկզբունքը կայանում է նրանում, որ նրանք կամ խթանում են ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական համակարգը (ուրոկինազա, ստրեպտոկինազա, ստրեպտոդեկազա, ակտիլիզե), նպաստելով սերինային պրոթեազայի պլազմինի առաջացմանը նրա նախորդող նյութից պլազմինոգենից, կամ էլ լրացնում են ֆիբրինոլիզինի պակասը (պլազմին): Այդ դեղերի ն/ե ներմուծման ժամանակ առաջանում է ընդհանուր լիտիկ ռեակցիա: Դրա հետևանքով քայքայվում են ինչպես թրոմբոէմբոլիկ թրոմբերը (բուն թիրախները), այնպես էլ պաշտպանիչ հեմոստատիկ թրոմբերը: Ոչ ընտրողական համակարգային էֆեկտները նվազեցնելու նպատակով առաջարկել են 2 մոտեցում. 1) ֆիբրինոլիտիկի ներգարկերակային ներմուծում, օրինակ՝ պսակային զարկերակներ, ինչը նվազեցնում է համակարգային էֆեկտը, տեղայնացնելով դեղի էֆեկտը; 2) նոր սերնդի ֆիբրինոլիտիկների կիրառում՝ հյուսվածքային պլազմինոգենի խթանողների օգտագործումը առաջացնում է թրոմբի լիզիս ֆիբրինոգենի ավելի քիչ արտահայտված համակարգային քայքայումով: Ցավոք սրտի նրանց տարբերությունները առաջին սերնդի ֆիբրինոլիտիկներից (ստրեպտոկինազներ) շատ չնչին են:

ՍՏՐԵԱՏՈՒԿԻՆԱԶԱ. β-հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկներով արտադրված սպիտակուց է, որը հանդես է գալիս որպես այդ միկրոօրգանիզմի հյուսվածք-քայքայող համակարգի բաղադրիչ: Ստրեպտոկոկնագի ֆարմակոլոգիական ազդեցությունը ներառում է 2 փուլ. 1) կոմպլեքսավորում և 2) մաքրում: Կոմպլեքսավորման ռեակցիայում ստրեպտոկոկնագան պլազմինոգենի հետ առաջացնում է կայուն, ոչ կովալենտ կապով կապված 1:1 հարաբերությամբ կոմպլեքս: Կոմպլեքսավորման ռեակցիան առաջացնում է պլազմինոգենի կոնֆորմացիոն փոփոխություն, ինչի հետևանքով մերկանում է այդ սպիտակուցի պրոթեոլիտիկ ակտիվությամբ օժտված հատվածը: Ստրեպտոկոկնագի հետ կոմպլեքսավորված պլազմինոգենը իր առկա մերկացած ակտիվ հատվածով հետագայում կարող է պրոթեոլիտիկ ձևով մաքրել այլ պլազմինոգենի մոլեկուլները, բերելով պլազմինի առաջացմանը: Փաստորեն թերմոդինամիկ առումով կայուն ստրեպտոկոկնագ:պլազմինոգեն կոմպլեքսը համարվում է կատալիտիկ առումով ամենաարդյունավետ պլազմինոգենի ակտիվատորը in vitro պայմաններում:

Չնայած այն հանգամանքին, որ ստրեպտոկոկնագան դրսևորում է իր հզոր և պոտենցիալ օգտակար էֆեկտները թարմ թրոմբի վրա, նրա կիրառումը սահմանափակվում է 2 գործոններով. 1) Ստրեպտոկոկային ինֆեկցիա տարած հիվանդների մոտ, ինչպես նաև կարճ ժամանակահատվածում կրկնակի ներմուծման ժամանակ հնարավոր է տուլերանտության դրսևորում, որը բացատրվում է հակամարմինների առաջացմամբ: Վերջիններս կարող են չեզոքացնել ստրեպտոկոկնագան; 2) ստրեպտոկոկնագի թրոմբոլիտիկ ազդեցությունը ինչ-որ չափով ոչ սպեցիֆիկ է և կարող է բերել համակարգային ֆիբրինոլիզի զարգացմանը:

ՈւՐՈՒԿԻՆԱԶԱ ընդերածին պրոթեազ է, որը ստացվում է մարդու պտղի երիկամային բջիջների կուլտուրայից: Նա պլազմինոգենը անմիջականորեն վերափոխում է պլազմինի: Արյան մեջ պլազմինի պաշարողների առկայությունը դարձնում է անհնարին նրա օգտագործումը թրոմբի լիզիսի համար, իսկ ուրոկինազայի և ստրեպտոկոկնագանախախթանիչ կոմպլեքսի ընկճողների բացակայության դեպքում թույլ է տալիս նրանց կիրառումը այդ նպատակով: Թրոմբի ներսում այդ խթանողների ազդեցության տակ առաջացող պլազմինը պաշտպանված է արյան հակապլազմիններից, ինչը թույլ է տալիս պլազմինին քայքայել թրոմբը ներսից: Այս ֆերմենտը հայտնաբերվել է նաև մարդու մեզում: Ներկայումս հետաքրքրությունը ուրոկինազի կիրառման ուսումնասիրման մեջ որպես թերապևտիկ միջոցի սահմանափակված է, քանի որ այս նյութը առաջացնում է համակարգային ֆիբրինոլիզ ֆիբրինի հանդեպ ազդեցության սպեցիֆիկության բացակայության պատճառով:

ԱՆԻՍՏՐԵՊԼԱԶԱ (անիզոլիզացված պլազմինոգեն-ստրեպտոկոկնագային խթանիչ կոմպլեքս) (**APSAC**), որն իրենից ներկայացնում է ստրեպտոկոկնագի և պլազմինոգենի կոմպլեքս: Այս կոմպլեքսը ացետիլացվում է պլազմինոգենի ակտիվ հատվածում: Այս ացետիլացումը կանխում է պլազմինոգենի պրոթեոլիտիկ ակտիվության դրսևորումը: APSAC-ը նշանակում են ներերակային: Դեղը շրջանառում է արյան մեջ ակտիվազերծ կոմպլեքսի վիճակում (նախադեղ): Շրջանառող կոմպլեքսը կապվում է ֆիբրինի հետ բարձր խնամակցությամբ և սպեցիֆիկությամբ ի շնորհիվ այդ կոմպլեքսի պլազմինոգենի բաղադրիչի վրա գտնվող ֆիբրին կապող հատվածի: Հետագայում կոմպլեքսը ենթարկվում է սպոնտան, ոչ ֆերմենտատիվ հիդրոլիզի, որի ժամանակ պլազմինոգենի ակտիվ հատվածը դեացետիլացվում է 90 րոպե կիսա-կյանքի տևողությամբ: Այդ իսկ պատճառով դեացետիլացված APSAC-ը ակտիվանում է ֆիբրինային մակարդակի հատվածում:

Այդ դեղապատրաստուկը արագ և/ե ներմուծումների հնարավորություններ է տալիս, ունի բարձր խնամակցություն թրոմբի քայքայման նկատմամբ (ավելի շատ ազդում է թրոմբի հետ կապված պլազմինոգենի, քան արյան մեջ շրջանառող ազատ պլազմինոգենի վրա) և օժտված է ավելի մեծ թրոմբոլիտիկ ակտիվությամբ:

ՊԼԱԶՄԻՆՈԳԵՆԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԱՅԻՆ ԽՁԱՆԻՉ (t-PA): Պլազմինոգենը կարող է խթանվել նաև ընդերածին t-PA-ով: Այդ խթանիչները ազդում են հիմնականում ֆիբրինի հետ կապված պլազմինոգենի վրա, որը (տեսականորեն) սահմանափակում է ֆիբրինոլիզը թրոմբի առաջացման տեղում, ինչը թույլ է տալիս խուսափել համակարգային էֆեկտներից:

Կատարյալ թրոմբոլիտիկը պետք է չունենա հակածինային հատկություն և պետք է առաջացնի տեղային ֆիբրինոլիզ միայն պաթոլոգիկ թրոմբի օջախում: t-PA մոտավորապես համապատասխանում է այդ պահանջներին: t-PA սերինային պրոթեազ է, որը արտադրվում է մարդու ներանոթենու բջիջներով: Այսպիսով, t-PA օժտված չէ հակածինային հատկություններով: t-PA կապվում է նոր առաջացած (թարմ) թրոմբի հետ բարձր խնամակցությամբ, առաջացնելով ֆիբրինոլիզ թրոմբի առաջացման հատվածում: Մեկ անգամ կապվելով թարմ թրոմբի հետ t-PA ենթարկվում է կոնֆորմացիոն ձևափոխմանը, ինչը շնորհում է նրան պլազմինոգենի հզոր ակտիվատորի հատկություն: Ընդհակառակը, t-PA պլազմինոգենի շատ թույլ ակտիվատոր է, եթե t-PA չի կապվում ֆիբրինի հետ:

Ռեկոմբինանտային ԴՆԹ տեխնոլոգիան թույլ է տալիս ռեկոմբինանտային t-PA ստեղծում: Ռեկոմբինանտային t-PA արդյունավետ է խցանված պսակային զարկերակների անցանելիությունը վերականգնելու համար, սահմանափակելով սրտի ֆունկցիայի խանգարումները և նվազեցնելով մահացությունը սրտամկանի ինֆարկտից: Սակայն ֆարմակոլոգիական դեղաչափերով ռեկոմբինանտային t-PA կարող է բերել համակարգային լիտիկ վիճակի զարգացման և (ինչպես և այլ թրոմբոլիտիկների դեպքում) առաջացնել անցանկալի արյունահոսություններ, ներառյալ ուղեղային արյունազեղումներ: Այսպիսով, t-PA կիրառումը հակացուցված է ոչ վաղ անցյալում ինսուլտ տարած հիվանդներին:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. 1) բազմաքանակ թոքային էմբոլիա, որը մինչև ժամանակ այդքան մեծաքանակ չէ վիրահատական միջամտության համար; 2) կենտրոնական խորանիստ երակների թրոմբոզ; կարելի է օգտագործել նաև ներզարկերակային ծայրամասային անոթների ախտահարումների ժամանակ; 3) սրտամկանի սուր ինֆարկտի ժամանակ:

ՖԻԲՐԻՆՈԼԻՏԻԿՆԵՐԻ ՀԱԿԱՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐԸ

1) հեմոռագիկ դիաթեզներ; 2) ստամոքսի և 12-մատնյա աղիների խոցային հիվանդություն; 3) արյունահոսություններ; 4) ֆիբրինոգենոպենիա 5) ուղեղային ախտահարումների ժամանակ արյան բարձր ճնշումը; 2) պալարախտի սուր շրջան:

2.1 ԴՐՈՍՏՆԵՐԻ ԳՆԱՆՈՒՄ

ԱՂՐՈՔՍՈՆ ադրենալինի նյութափոխանակային արգասիքն է, որը զրկված է սրտի և անոթների հարթ մկանների ադրենընկալիչները խթանելու ունակությունից:

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԱՄԻԿԱ. Ադրոքսոնը խթանում է թրոմբոցիտների G-սպիտակուցի հետ կապված α -ընկալիչները, բերելով ֆոսֆոլիպազա C-ի ակտիվացմանը, ինչը, ի շնորհիվ առաջացած ինոզիտոլեռֆոսֆատի և դիացիլգլիցերոլի ազդեցության, շատացնում է ներբջջային Ca^{2+} -ի քանակությունը:

Թրոմբոցիտներում Ca^{2+} -ի շատացումը բերում է.

1) ֆոսֆոլիպազա A_2 -ի խթանմանը, ինչը մեծացնում է թրոմբոքսան A_2 -ի և էնդոթելոքսիդների քանակությունը; 2) թաղանթների ֆոսֆոլիպիդներից թրոմբոցիտներ ակտիվացնող գործոնի առաջացմանը; 3) պրոթեազների ակտիվացմանը, ինչը կրեթի ակտինի կապված, ոչ ակտիվ ձևից ազատմանը (ակտինի ակտիվացում); 4) Ca^{2+} կալմոդուլին կոմպլեքսով ֆոսֆոլիպազայի ակտիվացմանը և միոզինի թեթև շղթաների ֆոսֆորիլացմանը և վերջինիս ակտիվացմանը: Ակտինի և միոզինի ակտիվացումը կրեթի ակտոմիոզին կոմպլեքսի առաջացմանը, ինչը կնպաստի թրոմբոցիտներից ազդեցության նպաստող գործոնների ձեռքազատմանը

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԵՏԻԿԱ. Ադրոքսոնը օգտագործում են տեղային, հազվադեպ ներքին ընդունման ձևով (տեղային ազդեցություն) և որոշ դեպքերում ենթամաշկային (ե/մ) կամ միջմկանային (մ/մ) օրական 3-4 անգամ: Դեղապատրաստուկը կարելի է զուգորդել ամինակապրոնաթթվի, թրոմբինի, ինչպես նաև ռուտինի, էտամզիլատի և անոթի պատի թափանցելիությունը նվազեցնող այլ նյութերի հետ:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Օգտագործում են պարենխիմատոզ և մազանոթային արյունահոսությունների ժամանակ (վնասվածքներ, նշիկների հեռացում, վիրահատության ժամանակ): Դեղապատրաստուկը նշանակում են նաև աղիքային արյունահոսությունների, նորածինների մեղեմայի, մաշկա-հեմոռագիկ համախտանիշով դրսևորվող թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրայի ժամանակ:

ԿՈՂՄԱՆԿԻ ԷՅԵԿՏՆԵՐ. Անցանկալի էֆեկտներ բացահայտված չեն:

ՍԵՐՈՏՈՆԻՆ

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԱՄԻԿԱ. Օգտագործում են միայն սերոտոնինի սինթետիկ դեղապատրաստուկները:

1) Սերոտոնինը խթանում է թրոմբոցիտների սերոտոնինային-2 ($5-HT_2$) ընկալիչները, ինչը բերում է ներբջջային Ca^{2+} ի քանակության բարձրացմանը (նայիր ադրոքսոնի Ca^{2+} ի քանակության բարձրացման մեխանիզմը և դրա հետևանքները); 2) Սերոտոնինը խթանում է էնդոթելիալ $5-HT_2$ ընկալիչները, ինչը

