

A 14.00.14  
Ա - 46

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՄԱՆԿԵԼ ՆՈՐԻԿԻ ՄԱՆՍԱՐՅԱՆ

ՅԱԾԻ ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՐ ԿՇՈՒ ՀԵՊԱՐԻՆՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱՆ ՄԵԾԱՅԱՍԱԿՆԵՐԻ ՄՈՏ  
ՈՒԹ ՕՐ ՏԵՎՈՐՈՒԹՅԱՄԲ ԹՐՈՍԲՈԿԱՆԵԱՐԳԵԼԻՉ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

ԺԴ.00.14- «Դեղաբանություն» մասնագիտությամբ  
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական  
աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2004

---

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. МХИТАРА ГЕРАЦИ

АГАСАРЯН МАНВЕЛ НОРИКОВИЧ

ФАРМАКОКИНЕТИКА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В ТЕЧЕНИЕ ВОСЬМИ ДНЕЙ  
ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЗА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности: 14.00.14 – “Фармакология”


ЕРЕВАН – 2004

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մ. Գերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գիտա-կրթական խորհրդի նիստում:

Գիտական ղեկավար՝ բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Ռ. Ղ. Բորոյան  
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Է. Ա. Ամրոյան  
Կենսաբանական գիտությունների թեկնածու Ս. Ս. Զովհաննիսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ Առողջապահության նախարարության Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների գործակալություն

Ատենախոսության պաշտպանությունը կկայանա «27» օգոստոսի 2004թ., ժ. 10<sup>00</sup>-ին Երևանի Մ. Գերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի 026 - «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 375025, Երևան, Կորյունի փ. 2): Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵրԴԲՀ-ի գրադարանում: Սեղմագիրն առաքվել է 27 հուլիսի 2004թ.

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար, ղեղազործական գիտությունների դոկտոր՝  Ս. Գ. Բալասանյան

Тема диссертации утверждена на заседании научно-координационного совета Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци

Научный руководитель՝ доктор медицинских наук, профессор Р.Г. Бороян


Официальные оппоненты՝ доктор медицинских наук, профессор Э.А. Амроян  
кандидат биологических наук, А.С. Оганесян

Ведущая организация՝ Агентство по лекарствам и медицинским технологиям Министерства Здравоохранения РА

Защита состоится «27» августа 2004 г. в 10<sup>00</sup>, на заседании специализированного совета 026 - «Теоретическая медицина» при Ереванском государственном медицинском университете им. М. Гераци (РА, 375025, г. Ереван, ул. Корюна 2). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕрГМУ. Автореферат разослан 27 июля 2004 г.

Ученый секретарь специализированного совета, доктор фармацевтических наук



 М.Г. Баласанян

2955-2004

### Աշխատանքի ընդհանուր բնութագիրը

Խնդրի արդիականությունը. Երակային թրոմբոզի կանխարգելումը հանդիսանում է ժամանակակից բժշկագիտության հիմնախնդիրներից մեկը: Ցածր մոլեկուլյար կշռի հեպարինները (ՑՄԿՀ) իրենց մի շարք գործնական առավելությունների շնորհիվ լայն կիրառություն են գտել թերապևտիկ և վիրաբուժական հիվանդների մոտ երակային թրոմբոզի կանխարգելման մեջ [Hirsh 2001]: ՑՄԿՀ-ների օգտագործումը թույլ է տալիս պակասեցնել երակային թրոմբոզի բուժման և կանխարգելման ժամանակ հոսպիտալիզացիայի ժամկետը և բուժման ընդհանուր արժեքը [Anderson 1993; Caro 2004]:

Մեծահասակ հիվանդները իրենցից ներկայացնում են ՑՄԿՀ-ներով բուժման ժամանակ հեմոռագիկ երևույթների առաջացման ռիսկի խումբ [AFSSAPS 2001]: Էնոքսապարինի կանխարգելիչ ղեղաչափեր ստացող մեծահասակ հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են գերբարձր հակա-X ակտիվության արժեքներ [Mahe 2002]:

Այնուամենայնիվ, ՑՄԿՀ-ներով կանխարգելիչ բուժման ժամանակ նրանց հակամակարդիչ ակտիվության վերահսկողությունը պարտադիր չի համարվում. ընդունված է, որ թրոմբոզի կանխարգելման համար օգտագործվող ստանդարտ ղեղաչափերը այնքան ցածր են, որ գերբարձր հակամակարդիչ ակտիվության վտանգ չի սպառնում: Համարվում է, որ Էնոքսապարինի կանխարգելիչ ղեղաչափերի ներմուծման ժամանակ արյան հակա-X ակտիվությունը չպետք է գերազանցի 0.5 ՄՄ/մլ ակտիվության արժեքը, իսկ 0.5-1 ՄՄ/մլ ինտերվալը բնորոշ է ավելի բարձր բուժական ղեղաչափերի համար [Recommendation du GEHT 1993; Boneu 1994; College of American Pathologists 1998]:

ՑՄԿՀ-ների յուրաքանչյուր ներկայացուցիչ տարբերվում է իր ղեղաբանական հատկություններով (ստացման ճանապարհ, միջին մոլեկուլյար կշիռ, կարճ և երկար մոլեկուլյար շղթաների պարունակություն, հակա-X/հակա-II ակտիվությունների հարաբերություն, երիկամային ֆիլտրացիայի և մետաբոլիզմի միջոցով դուրս բերվող քանակությունների հարաբերություն) [Boneu 1996; Samama 2000; Fareed 2004]: Վերոհիշյալ հատկություններով հատկապես միմյանցից տարբերվում են երկու սահմանային դիրք գրավող ՑՄԿՀ-եր՝ Էնոքսապարինը և տինզապարինը: Էնոքսապարինը ունի փոքր միջին մոլեկուլյար կշիռ և դուրս է բերվում գլխավորապես երիկամային ֆիլտրացիայի ճանապարհով, իսկ տինզապարինը ունի ՑՄԿՀ-ներից ամենա մեծ միջին մոլեկուլյար կշիռը (ամենամոտն է ստանդարտ հեպարիններին) և դուրս է բերվում նաև արտաերիկամային մեխանիզմներով (ռետիկուլո-էնդոթելիալ համակարգ, լյարդային մետաբոլիզմ):

ՑՄԿՀ-ների ակտիվության կոմուլյացիան երբևիցե չի ուսումնասիրվել հեմոռագիկ ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ: Մինչդեռ ՑՄԿՀ-ների կոմուլյացիան կարող է խորապես նպաստել գերբարձր հակամակարդիչ ակտիվության և հեմոռագիկ երևույթների զարգացմանը:

Այսպիսով տեսական և գործնական բժշկության համար մեծ կարևորություն ներկայացնող և անբավարար ուսումնասիրված խնդիր է համարվում տարբեր ՑՄԿՀ-ների ակտիվության կոմուլյացիայի հետազոտումը հեմոռագիկ երևույթների ռիսկի խումբ կազմող մեծահասակ հիվանդների մոտ միանվագ և բազմակի ներմուծման ժամանակ:

Նպատակը և խնդիրները. հետազոտության առաջնային նպատակն է՝ համեմատել երկու տարբեր ՑՄԿՅ-ների՝ Տինգապարհի և Էնոքսապարհի կոմուլյացիայի էֆեկտը մեծահասակների մոտ կանխարգելիչ դեղաչափերի 8 օրվա ընթացքում ներմուծման ժամանակ:

Այս նպատակի իրագործման համար առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները՝

1. համեմատել 1-ին և 8-րդ օրերի Amax-ի արժեքները Էնոքսապարին և տինգապարին ստացող հիվանդների խմբերում,
2. հետազոտել Էնոքսապարինի և տինգապարինի ֆարմակոկինետիկական այլ չափանիշները (ներարկումից 24 ժամ անց մնացորդային ակտիվությունը - Ares, ակտիվություն-ժամանակ կորին ենթակա մակերեսը - AUC, Amax-ի գրանցման ժամանակը - Tmax, ինքնամաքման արագությունը (քլիրենսը) - Cl, տարաբաշխման ծավալը - Vd, կիսարտաբերման ժամանակը - T<sub>1/2</sub> և էլիմինացիայի գործակիցը - k) մեծահասակների մոտ,
3. հետազոտել ՑՄԿՅ-ների գերբարձր հակամակարդիչ ակտիվությունը կամ կոմուլյացիային նպաստող գործոնների դերը,
4. հետազոտել նշված դեղերի անվտանգության պրոֆիլը հեմոռագիկ բարձր ռիսկ ունեցող պոպուլյացիայում՝ մեծահասակների մոտ
5. հետազոտել հակաթրոմբին III-ի ակտիվության հնարավոր փոփոխությունը ՑՄԿՅ-ներով կանխարգելիչ բուժման ընթացքում:

**Աշխատանքի նորույթը.** աշխատանքում կիրառվել է յուրահատուկ մեթոդ. ռանդոմիզացված բաց հետազոտություն կույր լաբորատոր անալիզով: ՑՄԿՅ-ների ֆարմակոկինետիկայի քննազննում այս հետազոտական պլանը նորույթ է:

Հետազոտության արդյունքները թույլ են տալիս առաջին անգամ տարբերակել երկու տարբեր ՑՄԿՅ-եր՝ Էնոքսապարինը և տինգապարինը, ըստ կոմուլյացիայի առկայության: Հայտնաբերվել է, որ Էնոքսապարինի 8 օր տևողությամբ կանխարգելիչ բուժման դեպքում տեղի է ունենում հակաթրոմբոտիկ ակտիվության կոմուլյացիա, իսկ տինգապարինի կիրառումը նմանատիպ հիվանդների մոտ չի ուղեկցվում կոմուլյացիայի երևույթով: Վերոհիշյալ տարբերությունը կարող է բացատրվել տինգապարինի ավելի մեծ մոլեկուլար կշռով և արտաբերկամային էլիմինացիայի ճանապարհների առկայությամբ:

Հատկանշական է, որ Էնոքսապարինի գերբարձր հակամակարդիչ ակտիվությունը զարգանում է հենց առաջին ներարկումից, և խնդիրը կայանում է ոչ թե միայն բուժման օրերի ընթացքում կոմուլյացիայի, այլ հետազոտվող հիվանդների մոտ կիրառվող սկզբնական դեղաչափի համեմատաբար բարձր լինելու մեջ: Ֆարմակոկինետիկական տվյալների մոդելավորման հիման վրա բացահայտվել է, որ Էնոքսապարինի դեղաչափի նվազեցումը թույլ կտա խուսափել գերբարձր հակամակարդիչ ակտիվության զարգացումից կանխարգելիչ բուժման ժամանակ:

**Գործնական նշանակությունը.** Էնոքսապարինի խմբում բացահայտված գերբարձր հակաթրոմբոտիկ ակտիվությունը և կոմուլյացիան թույլ են տալիս բացատրել այլ հետազոտությունների կողմից հայտնաբերված հեմոռագիկ երևույթների զարգացումը:

Կլինիկական բժշկության համար նշանակություն ունի այն, որ մեծահասակ հիվանդների մոտ Էնոքսապարինի նույնիսկ կանխարգելիչ

դեղաչափերի ներմուծման ժամանակ հարկավոր է կատարել հակա-X ակտիվության վերահսկողություն: Մեկ այլ լուծում կարող է լինել Էնոքսապարինի դեղաչափի ադապտացիան ըստ հիվանդի մարմնի քաշի, ինչպես դա կատարվում է բոլոր ՑՄԿՅ-ների բուժական դեղաչափերի ներմուծման ժամանակ: Ըստ կոմուլյացիայի մաթեմատիկական մոդելավորման արդյունքների ավելի ցածր դեղաչափերը թույլ կտան սահմանափակել հակա-X ակտիվության տատանումները կանխարգելիչ դեղաչափերի համար ընդունելի սահմաններում՝ 0.5ՄՄ/մլ արժեքից ցածր: Սակայն դեղաչափի նվազեցման դեպքում, նոր դեղաչափերի կլինիկական արդյունավետությունը պետք է վերստուգվի հենց մեծահասակների պոպուլյացիայում՝ լայնածավալ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունների միջոցով:

Հետազոտության արդյունքները ունեն նաև գործնական նշանակություն չափազանց ցածր մոլեկուլար կշիռ ունեցող նոր հակաթրոմբոտիկ դեղերի՝ սինթետիկ պենտասախարիդների, կլինիկական կիրառման համար. պենտասախարիդները հեռացվում են բացառապես երիկամային ճանապարհով և նույն կարգի գերոզգավորման և կոմուլյացիայի խնդիր կարող է առաջանալ վերոհիշյալ բարձր հեմոռագիկ ռիսկի հիվանդների խմբում:

Որոշ հեղինակներ նշել են հակաթրոմբին III-ի հնարավոր անկումը հեպարինոթերապիայի հետևանքով, վերջինս գերազույն նշանակություն կարող է ունենալ, քանի որ հեպարինների ազդեցությունը միջնորդավորված է ՅԹ III-ով: Հետազոտության արդյունքներում որոշակի նշանակություն ունի նաև հակաթրոմբին III-ի մակարդակի փոփոխության բացակայությունը 8 օր կանխարգելիչ բուժման ժամանակ:

**Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը.** Աշխատանքի պաշտոնական նախնական փորձաքննությունը տեղի է ունեցել ԵրԴԲՀ-ի գիտա-կոորդինացիոն խորհրդի, «Հայ դեղաբաններ» գիտական ընկերության և կլինիկական դեղաբանության ամբիոնի ընդլայնված նիստում (հունիս 2004):

**Հրապարակումները.** Հետազոտության հիմնական դրույթներն արտացոլված են 4 տպագիր աշխատանքներում:

**Աշխատանքի կառուցվածքն ու ծավալը.** Աշխատանքը շարադրված է 105 էջի սահմաններում, ներառում է 20 նկար - 13 աղյուսակ: Ատենախոսությունը կազմված է ներածությունից, գրականության տեսությունից, հետազոտման մեթոդներից, արդյունքներից - նրանց քննարկումից, եզրակացություններից - գրականության ցանկից: Վերջինում թվարկված են 127 գիտական աշխատանքներ:

ՆՅՈՒԹԵՐԸ ԵՎ ՄԵԹՈՂՆԵՐԸ

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են տարբեր թերապեվտիկ հիվանդություններով (սրտային, թոքային անբավարարություն, չարորակ ուռուցքներ, ծանր դեհիդրատացիա, սիստեմային հիվանդություններ եւ այլն) մեծահասակ հիվանդներ, որոնք գտնվում են անկողնային ռեժիմի մեջ: Հետազոտության մեջ հիվանդների ընդգրկման հիմնական չափանիշներն են՝ 75-ից բարձր տարիքը, 65 կգ-ից ցածր մարմնի քաշը, 20-50 մլ/րոպ կրետիսինի երիկամային քլիրենսը (ըստ Կոկկրոֆթի քանաձևի) և թրոմբոկանխարգելիչ բուժման ցուցումը առնվազն 8 օրվա ընթացքում:

Առաջադրված խնդիրների իրագործման նպատակով հետազոտության մեջ օգտագործվել է հետևյալ մեթոդը.

Կատարվել է բաց տիպի ռանդոմիզացված պրոսպեկտիվ կլինիկական հետազոտություն: Հատուկ կենտրոնի կողմից տրամադրված, պատահական ընտրությամբ (կենտրոնական ռանդոմիզացիա) հիվանդները բաշխվել են երկու զուգահեռ խմբերի՝ Էնոքսապարինի և Տինգապարինի:

Աղյուսակ 1.

Ընդհանուր, Էնոքսապարինի և տինգապարինի խմբերի հիվանդների բնութագրերը (M±SD): Էնոքսապարինի և տինգապարինի խմբերը հավաստիորեն չեն տարբերվում միմյանցից ըստ ստորև ներկայացված չափանիշների (p>0,05):

| Չափանիշ   | Ընդհանուր<br>n = 41 | Էնոքսապարինի<br>n = 21 | Տինգապարինի<br>n = 20 |
|---|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Տարիք (տարի)  | 91,2 ± 4,3          | 92,4 ± 4,1             | 89,9 ± 4,2            |
| Կրեատինին (մմոլ/լ)  | 87,0 ± 29,6         | 94,9 ± 30,1            | 78,8 ± 27,5           |
| Կրեատինինի քլիրենս (մլ/րոպ)                               | 31,9 ± 11,1         | 28,8 ± 10,1            | 35,2 ± 11,4           |
| Քաշ (կգ)  | 51,4 ± 7,9          | 51,0 ± 8,6             | 51,9 ± 11,4           |
| Հեմոգլոբին (գ/դլ)   | 11,4 ± 1,8          | 11,5 ± 2,1             | 11,4 ± 1,4            |
| Տրոմբոցիտներ (10 <sup>9</sup> /լ)                         | 267,3 ± 99,7        | 258,0 ± 84,4           | 276,4 ± 115,2         |
| Հեմատոկրիտ (%)  | 34,9 ± 4,8          | 34,7 ± 4,3             | 35,0 ± 5,4            |
| Պրոթրոմբինային ժամանակ (PT) (%)                           | 92,4 ± 15,6         | 90,0 ± 16,5            | 95,0 ± 14,6           |
| Ակտիվացրած մասնակի թոմոբոպլաստինային ժամանակ (APTT ratio) | 1,0 ± 0,16          | 0,97 ± 0,1             | 1,0 ± 0,2             |
| Հակաթրոմբին III 1-ին օրը (%)                              | 102,9 ± 14,2        | 102,7 ± 12,6           | 103,0 ± 16,1          |
| Հակաթրոմբին III 8-րդ օրը (%)                              | 106,2 ± 18,2        | 102,5 ± 15,6           | 110,0 ± 20,3          |
| D-դիմերներ (նգ/մլ)  | 2097 ± 1714,3       | 2507,8 ± 1613,7        | 1666,3 ± 1751,1       |

Դեղը ներմուծվել է օրը մեկ անգամ, առավոտյան ժամը 8.00-ին ութ օրվա ընթացքում: Արյան նմուշները վերցվել են նշված դեղերի ներմուծման 1-ին և 8-րդ օրերին, ներարկումից 2, 4, 5, 6, 9, 12, 16 և 24 ժամ հետո:

Հակա-X ակտիվության չափման լաբորատոր մեթոդները. վերցված արյան նմուշները անմիջապես տեղափոխվել են արյունաբանական լաբորատորիա, որտեղ ենթարկվել են ցենտրիֆուգացիայի առաջին անգամ՝ 3000, իսկ երկրորդ անգամ՝ 7000 պտույտ/րոպ արագությամբ: Ցենտրիֆուգացիայից անջատված պլազման սառեցվել է -80° C ջերմաստիճանում մինչև վերջնական անալիզի ենթարկվելը: Պլազմայի հակա-Xa ակտիվությունը չափվել է քրոմոգենիկ մեթոդով, Stago ապարատի միջոցով, որտեղ օգտագործվել է օպտիկական խտության չափման մեթոդը (405 nm ալիքի երկարության օգտագործմամբ): Բոլոր նմուշների հակա-X ակտիվության չափումը կատարվել է մեկ սերիայի միջոցով հետազոտության ավարտից հետո, ինչը կարևոր է տարբեր սերիաների միջև հնարավոր տեխնիկական տարբերությունների ազդեցությունից խուսափելու համար:

Հիվանդների պատկանելիությունը այս կամ այն խմբին պահվել է խիստ զաղտնի արյունաբանական լաբորատորիայի անձնակազմից, այսինքն հակա-X ակտիվության լաբորատոր չափումը կատարվել է «կույր» մեթոդով:

Ֆարմակոկինետիկական չափանիշների հաշվարկը. Amax-ի և Ares-ի արժեքների հաշվարկը կատարվել է ուղղակի հակա-X ակտիվության տվյալների հիման վրա: Հակա-X ակտիվության AUC-ի հաշվարկը կատարվել է ներարկումից հետո 24 ժամ ժամանակահատվածում տրապեզոիդալ մեթոդով:

Ֆարմակոկինետիկական այլ չափանիշների հաշվարկը կատարվել է անհատական կորերի հիման վրա և հետո վերջնական անալիզի ժամանակ համեմատվել են Էնոքսապարինի և տինգապարինի խմբերի միջև արժեքները: Յուրաքանչյուր հիվանդի համար առաջին հերթին հաշվարկվել է T<sub>1/2</sub>-ի արժեքը լոգարիթմական կորերի հիման վրա, ինչից հետո հաշվարկվել է k-ի արժեքը՝  $k = 0,693 / T_{1/2}$  բանաձևի միջոցով: Հակա-X ակտիվության քլիրենսի արժեքների հաշվարկը կատարվել է  $Cl = D * F / AUC$  բանաձևի միջոցով, որտեղ D-ն ՑՄԿՀ-ի օրեկան դեղաչափն է, իսկ F-ը՝ կենսապիտանելիության գործակիցը, որը մոտ է 1-ին: ՑՄԿՀ-ների տարաբաշխման ծավալը որոշվել է k-ի և AUC-ի արժեքների օգտագործմամբ,  $Vd = D / AUC * k$  բանաձևի միջոցով:

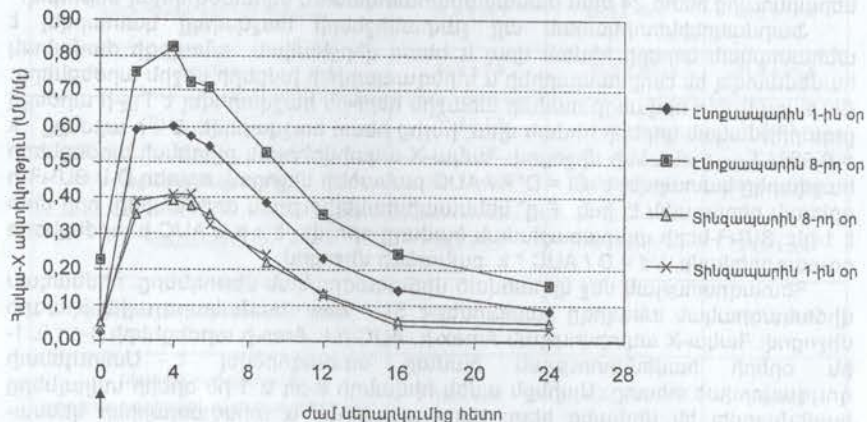
Հետազոտության մեջ կիրառված վիճակագրական մեթոդները, հիմնական վիճակագրական անալիզը կատարվել է Stat View համակարգչային ծրագրի միջոցով: Հակա-X ակտիվության Amax-ի, AUC-ի և Ares-ի արժեքների 8-րդ և 1-ին օրերի համեմատության համար օգտագործվել է Ստյուդենտի զույգավորված տեսող: Այսինքն ամեն հիվանդի 8-րդ և 1-ին օրերի տվյալները համեմատվել են միմյանց հետ: Էնոքսապարինի և տինգապարինի կենսաֆիզիոլոգիական չափանիշների համեմատությունը կատարվել է Ստյուդենտի տեսողի (ոչ զույգավորված տեսող) օգնությամբ: Արդյունքները հավաստի են համարվել երբ p < 0,05:

Հետազոտության եթիկական տեսակետները. բոլոր մասնակիցներին իրենց համար ըմբռնելի կերպով տրվել է ամբողջական ինֆորմացիա հետազոտության նպատակների, տևողության, վտանգների և անհարմարությունների մասին, որից հետո ստորագրվել է հետազոտության մասնակցության համաձայնագիրը: Այս հետազոտության պրոտոկոլը, իրեն կից բոլոր փաստաթղթերի հետ միասին, ստացել է համապատասխան եթիկական կոմիտեի թույլտվությունը:

1. Էնոքսապարինի և տինզապարինի հակա-X ակտիվության առաջին և ութերորդ օրերի արժեքների համեմատությունը

Էնոքսապարինի և տինզապարինի հակա-X ակտիվության միջին արժեքները ներկայացված են նկար 8-ում: Այս նկարում արքցիսների առանցքը ներկայացնում է ներարկումից հետո անցած ժամը, իսկ օրդիստների առանցքը՝ տվյալ խմբի հակա-X ակտիվության միջին արժեքները: Նկարում ներկայացված են չորս կորեր, որոնք իրենցից ներկայացնում են Էնոքսապարինի և տինզապարինի արժեքները բուժման առաջին և ութերորդ օրերին համապատասխանաբար: Օրինակ՝ Էնոքսապարինի առաջին օրվա կորի 4-ին համապատասխանող հակա-X ակտիվության արժեքը Էնոքսապարինի խմբի հիվանդների մոտ բուժման առաջին օրը ներարկումից 4 ժամ անց գրանցված արժեքների միջինն է:

Էնոքսապարինի խմբում 8-րդ օրը, 4 ժամ հետո գրանցված մաքսիմալ ակտիվությունը ( $0,82 \pm 0,25$ ) հավաստիորեն գերազանցում է 1-ին օրվա միջին մաքսիմալ արժեքին ( $0,6 \pm 0,17$ ),  $p < 0,001$ : Նույն խմբում, 24 ժամ անց չափված մնացորդային հակա-X ակտիվությունը 8-րդ օրը ( $0,15 \pm 0,06$ ) ավելի մեծ արժեք ունի քան 1-ին օրը ( $0,08 \pm 0,04$ ),  $p < 0,0001$ :



Նկար 1. Էնոքսապարինի և տինզապարինի հակա-X ակտիվության միջին արժեքները 1-ին և 8-րդ օրերին ներարկումից (†) 2, 4, 5, 6, 9, 12, 16, 24 ժամ հետո:

Տինզապարինի խմբում 1-ին և 8-րդ օրերի հակա-X ակտիվության միջին արժեքները մնում են նույն մակարդակի վրա: Այսպես, 1-ին և 8-րդ օրը 4 ժամ հետո գրանցված միջին արժեքները (1-ին օրը՝  $0,39 \pm 0,13$  և 8-րդ օրը՝  $0,41 \pm 0,08$ ) գրեթե չեն տարբերվում միմյանցից,  $p=0,45$ , NS-անհավաստի: Նմանապես՝ 1-ին և 8-րդ օրը 24 ժամ հետո գրանցված մնացորդային

արժեքները (1-ին օրը՝  $0,05 \pm 0,03$  և 8-րդ օրը՝  $0,03 \pm 0,02$ ) վիճակագրորեն չեն տարբերվում,  $p=0,14$ , NS:

Չնայած նրան, որ ներարկվել են Էնոքսապարինի կանխարգելիչ դեղաչափեր, Էնոքսապարին ստացող խմբի հիվանդների 85 %-ի մոտ հակա-X ակտիվության միջին արժեքները հենց առաջին օրվանից գերազանցում են 0.5 ՄՄ/մլ սահմանը և գտնվում են արդեն Էնոքսապարինի ավելի բարձր, բուժական դեղաչափերին բնորոշ տիրույթում՝ 0.5-1 ՄՄ/մլ: Դեռ ավելին, 8-րդ օրը միջին ակտիվությունը ավելի է բարձրանում, հասնելով  $0,82 \pm 0,25$  ՄՄ/մլ արժեքին:

Տինզապարինի խմբում միջին ակտիվությունը կանոնավոր կերպով մնում է 0.5-ից ցածր:

Մենք նաև համեմատել ենք երկու խմբերի հիվանդների 1-ին և 8-րդ օրերի անհատական տվյալների միջին Amax-ի, AUC-ի, Ares-ի, Tmax-ի արժեքները (Աղյուսակ 2): Պետք է նշել, որ այս հաշվարկի մեջ որպես Amax վերցվել է ամեն հիվանդի տվյալ օրվա ընթացքում գրանցված մաքսիմալ ակտիվության արժեքը (անկախ նրանից, թե Amax-ը քանի ժամ հետո է գրանցվել), այլ ոչ թե ստույգ ժամերին գրանցված միջինները: Այս հաշվարկի մեթոդը թույլ է տալիս ավելի ճշգրիտ պատկերացում կազմել Amax-ի միջին արժեքի մասին:

Աղյուսակ 2.

Էնոքսապարինի և տինզապարինի խմբերում 1-ին և 8-րդ օրերին Amax-ի, AUC-ի, Ares-ի և Tmax-ի միջին արժեքները:

| Չափանիշ         | Էնոքսապարին          |                      | Տինզապարին        |                   |
|-----------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
|                 | 1-ին Օր              | 8-րդ Օր              | 1-ին Օր           | 8-րդ Օր           |
| Amax (ՄՄ/մլ)    | $0,63 \pm 0,16^{**}$ | $0,85 \pm 0,24^{**}$ | $0,41 \pm 0,14^*$ | $0,44 \pm 0,07^*$ |
| AUC (ժամ*ՄՄ/մլ) | $6,94 \pm 2,17^{**}$ | $10,3 \pm 3,18^{**}$ | $4,08 \pm 1,78^*$ | $4,07 \pm 1,05^*$ |
| Ares (ՄՄ/մլ)    | $0,08 \pm 0,04^{**}$ | $0,15 \pm 0,04^{**}$ | $0,05 \pm 0,04^*$ | $0,03 \pm 0,02^*$ |
| Tmax (ժամ)      | $3,8 \pm 1,07^*$     | $4,0 \pm 1,15^*$     | $3,7 \pm 1,01^*$  | $4,0 \pm 1,22^*$  |

Նշումներ՝ \* -  $p > 0,05$  (NS), \*\* -  $p \leq 0,0001$ , յուրաքանչյուր խմբում 1-ին և 8-րդ օրերի արժեքների համեմատությունը

Այսպիսով, Էնոքսապարինի խմբում 8-րդ օրվա միջին Amax-ը ( $0,85 \pm 0,24$ ) հավաստիորեն գերազանցում է 1-ին օրվա Amax-ի արժեքին ( $0,63 \pm 0,16$ ),  $p < 0,0001$ , 8-րդ օրվա AUC-ը ( $10,3 \pm 3,2$ ) հավաստիորեն ավելի մեծ է քան 1-ին

օրվա AUC-ը ( $6,9 \pm 2,2$ ),  $p < 0,0001$  և նմանապես 8-րդ օրվա Ares-ի արժեքը ( $0,15 \pm 0,04$ ) գերազանցում է 1-ին օրվա արժեքին ( $0,08 \pm 0,04$ ),  $p = 0,0001$ ։

Իսկ տինդապարինի խմբում 8-րդ օրվա միջին Amax-ը ( $0,44 \pm 0,07$ ), AUC-ը ( $4,07 \pm 1,05$ ) և Ares-ը ( $0,03 \pm 0,02$ ) հավաստիորեն չեն տարբերվում 1-ին օրվա համապատասխան Amax-ի ( $0,41 \pm 0,14$ ), AUC-ի ( $4,08 \pm 1,78$ ) և Ares-ի ( $0,05 \pm 0,04$ ) արժեքներից,  $p > 0,05$ ։

## 2. Էնոքսապարինի և տինդապարինի ֆարմակոկինետիկական այլ չափանիշների հետազոտությունը

Կոմուլյացիայի պրոցեսը բնութագրող չափանիշների հետ միասին նաև հաշվարկվել են Էնոքսապարինի և տինդապարինի ստանդարտ ֆարմակոկինետիկական չափանիշները՝ էլիմինացիայի գործակիցը ( $k$ ), կիսարտաբերման ժամկետը ( $T_{1/2}$ ), հակա-X ակտիվության քլիրենսը ( $Cl$  հակա-X) և տարաբաշխման ծավալը ( $Vd$ )։

Երկու խմբերում էլ առաջին և ութերորդ օրերի  $T_{1/2}$ -ի և  $k$ -ի արժեքների համեմատությունը չի հայտնաբերել որևէ էական տարբերություն։ Վերջինս վկայում է նրա մասին, որ երկու խմբերում էլ էլիմինացիայի գործակիցը մնացել է անփոփոխ։ Տինդապարինը տարբերվում է Էնոքսապարինից հավաստիորեն ավելի մեծ հակա-X ակտիվության քլիրենսով ( $p < 0,01$ )։ Վերջինս վկայում է տինդապարինի ավելի արտահայտված էլիմինացիայի մասին։ Էնոքսապարինի  $Vd$ -ի նվազումը բացատրվում է AUC-ի աճով, միևնույն դեղաչափի դեպքում։

Աղյուսակ 3.