բերում է էնդոթելիալ բջիջների կծկման և նրանց միջև լուսանցքի մեծացման, որը կբերի անոթի թափանցելիության բարձրացմանը, հյուսվածքի ուռճեցմանը և անոթի սեղմանը; 3) Սերոտոնինը խթանում է անոթի 5-HT₁ ընկալիչները, ինչը բերում է անոթի սեղմանը:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Դեղապատրաստուկը ներմուծում են ներերակային (ն/ե) կամ մ/մ: Ներքին ընդունման ձևով նշանակել չի կարելի, քանի որ նա կակտիվազերծվում է աղիների պատում տեղակայված հատուկ ՄԱՕ ֆերմենտով: Էկզոգեն ներմուծվող սերոտոնինը արագ զավթվում և քայքայվում է ՄԱՕ և ԿՕՍՏ ֆերմենտներով նաև այլ հյուսվածքներում: Այսպիսով, դեղապատրաստուկի 20-50%-ը վերածվում է 5-օքսիհիդրոքացախաթթվի: Դեղը ուղեղ-արյունային պատնեշով չի թափանցում: Դեղի բոլոր նյութափոխանակային արգասիքները դուրս են բերվում երիկամներով: Կրկնակի ներարկումները կարելի է անել 4 ժամից ոչ շուտ և օրական 4 անգամից ոչ ավել: Երիկամային հիվանդությունների ժամանակ դեղապատրաստուկի կումուլյացիայի վտանգը կտրուկ աճում է, հատկապես, եթե հաշվի առնենք, որ դեղը ինքը առաջացնում է երիկամային կծկների անոթների կծկում, դժվարեցնելով դեղի արտազատումը:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Կիրառում են թրոմբոցիտոպենիաների և թրոմբոցիտոպաթիաների (վերլիոֆի հիվանդություն, ցիտոստատիկների ընդունումից հետո և այլն) ֆոնի վրա նկատվող արյունահոսությունների ժամանակ:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. Ն/ե ներմուծման ժամանակ կարող են առաջանալ թրոմբոֆլեբոտ, բրոնխաշրջակծկում, փորագավեր, փսխում, լուծ, զարկերակային հիպերտենզիա, գլխացավ, ցավեր սրտի շրջանում, դիուրետիկ նվազում և այլն:

ԷՏԱՄՁԻԼՍ

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԱՄԻԿԱ. Էտամզիլատի (դիցինոն, ցիկլոնամիդ) ազդեցության մեխանիզմները հետևյալներն են. 1) անոթների դյուրաբերկության և թափանցելիության նվազումը, ինչը հետևանք է հիալուրոնաթթվի պոլիմերիզացիայի ավելացման և, հետևաբար, անոթի պատի մուկոպոլիսախարիդների քայքայման կանխման և բազալ թաղանթի ամրապնդման; 2) պրոստագլիկինի էֆեկտների ընկճումը; 3) թրոմբոցիտների քանակության շատացումը, ինչը տեղի է ունենում ի հաշիվ. a) դեպոնենտի թրոմբոցիտների արտահոսքի; b) մեգակարիոցիտներից թրոմբոցիտների առաջացման խթանման; 4) թրոմբոցիտների ֆերմենտային ռեակցիաների խթանումը; 5) հյուսվածքային թրոմբոլիտոլիտի առաջացման արագացումը:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Էտամզիլատը ներմուծում են մ/մ (էֆեկտը ի հայտ է գալիս 30-40 րոպե անց), ն/ե (էֆեկտը ի հայտ է գալիս 5-15 րոպե անց) և ներքին ընդունման ձևով: Օրգանիզմից դուրս է բերվում երիկամներով անփոփոխ վիճակում: Մոտավորապես 4 ժամ հետո դեղը լրիվ դուրս է գալիս օրգանիզմից: Նշանակում են օրը 3-4 անգամ:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Օգտագործում են պարենխիմատոզ և մազանոթային արյունահոսությունների ժամանակ, որոնց հիմքում ընկած են անգիո- և կապիլյարոպաթիաները, կիրառում են նաև թրոմբոցիտների քանակության նվազման և նրանց ֆունկցիայի խանգարման հետ կապված երկրորդական արյունահոսությունների ժամանակ (հենոռագիկ դիաթեզ, դիաբետիկ միկրոանգիոպաթիա, ներ- և հետվիրահատական արյունահոսություններ, թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա և այլն):

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. գլխացավ և գլխապտույտ:

Ca²⁺ ԴԵՂԱՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐ

Այս խմբին են պատկանում կալցիումի քլորիդը, կալցիումի գլյուկոնատը:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԱՄԻԿԱ. Ca²⁺-իոնները մասնակցում են թրոմբոցիտների ազդեցության և աճակցմանը, բացի այդ նրանք խթանում են թրոմբինի և ֆիբրինին: Այսպիսով, Ca²⁺-իոնները խթանում են և թրոմբոցիտար և ֆիբրինային թրոմբերի առաջացումը:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Կալցիումի գլյուկոնատը ներմուծում են մ/մ, ն/ե և ներքին ընդունման ձևով ուտելուց առաջ, մինչդեռ կալցիումի քլորիդը ներմուծում են միայն ն/ե (շատ դանդաղ) և ներքին ընդունման ձևով (ուտելուց հետո): Մտամոքս-աղիքային ուղուց կենսամատչելիությունը ցածր է, քանի որ տեղափոխումը իրականացվում է հատուկ սպիտակուցի օգնությամբ: Նշանակում են օրական 3-4 անգամ:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Օգտագործում են արյան պլազմայում Ca²⁺-ի քանակության նվազման հետ կապված արյունահոսությունների ժամանակ (Ca²⁺-ի ցածր քանակությամբ կամ նրանից զուրկ ցիտրատային արյան և պլազմային փոխարինիչների մեծ քանակության փոխներարկումից հետո): Որոշ դեպքերում նշանակում են թրոմբոցիտոպաթիաների և թրոմբոցիտոպենիաների ժամանակ:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԵՐԱՌՅՈՒՆՆԵՐ. Մարտդական ծանապարհով ներմուծման ժամանակ հնարավոր է ստամոքս-աղիքային ուղու լորձաթաղանթների գրգռում, որը կարող է բերել դիսպեպսիկ երևույթների: Ն/ե ներմուծման ժամանակ հնարավոր է արյան ճնշման անկում: Ե/մ կամ մ/մ ներմուծումը զուգորդվում է ցավոտությամբ և փափուկ հյուսվածքների մեռուկացմամբ:

ՊՐՈՒԳՐԵԳԱՆՏՆԵՐԻ ՀԱԿԱՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐԸ

1) նախատրամադրվածություն թրոմբոզների; 2) արյան բարձր մակարդունակությամբ զուգորդվող հիվանդություններ; 3) սուր թրոմբոզներ:

2.2 ՍԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐ

Այս խմբի ներկայացուցիչներն են թրոմբինը, ֆիբրինոգենը և վիտամին K-ի դեղապատրաստուկները:

ԹՐՈՄԲԻՆ և ՖԻԲՐԻՆՈԳԵՆ

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԱՄԻԿԱ. Թրոմբինի և ֆիբրինոգենի ազդեցության մեխանիզմները հետևյալներն են. 1) Թրոմբինը և ֆիբրինոգենը նպաստում են ֆիբրին-պոլիմերի առաջացմանը: 2) Թրոմբինը կարող է խթանել

XIII գործոնը: 3) Թրոմբինը նպաստում է ազրեզացիայի գործոնների ձերբազատմանը, խթանելով թրոմբոցիտների հատուկ ընկալիչները (պրոագրեզանտային ակտիվություն):

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Թրոմբինը նշանակում են տեղային, ինհալյացիոն և էնտերալ ճանապարհով: Էնտերալ ճանապարհով ընդունման համար ամպուլի պարունակությունը լուծում են կամ նատրիումի քլորիդի իզոտոնիկ լուծույթում, կամ էփսիլոն-ամինոկապրոնաթթվի լուծույթում և օգտագործում օրական 3-4 անգամ: Թրոմբինի արտազատումը իրականացվում է հակաթրոմբին III-ի ազդեցության տակ և ի շնորհիվ թրոմբոնոդուլինի հետ կոմպլեքսի առաջացման: Թրոմբոնոդուլինը նորմալ էնդոթելի մակերեսին գտնվող սպիտակուց է:

Ֆիբրինոգենը նշանակում են տեղային և ն/ե: Օգտագործումից առաջ ֆիբրինոգենը լուծում են *ex tempore* ներարկումների համար նախատեսված հատուկ լուծույթում, նախապես տաքացնելով լուծույթը մինչև 25-35°C: Դեղապատրաստուկը ներարկում են ֆիլտրով օժտված ներմուծման համակարգի միջոցով օրական 1 անգամ:

ԿԻՐԱՊՈՒՄ. Թրոմբինը նշանակում են. 1) տեղային մակերեսային արյունահոսությունների ժամանակ; 2) մարտդակյան ճանապարհով. ստամոքսային արյունահոսությունների ժամանակ; 3) ինհալյացիոն շնչուղիների արյունահոսության ժամանակ:

ԿՈՂՄՆԱԿԻ ԷՅԵԿՏՆԵՐ. Թրոմբինի արյունահոսքում հայտնվելը պետք է բացառել, քանի որ կառաջանա տարածված մակարդում:

Ֆիբրինոգենը նշանակում են. 1) տեղային արյունահոսությունների ժամանակ ֆիբրինային թիթեղաժապավենների տեսքով; 2) հիպո- կամ աֆիբրինոգենեմիայով բնորոշվող տարբեր վիճակների ժամանակ (ընկերքի վաղաժամ շերտազատում; II-III աստիճանի ՏՆՄ-համախտանիշ; որոշ օրգանների վրա կատարած վիրահատությունից հետո՝ շականակագեղձ, թոքեր և այլն, որոնց հյուսվածքները հարուստ են նախախթանիչներով; ֆիբրինոլիտիկ դեղերի գերդոզավորումը; կոնսերվացված արյան և պլազմայի փոխարինողների մասիվ փոխներարկումը): 3) հեմոֆիլիա A-ի ժամանակ, քանի որ կան հակաեմոֆիլային գլոբուլին A պարունակող ֆիբրինոգենի դեղապատրաստուկներ (արյան մակարդման համակարգի VIII գործոն):

ՎԻՏԱՄԻՆ Կ ԴԵՂԱՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐԸ

Հիմնական դեղապատրաստուկն է հանդիսանում վիկասոլը (ֆիտոմենադիոնը): Տարբերակում են բուսական սննդի հետ օրգանիզմ ներմուծվող վիտամին K₁ (ֆիլոֆինոն) և կենդանական ծագում ունեցող մթերքներում պարունակվող վիտամին K₂, որը կարող է նաև առաջանալ աղիքային որոշ մանրէներով: Ի տարբերություն բնական ծագում ունեցող վիտամին K₁-ից (տրանս-միացություն) ֆիտոմենադիոնը հանդիսանում է սինթետիկ դեղապատրաստուկ և ռացեմիկ միացություն (տրանս- և ցիս-իզոմերների խառնուրդ), բայց իր կենսաբանական ակտիվությամբ նա նման է բնական վիտամին K₁-ին: Վիկասոլը վիտամին K₁-ի սինթետիկ համանմանակն է, նա ջրալույծ դեղապատրաստուկ է և համարվում է վիտամին K₃ (մենադիոն):

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Վիտամին K-ի դեղապատրաստուկները իրենց էֆեկտը դրսևորում են միայն օրգանիզմում: Նրանք *in vitro* պայմաններում չեն ազդում: Վիտամին K-ն օրգանիզմում գոյություն ունի հիդրոֆիլոնի, էպոքսիդի և խիլոնի տեսքով, որոնք մշտապես ձևափոխվում են մեկ ձևից մյուսը նշված հաջորդականությամբ: Հիդրոֆիլոնային ձևի էպոքսիդայինի վերափոխման ժամանակ վիտամինը խթանում է հատուկ կարբոքսիլազան, որը կարբոքսիլացնում է տարբեր սպիտակուցներում պարունակվող գլուտամինաթթվի մնացորդները: Դրանից հետո այդ սպիտակուցները ակտիվանում են: Այսպես է տեղի ունենում մակարդման համակարգի գործոնների խթանումը (II, VII, IX և X), ինչպես նաև հակամակարդիչ հատկություններով օժտված C և S սպիտակուցների և արյան պլազմայում, աղիների պատում, երիկամային խողովակներում, ոսկորներում (օստեոկալցին) և այլ տեղերում կալցիում կապող սպիտակուցների (ԿԿՍ) խթանումը:

Վիտամին K-ի բացակայության պայմաններում մակարդման համակարգի վերոնշված սպիտակուցները չեն ակտիվանում, դրանք այսպես կոչված ակարբոքսի II, VII, IX, X գործոններն են: Ակարբոքսի II-ը նույնիսկ օժտված է պրոթրոմբինի հանդեպ ներհակորդային հատկությամբ (նա ստացել է հետևյալ անվանումը՝ *protein induced vitamin K absence* կամ PIVKA II): Ակտիվացված C և S սպիտակուցները թրոմբոցիտների և էնդոթելի մակերեսների վրա ֆոսֆոլիպիդների հետ փոխազդելով արագ ակտիվագեթում են Va և VIIIa գործոնները, դրանով իսկ ընկճելով արյան մակարդումը: Միևնույն ժամանակ նրանք պաշարում են պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվատորի ընկճողին, որի ձերբազատումը (պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվատորի) էնդոթելից մեծանում է, ինչը նպաստում է ֆիբրինոլիզին: Սակայն, վիտամին K-ի հակամակարդիչ հատկությունները սովորաբար չեն արտահայտվում: Բայց և այնպես վիտամին K-ի ներհակորդները նշանակելիս (նեոդիկումարին և այլն) վերոնշված մեխանիզմները կարող են բացատրել որոշ կողմնակի էֆեկտների զարգացումը:

Վիտամին K-ն օժտված է հակահիպոքսանտ ակտիվությամբ, նպաստելով շնչական շղթայում NAD-ից դեպի CoQ ջրածնի տրանսպորտին, շրջանցելով ֆլավոպրոտեին I-ը (NADH-դեհիդրոգենազա): Դրանով վիտամին K-ն միտոքոնդրիումներում հեշտացնում է ԱԵՖ-ի սինթեզը: Հայտնի է նաև, որ վիտամին K-ի ազդեցության տակ մեծանում է ալբումինների, միոֆիբրիլյար սպիտակուցների, անոթների էլաստիկության գործոնի սինթեզը, սակայն այդ գործընթացների մեխանիզմները առայժմ պարզաբանված չեն:

ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ. Վիկասոլը ինքը չի առաջացնում էֆեկտ, այլ լյարդում նրանից առաջացած վիտամիններ K₁ և K₂-ը: Դա է պատճառը, որ մակարդման բարձրացումը նրա ներմուծումից հետո դանդաղ է զարգանում: Ֆիտոմենադիոնը նշանակում են մարտդակյան ճանապարհով ուտելուց 30 րոպե անց, իսկ վիկասոլը՝ մարտդակյան, ն/ե, մ/մ ճանապարհով:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. Վիտամին K-ի դեղապատրաստուկները նշանակում են. 1) պրոֆիլակտիկ նպատակով հղիության վերջին 2 շաբաթվա ընթացքում (սակայն նա դժվար է թափանցում ընկերքով), սնող մայրերին կաթում վիտամին K-ի քանակությունը շատացնելու նպատակով, ինչպես նաև երեխաներին ծնվելուց անմիջապես հետո (եթե չկա դեղնախտ); 2) առաջին օրերի ընթացքում ի հայտ եկող նորածինների վաղ հենոռագիկ հիվանդության ժամանակ: Այն կարող է լինել իդիոպաթիկ կամ էլ նեոդիկումարինի, ասպիրինի, ֆենոթարբիտալի, դիֆենիմի, ռիֆամպիցինը իզոնիազոլի հետ միասին հղիության ընդունելու հետևանք; 3) 2-5 օրը զարգացող նորածինների հենոռագիկ հիվանդության դասական ձևի ժամանակ: Այդ հիվանդությունը կարող է երեխայի կամ մոր ոչ ռացիոնալ սնման, լյարդի և լեղուղիների հիվանդության, աղիների դիսբակտերիոզի, ինչպես նաև անհասության հետևանք լինել; 4) նորածինների հենոռագիկ հիվանդության ուշ ձևի ժամանակ, որը ի հայտ է գալիս 1 ամսեկանից մեծ երեխաների մոտ: Այդ հիվանդությունը կարող է իդիոպատիկ լինել կամ էլ սննդում վիտամինի անհամարժեք քանակության, երեխայի մոտ երկարատև լուծի, մուկովիցիդոզի, լեղուղիների ատրեզիայի, ցելիակիայի, հեպատիտի, անուղղակի հակամակարոդիչների, հակաբիոտիկների նշանակման հետևանք լինել; 5) նախա- և հետվիրահատական ժամանակահատվածում կոնսերվացված արյան փոխներարկման ավարտից հետո; 6) կեղծ հենոֆիլիայի ժամանակ (պրոթրոմբինի II գործոնի և պրոկոնվերտինի VII գործոնի բնածին պակաս); 7) վիտամին K-ի ներհակողների ընդունումից առաջացած մկանային թուլության, աղիների ատոնիայի, սրտային անբավարարության ժամանակ; 8) ռախիտի ժամանակ:

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. 1) Վիկասուլը բարձր դեղաչափերով ի շնորհիվ իր օքսիդացնող հատկության, կարող է առաջացնել էրիթրոցիտների հեմոլիզ կամ արյան մեջ մեթեմոզոլոբինի առաջացում: Հատկապես մեծ է բարդությունների առաջացման վտանգը էրիթրոցիտներում վերականգնող ֆերմենտների պակասով հիվանդների (գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազ, գլյուտատիոնռեդուկտազ) և նորածինների մոտ, քանի որ նրանց մոտ է նկատվում յուրահատուկ, հեշտ օքսիդացվող ֆետալ հեմոզոլոբինը, մեթեմոզոլոբինռեդուկտազայի պակասը, ինչպես նաև դեղի նյութափոխանակության դանդաղ ընթացքը: Վիկասուլը հակացուցված է հեմոլիտիկ դեղնախտով տառապող հիվանդներին, որոնց մոտ առանց այդ էլ էրիթրոցիտները ենթարկված են հեմոլիզի: 2) Վիտամին K-ի դեղապատրաստուկները առաջացնում են թրոմբոցիտների ֆունկցիայի խանգարում: Այդ իսկ պատճառով նրանք հակացուցված են թրոմբոցիտոպենիայով կամ թրոմբոցիտոպաթիայով տառապող հիվանդների մոտ:

ՍԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐԻ ՀԱԿԱՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐԸ

1) արյան բարձր մակարդունակություն ; 2) թրոմբոէմբոլիաներ (վիտամին Կ դեղապատրաստուկներ); 3) թրոմբոզներ; 4) նախաթրոմբոտիկ վիճակներ (ֆիբրինոզեն):

2.3 ՀԱԿԱՖԻՐԻՆՈԼԻՏԻԿՆԵՐ

ԷՊՍԻԼՈՆ - ԱՍԻՆՈԿԱՊՐՈՆ ԱԹԹՈՒ.