Էնոքսապարինի և տինդապարինի ֆարմակոկինետիկական չափանիշները:

| Չափանիշ              | Էնոքսապարին<br>(4000 ՄՄ/ օրը) |                      | Տինդապարին<br>(4500 ՄՄ/ օրը) |                       |
|----------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|
|                      | Օր 1                          | Օր 8                 | Օր 1                         | Օր 8                  |
|                      | $T_{1/2}$ (ժամ)               | $11,5 \pm 1,39^*$    | $11,07 \pm 1,28^*$           | $5,61 \pm 0,90^*$     |
| $k$ , (%)            | $0,06 \pm 0,01^*$             | $0,06 \pm 0,01^*$    | $0,13 \pm 0,02^*$            | $0,13 \pm 0,03^*$     |
| $Cl$ հակա-X, (վ/րոպ) | $10,6 \pm 3,4^{**}$           | $7,2 \pm 2,64^{**}$  | $21,54 \pm 8,69$             | $19,59 \pm 4,93^{**}$ |
| $Vd$ , (լ)           | $10,2 \pm 2,4 \#$             | $6,97 \pm 2,33^{**}$ | $10,55 \pm 4,91 \#$          | $9,64 \pm 3,29^{**}$  |

Նշումներ՝ \* -  $p > 0,05$  (NS), յուրաքանչյուր խմբում 1-ին և 8-րդ օրերի արժեքների համեմատությունը

\*\* -  $p < 0,01$ , # -  $p > 0,05$ , Էնոքսապարինը տինդապարինի համեմատ

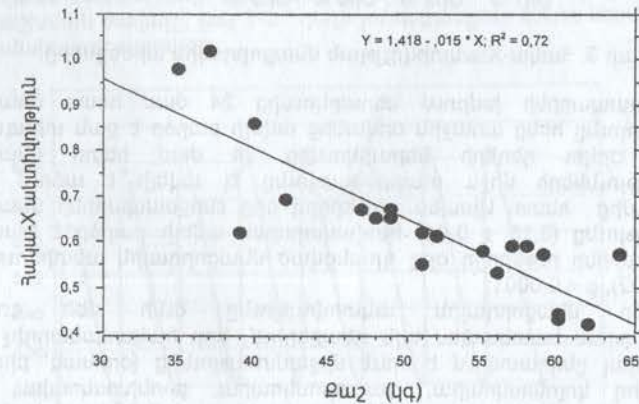
## 3. Էնոքսապարինի գերբարձր հակա-X ակտիվությանը նպաստող գործոնների դերը

Ըստ մեր տվյալների Amax-ը կոռելացված չէ հիվանդների կրեատինինի երիկամային քլիրենսի հետ ոչ Էնոքսապարինի, ոչ էլ տինդապարինի խմբում։

Երկու խմբերում էլ Ares-ի և AUC-ի արժեքները կոռելացված չեն մարմնի քաշի, երիկամային քլիրենսի կամ որևէ այլ չափանիշի հետ։

Սակայն Էնոքսապարինի խմբում հակա-X ակտիվության Amax-ի և հիվանդների մարմնի քաշի միջև գոյություն ունի հակադարձ կոռելյացիա. որքան մարմնի քաշը ցածր է, այնքան հակա-X ակտիվությունը ավելի մեծ արժեք ունի։ Ընդ որում այդ կոռելյացիայի գործակիցը՝  $R^2 = 0,72$ , ինչը նշանակում է, որ Amax-ի արժեքը 72 %-ով պայմանավորված է մարմնի քաշի արժեքով (Նկար 2)։

Տինդապարինի խմբում Amax-ի և մարմնի քաշի միջև նկատվել է աննշան կապվածություն՝  $R^2 = 0,28$ ։



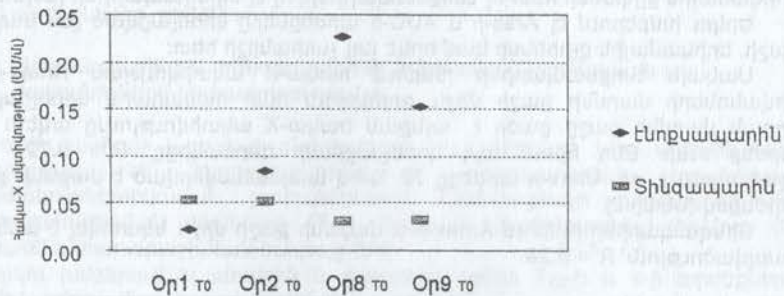
Նկար 2. Էնոքսապարինի ակտիվության և հիվանդների քաշի միջև հետադարձ կոռելյացիան:

Այս տվյալների հիման վրա կարելի է ասել, որ Էնոքսապարինի խմբում գերբարձր հակաթրոմբոտիկ ակտիվության են ենթարկվում հատկապես ցածր քաշով հիվանդները։ Էնոքսապարինի դեղաչափավորումը կանխարգելիչ բուժման ժամանակ կարող էր կատարվել ըստ մարմնի քաշի, ինչպես դա կատարվում է բուժական դեղաչափերի կիրառման ժամանակ։

## 4. Էնոքսապարինի և տինդապարինի հակա-X ակտիվության մնացորդային արժեքների ուսումնասիրությունը

Ինչպես երևում է Նկար 3-ում և աղյուսակ 4-ում, Էնոքսապարինի խմբում  $T_0$  ժամանակում (դեղի ներարկմանը անմիջապես նախորդող պահը) գրանցված հակա-X ակտիվության արժեքը աստիճանաբար աճում է 8 օրերի ընթացքում, մինչդեռ տինդապարինի դեպքում այն մնում է կայուն մակարդակի վրա։

Էնոքսապարինի  $T_0$ -ի ակտիվության աճը կարող է բացատրել Amax-ի աստիճանական աճը. Էնոքսապարինի օրեկան ներմուծված քանակությունը ամբողջովին չի հասցնում էլիմինացիայի ենթարկվել մինչև հաջորդ օրվա ներմուծման պահը՝ հաջորդ օրվա  $T_0$ -ն:



Նկար 3. Հակա-X ակտիվության մնացորդային արժեքները:

Էնոքսապարինի խմբում ներարկումից 24 ժամ հետո մնացորդային ակտիվությունը հենց առաջին օրվանից ավելի բարձր է քան տինգապարինի խմբում: Երկու դեղերի ներարկումից 24 ժամ հետո մնացորդային ակտիվությունների միջև տարբերությունը էլ ավելի է աճում ութերորդ ներարկումից հետո: Այսպես, ութերորդ օրը Էնոքսապարինի մնացորդային ակտիվությունը ( $0,15 \pm 0,04$ ) հավաստիորեն ավելի բարձր է համեմատած տինգապարինի ութերորդ օրը գրանցված մնացորդային ակտիվության հետ ( $0,03 \pm 0,02$ ),  $p < 0,0001$ :

Բարձր մնացորդային ակտիվությունը ունի մեծ գործնական նշանակություն հատկապես այն դեպքերում, երբ հակամակարդիչ բուժումը դիտավորյալ ընդհատվում է որևէ միջամտությունից (օրինակ՝ բիոպսիայով ուղղեկցվող կոլոնոսկոպիա, գաստրոսկոպիա, բրոնխոսկոպիա, թոքային պունկցիա և այլն) 24 ժամ առաջ: Համարվում է, որ ՑՄԿՅ-ների ակտիվությունը 24 ժամվա ընթացքում նվազում է մինչև կլինիկական տեսակետից ոչ նշանակալի արժեքները՝  $0,05$  ՄՄ/մլ մակարդակը, որը գործնականում չունի կարևոր նշանակություն: Սակայն մեր հետազոտության արդյունքների համաձայն Էնոքսապարինի մնացորդային ակտիվությունը մնում է զգալիորեն ավելի բարձր թվերի վրա, և 24 ժամ ընդմիջումը բավական չէ, որպեսզի Էնոքսապարինի ամբողջ քանակությունը դուրս բերվի օրգանիզմից:

Դեղի կոնցենտրացիան նվազում է ըստ  $C(t) = C_0 \cdot \exp(-k \cdot t)$  բանաձևի, որտեղ  $k$ -ն էլիմինացիայի գործակիցն է, իսկ  $t$ -ն  $C_0$ -ի պահից անցած ժամանակը: Մնացորդային ակտիվությունը համարելով որպես  $C_0$ , և այս բանաձևի մեջ օգտագործելով Էնոքսապարինի ութերորդ օրվա  $C_0$ -ի արժեքը ( $0,06$ ), կստանանք, որ Էնոքսապարինի խմբում ութերորդ ներարկումից 24 ժամ հետո (իներորդ օրը) պահանջվում է ևս 19-20 ժամ որպեսզի մնացորդային հակա-X ակտիվությունը նվազի մինչև  $0,05$  ՄՄ/մլ մակարդակը: Այսպիսով, հետազոտված մեծահասակների մոտ Էնոքսապարինի, ութ անգամ ներարկումից հետո, իներորդ օրվա ընթացքում, նրա մնացորդային հակամակարդիչ ակտիվությունը կարող է շարունակվել: Հաշվի առնելով

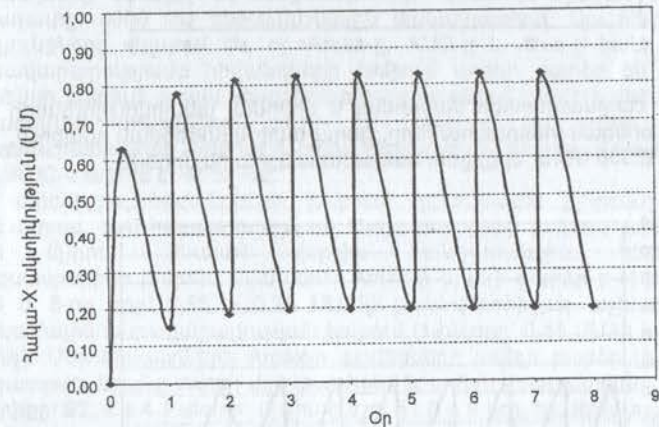
մնացորդային բարձր ակտիվությունը մեծահասակների մոտ, Էնոքսապարինով թրոմբոզի կանխարգելիչ բուժումը դադարեցնելուց հետո, նպատակահարմար է կատարել հակա-X ակտիվության վերահսկողություն հեմոռագիկ ռիսկ պարունակող որևիցե միջամտությունից առաջ:

### 5. Հակա-X ակտիվության կումուլյացիայի մաթեմատիկական մոդելավորման արդյունքները

Հաշվի առնելով բուժման օրերի ընթացքում հակա-X ակտիվության աճը, կարելի է հաշվարկել ՑՄԿՅ-ների քանակության զարգացման պրոֆիլը: Գոյություն ունի ընդունված մաթեմատիկական մոդել, ըստ որի դեղի կոնցենտրացիան (ակտիվությունը) բազմակի ներմուծման ժամանակ փոփոխվում է ըստ հետևյալ բանաձևի՝

$$Amax^n = D/Vd \cdot (1 - \exp^{-n \cdot kT}) / (1 - \exp^{-kT}),$$

որտեղ Amax-ը իրենից ներկայացնում է յուրաքանչյուր ներմուծումից հետո օրգանիզմում գտնվող դեղի մաքսիմալ քանակությունը, D-ն՝ դեղաչափը, Vd-ն՝ տարաբաշխման ծավալը, իսկ T-ն՝ դեղի յուրաքանչյուր երկու ներմուծումների միջև ժամանակահատվածը:



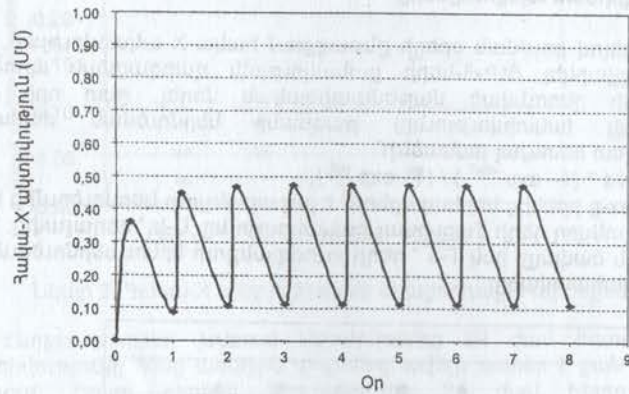
Նկար 4. Ութ օրվա ընթացքում  $4000$  ՄՄ/մլ օրը Էնոքսապարինի ներմուծման ժամանակ մաքսիմալ և մինիմալ ակտիվությունների օրեկան տատանումները ըստ հավասարակշռային մոդելի:

Օրգանիզմում գտնվող մինիմալ քանակությունը կարող է հաշվարկվել ըստ հայտնի էքսպոնենտալ էլիմինացիայի մոդելի բանաձևի, որն է՝

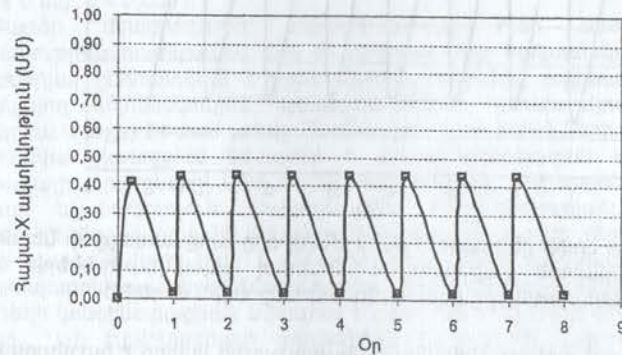
$$Amin = Amax \cdot \exp^{-kT}$$

Այս երկու բանաձևերի միջոցով կարելի է հաշվարկել յուրաքանչյուր ներմուծումից օրգանիզմում գտնվող մաքսիմալ և մինիմալ դեղի ակտիվությունը: Ամփոփելով տարբեր օրերի տվյալները կստանանք դեղի ընդհանուր քանակի դինամիկական բուժման օրերի ընթացքում (նկար 4):

Ինչպես երևում է նկար 4-ում Էնոքսապարինի խմբում տեղի է ունենում հակամակարդիչ ակտիվության աստիճանական աճ, և նրա մակարդակը կայունանում է ավելի բարձր արժեքի վրա, ինչը հենց կուումուլյացիայի հետևանք է: Պետք է նշել, որ Էնոքսապարինի ակտիվության աճը տեղի է ունենում մնացորդային էլիմինացիայի չենթարկված քանակությանը, հաջորդ օրվա նոր դեղաչափի գումարման շնորհիվ:



Նկար 5. Էնոքսապարինի մաքսիմալ և մինիմալ ակտիվությունների օրեկան տատանումները, դեղաչափի նվազեցման դեպքում, (2500 ՄՄ/մլ օրը) ըստ հավասարակշռային մոդելի:



Նկար 6. Տինգապարինի ակտիվության հավասարակշռային մակարդակը՝ ըստ մոդելի:

Հավասարակշռային կոնցենտրացիայի կայացման ժամանակը կախված է k-ի արժեքից, իսկ Amax-Amin տատանումների մեծությունը կախված է դեղաչափի մեծությունից: Այսպիսով, կարելի է ենթադրել, որ պակասեցնելով

դեղաչափը, հնարավոր է սահմանափակել հավասարակշռային Amax-Amin տատանումները թերապեվտիկ կոնցենտրացիաների ինտերվալում: Էնոքսապարինի կանխարգելիչ դեղաչափերի համար ընդունված մաքսիմալ ակտիվությունը 0,5 ՄՄ/մլ արժեքն է, իսկ 0,5-ից մինչև 1,0 ՄՄ/մլ տիրույթը համապատասխանում է ավելի բարձր բուժական դեղաչափերին: Վերոհիշյալ հավասարակշռային մոդելի միջոցով սկզբնական ֆարմակոկինետիկական չափանիշներից ելնելով կարելի է հաշվարկել, որ Էնոքսապարինի դեղաչափի պակասեցման դեպքում (2500 ՄՄ/օրը) հավասարակշռային ակտիվությունների տատանումները կգտնվեն կանխարգելիչ դեղաչափերի ինտերվալում, այսինքն 0,5 ՄՄ/մլ-ից ցածր:

Տինգապարինի ակտիվության մոդելավորումը հաստատում է ակումուլյացիայի բացակայությունը:

Մեկ այլ վերջերս կատարված հետազոտության մեջ նույնպես ուսումնասիրվել է Էնոքսապարինի կանխարգելիչ ներմուծման դեպքում հակա-X ակտիվության զարգացումը 4 օրվա ընթացքում [Sanderink GJ and al. 2002]: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են չորս տեսակի հիվանդներ՝ նորմալ երիկամային քլիրենսով (>80 մլ/րոպե), թեթև (50-80 մլ/րոպե), միջին (30-50 մլ/րոպե) և ծանր երիկամային անբավարարությամբ (<30 մլ/րոպե): Բոլոր հիվանդները ստացել են Էնոքսապարինի միևնույն օրեկան կանխարգելիչ դեղաչափը՝ 4000 ՄՄ ենթամաշկային ճանապարհով: Այս հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ Amax-ը, AUC-ը և Ares-ը ծանր երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների խմբում ավելի բարձր են քան նորմալ քլիրենսի խմբում, և այս տարբերությունը դառնում է ավելի մեծ 4 օրից հետո: Տպագրված տվյալները ցույց են տալիս, որ ծանր երիկամային անբավարարության խմբում 4 օրվա ընթացքում Amax-ը աճում է 25 % -ով, իսկ AUC-ն աճում է 47 % -ով:

Վերոհիշյալ հիվանդների խմբում երիկամային քլիրենսը կազմում է 19,2 մլ/րոպե, իսկ հետազոտության Էնոքսապարինի խմբում այն հավասար է 28,8 մլ/րոպե: Չնայած վերջին հանգամանքին, հետազոտության Էնոքսապարինի խմբում նկատված Amax-ը ավելի բարձր է (1-ին օրը՝  $0,63 \pm 0,16$  և 8-րդ օրը՝  $0,85 \pm 0,24$  ՄՄ/մլ) քան վերոհիշյալ աշխատանքի ծանր երիկամային անբավարարության խմբում (1-ին օրը՝  $0,46$  ՄՄ/մլ և 4-րդ օրը  $0,58$  ՄՄ/մլ): Մեր հիվանդների Amax-ի արժեքների ավելի բարձր լինելը կարող է բացատրվել նրանց ավելի մեծ տարիքով և ավելի փոքր մարմնի քաշով (միջին տարիքը՝  $92,4 \pm 4,1$  տարի, միջին քաշը՝  $51,0 \pm 9$  կգ), համեմատած Sanderink-ի կողմից հետազոտված հիվանդների տարիքի և մարմնի քաշի հետ (միջին տարիքը՝ 49,2 տարի, միջին քաշը՝ 71,6 կգ):

#### 6. Հետազոտության արդյունքները ըստ առանձին սոզոլոգիական ենթախմբերի

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդները իրենցից ներկայացնում են տարբեր թերապեվտիկ հիվանդություններով տառապող մի հետերոգեն խումբ: Բոլոր հիվանդները գտնվել են անկողնային ռեժիմի մեջ հետազոտության օրերի ընթացքում: Վերջիններս թրոմբոզի այլ ռիսկի գործոնների հետ զուգորդվելու դեպքում համարվում են ՑՄԿ3-ներով թրոմբոզի կանխարգելման ցուցում:

Աղյուսակ 4.

Հետազոտված հիվանդների բնութագիրը ըստ երակային թրոմբոզի կանխարգելման պատճառ հանդիսացող նոզոլոգիաների:

| Հիվանդություն              | Հիվանդների թիվը (%) |            |
|----------------------------|---------------------|------------|
|                            | Էնոքսապարին         | Տինգապարին |
| Սրտային անբավարարություն   | 7(32%)              | 10 (50%)   |
| Շնչառական անբավարարություն | 3 (14%)             | 3 (15%)    |
| Ծանր դեհիդրատացիա          | 4 (19%)             | 3 (15%)    |
| Սիստեմային հիվանդություն   | 2 (10%)             | -          |
| Չարորակ ուռուցքներ         | 2 (10%)             | 1 (5%)     |
| Նեֆրոտիկ սինդրոմ           | -                   | 1 (5%)     |
| Վերջույթների պարալիզ       | 2 (10%)             | 2 (10%)    |

Աղյուսակ 4-ում ներկայացված ենթախմբերի հակա-X ակտիվության ֆարմակոկինետիկական չափանիշների (Amx, Ares, AUC, k և այլն) համեմատությունը ցույց չի տալիս որևէ հավաստի տարբերություն տարբեր նոզոլոգիաների միջև: Առանձին ենթախմբերում հիվանդների փոքր քանակը անբավարար է վիճակագրորեն ճշգրիտ տարբերություն ստանալու համար:

7. Էնոքսապարինի և տինգապարինի կողմնակի երևույթների համեմատությունը

Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների կլինիկական գնահատումը կատարվել է ամեն օր, բացի դրանից նրանց հիվանդության ընթացքը հսկվել է հետազոտության ավարտից հետո մեկ ամսվա ընթացքում:

Հետազոտության ղեկավարող տրոմբոկանխարգելիչ թերապիայի ժամանակ ոչ Էնոքսապարինի, ոչ էլ տինգապարինի խմբում երակային թրոմբոզի դեպք չի գրանցվել:

Էնոքսապարինի խմբում գրանցվել է երեք հեմոռագիկ երևույթ՝ երկու ենթամաշկային խոշոր արյունազեղում և մեկ հիվանդի մոտ ծանր մասսիվ հեմոթորաքս, որը հանգեցրել է հիվանդի մահվան:

Տինգապարինի խմբում գրանցվել է երկու ենթամաշկային հեմատոմա և մեկ psoas մկանի արյունազեղում, որը հայտնաբերվել է էխոգրաֆիկ հետազոտության միջոցով:

Հետազոտության ավարտից հետո հիվանդների առողջական վիճակի գրանցումը հայտնաբերել է՝

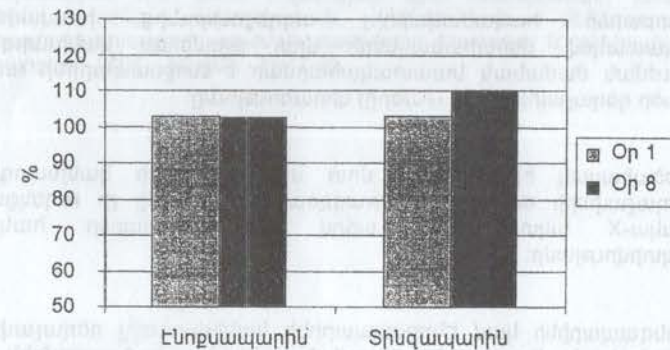
– Էնոքսապարինի խմբում մեկ ստամոքսաղիքային ծանր արյունազեղում և երկու հիվանդ մահացել են թոքային ինֆեկցիայի և ուղեղի իշեմիկ ինսուլտի պատճառով:

– տինգապարինի խմբում մեկ աղիքային ծանր արյունազեղում (ուռուցքային էթիոլոգիայի) և մեկ հիվանդ մահացել է ուղեղային մանրօջախային իշեմիկ ինսուլտների զարգացման պատճառով:

Էնոքսապարինի և տինգապարինի խմբերում կողմնակի երևույթների քանակի համեմատությունը ցույց չի տալիս որևէ հավաստի տարբերություն այս կամ այն խմբի օգտին: Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների քանակը բավարար չէ կողմնակի երևույթների համեմատության համար:

8. Հակաթրոմբին III-ի քանակության փոփոխությունը

Հետազոտության առաջին և ութերորդ օրերին չափվել է հակաթրոմբին III-ի ակտիվությունը, այն չափվում է ընդունված ստանդարտ ակտիվության համեմատ հաշվարկված տոկոսով (Նկար 7): Մեր տվյալների համաձայն, Էնոքսապարինի և տինգապարինի խմբերում նրա քանակությունը մնում է անփոփոխ առաջինից ութերորդ օրերի ընթացքում: Հակաթրոմբին III-ը հակա-X ակտիվության դրսևորման համար հանդիսանում է անհրաժեշտ գործոն: Հայտնի է, որ նրա բացակայության ժամանակ հակա-X ակտիվություն չի չափվում: Այսինքն, այն դեպքում երբ հակաթրոմբին III-ի քանակությունը ցածր է ՅՄԿՅ-ների ներարկման առաջին օրը, բայց աճում է ութերորդ օրը, հնարավոր է գրանցել հակա-X ակտիվության աճ, որը պայմանավորված է հակաթրոմբինի քանակի վերականգնմամբ, այլ ոչ թե հեպարինի կումուլյացիայով:



Նկար 7. Հակաթրոմբին III-ի դինամիկական տինգապարինի և Էնոքսապարինի խմբում:

Այսպիսով մեր արդյունքները ցույց են տալիս, որ հակաթրոմբին III-ի քանակությունը չի փոփոխվում ոչ Էնոքսապարինի, ոչ էլ տինգապարինի կանխարգելիչ ղեղաչափերով բուժման ժամանակ:

1. Էնոքսապարինի կանխարգելիչ դեղաչափերի, մեծահասակ հիվանդների մոտ ութ օրվա ընթացքում ներմուծման դեպքում, տեղի է ունենում հակա-X ակտիվության աստիճանական աճ:
2. Մեծահասակ հիվանդների մոտ Էնոքսապարինի կանխարգելիչ դեղաչափերի հետև առաջին ներմուծումից զարգանում է գերբարձր հակա-X ակտիվություն, որին հատկապես նպաստում է հիվանդների ցածր մարմնի քաշը:
3. Թրոմբոզի կանխարգելիչ բուժման ժամանակ ՑՄԿԴ-ների ակտիվության վերահսկողությունը (մոնիտորինգը) ընդհանրապես պարտադիր չի համարվում, սակայն ցածր մարմնի քաշով և ցածր երիկամային ֆունկցիայով մեծահասակ հիվանդների մոտ Էնոքսապարինի ակտիվության վերահսկողությունը անհրաժեշտ է:
4. Գերբարձր հակամակարդիչ ազդեցությունից խուսափելու նպատակով, մեծահասակների մոտ թրոմբոզի կանխարգելիչ բուժման ժամանակ նպատակահարմար է Էնոքսապարինի ավելի ցածր դեղաչափի (2500 ՄՄ/օրը) կիրառությունը:
5. Մեծահասակ հիվանդների մոտ տինզապարինի կանխարգելիչ դեղաչափերի ութ օրվա ընթացքում ներմուծումը չի ուղեկցվում հակա-X ակտիվության աճով կամ գերբարձր հակա-X ակտիվությամբ:
6. Տինզապարինի կամ Էնոքսապարինի կանխարգելիչ դեղաչափերի ներմուծումը 8 օրվա ընթացքում չի ուղեկցվում հակաթրոմբին III-ի քանակության փոփոխությամբ:

1. Aghasaryan M., Mazoyer E., Mahe I., dit Bai Sollier C., Simoneau G., Berge N., Soulat T., Bergmann J.-F., Drouet L. and Caulin C.. A comparative pharmacodynamic study of anti-Xa activity to evaluate the accumulation effect of Tinzaparin and Enoxaparin given at prophylactic dose over 8 days in elderly patients with impaired renal function. XIX International Congress of International Society of Thrombosis and Haemostasis. J Thrombosis and Haemostasis. - 2003.- suppl. 1. - P. 1871.
2. Աղասարյան Մ.Ն., Բորոյան Ռ.Ղ. Ցածր մոլեկուլյար կշռի հեպարինների դեղաբանական հատկությունները և մեծահասակների մոտ թրոմբոզի կանխարգելման անվտանգությունը: Դեղեր և Բժշկություն. - 2004. - N2. - էջ 51-53.
3. Աղասարյան Մ.Ն. Ցածր մոլեկուլյար կշռի հեպարինների կիրառման անվտանգությունը երիկամային անբավարարության ժամանակ: Առողջապահություն. - 2004. - N1 (262). - էջ 12-14.
4. Աղասարյան Մ.Ն. Ցածր մոլեկուլյար կշռի հեպարինների՝ Էնոքսապարինի և տինզապարինի ակտիվության կինետիկան մեծահասակների մոտ թրոմբոկանխարգելիչ բուժման ժամանակ: Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր. - 2004. - N2 (32). - էջ 17-19.

**Фармакокинетика гепаринов с низким молекулярным весом –  
эноксапарина и тинзапарина при профилактике венозного тромбоза у  
пожилых больных**

М.Н. Агасарян

Мы исследовали кинетику анти-фактор X активности двух низкомолекулярных гепаринов – эноксапарина и тинзапарина, введенных в профилактических дозах у пожилых больных с почечной недостаточностью. у 85 % пожилых больных с почечной недостаточностью при первом однократном введение профилактической дозы эноксапарина (4000 МЕ/день) наблюдается чрезмерно повышенная анти-фактор X активность. Существует статистическая корреляция между повышенной активностью эноксапарина и низкой массой тела, таким образом последняя может способствовать развитию геморагических осложнений. Однократное введение профилактической дозы тинзапарина (4500 МЕ/ день) не сопровождается чрезмерно повышенной анти-фактор X активностью. После восьми дней профилактического лечения эноксапарин, в отличие от тинзапарина, подвергается кумуляции. В группе эноксапарина особенно повышенные значения анти-X активности наблюдаются у пожилых больных, имеющих одновременно снижение почечной функции и низкий вес. При профилактике венозного тромбоза эноксапарином у этих больных целесообразно производить контрольное измерение анти-фактор X активности, и снижение дозы препарата.

**Low molecular weight heparins - enoxaparin and tinzaparin pharmacokinetics  
in prophylaxis of venous thrombosis in elderly patients**

M. N. Aghasaryan

We studied the kinetics of anti-X activity of two low molecular weight heparins - enoxaparin and tinzaparin, administered at preventive doses in elderly patients having age related renal insufficiency. At the first single administration of preventive doses of enoxaparin (4000 IU/day) an extreme anti-X activity is found in 85 % of elderly patients. A low body weight is strongly correlated with the elevated anti-X activity, and it may be a risk factor for bleeding during the treatment by enoxaparin. The first single administration of tinzaparin in preventive dose (4500 IU/day) wasn't associated with any hyperactivity. Enoxaparin accumulates after 8 days of preventive treatment, while tinzaparin doesn't show any accumulation effect. Elderly patients with renal insufficiency and low body weight have especially elevated anti-X activity of enoxaparin. In this group of patients a monitoring of anti-X activity and a dose correction may be needed even in preventive treatment.

Фармакокинетика гомарина в крови абдоминальных больных  
эндокринология и гинекология при сахарном диабете 2-го типа и  
ожирении больных

Мы исследовали кинетику гомарина в плазме крови у абдоминальных больных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением в профилактической дозе 4000 мг в сутки. Впервые описана фармакокинетика гомарина при сахарном диабете 2-го типа и ожирении. Мы исследовали кинетику гомарина в плазме крови у абдоминальных больных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением в профилактической дозе 4000 мг в сутки. Впервые описана фармакокинетика гомарина при сахарном диабете 2-го типа и ожирении. Мы исследовали кинетику гомарина в плазме крови у абдоминальных больных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением в профилактической дозе 4000 мг в сутки. Впервые описана фармакокинетика гомарина при сахарном диабете 2-го типа и ожирении.

Low molecular weight heparin - enoxaparin and nadroparin pharmacokinetics in prophylactic of venous thrombosis in obesity patients

W. N. Poghosyan

We studied the kinetics of low molecular weight heparin - enoxaparin and nadroparin, administered at prophylactic doses in obesity patients having high relative body mass index. At the first single administration of prophylactic doses of enoxaparin (4000 IU/kg) an extremely low t<sub>1/2</sub> activity is found in 25 % of obesity patients. A low body weight is strongly correlated with the elevated anti-X activity, and it may be a risk factor for bleeding during the treatment by enoxaparin. The first single administration of nadroparin in prophylactic doses (4000 IU/kg) wasn't associated with any hypocoagulability. Enoxaparin use requires after 5 days of preventive treatment, while nadroparin doesn't create any anticoagulation effect. Obesity patients with renal insufficiency and low body weight need a carefully selected anti-X activity of enoxaparin. In this group of patients a monitoring of anti-X activity and a dose correction may be needed even in preventive treatment.

ՀՀ Ազգային գրադարան



NL1762562