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԱՄԻԿԱ. Դեղապատրաստուկը հանդիսանում է լիզին ամինաթթվի ածանցյալը: Ֆիբրինոզենի և ֆիբրինի մոլեկուլներում պարունակվում է լիզին, որի հետ էլ փոխազդում են պլազմինոզենի և պլազմինի ակտիվ կենտրոնները, հետագայում ենթարկելով այդ սպիտակուցները լիզինի: Դեղապատրաստուկը, փոխազդելով պլազմինոզենի և պլազմինի այդ ակտիվ կենտրոնների հետ, վերացնում է նրանց ակտիվությունը, պաշտպանելով ֆիբրինի մոլեկուլը և նրանից բաղկացած թրոմբը: Նա ունի նաև պլազմինոզենի խթանիչի հետ կապվելու հատկություն, որից հետո վերջինս ակտիվազերծվում է: Բացի այդ նա խթանում է թրոմբոցիտոպոեզը և բարձրացնում թրոմբոցիտային ընկալիչների զգայունությունը բնական պրոագրեգանտների հանդեպ (թրոմբինի, կոլագենի, թրոմբոքսան A₂-ի և այլն): Սակայն բարձր դեղաչափերով այդ դեղապատրաստուկը առաջացնում է հակառակ դեզագրեգացիոն էֆեկտ: Եփսիլոն-ամինոկապրոնաթթուն ֆիբրինոլիզի համակարգի միջոցով ընկճում է կինինների առաջացումը, ինչով և պայմանավորվում է նրա միջին արտահայտվածության դեսենսիբիլիզացնող և հակաբորբոքային ակտիվությունը: Նա օժտված է նաև կոմպլեմենտի համակարգը ընկճելու հատկությամբ, ինչը բացատրում է նրա իմունաճնշիչ ազդեցությունը: Վերջապես, այդ դեղապատրաստուկը կարող է խթանել լյարդի վնասազերծող ֆունկցիան և օժտված է հակավիրուսային ազդեցությամբ:

ՖԱՐՄԱԿՈՂԻՆԵՏԻԿԱ. Դեղապատրաստուկը ներմուծում են մե կաթիլային (այլապես կզարգանա թրոմբոզ) կամ էլ նշանակում են մարսողական ճանապարհով, նախապես լուծելով փոշին քաղցր ջրում կամ էլ այդ ջուրը խմում են փոշին ընդունելուց հետո:

ԿԻՐԱՌՈՒՄ. 1) արյան և հյուսվածքների առաջնային ֆիբրինոլիտիկ ակտիվության բարձրացումով և հիպոֆիբրինոզենեմիայով զուգորդվող արյունահոսությունների ժամանակ; 2) վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակ նկատվող արյունահոսությունների կանխման նպատակով, առաջին հերթին ֆիբրինոլիզի հյուսվածքային խթանիչներով հարուստ օրգանների վրա կատարվող վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակ; 3) ֆիբրինոլիտիկ դեղերի գերդոզավորման և արյան զանգվածային փոխներարկման ժամանակ; 4) իմունային կոմպլեքսների առաջացումով զուգորդվող հիվանդությունների (գլոմերուլոնեֆրիտ) և կինինային համակարգի ակտիվության բարձրացման ժամանակ (տրավմատիկ, հենոռագիկ կամ սեպտիկ շոկ, այրվածք, մենինգիտ և այլն):

ԿՈՂՄԱԿԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐ. Հնարավոր է հետևյալ կողմնակի էֆեկտների զարգացումը. 1) ալերգիկ ռեակցիաներ՝ վերին շնչուղիների կատառի, մաշկային ցանավորման, աչքերի կարմրության, քթի փակվածության տեսքով; 2) դիսպեպսիկ խանգարումներ (սրտխառնոց, ցավ էպիգաստրալ շրջանում, լուծ); 3) գլխապտույտ, զնգոց ականջներում, արյան ճնշման օրոտոստատիկ տատանումներ, հազվապարտություն, առիթմիաներ (արագ ներմուծման ժամանակ); 4) թրոմբոզներ, էմբոլիաներ, իսկ կուսուլյացիայի ժամանակ՝ արյունահոսություններ; 5) շատ հազվադեպ կարող է զարգանալ միոպաթիա

Հակացուցված են ԴՆՄ-համախտանիշի ժամանակ:

Դեղապատրաստուկը իր կլինիկա-ֆարմակոլոգիական բնութագրով նոտ է կանգնած պարասմինաբենզոլաթվին (ամբեն), սակայն վերջինս 3-7 անգամ ավելի ակտիվ է: Հարկավոր է նշել, որ այդ դեղապատրաստուկով բուժման ժամանակ առաջացող թրոմբր գրեթե անլուծելի է (չի ենթարկվում լիզիսի):

ՏՐԱՆԵՔՍԱՄԱԹԹՈՒՆ համարվում է ամինոկապրոնաթվի համանմանը և օժտված է նույնատիպ հատկություններով: Ներմուծվում է մարսողական ճանապարհով:

ՀԱԿԱՖԻՐԻՆՈԼԻՏԻԿՆԵՐԻ ՀԱԿԱՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐԸ

1) նախատրամադրվածություն թրոմբոզներին և էմբոլիաներին; 2) ֆունկցիայի խանգարումներով ընթացող երիկամների հիվանդություններ; 3) հղիություն; 4) ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումներ (զգուշությամբ):